

ISSN 2304-0238



Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»
Національний нирковий фонд України

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (38) 2013

Заснований 04.2004.
Виходить 4 рази на рік

Головний редактор – М.О. Колесник

Заступник головного редактора – Н.М. Степанова

Редакційна колегія –

W. Couser
R. Kredit
F. P. Schena
W. Schrier
М.К. Алшинбаєв
І.В. Багдасарова
К.Я. Гуревич
В.Є. Дріянська
І.О. Дудар
А.І. Дядик
І.І. Лапчинська
Ж.Д. Семидоцька
О.В. Синяченко
Н.А. Томіліна
Н.Г. Бичкова
Г.М. Драннік
О.В. Карпов
Н.І. Козлюк
Ф.І. Костєв
В.М. Лісовий
В.Г. Майданнік
Г.Г. Нікуліна
А.М. Романенко
А.В. Руденко
Н.О. Сайдакова
І.І. Топчій
Б.С. Шейман

Редакційна рада –

Засновники – Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»,
Національний нирковий фонд України

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 8629 від 13.04.2004 р.

Атестовано Вищою атестаційною комісією України, постанова Президії ВАК
№1-05/5 від 01.07.10.

Журнал реферується та індексується у міжнародних наукометричних базах даних:

- Реферативна база даних Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського;
- Російський індекс наукового цитування (РІНЦ) на базі наукової електронної бібліотеки (eLIBRARY.RU);
- Index Copernicus;
- Directory of Research Journal Indexing (DRJI);
- Google Scholar.

Видається за наукової підтримки Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 5 від 24.05.2013 р.)

Наклад 500 прим.

Адреса редакції: вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050; тел. 455 93 86;
тел/факс: 455 93 87; e-mail: ukrjnd@yandex.ua

Здано в набір _____ **Підписано до друку** _____

Формат паперу 64*90/8. Гарнітура Ньютон С. ум. друк. арк.. 8

Замовлення № _____

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи № 2148 (серія ДК) від 07.04.2005 р.

03060, вул. Туполева 8, Київ

тел.: (0 44) 502 39 78, факс: (0 44) 427 03 75

e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Матеріали друкуються мовою оригіналу

(українською, російською або англійською).

За достовірність і орфографію рекламної інформації відповідальність несе
рекламодавець.

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

State institution “Institute of nephrology NAMS of Ukraine”
National kidney foundation of Ukraine

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 2 (38) 2013

founded in 04.2004
published 4 times a year

Editor-in-chief – M. Kolesnyk

Deputy Editor – N. Stepanova

Editorial Board –

W. Couser
.. Kredit
.P. Schena
√. Schrier
M. Alshynbayev
I. Bagdasarova
K. Gurevich
V. Driyanska
I. Dudar
A. Djadyk
I. Lapchinskaja
Zh. Semidockaja
O. Sinjachenko
N.Tomilina

Editorial Council –

N. Bychkova
G. Drannyk
O. Karpov
N. Kozlyuk
F. Kostev
V. Lisovyi
V. Maydannik
G. Nikulina
A. Romanenko
A. Rudenko
N. Saydakova
I. Topchiy
B. Sheyman

Founders – State Institution “Institute of nephrology NAMSU”,
National Kidney foundation of Ukraine
Certificate of registration: KB 8629 from 13/04/2004

Certified by Higher Certification Commission of Ukraine, resolution of the
Presidium HCC №1-05/5 from 01.07.10.

Abstracting systems and journal databases:

- Bibliographic Database of the National Library of Ukraine Vernadsky;
- Russian Science Citation Index (RINTS) Based on Scientific Electronic Library (eLIBRARY.RU);
- Index Copernicus;
- Directory of Research Journal Indexing (DRJI);
- Google Scholar.

Published by scientific support of State Institution “Institute of nephrology NAMSU”

Recommended for publication by Academic Council SI “Institute of nephrology NAMS of Ukraine” (protocol № 5 from 24.05.2013).

Edition 500 copies

Adress: Degtiarivska str.17V, Kyiv, 04050; e-mail: ukrjnd@yandex.ua
tel. 455 93 86; tel/fax: 455 93 87.

Put in a set _____ Signed to print _____

Paper size 64x90 1/8. Headset Niuton S. conventionally printed sheets 8. Order №

Edition 500 copies.

Print Ltd “Poligraf plus”

Certificate of registration in the state register of subjects of publishing №169 (series DK) from 07/04/2005

003062, Tupoleva str., 8, Kyiv, tel: (044) 502-39-78, fax (044) 427-03-75

e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Materials are published in original language
(Ukrainian, Russian or English).

For the accuracy and spelling of the advertising information the responsibility is on
the advertiser.

Editorial office not always agrees with the authors.

Reprint of the publications is possible to carry out only for the agreement of editorial
office

© Каладзе Н.Н., Слободян Е.И., 2013

УДК 612.017:616.61-002.32-053.2/.6

Н.Н. КАЛАДЗЕ, Е.И. СЛОБОДЯН

**РОЛЬ HUMAN DISCOIDIN DOMAIN RECEPTORS 1 В
ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ**

N.N. KALADZE, E.I. SLOBODYAN

***ROLE OF HUMAN DISCOIDIN DOMAIN RECEPTOR 1 IN THE
PROGRESSION OF CHRONIC PYELONEPHRITIS IN CHILDREN***

ГУ «Крымский медицинский университет имени С.И. Георгиевского»
SI "Crimea State Medical University behalf of S.I. Georgievsky"

Ключевые слова: *хронический пиелонефрит, воспаление, пролиферация, фиброз, ремиссия, дети.*

Key words: *chronic pyelonephritis, inflammation, proliferation, fibrosis, remission, children.*

Резюме: *Цель: оценить роль рецепторов коллагена Human Discoidin Domain Receptors (DDR1) в качестве медиаторов воспаления, пролиферации и фиброза у детей, больных хроническим пиелонефритом (ХП), выявить их взаимосвязь с клинической формой заболевания и особенностями его течения.*

Материалы и методы. У 60 детей, больных ХП в состоянии клинко-лабораторной ремиссии, в возрасте от 6 до 16 лет, определены уровни DDR1, трансформирующего фактора роста (TGF- β 1), инсулинподобного фактора роста (IGF-1) в сыворотке крови, β_2 – микроглобулина (β_2 -МГ) - в сыворотке крови и моче.

Результаты. Клинико-лабораторная ремиссия ХП сопровождалась достоверным повышением уровня DDR1 сыворотки крови у длительно болеющих пациентов, имеющих частые обострения, 2-3 степень активности последнего обострения, отягощенную наследственность. Выявлена сильная обратная корреляционная связь между уровнями DDR1 и IGF-1 и прямая с TGF- β 1 и β_2 -МГ крови и мочи. У пациентов с обструктивным ХП уровень

DDR1 достоверно выше, чем у пациентов с необструктивной клинической формой.

Выводы: Повышение уровня DDR1 сыворотки крови свидетельствует о прогрессировании повреждения почек с активным фиброгенезом и воспалением у определенных категорий пациентов с ХП в состоянии клинико-лабораторной ремиссии.

Summary: The purpose: to evaluate the role of collagen receptors Human Discoidin Domain Receptors (DDR1) as mediators of inflammation, proliferation and fibrosis in children with chronic pyelonephritis (CP), to reveal their relationship to the clinical form of the disease and the characteristics of its flow.

Materials and methods: The levels of DDR1, transforming growth factor (TGF- β 1), insulin-like growth factor (IGF-1) in the serum, β 2 - microglobulin (β 2-MG) in the serum and urine were identified during the study of 40 children, ages 6 to 16 with CP in a state of clinical and laboratory remission.

Results: Clinical and laboratory remission HP was associated with significant increased levels of DDR1 sera from long ill patients with frequent exacerbations, as well as 2-3 degree of activity last exacerbation, with family history. Found a strong inverse correlation between the levels of DDR1 and IGF-1, and the line with TGF- β 1 and β 2-MG of blood and urine. In patients with obstructive HP DDR1 level was significantly higher than in patients with non-obstructive clinical form.

Conclusions: Increased serum DDR1 shows the progression of kidney damage with active fibrogenesis and inflammation in certain categories of patients with CP in a state of clinical and laboratory remission.

ВСТУПЛЕНИЕ. При хроническом пиелонефрите (ХП), характеризующимся медленным снижением функции пораженного органа, зачастую момент развития осложнений, связанных с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН), наступает незаметно, длительно завуалированный мнимым благополучием. Даже после адекватно проведенной санации и восстановления уродинамики в рамках терапии ХП зачастую сохраняются условия для продолжающегося повреждения клеток

тубулоинтерстиция и медленного снижения функции почки. Поэтому проблемы, с которыми вынуждены сталкиваться нефрологи, уже у взрослых, находящихся на пике социальной, профессиональной и репродуктивной активности людей, зачастую имеют свои истоки еще в детском возрасте. Thomas Winn акцентирует внимание на недооцененный факт: примерно 45% от всех случаев смерти в западном мире можно отнести к той или иной форме фиброза ткани или органа. В эту категорию входят практически все хронические нефропатии, независимо от их этиологии, завершающиеся гломерулосклерозом и / или тубулоинтерстициальным фиброзом, связанные с накоплением экстрацеллюлярного матрикса и недостаточной его деградацией [14, 15, 22]. Поскольку почка не обладает способностью к регенерации, а традиционно принятое в нефрологической практике обследование не позволяет выявить дебют структурных и функциональных нарушений тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ), изучение механизмов ее повреждения при ХП, диагностики и методов их эффективного предотвращения является актуальной и крайне важной задачей [1, 2, 16].

Факторы, приводящие к повреждению почечной паренхимы при ХП можно разделить на инфекционные и механические. К первым относят инфекцию мочевой системы (ИМС). Ко вторым - нарушения уродинамики. Экспериментально было доказано: без предварительного нарушения уродинамики пиелонефритический процесс практически не развивается, причем эти нарушения могут быть как механического, так и динамического характера [9]. Подтверждением этому является явное преобладание в структуре ХП обструктивных клинических форм. В ответ на механическое и инфекционное поражение клетки вырабатывают комплекс вазоактивных, про- и противовоспалительных, просклеротических и проапоптозных медиаторов. Регуляция межклеточных взаимодействий, контроль над правильностью и адекватностью биохимических реакций, происходящих при этом, осуществляется генами, кодирующими синтез множества указанных биологически активных соединений и их рецепторов [2, 4, 14, 16, 20].

На всем протяжении эволюции от беспозвоночных до человека DDR-гены, кодирующие discoidin domain receptors (DDR), ответственны за клеточную адгезию, пролиферацию и ремоделирование внеклеточного матрикса. DDR1 и DDR2 – два представителя DDR семейства, взаимодействующих с экстрацеллюлярным матриксом и действующих как рецепторы коллагена (Shelling et al., 1995; Vogel et al., 1997). В начале развития, DDR1 находятся преимущественно в клетках нейроэктодермальных, тогда как в тканях взрослого организма преимущественно в эпителиальных клетках, особенно в молочной железе, головном мозге, легких, почках и желудочно-кишечном тракте [13, 21]. DDR2 в основном представлены в соединительной ткани, мышцах, сердце и мозге (Lai and Lemke, 1991; Vogel, 1999). Эти рецепторы особенны тем, что при связывании с коллагеном они начинают действовать, как рецепторы факторов роста: они димеризуются, фосфорилируются тирозинкиназой и эта фосфорилиция стимулирует реакции p38MAPK [19]. В отличие от DDR2, DDR1 активируется всеми типами коллагена от I до VI. Существует пять главных изоформ DDR1 (DDR1a–e). DDR1b и DDR1a – главные типы, представленные в почке (Perez et al., 1996; Alves et al., 2001). Коллаген связывается один раз в экстрацеллюлярной части DDR1, интрацеллюлярная часть рецептора приводит к индукции воспалительного ответа. Воспаление сопровождается повышением синтеза коллагена и связыванием, что, в свою очередь, усиливает воспаление и течение идет по замкнутому кругу, приводя к развитию фиброза. Ангиотензин II инициирует активацию DDR1, но сначала активация DDR1 происходит локально. Взаимодействие между DDR1, воспалением, коллагеном и фиброзом является самоподдерживающимся процессом не нуждающимся в дополнительном стимуле [6, 8].

В научной литературе представлено много экспериментальных работ, изучающих DDR1, основанных на моделях фиброза почек у животных. Например, у мышей дикого типа путем инъекции нефротоксической сыворотки выявлена повышенная экспрессия и активация DDR1 при прогрессировании гломерулонефрита [17]. В работах Guerrot D, Kerroch M et. al. на модели

нефропатии, вызванной односторонней обструкцией мочеточника показано, что трансгенные мыши, лишенные DDR1 защищены от гипертонии, связанной с фиброзом почек [11]. К подобному выводу пришли Flamant M., Placier S. et. al. исследовавшие развитие и выраженность повреждений сосудов и клубочков у DDR1-чистых мышей на экспериментальной модели нефропатии, индуцированной введением ангиотензина II. У мышей дикого типа развилась гипертензия, периваскулярное воспаление, гломерулярный склероз и протеинурия. Несмотря на сходное повышение АД у мышей с дефицитом DDR1, гистологические повреждения при гломерулярном фиброзе и воспалении отсутствовали, а протеинурия была в основном предупреждена. Окрашивание лимфоцитов, макрофагов и патологическое накопление коллагена I и IV типов было явно заметно в почечном кортексе у животных дикого типа и практически несущественно у DDR1-чистых мышей [10]. Роль DDR1 в росте клеток, апоптозе и миграции была рассмотрена на модели почек собак Madin-Darby [22]. Дополнительные исследования *in vitro* показали, что DDR1 необходим для созревания и дифференцировки моноцитов и макрофагов и может быть промежуточным звеном в воспалительном ответе [12].

Эти результаты свидетельствуют, что раннее выявление и таргетинг таких рецепторов коллагена как DDR1, являющихся одновременно медиаторами при пролиферации, фиброзе и воспалении, прогнозирующих развитие почечной дисфункции, может быть перспективным направлением в лечении и диагностике хронических нефропатий [6, 17, 24].

В доступной литературе мы не нашли работ, устанавливающих участие DDR1 в патогенезе ХП у детей и его взаимоотношений с другими факторами, влияющими на развитие тубулоинтерстициального фиброза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Нами обследовано 60 детей, больных ХП в состоянии клинико-лабораторной ремиссии в возрасте от 6 до 16 лет, Обструктивным пиелонефритом страдало 53 (88,3 %); необструктивным – 7 (11,7 %) человек. Указанный диагноз устанавливался на основании общепринятых критериев, в соответствии с МКБ X. Группу контроля составили 15 практически здоровых детей аналогичного возраста, не

имеющих жалоб, клинических признаков и анамнестических данных, свидетельствующих о наличии какого-нибудь хронического заболевания.

Комплекс лабораторных исследований, помимо традиционно принятого в нефро-урологической практике (клинического исследования крови и мочи, биохимического исследования крови на общий белок и белковые фракции, мочевины, креатинин, мочи по Нечипоренко, мочи по Зимницкому, посева мочи на флору и чувствительность к антибиотикам), включал определение в сыворотке крови пациентов Human Discoidin Domain Receptors (DDR1) с помощью стандартного набора (TSZ Eliza, USA). Исследование уровня трансформирующего фактора роста (TGF- β 1), инсулинподобного фактора роста (IGF-1) в сыворотке крови, а также β_2 – микроглобулина (β_2 -МГ) в сыворотке крови и моче проводили с помощью стандартных наборов («DRG int.,Inc», USA). Исследования проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. В исследовании использовали полуавтоматический анализатор Stat Fax 2100 производства USA.

Констатацию обструктивной уropатии производили на основании стандартного рентгеноурологического обследования (экскреторной урографии и микционной цистоуретерографии) и ультразвукового исследования. В случае необходимости дополнительно проводили нефросцинтиграфию с целью динамической оценки экскреторной функции почек.

Все исследования были проведены в соответствии с этическими принципами, принятыми Хельсинской Декларацией и Качественной Клинической Практикой (GCP) относительно медицинского исследования, которое проводится на людях. От родителей и детей старше 12 лет, принимавших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие на проведение данного исследования.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В дебюте исследования все пациенты находились в состоянии клинико-лабораторной ремиссии (средняя продолжительность ремиссии составила $5,7 \pm 1,8$ мес.), имели

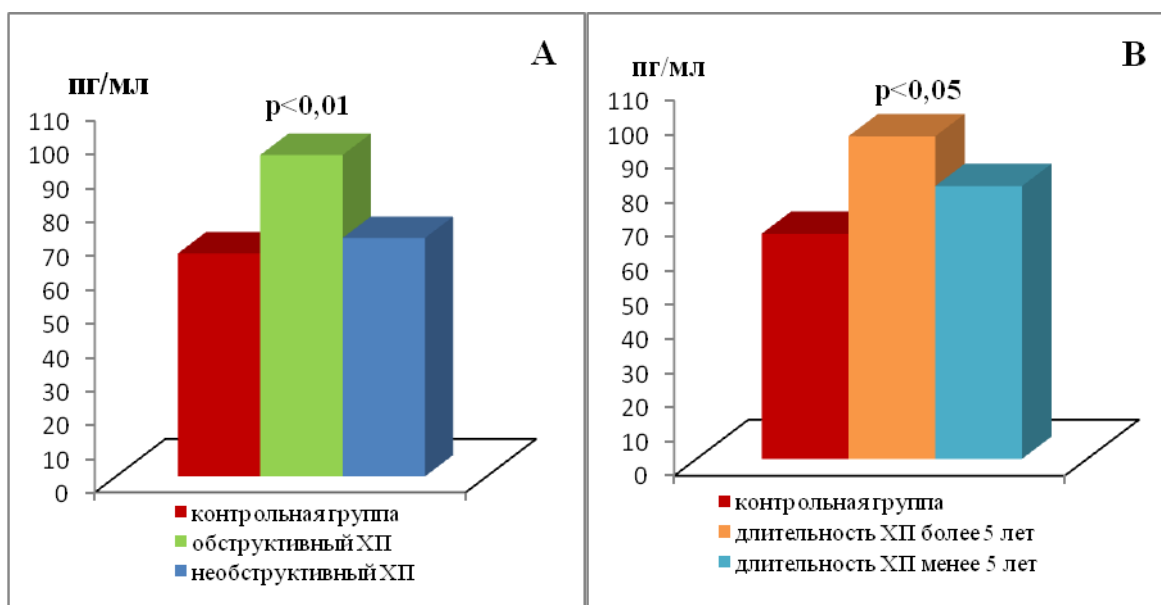
нормальные показатели клинических исследований крови и мочи. Диагностически значимая бактериурия отсутствовала. Функции почек на момент исследования у всех детей были сохранены. В течение последних $3,21 \pm 1,0$ мес. дети не получали никакой медикаментозной, фито- и физиотерапии, все посещали школу. Очаги хронической инфекции были предварительно санированы. При проведении анкетирования на вопрос о наличии жалоб у всех детей был получен отрицательный ответ. Однако при прицельном опросе у 16 (26,7 %) больных был выявлен синдром хронической интоксикации, проявляющийся в повышенной утомляемости, раздражительности, плохом аппетите, периодическом вечернем субфебрилитете, выраженных суборбитальных тенях. Наличие болевого синдрома в виде непродолжительных, низкоинтенсивных болей в поясничной области присутствовало у 6 (10 %) пациентов с обструктивной формой пиелонефрита, что является косвенным свидетельством нарушений уродинамики. Непостоянная пастозность наружного края верхнего века имела место у 10 (16,7 %) пациентов, что может быть свидетельством водно-электролитных нарушений, характерных для поражений тубулоинтерстиция. Признаком нарушения ритмологических характеристик функционирования почек у 8 (13,3 %) детей явилась выявленная никтурия, при возникновении которой жалобы на периодически возникающие эпизоды ночного недержания мочи предъявили 5 (8,3 %) человек. 19 (31,6 %) детей имели отягощенную наследственность (заболевания почек у родственников первой степени родства в семьях). Данные анамнеза свидетельствовали, что длительность заболевания до 5 лет была у 18 (30,0 %), более 5 лет – 42 (70,0 %) детей. Обострения 2 раза в год и чаще имели 30 (50 %), 1 раз в год и реже – 30 (50 %) больных.

Вышеуказанные данные свидетельствуют, что клиничко-лабораторная ремиссия ХП, диагностированная путем традиционного нефро-урологического исследования, возможно, не отражает истинного состояния воспаления и структурных изменений паренхимы. Такие больные, как правило, не получают должной терапии, что способствует прогрессированию нефропатии. Несмотря на многочисленные исследования, в литературе нет единого подхода к

трактовке маркеров, способных выявить воспалительный процесс и активность фиброгенеза в почках при ХП в состоянии клинико-лабораторной ремиссии и определить интенсивность и продолжительность реабилитационных мероприятий.

С целью определения у больных ХП в состоянии клинико-лабораторной ремиссии истинного состояния воспаления, фиброгенеза, а также целесообразности пролонгированных реабилитационных мероприятий помимо традиционно принятого в нефрологии лабораторного исследования, мы включили определение в сыворотке крови пациентов DDR1, TGF- β 1, IGF-1.

Учитывая неоспоримую роль нарушений уродинамики, как фактора, определяющего направленность и скорость развития склеротических изменений, исследуемые факторы рассматривались в зависимости от клинической формы заболевания, где были выявлены значимые отличия ($p < 0,05$). Так, у пациентов с обструктивной формой ХП уровень DDR1 сыворотки крови составил $95,19 \pm 5,13$ пг/мл, ($p < 0,01$) в сравнении с $70,62 \pm 7,22$ пг/мл у детей с необструктивной формой (рис.1 А).



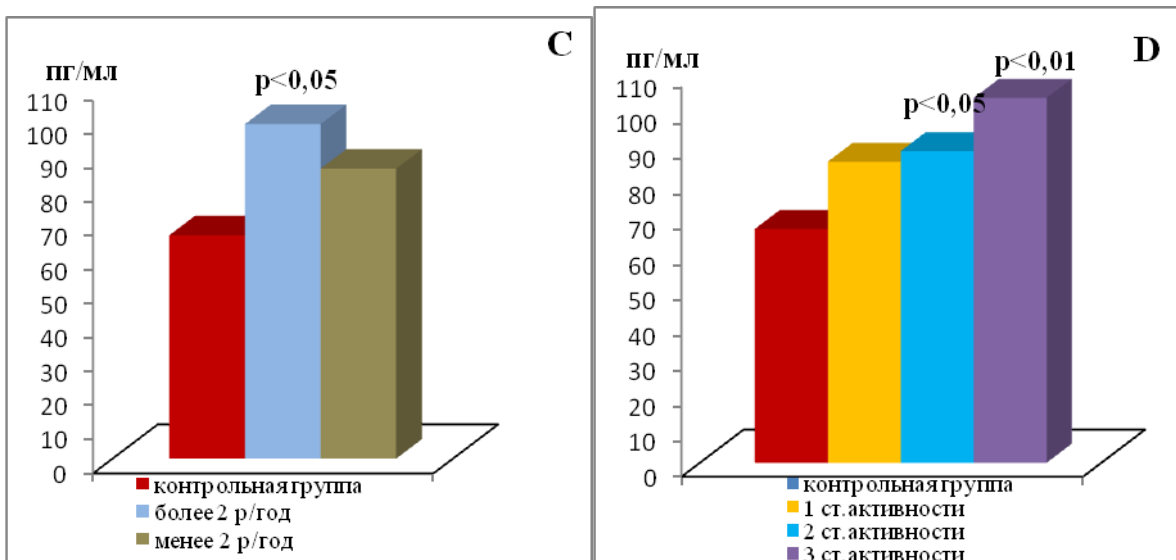


Рис.1. Уровень DDR1 сыворотки крови в зависимости от клинической формы (А), длительности течения (В), частоты обострений (С), степени активности последнего обострения ХП (D).

ИМС – один из основных факторов, приводящих к инфильтрации интерстиция почек воспалительными клетками с последующей выработкой ими медиаторов воспаления и фиброгенеза [4, 20]. При этом интенсивность и исход происходящих в почках процессов зависит от ряда факторов: длительности заболевания, характера заболевания, проявляющегося различной частотой обострений, их активностью, т.к. каждое новое обострение ХП расширяет зону поражения органа и активизирует процессы фиброгенеза.

Исходя из вышесказанного, мы рассматривали изучаемый показатель в зависимости от длительности заболевания, частоты обострений, активности последнего обострения, состояния функции почек и наследственности. Нами выявлены достоверные отличия от показателей здоровых детей у пациентов, имеющих продолжительность заболевания более 5 лет: уровень DDR1 у них составил $94,61 \pm 6,99$ пг/мл ($p < 0,05$) (рис.1B); с частотой заболевания более 2 раз в год – $98,88 \pm 10,52$ пг/мл ($p < 0,05$) (рис.1C). Тяжесть обострений рассматривалась анамнестически в зависимости от степени активности последнего. Пациенты, имевшие в период обострения 1 степень активности воспалительного процесса, достоверных отличий от нормы уровня DDR1 не имели; 2 степень активности – $86,45 \pm 5,51$ пг/мл ($p < 0,05$), 3 степень активности – $103,33 \pm 9,74$ пг/мл ($p < 0,01$) (рис 1 D). Наличие позитивной корреляционной

связи ($r = +0,46$; $p < 0,001$) между уровнем DDR1 и активностью обострений не только подтверждает его роль как медиатора воспаления, но и свидетельствует об активности обострения, как о прогностически неблагоприятном факторе, влияющем на течение клинико-лабораторной ремиссии. Самые высокие показатели DDR1 ($p < 0,01$) получены у пациентов, имевших сочетание вышеперечисленных факторов – болеющих более 5 лет, имеющих частоту обострений более 2 раз в год с 3 степенью активностью последнего обострения, - $118,00 \pm 9,24$ пг/мл. Именно у этих пациентов имеет место сильная обратная корреляционная связь между уровнями DDR1 и IGF-1 ($r = - 0,93$; $p < 0,05$) и прямая с TGF- β 1 ($r = +0,503$; $p < 0,01$). Причем значения всех изучаемых параметров находятся в прямо пропорциональной (рис. 2) или обратно пропорциональной зависимости (рис. 3) от количества одновременно присутствующих неблагоприятных прогностических факторов.

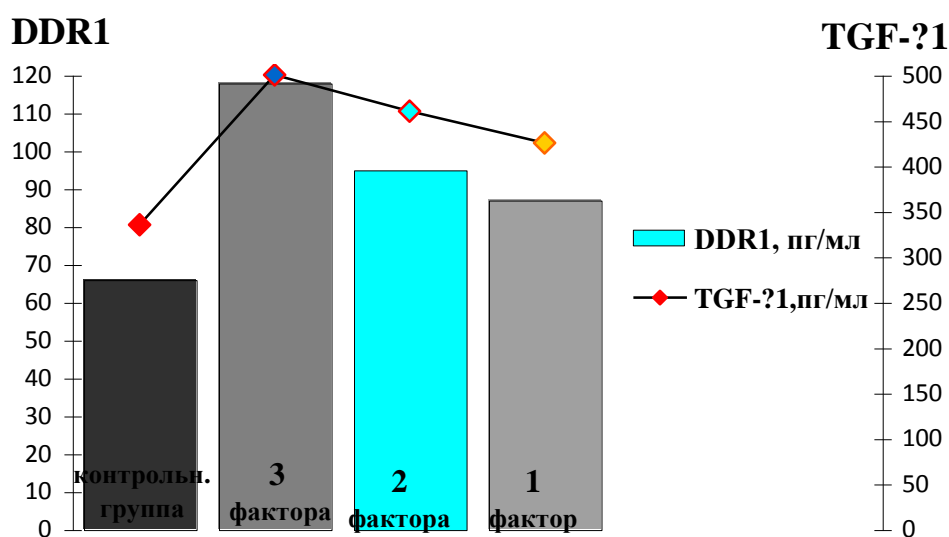


Рис. 2. Содержание DDR1, TGF- β 1 сыворотки крови в зависимости от количества прогностически неблагоприятных факторов ХП.

TGF- β 1 - проапоптоидный, просклеротический паракринный фактор, влияющий на пролиферацию, дифференцировку и рост тканей. В условиях длительного патологического процесса у пациентов с ХП оказывает большое влияние на усиление и продление воспалительной реакции, берет участие в гиперпродукции мезангиального матрикса, гипертрофии мезангиальных клеток и клеток канальцев [3, 4, 5, 18]

Напротив, IGF–1 обладает антиапоптоидными свойствами. Снижение же его синтеза приводит к отложению коллагена в интерстиции, активации апоптоза и, соответственно прогрессированию нефросклероза [7].

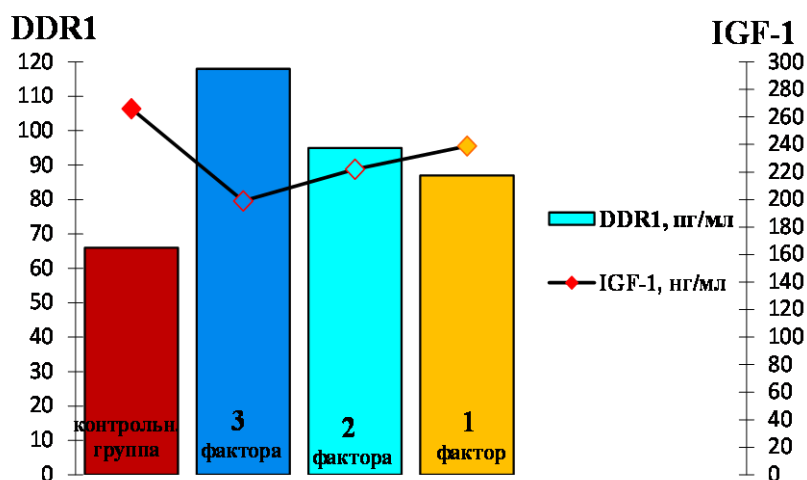


Рис. 3. Содержание DDR1, IGF– β 1 сыворотки крови в зависимости от количества прогностически неблагоприятных факторов ХП.

Полученные корреляционные связи отчетливо свидетельствуют об участии DDR1 в поддержании хронического воспалительного процесса, выступая в одновременно в роли и провоспалительного, и профиброгенного медиатора. Или, возможно, фактора предопределяющего исход микробно-воспалительного процесса тубуло-интерстициальной ткани в фиброз интерстиция? Косвенным подтверждением этому могут служить выявленные у данной группы пациентов достоверно ($p < 0,001$) повышенные показатели β_2 – МГ не только мочи, но и крови – $1,67 \pm 0,2$ мкг/мл ($p < 0,05$) – нарушение как тубулярных, так и гломерулярных функций как следствие структурного повреждения интерстиция. Однако у 5 пациентов, имеющих при радионуклидном исследовании выраженные объем и степень поражения паренхимы почек, нами, вне ожиданий, не выявлено изменений уровня DDR1, составившего $65,53 \pm 4,23$ пг/мл, что может быть свидетельством истощения изучаемой системы у пациентов с уже имеющимися патологической пролиферацией и ремоделированием внеклеточного матрикса.

Несмотря на то, что все дети в момент обследования имели не нарушенные концентрационную, азотвыделительную функции почек и нормальные показатели СКФ по формуле Schwartz, у 21 (35,0 %) ребенка в период последнего обострения было зафиксировано транзиторное снижение концентрационной функции почек в виде гипо- или гипоизостенурии и, соответственно, уровень DDR1 составил $100,14 \pm 7,37$ пг/мл ($p < 0,05$), находясь в прямой корреляционной связи с β_2 – МГ мочи ($r = +0,33$; $p < 0,05$). Значение DDR1 у пациентов, не имевших транзиторных нарушений - $83,42 \pm 5,13$ пг/мл.

Давно известно, что большая частота и разнообразие нефропатий, возникающих у ребенка, связаны с имеющейся у матери патологией почек [1]. В нашем исследовании 22 (36,7 %) детей имели в семьях заболевания почек у родственников первой степени родства, 9 (15 %) матерей в течение беременности перенесли обострение ХП. У детей с отягощенной наследственностью уровень DDR1 был достоверно выше и составил $102,04 \pm 7,89$ пг/мл ($p < 0,01$), что подтверждает факт наследственной предрасположенности к заболеванию почек с одной стороны, а с другой, вероятно, является фактором прогрессирования ХП у ребенка в дальнейшем.

ВЫВОДЫ. У больных ХП, при отсутствии изменений стандартных клиничко-лабораторных показателей, сохраняются условия для продолжающегося повреждения клеток тубулоинтерстиция. Длительно болеющие пациенты, дети, имеющие в анамнезе частые обострения, 2-3 степень активности обострений, отягощенную наследственность, транзиторные нарушения концентрационной функции почек, несмотря на состояние клиничко-лабораторной ремиссии ХП, имеют достоверно значимое повышение уровня DDR1 сыворотки крови, что свидетельствует о прогрессирующем повреждении почек с активным фиброгенезом и латентным воспалением. Раннее выявление рецепторов коллагена DDR1 позволит прогнозировать развитие почечной дисфункции, индивидуализировать схемы реабилитационных мероприятий, и, несомненно, должно стать перспективным направлением в диагностике ХП, требующем дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Игнатова М.С. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины // Нефрология и диализ. – 2011. - Т.13, № 2. – С. 66-75.
2. Комарова О.В. Хроническая болезнь почек. Современные представления // Российский педиатрический журнал. – 2011. - №4. – С. 47-49.
3. Макеева Н.І. Роль трансформуючого фактора росту β 1 у прогресуванні хронічного захворювання нирок недіабетичного та діабетичного походження у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. - №3. – С. 14-17.
4. Медиаторы воспаления и фиброгенеза у детей с инфекцией мочевой системы / С.С. Паунова, С.В. Петричук, А.Г. Кучеренко и др. // Педиатрия. – 2008. -№3. – С. 34-37.
5. Трансформирующий фактор роста β как маркер нарушения нефрогенеза при врожденных обструктивных уропатиях / Л.В. Леонова, Э.С. Севергина, О.П. Попова и др. // Архив патологии. - 2007. - №4 (69). - С. 35-38.
6. Chatziantoniou C. Is Kidney injury a reversible process? / C. Chatziantoniou, J-C. Dussaule // Current Opinion in Nephrology and Hypertension.- 2008. – № 17. – P. 76-81.
7. Chertin B. Insulin-like growth factor – 1 expression in reflux-nephropathy / B. Chertin, A. Farkas, P. Puri //Pediatr Surg Int. – 2004. – Vol. 20, № 1. – P. 283-289.
8. DDR1 triggers epithelial cell differentiation by promoting cell adhesion through stabilization of E-cadherin /Yi-Chun Yeh, Chia-Ching Wu, Yang-Kao Wang et al. // Mol Biol Cell. - 2011. – Vol. 22, № 7. – P. 940–953.
9. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury // J. amer. Soc. nephrol.- 2006. - Vol. 17. - P. 1503-1520.
10. Discoidin domain receptor 1 null mice are protected against hypertension-induced renal disease / M. Flamant, S. Placier, A. Rodenas et al. / J Am Soc Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 3374–3381.

11. Discoidin domain receptor 1 is a major mediator of inflammation and fibrosis in obstructive nephropathy / D. Guerrot, M. Kerroch, S. Placier et al. // *Am J Pathol.* – 2011. – Vol. 179, №1. – P. 83-91.
12. Interaction of discoidin domain receptor 1 isoform b (DDR1b) with collagen activates p38 mitogen-activated protein kinase and promotes differentiation of macrophages / W. Matsuyama, H. Kamohara, C. Galligan et al. // *Faseb J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1286–1288.
13. Inner ear defects and hearing loss in mice lacking the collagen receptor DDR1. Laboratory investigation / A. M. Meyer zum Gottesberge, O. Gross, U. Becker-Lendzian // *Journal of technical methods and pathology.* – 2008. – Vol. 88, № 1. – P. 27-37.
14. Kiseleva T. Fibrogenesis of parenchymal organs / T. Kiseleva, D. Brenner // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5, № 3. - P. 342-349.
15. Nitric oxide modulates expression of extracellular matrix genes linked to fibrosis in kidney cells / J. Wani, M. Carl, A. Henger et al. // *Am J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2010. – Vol. 298, № 1. – P. 35-36.
16. Quaggin Susan E. Scar wars: mapping the fate of epithelial–mesenchymal–myofibroblast transition / Susan E. Quaggin, Andras Kapus // *Kidney International.* – 2011. – Vol. 80. – P. 41–50.
17. Silencing discoidin domain receptor: a novel approach to reverse the progression of glomerulonephritis / C. Alfieri, A. Dorison, M. Kerroch et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. - Vol. 27, № 2.- P. 1144-1145.
18. TGF-beta1 level in children with reflux nephropathy / M. Zajackowska, B. Bieniaś, H. Borzecka et al. // *Przegląd Lekarski.* – 2006. – Vol. 63, № 3. – P. 121-123.
19. The discoidin domain receptor tyrosine kinases are activated by collagen / W. Vogel, GD. Gish, F. Alves et al. // *Mol Cell.* – 1997. – Vol. 1. – P. 13–23.
20. Tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β in infants with urinary tract infection / S. Paunova, A. Kucherenko, I. Smirnov et al. // *Pediatric Nephrology.* -2007. – Vol. 22, № 4. – P. 1564.

21. Vogel W.F. Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function / WF. Vogel, R. Abdulhussein, CE. Ford // Cell Signal. – 2006. – Vol. 18. – P. 1108–1116.
22. Wang C. Z. Function of discoidin domain receptor I in HGF-induced branching tubulogenesis of MDCK cells in collagen gel / CZ. Wang, YM. Hsu, MJ. Tang // J Cell Physiol. – 2005. – Vol. 203, № 1. – P. 295-304.
23. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases // J Clin Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 524–529.
24. $\alpha 2$ -deficient mice provide insights into specific functions of collagen receptors in the kidney / R. Girgert, M. Martin, J. Kruegel et al. // Fibrogenesis Tissue Repair. - 2010. - Vol. 22, № 3. – P. 19.

Слободян Елена Іркиновна

elenaslobod@gmail.com

Надійшла до редакції 26.02.2013

Прийнята до друку 18.04.2013

© Бусигіна Ю.С., Дріяньська В.Є., Степанова Н.М., Гайсенюк Ф.З., Лебідь Л.О.,
Лавренчук О.В., Колесник М.О., 2013

УДК 616.61-002.3:616.379-008.64:512.017.1

**Ю. С. БУСИГІНА, В. Є. ДРІЯНСЬКА, Н. М. СТЕПАНОВА,
Ф. З. ГАЙСЕНЮК, Л. О. ЛЕБІДЬ,
О. В. ЛАВРЕНЧУК, М. О. КОЛЕСНИК**

**ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА
ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ**

***YU. BUSYGINA, V. DRIYANSKA¹, N. STEPANOVA, F. GAYSENYUK,
L. LEBED, O. LAVRECHUK, M. KOLESNYK***

***PECULIARITIES OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH DIABETES
MELLITUS AND CHRONIC PYELONEPHRITIS***

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключевые слова: *хронический пиелонефрит, сахарный диабет, про- и противовоспалительные цитокины.*

Key words: *chronic pyelonephritis, diabetes mellitus, pro- and antiinflammatory cytokines.*

Резюме. *Про- и противовоспалительные цитокины принимают участие в реализации противоинфекционного иммунитета. Поэтому целесообразно изучение их особенностей для определения роли в иммунопатогенезе пиелонефрита, в том числе осложнённого сахарным диабетом (СД).*

Цель работы – исследовать состояние системного иммунитета и уровни про- и противовоспалительных цитокинов крови у больных хроническим пиелонефритом (ХПН), а также определить особенности иммунитета у пациентов с СД.

Материалы и методы исследования. Исследовали показатели стандартного иммунитета и уровни цитокинов крови с помощью иммуноферментного метода ELISA и соответствующих тест-систем.

Результаты. Показано достоверное повышение уровней исследованных про- (TNF- α , MCP-1, IL-17, -23) и противовоспалительных (IL-4, TGF- β) цитокинов у всех пациентов с ХПН, так и в группах - с СД (2) или без него (3). В 3 гр. (ХПН+СД) коэффициент CD4+/CD8+ ниже, IgM, MCP-1 и TNF- β достоверно выше, чем в 1 гр. (СД без ХПН), а IL-4 и NGAL – чем во 2 гр. (ХПН без СД).

Заключение. Высокий уровень цитокинов (TNF- β , MCP-1 и IL-23) в крови больных подтверждает их важную роль у больных на ХПН и СД, так и у пациентов с ХПН без ЦД. При наличии СД у пациентов с ХПН отмечено снижение регуляторного индекса (CD4+/CD8+) и более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ФНП- β , MCP-1). Исследования показали, что сывороточный уровень NGAL был достоверно выше в 3 гр., что свидетельствует о наличии более выраженной почечной дисфункции у больных с ХПН и СД.

Summary. *The pro- and antiinflammatory cytokines participate in antiinfective immunity, that is why it is necessary study their peculiarities in determination of the role in the immunopathogenesis of pyelonephritis, including complications of diabetes mellitus (DM).*

The purpose of the work is to study the immune status and levels of pro- and antiinflammatory blood cytokines in the patients with chronic pyelonephritis (CPN), to determine the peculiarities in cases of DM.

Materials and methods. The immuno-enzymic method ELISA and the corresponding test-systems were used to study the levels of cytokines in blood and also standard immunity indices.

Results. The analysis showed the significant increase in levels of all studied pro- (TNF- β , MCP-1, IL-17, -23) and antiinflammatory (IL-4, TGF- β) cytokines in all patients with CPN and in every group – with (2) and without DM (3).

In 3 gr. (CPN+DM) the CD4+/CD8+ are significantly lower, while in IgM, MCP-1 and TNF- β levels – higher than in the 1 gr. (DM without CPN), and IL-4, NGAL – than in 2 gr. (CPN without DM).

Conclusion. The high level of cytokines (TNF- β , MCP-1 and IL-23) in blood confirms their important role in CPN+DM and CPN without DM. In patients with CPN+DM marked reduction in regulatory index (CD4+/CD8+) and higher levels of proinflammatory cytokines (TNF- β , MCP-1). Our investigation showed that NGAL level in serum was increased more significantly in 3 gr.; this fact may confirm that renal disfunction was more severe in patients with CPN+DM.

ВСТУП. Прогресування хронічної хвороби нирок залишається складною проблемою сучасної медицини, оскільки це, як правило, призводить до формування хронічної ниркової недостатності та, з часом, до її термінальної стадії [3, 5, 7, 18]. Протягом останніх років посилилась увага до проблеми інфекцій сечової системи (ІСС). За даними різних літературних джерел, етіологічний спектр неускладненої ІСС характеризується наявністю *E. Coli*, яка складає основну частку усіх уропатогенів – 70-95%, *S. saprophyticus* – 5-20%, *Proteus mirabilis* 1-2%, *Klebsiella pn.* 1-2%, *Enterococcus* 1-2%, *Pseudomonas* <1%, інші бактерії – <1%; у разі наявності ускладненої ІСС етіологічний спектр суттєво змінюється: частота визначення *E. coli* знижується до 20-50% та зростає частота інших мікроорганізмів – *Proteus* до 10%, *Klebsiella pn.* до 17%, *Pseudomonas* до 20% та *Enterococcus* до 23% [11, 16].

Взагалі, формування саме ускладненої ІСС, в тому числі хронічного пієлонефриту, є більш прогностично несприятливим для перебігу хвороби. Одним із важливих прогностично негативних факторів ускладненого ХПН є наявність цукрового діабету [9]. В розвинутих країнах кількість хворих на ЦД становить у середньому 2-4% від загальної популяції, проте захворюваність населення на цукровий діабет набагато вища, оскільки співвідношення числа зареєстрованих хворих і осіб з прихованим,

недіагностованим діабетом становить приблизно 1:3 [12]. За оцінками експертів, у 2000 р. число хворих на цукровий діабет в світі досягло 175,4 млн. осіб. При цьому спостерігається тенденція до щорічного збільшення загальної кількості хворих на 5-7% [15].

Останнім часом інтенсивно розробляється концепція значної ролі імунної системи у розвитку та хронізації пієлонефриту, що широко висвітлюється у світовій літературі. Гуморальні фактори (система комплементу, лізоцим, опсоніни, фібронектин, бета-лізини тощо) в комплексі з клітинними факторами (макрофаги, поліморфно-ядерні лейкоцити, Т-лімфоцити) та елементами місцевого імунітету (IgA-антитіла) формують захисні бар'єри, що забезпечує динамічну рівновагу між макроорганізмом і нормальною мікрофлорою [8]. Описані зміни кількості CD16 лімфоцитів, популяції Т-лімфоцитів (CD3) та Т-хелперів (CD4), Т-супресорів (CD8), рівнів всіх фракцій імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G); щодо регуляторного індексу (CD4/CD8) - він набуває дуже низького значення. Збільшується число попередників В-клітин – дозрілих плазматичних клітин у периферичній крові, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), протитканинних Ig (A, G, M) в периферичній крові [4, 13, 19].

Велике значення в захисті організму від інфекції надають цитокінам. Результати численних досліджень вказують на важливу роль цитокінів в захисті організму від інфекції, а також в розвитку склерозування інтерстицію нирок при хронічному перебігу пієлонефриту, а також пропонується використання цих показників для моніторингу стану ниркової тканини та імунної системи в цілому [2, 6, 17]. Основними функціями цитокінів є регуляція, проліферація та диференціювання клітин крові, у тому числі й клітин імунної системи, вплив на механізми апоптозу, активація фібробластів та коагуляції; імунна відповідь залежить, перш за все, від балансу продукції моно- і лімфокінів [14, 20]. Інфекційні збудники, в свою чергу, здатні викликати дисрегуляцію цитокінового каскаду, починаючи з порушень у

системі мононуклеарних фагоцитів [21], що у хворих на ЦД є складною проблемою та викликає значний інтерес дослідників [10].

Публікації останніх років привернули увагу до такого показника як NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) - липокаліна, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (25 кД). NGAL, як один з ранніх білків, які індуюються в нирках при ішемічному або нефротоксичному стресі, може приймати участь в захисті від бактеріальних інфекцій за рахунок зв'язування з мікробними сидерофорами; продукується імунокомпетентними клітинами, гепатоцитами, клітинами ниркових каналців та ін. [1].

МЕТА РОБОТИ: на основі досліджень показників системного імунітету, цитокінів та NGAL у хворих на хронічний пієлонефрит визначити особливості порушень у пацієнтів з ЦД.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Проаналізовані показники імунної системи 27 хворих на ЦД без ХПН (1 гр.), 115 – з ХПН без ЦД (2 гр) і 32 пацієнта з ХПН та ЦД II (3 гр). Вік обстежених хворих коливався від 18 до 71 років та в середньому становив $36,5 \pm 14,2$; тривалість захворювання складала від 1 до 30 ($18,8 \pm 7,9$ років).

Всі дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України. Критеріями виключення з дослідження були: відмова хворих від участі, вагітність та період лактації, ознаки обструкції сечової системи, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв.

Усім хворим на ХПН проводилось загально-клінічне (опитування, фізикальне обстеження), клінічне лабораторне (аналізи крові та сечі), біохімічне (рівні загального білку і його фракцій, креатиніну, сечовини, електролітів, білірубіну, АлаТ, АсаТ, С-реактивний протеїну, сечової кислоти крові) обстеження та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ШКФ підраховували за MDRD. Рецидивуючий перебіг

захворювання (більше 2 рецидивів протягом півроку або 3 та більше протягом року) діагностовано у більшості 64 (71%) обстежених пацієнток.

У всіх пацієнтів з ХПН проведено комплексне мікробіологічне обстеження, що включало бактеріологічні, мікологічні, мікоплазмозологічні, молекулярно-генетичні та серологічні дослідження. Головним збудником пієлонефрита була *E.coli* (41%); в цервікальному каналі, піхві визначались також *U. urealyticum* (12%), *S. trachomatis* (12%) та ін.

В периферичній крові визначали відносний рівень CD3+, CD4+, CD8+, CD22+-клітин за допомогою моноклональних антитіл до диференціювальних антигенів лімфоцитів, а також Ig A, G, M методом радіальної імунодифузії, ЦК за допомогою методу преципітації поліетиленгліколем, фагоцитарний показник і число. Межі нормальних значень вказаних імунологічних параметрів були отримані на основі результатів дослідження 63 умовно здорових осіб.

За допомогою ІФА (аналізатор «SunRise TouchScreen») визначали рівень про- (ФНП-б, ІЛ-17, -18, -23, MCP-1) і протизапальних цитокінів (ІЛ -4, ТФР-в), NGAL. Використовували тест-системи «Вектор Бест», «Цитокин» (РФ), DRG (Германия), “Invitrogen” и “Bender Medsystems” (США), «УкрмедДон» (Донецьк, Україна), а також “Human lipocaline-2/NGAL ELIZA” (Biovendor, Czech Republik).

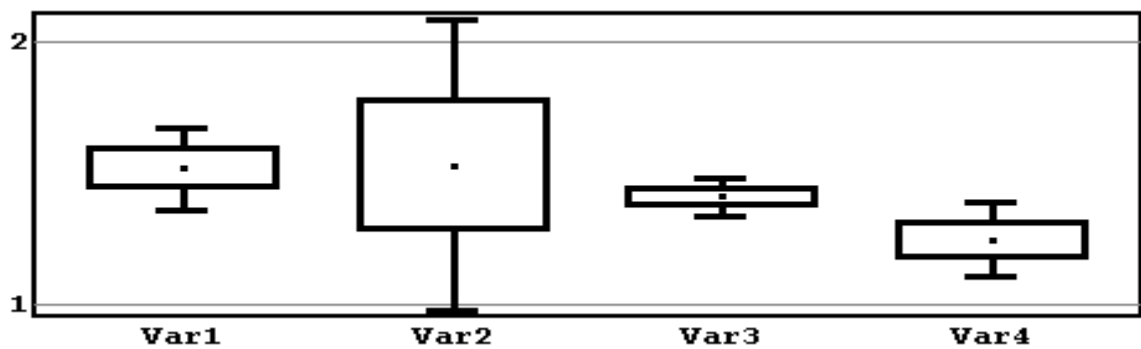
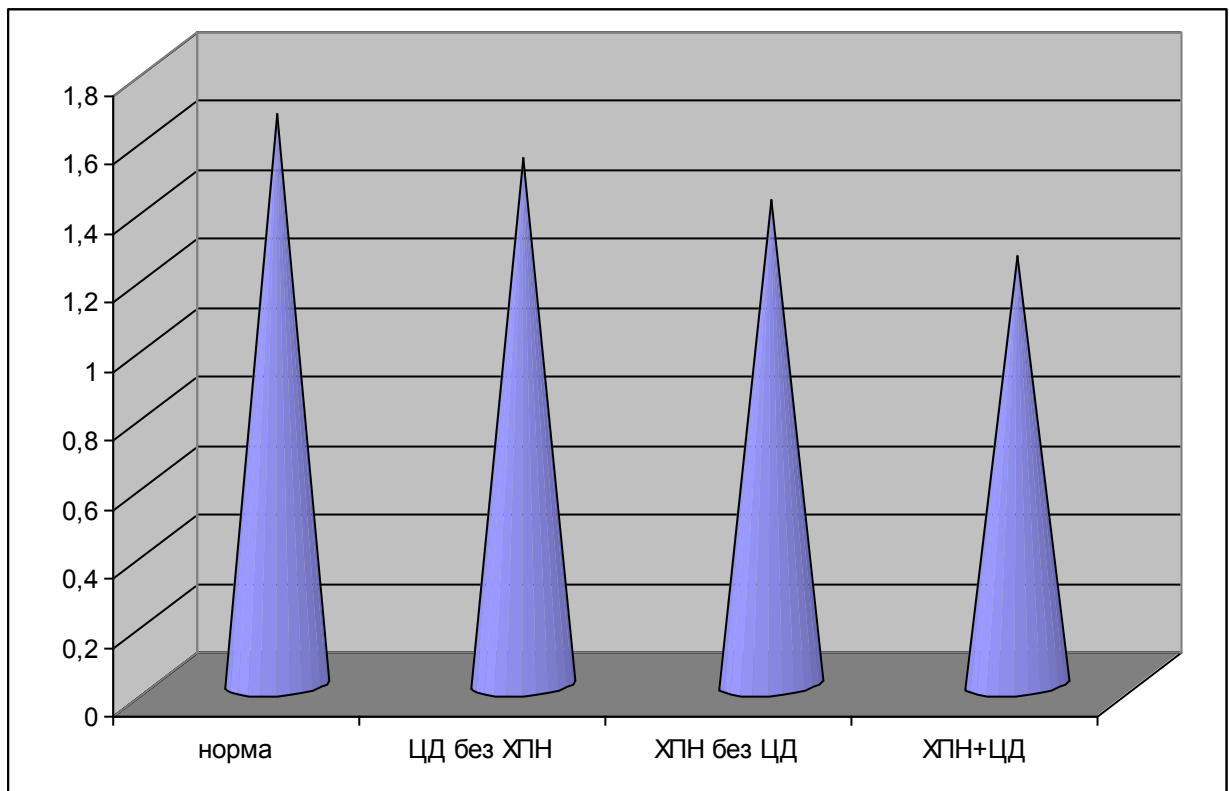
Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми “Statistica 10,0 for Windows” з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). Розраховували середні значення показників (M) та середнє відхилення (m). Для порівняння кількісних показників незалежних груп, у випадку нормального розподілу, використовували критерій Ст'юдента (kS). Кореляційний зв'язок кількісних показників рівнів цитокінів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом (c) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників. Для визначення різниці

між двома пропорціями використовували ймовірний калькулятор програми “Statistica 10,0 for Windows”, достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз показників імунограми, в порівнянні з нормою, продемонстрував, що для хворих на ЦД без пієлонефриту (1 гр.) характерним було достовірне зниження рівня CD4+-лімфоцитів ($p=0,004$) і тенденція до зниження Т-лімфоцитів (CD3+) ($p=0,059$). В групі пацієнтів з цукровим діабетом та ХПН (3 гр.) теж спостерігалось зниження рівня CD4+-лімфоцитів – $24,7 \pm 1,6$ і $30,2 \pm 0,4\%$ ($p=0,004$) і співвідношення CD4+/CD8+ ($p=0,002$) (рис. 1); тенденція до підвищення числа CD22+-клітин – $20,1 \pm 1,2$ і $17,2 \pm 0,6\%$ ($p=0,067$), достовірне підвищення рівнів Ig A – $1,77 \pm 0,07$ и $1,52 \pm 0,05$ г/л ($p=0,023$) і ЦК – $0,104 \pm 0,009$ і $0,08 \pm 0,006$ од.опт.щ. ($p=0,026$).

В порівнянні з 1 гр. в 3 гр. виявлена тенденція до підвищення рівня лейкоцитів ($p=0,082$) і, відповідно, достовірно вище абсолютна кількість CD3+- ($p=0,019$), CD4+-клітин ($p=0,02$), а також ЦК ($p < 0,001$).

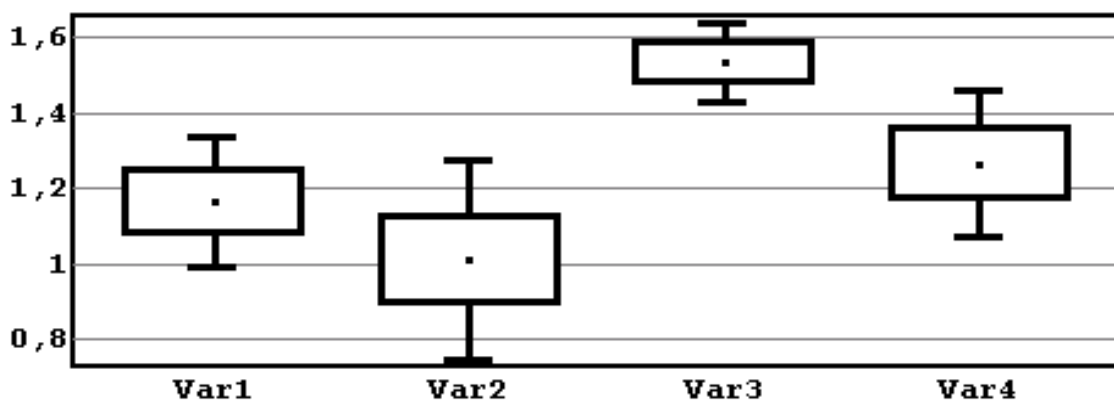
Пацієнти досліджуваної групи - ХПН+ЦД (3 гр.), при порівнянні з 2 гр., (ХПН без ЦД) відрізнялись більш низьким коефіцієнтом CD4+/CD8+ ($p=0,029$) (рис. 1) і рівнем Ig M ($p=0,016$), який в 2 гр. перевищував норму ($p < 0,001$) (рис. 2).



$P_{2-1} = 0,209$, $P_{3-1} = \mathbf{0,039}$, $P_{4-1} = \mathbf{0,011}$;

$P_{4-2} = 0,490$, $P_{4-3} = \mathbf{0,029}$

Рис. 1. Співвідношення CD4+/CD8+ клітин у хворих 3 гр (4) в порівнянні з нормою (1), хворими 1 гр. (2) та 2 гр. (3).



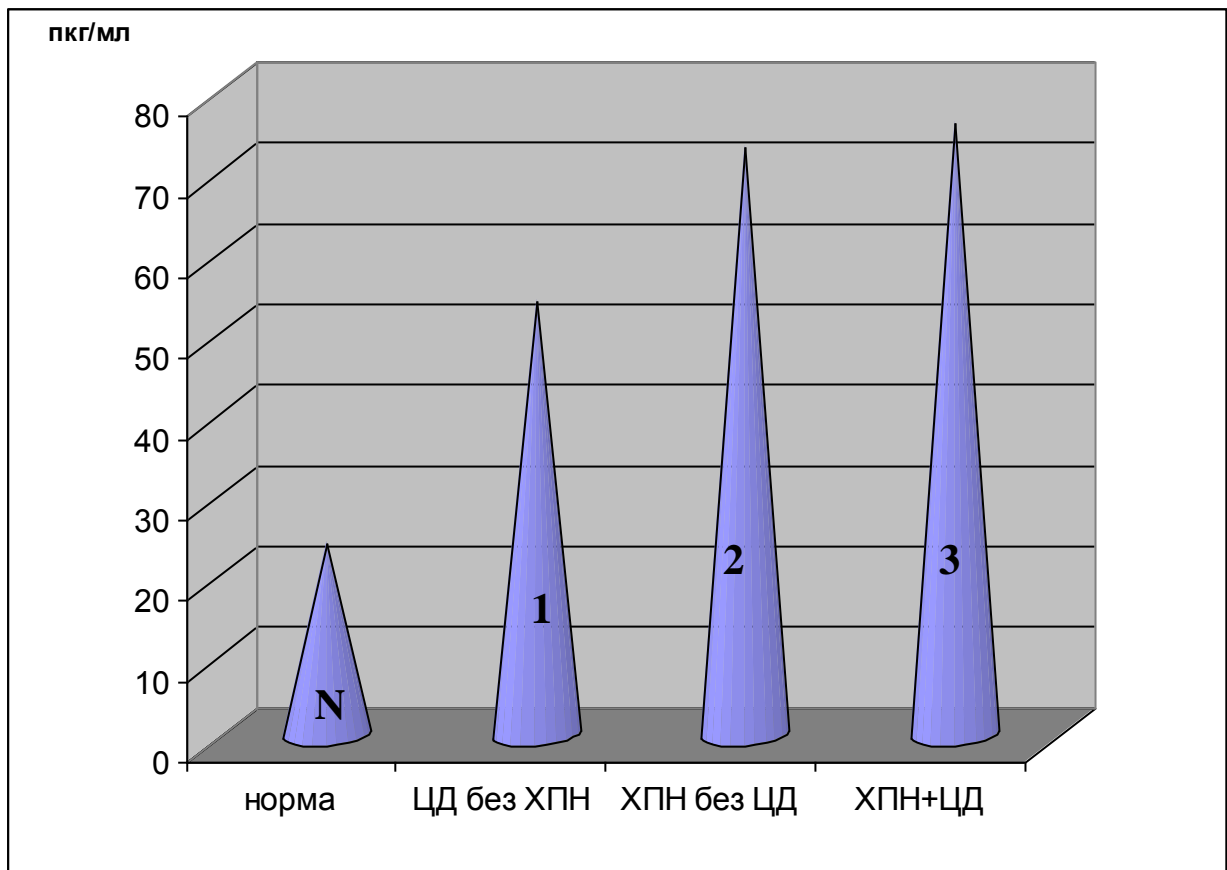
$P_{2-1}=0,495$, $P_{3-1}=\mathbf{0,016}$, $P_{4-1}=0,427$;

$P_{4-2}=0,315$, $P_{4-3}=\mathbf{0,016}$

Рис. 2 Рівень IgM в сироватці крові у хворих 3 гр. (4) в порівнянні з нормою (1), хворими 1 гр. (2) та 2 гр. (3).

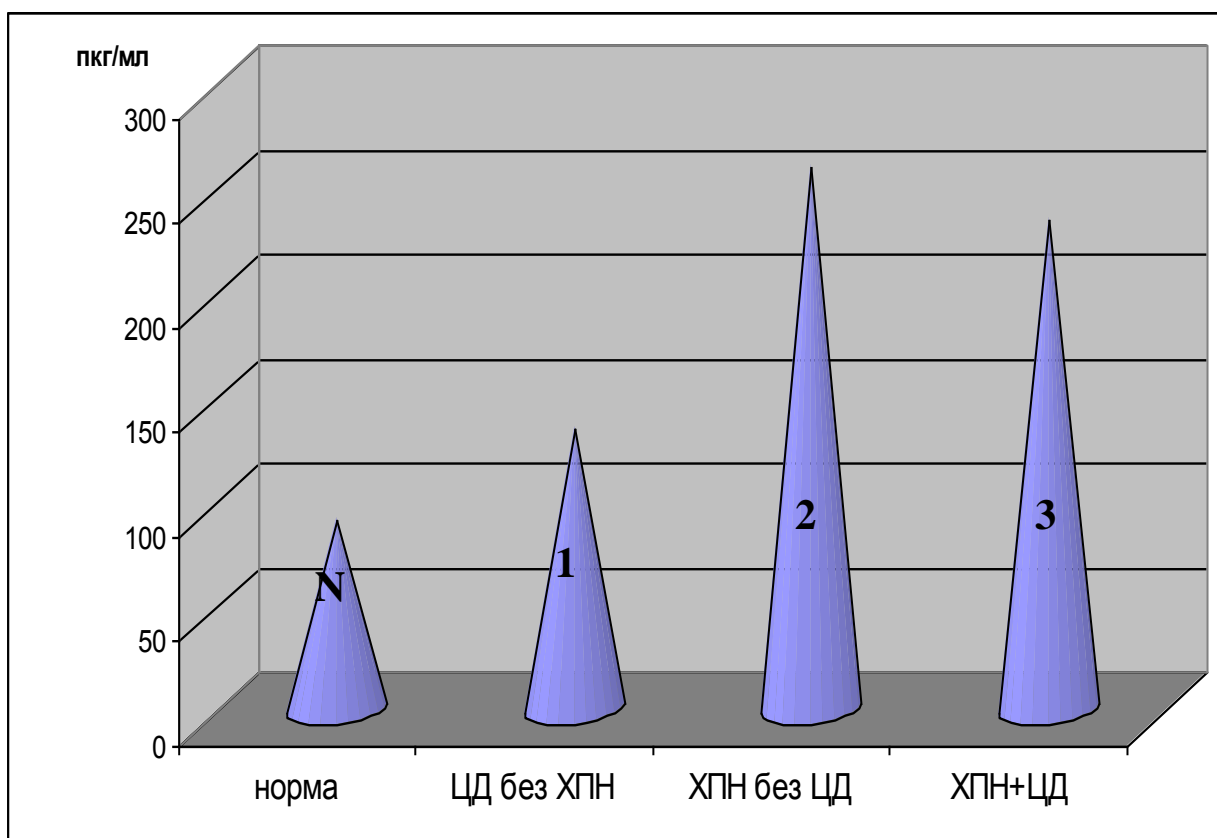
В досліджуваній групі (3 гр.) немає кореляційного взаємозв'язку показників системного імунітету з віком хворого та тривалістю захворювання (за даними коеф. Персона/Кендала, $p>0,05$). Виявлено наступні кореляційні зв'язки – числа CD4+-клітин з рівнем CD3+- ($R=0,932$), CD8+- ($R=0,667$), CD22+-лімфоцитів ($R=0,465$), коефіцієнтом CD4/CD8 ($R=0,596$).

Аналіз цитокінової ланки показав підвищений рівень ФНП-б і MCP-1 в усіх групах, порівняно з нормою, достовірної різниці між групами 2 і 3 не виявлено, але у пацієнтів з наявністю пієлонефриту та ЦД ці показники достовірно вище, ніж у хворих на ЦД без інфекції нирок (рис. 3, 4).



$P_{1,2,3-N} < 0,001$; $P_{3-1} = 0,003$, $P_{3-2} = 0,669$

Рис. 3. Рівень ФНП-б в сироватці крові у хворих 3 групи в порівнянні з нормою (N), хворими 1 та 2 груп.



$P_{1-N}=0,002$, $P_{2,3-N} < 0,001$; $P_{3-1}=0,004$, $P_{3-2}=0,859$

Рис. 4. Рівень MCP-1 в сироватці крові у хворих 3 групи в порівнянні з нормою (N), хворими 1 та 2 груп.

Дослідження прозапальних лімфокінів продемонстрували високий рівень ІЛ-17 та ІЛ-23 у хворих на пієлонефрит незалежно від наявності ЦД, тоді як для ІЛ-18 різниця недостовірна як при порівнянні з показниками здорових донорів, так і груп 2 і 3 між собою ($p_{2-3}=0,248$) (рис. 5). Відмічено тенденцію до більш високого рівню ІЛ-17 у хворих на ХПН без ЦД ($p_{2-3}=0,054$), тоді як за середнім рівнем ІЛ-23 групи 2 і 3 не відрізнялись ($p_{2-3}=0,722$).

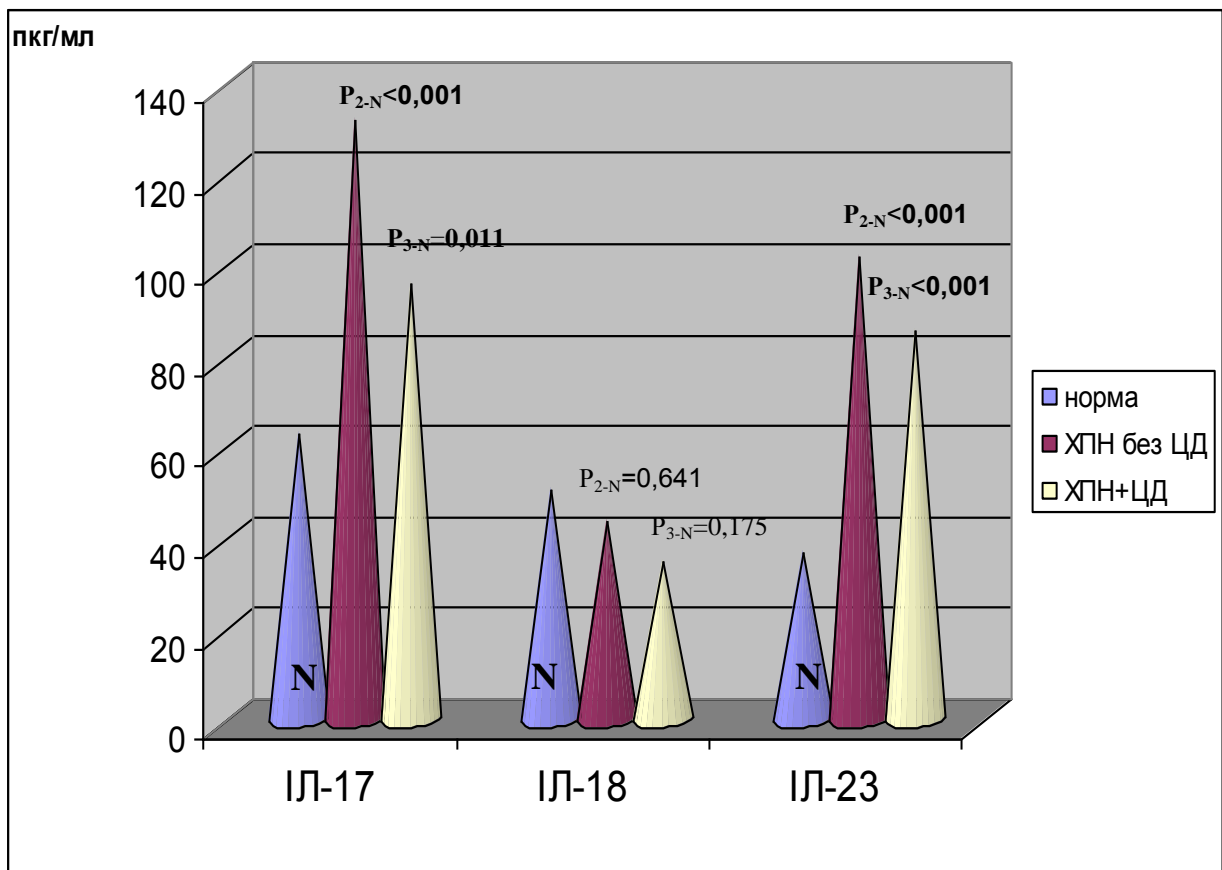
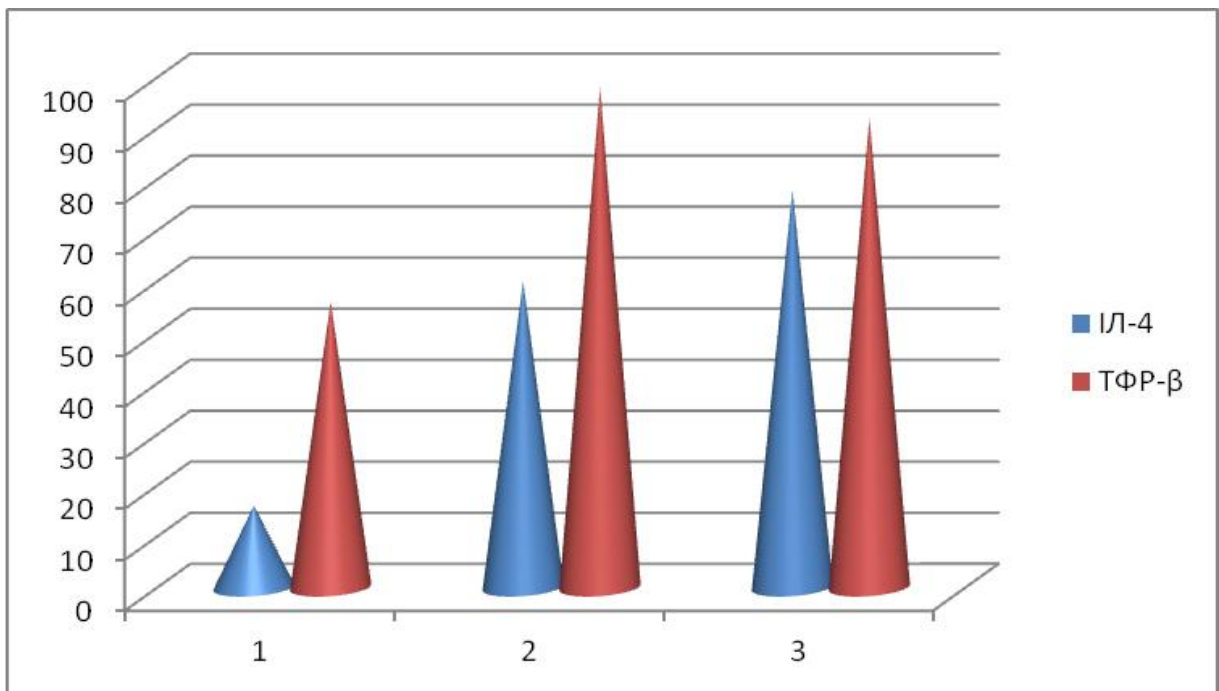


Рис. 5. Середні рівні прозапальних цитокінів в сироватці крові здорових донорів (N), хворих на ХПН без ЦД (2 гр) та ХПН+ЦД (3 гр).

Рівні протизапальних цитокінів перевищували норму в обох групах ($p < 0,001$), при порівнянні середній рівень ІЛ-4 був найбільш високим у пацієнтів з наявністю ЦД ($p < 0,001$) (рис. 6).

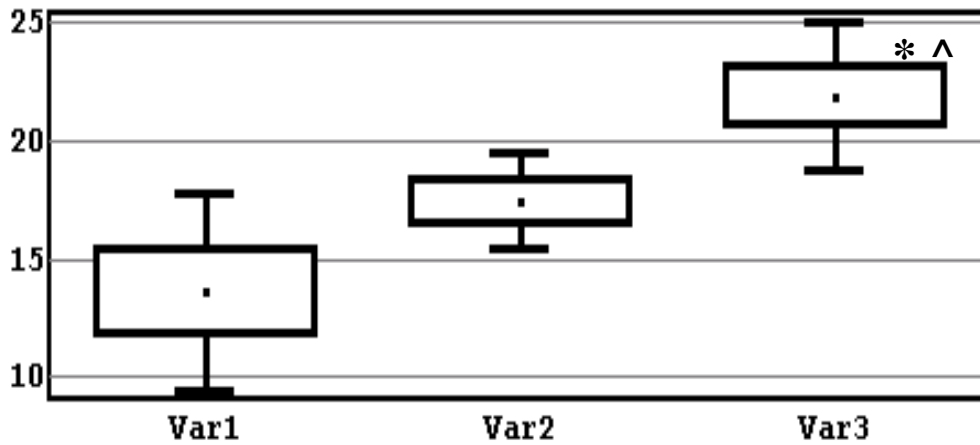


$P_{2,3-N} < 0,001$ для ІЛ-4 і ТФР-в; $P_{3-2} < 0,001$ для ІЛ-4

Рис. 6. Середні рівні протизапальних цитокінів в сироватці крові здорових донорів (1), хворих на ХПН без ЦД (2) та ХПН+ЦД (3).

Аналіз показав, що в 3 гр. існує лінійний кореляційний зв'язок ($R=0,780$) між ФНП-б та ІЛ-4 на рівні значимості ($p=0,023$), тоді як в 2 гр. їх більше – прямий між прозапальними ФНП-б та ІЛ-18 ($R=0,452$, $p=0,027$) та зворотній між прозапальним ІЛ-23 та протизапальним ІЛ-4 ($R=-0,431$, $p=0,020$). Можливо, наявність ЦД викликає більший дисбаланс функціональної активності імунокомпетентних клітин щодо продукції відповідних цитокінів.

Дослідження виявили підвищені показники сироваткового NGAL у пацієнтів 3 гр. порівняно як з нормою ($p=0,004$), так і показниками 2 гр. ($p=0,039$), в якій відмічено лише тенденцію до підвищення в порівнянні з рівнем здорових донорів ($p=0,062$) (рис. 7). Отриманні данні дозволяють вважати наявність у пацієнта двох факторів ураження нирок (ХПН та ЦД) більш вагомим фактором ризику погіршення їх функцій, ніж у разі окремих патологій.



різниця достовірна: * - порівняно з нормою; ^ - між групами 2 і 3

Рис. 7. Рівень NGAL в сироватці крові здорових донорів (Var 1 - N), хворих на ХПН без ЦД (2 гр.) та ХПН+ЦД (3 гр.).

ВИСНОВКИ. Таким чином, хворі на хронічний пієлонефрит з цукровим діабетом характеризуються високими рівнями в крові прозапальних цитокінів (більш вираженими, ніж у разі ЦД без ХПН) і зниженням (як і при наявності тільки ЦД) протиінфекційного імунітету, більш вираженим в порівнянні з пацієнтами без ЦД, що страждають на хронічний пієлонефрит (за даними CD4+/CD8+, Ig M, ІЛ-17), що вказує на доцільність індивідуалізації терапії у таких осіб, в тому числі імунотерапії. Найбільш високий рівень NGAL в крові у разі сполученої патології (ХПН+ЦД), який достовірно відрізняється від норми, спонукає до більш ретельного диспансерного спостереження за цією категорією хворих.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Вельхов В. В. NGAL (Липокалин-2) – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек : значение для нефрологии и кардиохирургии / В. В. Вельхов // Лаб. диагностика. – 2012. - № 1 (59) . – С. 42-57.
2. Зубова С. Г. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей б и трансформирующего фактора роста в в процессе ответа макрофага на активацию / С. Г. Зубова, В. Б. Окулов // Иммунология. - 2001. - № 5. – С. 18-22.
3. Колесник М. О. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк [та ін.] // УЖНД - 2011 - № 4. - С. 3-11.
4. Колесник М. О. Патогенез піелонефриту : що ми знаємо і що ні / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, В. Є. Дріянська, А. В. Руденко, Н. А. Калініна, В. Т. Кругліков // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. - № 3 (31). – С. 34-46.
5. Колесник М. Основні складові проблеми "нирки та діабет" в Україні. Лекції міжнародної конференції "Нирки та діабет", 14-15 травня 2009 р., м. Київ / М. Колесник // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2009. - № 2 (22). – С. 58-66.
6. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / А. Н. Маянский // Цитокины и воспаление. – 2003. - № 3. – С. 15-18.
7. Пиріг Л. А. Клінічна нефрологія / Л. А. Пиріг, О. І. Таран, І. О. Дудар // [За ред. Л. А. Пиріга.] – 2004 – Київ : Здоров'я. – 528 с.
8. Руденко А. В. Стан епітеліальних клітин слизових оболонок сечовивідних та статевих шляхів у хворих, що страждають на уrogenітальні інфекції / А. В. Руденко, А. Є. Кузьменко // Лаб. диагностика. – 2006. – Т. 35, №. 1. – С. 49-56.

9. Хайкина Е. В. Инфекции мочевыводящих путей у больных сахарным диабетом / Е. В. Хайкина, Г. К. Решедько, М. В. Морозов // Клини. Микробиол. Антимикроб химиотер. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 235-244.
10. Шамхалова М.Ш. Факторы развития тубулоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом / М. Ш. Шамхалова, К. О. Курумова, И. И. Клефортова [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. - № 3. – С. 134-141.
11. Andreu A. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections : a nationwide surveillance study / A. Andreu, J. I. Alos, M. Gobernado [et al.] // Enferm Infecc Microbiol Clin. – 2005. – Vol. 23. – P. 4-9.
12. Diabetes Atlas. – Brussels : International Diabetes Federation, 4th edn., 2009. – Режим доступа : <http://www.diabetesatlas.org>
13. Gal Finer. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy / Finer Gal, Daniel Landau // Lancet Infect Dis. – 2004. – Vol. 4. – P. 631–635.
14. George Cr. From Fahrenheit to cytokines : fever, inflammation and the kidney / Cr. George // J. Nephrol. – 2006. - Suppl 10. - S. 88-97.
15. Global prevalence of diabetes : Estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1047-1053. Abboud H. Stage IV chronic kidney disease. / H. Abboud., W.L. Henrich. // N. Engl. J. Med. – 2010 – Vol. 362 – P. 56 – 65.
16. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. – 2012. – P. 56-67.
17. Klahr Saulo. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease / Saulo Klahr, Jeremiah J. Morrissey // Kidney Int.- 2000. - Suppl. 75. - P.7-14.

18. Lewis A. Diabetic nephropathy, inflammation, hyaluronan and interstitial fibrosis / A. Lewis, R. Steadman, P. Manley. // Histol.Histopathol. – 2008 – Vol. 23 – P. 731 - 739.
19. Mak R. H. Pathogenesis of urinary tract infection : an update. / R. H. Mak, H. J. Kuo // Curr Opin Pediatr. – 2006. – Vol. 18 (2). – P. 148-152.
20. Misseri R. Inflammatory mediators and growth factors in obstructive renal injury / R. Misseri [et al.] // J Surg Res. - 2004. – 119. – P. 149–159.
21. Satish L. D. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) : An Overview. J. / L. D. Satish, S. Kremlev, S. Amini, E. Bassel // J. of interferon & cytokine research. - 2009. - Vol. 29. - N 6. - P. 3313-326.

Бусигіна Юлія Сергіївна
тел.: (0 44) 455 93 78

Надійшла до редакції 12.04.2013

Прийнята до друку 13.05.2013

I. М. ШІФРІС

**ВІКОВІ ТА ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ
СМЕРТНОСТІ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЛІКУВАННЯ
ГЕМОДІАЛІЗОМ**

I. SHIFRIS

**AGE AND GENDER-SPECIFICS OF CARDIOVASCULAR MORTALITY IN
HEMODIALYSIS PATIENTS**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: гемодіаліз, пацієнти, смертність, випадки смерті, серцево-судинні захворювання, вік, стать.

Key words hemodialysis, patients, mortality, causes of death, cardiovascular diseases, age, gender.

Резюме. *Сердечно-сосудистые заболевания продолжают доминировать среди причин смерти пациентов, получающих лечение гемодиализом (ГД). Анализ эпидемиологических данных является основой для разработки мероприятий и рекомендаций, направленных на снижение распространенности фатальных событий, в том числе кардиоваскулярных.*

Цель исследования: Изучение сердечно-сосудистой смертности больных, получающих лечение заместительной почечной терапией с учетом возрастных и гендерных показателей, типа поражения почек и продолжительности лечения ГД.

Материал и методы. Проанализировано 89 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний пациентов, находившихся на лечении методом программного гемодиализа в Киевском городском научно-практическом центре нефрологии и диализа с 1 января 2007 по 31 декабря 2011.

Результаты. Удельный вес сердечно-сосудистых заболеваний в структуре пятилетней смертности ГД пациентов составил 64,96%. Годичный показатель смертности имеет существенную положительную динамику. Констатировано его снижение с 10,26% в 2007 до 6,69% в 2011 году.

Около 40% случаев смерти произошло в течении первых 90 дней лечения ГД, 73,53 % из которых у лиц мужского пола. Число фатальных исходов достоверно выше у молодых женщин с недиабетическими гломерулярными поражениями почек и пациенток среднего возраста с сахарным диабетом. Тогда как ССЗ, как причина смерти, достоверно чаще имели место у лиц мужского пола среднего возраста с гломерулярными (диабетическими и недиабетическими) заболеваниями и пожилого – с негломерулярными поражениями и гломерулярными заболеваниями недиабетического генеза.

Заключение. По результатам исследования установлен ряд закономерностей структуры сердечно-сосудистой смертности. В каждой возрастной группе определена достоверная связь с полом пациента и типом поражения почек.

Summary. *Cardiovascular diseases are the leading causes of death in hemodialysis (HD) patients. An analysis of the epidemiological evidence is the basis for the development of the measures and recommendations directed on reducing prevalence of fatal events, including cardiovascular.*

Aim. The study of cardiovascular mortality in patients who received treatment for renal replacement therapy, based on the demographic and gender characteristics, type of kidney damage and duration of HD treatment.

Methods. Cardiovascular mortality causes in 89 patients who received programmed hemodialysis from January 1, 2007 to December 31, 2011 in Kyiv City Scientific and Practical Center of Nephrology and Dialysis were analyzed.

Results. Cardiovascular disease was the primary cause of death in the study population (64, 96 %). The annual cardiovascular mortality rate has a significant positive trend in the HD patients. It was ascertained its declining from 10,26% in 2007 to 6,69% in 2011.

About 40% of cardiovascular causes of death occurred during the first 90 days of HD treatment, 73,53% of them were among males.

The number of fatality authentically is higher for younger women with non-diabetic renal glomerular lesions and middle-aged patients with diabetes mellitus. CVD, as the cause of death, was significantly more often for males of middle age with the glomerular (diabetic and non-diabetic) diseases and of the elderly - with nonglomerular and non-diabetic glomerular origin.

Conclusion. According to the study the series of the regularities of the structure of cardiovascular mortality has been established. The significant association between the sex of the patient and the type of renal disease was identified in each age group.

ВСТУП. Понад 10 років серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності дорослого населення в світі, акумулюючи понад 30% всіх випадків та 45% епізодів від неінфекційних захворювань. У регіональному розрізі слід звернути увагу, що низька смертність від ССЗ відмічається в таких регіонах з високим доходом на душу населення, як Європа та Північна Америка, і, навпаки, високі показники смертності характерні для країн з низьким значенням цього показника. У світі понад 80% випадків смерті від кардіоваскулярних ускладнень (КВУ) припадає саме на країни з низьким і середнім рівнями доходу [11]. Існує декілька закономірностей у розвитку ССЗ. Зокрема, захворюваність залежить від статі і віку. Серед чоловіків незалежно від віку та етнічної приналежності інциденти інфаркту міокарда та їх фатальні наслідки зустрічаються достовірно частіше порівняно з жінками. Разом з тим ймовірність смерті від кардіоваскулярної (КВ) патології вища серед жінок, ніж чоловіків: у країнах Євросоюзу ССЗ стають причиною 45 % випадків смерті серед жінок і лише 38 % - чоловіків, в Європі в цілому 54 та 43%, відповідно. В загальній популяції України ССЗ обумовлюють понад 50% випадків в структурі смертності осіб обох статей [7].

За песимістичними прогнозами світові витрати, пов'язані з серцево-судинними захворюваннями до 2030 р. можуть досягти 1044 мільярдів доларів США (у 2010 - 863 млрд. доларів, 125 на душу населення) [11].

Наявність ХХН та, зокрема, лікування гемодіалізом (ГД), за сучасними уявленнями, є самостійною і важливою причиною прискореного розвитку патологічних змін серцево-судинної системи. Це обумовлено рядом метаболічних і геодинамічних порушень, що розвиваються у цієї категорії хворих, коли виходять на перший план нетрадиційні, «ниркові» чинники серцево-судинного ризику: альбумінурія / протеїнурія, системне запалення, оксидативний стрес, гіперволемія, анемія, порушення кальцієво-фосфорного обміну, гіпертензія, гіпергомоцистеїнемія та інші.

За даними United States Renal Data System (USRDS) питома вага кардіоваскулярної смертності в ГД популяції протягом 2008-2010 років склала 35,3%, при ініціації цього методу терапії (перші 180 днів лікування) – 38,3%. Найбільший рівень фатальних КВ епізодів зареєстрований серед осіб у віці понад 65 років [12].

Результати отримані Dejan Petrović зі співдослідниками констатували, що доля серцево-судинних (СС) ускладнень у ГД пацієнтів Сербії в структурі загальної смертності становила 62,07% [10]. За результатами проспективного дослідження, проведеного впродовж 3 років у когорті італійських пацієнтів, цей показник був дещо вищим - 69% [5].

Наслідками КВУ серед ГД пацієнтів Росії в 2009 році було обумовлено 43,3% випадків смерті [1]. За даними Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок в Україні протягом 2007 - 2011 років у структурі причин смертності пацієнтів, які лікуються ГД, відсоток ССЗ коливався в межах від 61,3% у 2008 році до 73,7% - у 2010. Аналіз наявних даних демонструє значні коливання показника, як по рокам, так і окремим адміністративним регіонам України [2 - 6]. Дані в аспекті демографічних та гендерних показників смертності, спричиненої КВУ, на сьогодні в Україні в цілому відсутні. Необхідно зазначити, що аналогічні дані є обмеженими і за даними національних реєстрів інших країн.

На думку багатьох експертів потребують подальшого вивчення питання, яки виникли за результатами проведених багатоцентрових досліджень: чому терапія спрямована на компенсацію встановлених серцево-судинних факторів ризику в загальній популяції не зменшують серцево-судинну смертність в ГД популяції. Залишається відкритою і дискусія стосовно наслідків серцево-судинних захворювань на не серцево-судинні події і навпаки [8]

Саме тому проведення епідеміологічного дослідження спрямованого на визначення взаємозв'язку демографічних і гендерних показників, тривалості лікування ГД, типу ураження нирок та смертності від ССЗ серед зазначених контингентів хворих є нагальним та необхідним.

Наявність коректних епідеміологічних даних дозволяє створювати адекватні моделі ризику, надавати прогноз, найбільш наближений до практики, і розробляти цільові програми профілактики.

Результати дослідження нададуть змогу індивідуалізувати наявні шляхи курації пацієнтів з ХХН VД ст., які перебувають на лікуванні програмним гемодіалізом.

МЕТОЮ дослідження було вивчення серцево-судинної смертності хворих, які отримують лікування ЗНТ з урахуванням вікових і гендерних показників, типу ураження нирок та тривалості лікування ГД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами проведено ретроспективне епідеміологічне дослідження структури серцево-судинної смертності серед ГД пацієнтів, які отримували лікування ЗНТ у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д). Аналізу піддавались випадки смерті від кардіоваскулярної патології серед ГД хворих на ХХН VД ст. які мали місце з 1 січня 2007 року по 31 грудня 2011 року. Серед пацієнтів центру всі роки спостереження переважали особи чоловічої статі.

КВ ускладнення протягом 5-ти років, що підлягали вивченню, стали причиною смерті 89 пацієнтів (чоловіків – 49 та жінок – 40 осіб).

За типом ураження нирок виділяли гломерулярні недіабетогенні, негломерулярні та діабетичні. Вирізняли чотири вікові прошарки: молодий вік до 29 років, зрілий та середній 30 - 44 та 45 - 59 років, відповідно, похилий

охоплював пацієнтів у віці 60 років та більше. Вік пацієнтів та тривалість лікування ГД надані у вигляді середнього і стандартного відхилення ($M \pm \delta$).

Щорічний показник СС смертності розраховувалася від загальної кількості пацієнтів, які отримували лікування ГД протягом кожного року та сумарно за п'ять років. Питома вага визначалась від загальної кількості померлих упродовж поточного року та сумарно за роки, що підлягали вивченню.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. При цьому використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Ст'юдента, χ^2 . Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTIKA for Windows 6,0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Серцево-судинні епізоди сумарно за період, що підлягав аналізу, обумовили 49 випадків смерті серед чоловіків ($55,06 \pm 7,1\%$) та 40 ($44,94 \pm 7,9\%$) серед осіб жіночої статі.

Середній вік пацієнтів становив $49,56 \pm 14,1$ (19; 74) роки. З загального числа померлих жінок середній вік склав $46,95 \pm 15,6$ (19; 74), чоловіків – $51,67 \pm 12,5$ (24; 73) років; середня тривалість лікування ГД – $18,43 \pm 14,5$ (0,5; 140) місяців.

Розподіл померлих за віком був наступним: молодий вік – 10 осіб (11,2 %), у зрілому віці – 17 (19,1%), середньому – 36 (40,5%) хворих та група хворих похилого віку налічувала 26 (29,2%) осіб.

За типом ураження нирок серед померлих переважали хворі на гломерулярні недіабетогенні - 51 особа, негломерулярні та діабетичні – 22 та 16, відповідно. Питома вага померлих протягом 5-річного періоду від серцево-судинних ускладнень в залежності від типу ураження нирок подано на рис. 1.

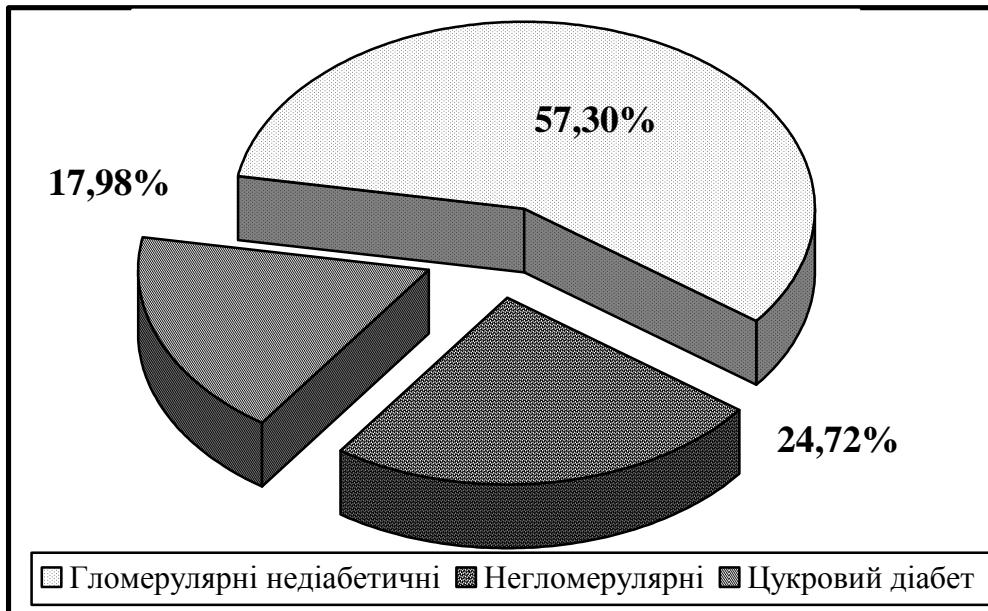


Рис. 1. П'ятирічна структура серцево-судинної смертності ГД пацієнтів в залежності від типу ураження нирок.

Не виявлено статистично значимої відмінності в причинах виникнення ХХН ВД ст. в гендерному аспекті. Питома вага померлих за типом ураження нирок в залежності від статі відображена на рис. 2.

Серцево-судинні захворювання обумовили 64,96 % всіх випадків смертей протягом періоду, що підлягав аналізу (табл. 1). Середній щорічний показник смертності від усіх причин становив 12,42%, у той час як середня щорічна серцево-судинних смертність склала 8,17%.

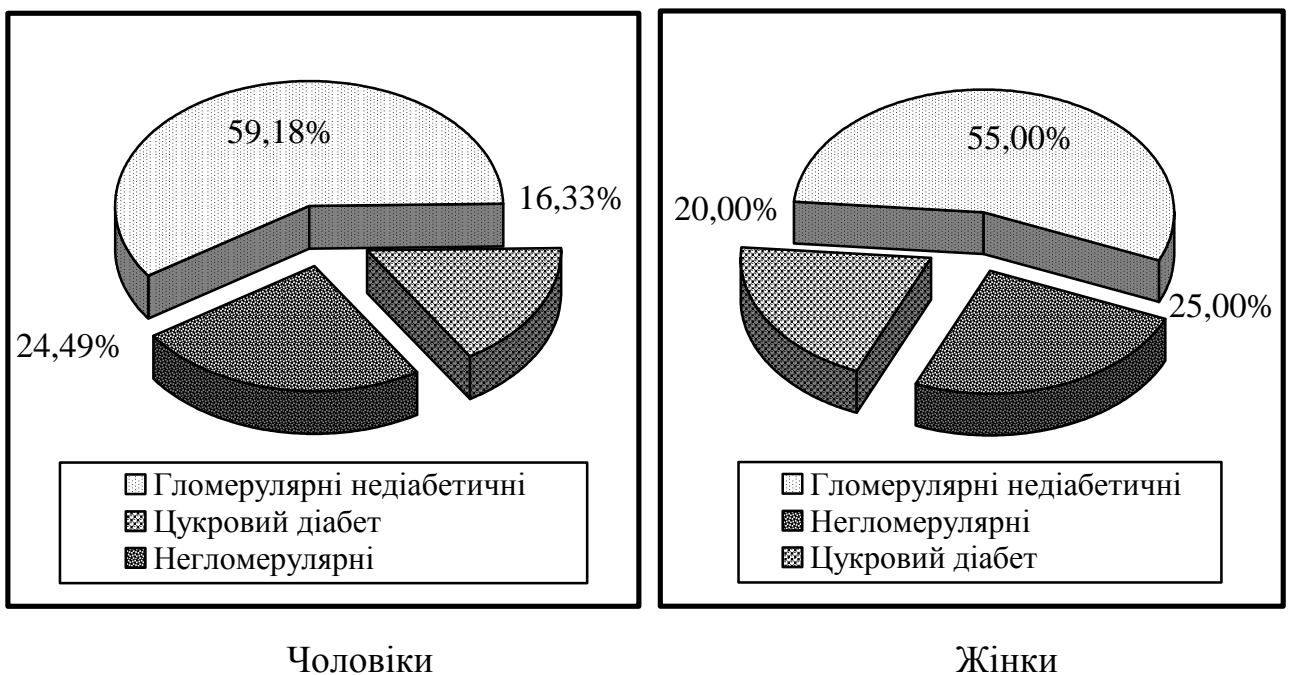


Рис. 2. П'ятирічна структура померлих за типом ураження нирок в залежності від статі.

Як демонструють дані таблиці 1, всі роки у структурі смертності хворих, які отримували лікування ГД, вірогідно домінували фатальні кардіоваскулярні захворювання. На тлі певних коливань щорічного показника загальної смертності, починаючи з 2008 року відмічається стійка тенденція до зниження показника серцево-судинної смертності. Аналіз даних таблиці наочно демонструє позитивну динаміку щорічного показника в цілому за п'ять років: а саме його зниження з $10,26 \pm 1,98 \%$ у 2007 році до $6,69 \pm 1,72 \%$ - у 2011, проте $p > 0,05$. Разом з цим, у 2011 році констатовано суттєве зниження питомої ваги фатальних випадків ССЗ в структурі загальної смертності в порівнянні як з усередненим значенням за 5 років, так і з аналогічним показником 2010 року. При аналізі щорічних відносних показників не встановлено статистично значимих відмінностей між особами обох статей окрім 2011 року, коли серед померлих вірогідно переважали чоловіки - $71,43 \pm 15,05\%$ проти $28,57 \pm 26,1\%$ серед жінок.

Аналіз впливу віку та статі на СС смертність та її особливості в залежності від типу ураження нирок дозволив встановити, що найбільша питома вага випадків (40,44%) мала місце у хворих на ХХН VД ст. середнього віку. Серед 36 померлих осіб цієї вікової групи вірогідно домінували чоловіки ($63,9 \pm 8,0\%$ проти $36,1 \pm 8,0\%$, $p < 0,05$).

Таблиця 1

Щорічна СС смертність ГД хворих (2007 - 2011р.р)

Рік	Кількість хворих на ГД (n)	Всього померло хворих		ССЗ						
				Всього померло хворих			Чоловіки		Жінки	
		n	%	n	%	питома вага (%)	n	%	n	%
2007-2011		137	12.42	89	8,17	64,96	49	55,06	40	44,94
2007	234	33	14,10	24	10,26	72,73	13	54,17	11	45,83
2008	206	31	15,05	20	9,71	64,52	10	50,00	10	50,00
2009	211	28	12,27	18	8,53	64,29	9	50,00	9	50,00
2010	229	20	8,73	13	5,68	65,00	7	53,85	6	46,15
2011	209	25	11,96	14	6,69	56,00	10	71,43	4	28,57

Перш за все це стосувалося померлих чоловічої статі з гломерулярними ураженнями нирок (недіабетичними та діабетичними). Дані, щодо структури смертності в різних вікових прошарках з диференціацією за статеву ознакою в залежності від типу ураження нирок надані в табл. 2.

Як демонструють дані таблиці, незважаючи на перевагу осіб чоловічої статі серед загальної кількості пацієнтів центру, в молодому віці частка жінок, померлих від ССЗ вірогідно вища, ніж чоловіків ($70 \pm 15,3\%$ проти $30 \pm 15,3\%$; $p < 0,05$). У цій віковій когорті статистично значимою була смертність від патології, що підлягала аналізу, серед жінок з гломерулярними недіабетичними ураженнями ($83,33 \pm 16,6\%$ проти $16,67 \pm 16,6\%$ у чоловіків; $p < 0,05$). Враховуючи незначну чисельність пацієнтів з іншими ураженнями нирок, статеві особливості дослідити не є можливим.

У зрілому віці смертність від ССЗ також була значно вищою серед жінок ($64,7\% \pm 11,9\%$ проти $35,3 \pm 11,9\%$; $p < 0,05$). Разом з тим питома вага фатальних епізодів за гендерною характеристикою є вірогідно вищою серед пацієток з цукровим діабетом. Друга за чисельністю група померлих охоплювала осіб похилого віку (питома вага випадків становила $29,2\%$). Серед похилих частка чоловіків з гломерулярними недіабетичними та негломерулярними захворюваннями, які померли від серцево-судинних захворюван, була вірогідно вищою ніж жінок ($72,70 \pm 14,1$ проти $27,30 \pm 14,1$ та $63,64 \pm 15,11$ проти $36,36 \pm 15,11$, відповідно; $p < 0,05$).

Аналіз 5-річного показника в залежності від тривалості лікування ГД (таблиця 3) встановив, що 34 (38,20 %) випадки відбулися в період введення (перші 90 днів лікування), вірогідна більшість з яких серед чоловіків ($73,53 \pm 7,6$ проти $26,47 \pm 7,6$; $p < 0,05$). Констатована вірогідна значна перевага чоловіків серед померлих від ССЗ у початковому періоді лікування впродовж усіх років, що підлягали вивченню, окрім 2008 року. Разом з тим вірогідна перевага осіб жіночої статі в цілому за період аналізу встановлена при тривалості лікування 4 – 12 місяців ($68,42 \pm 11,0\%$ та $31,58 \pm 11,0\%$, відповідно; $p < 0,05$). Проте, статистично значимі гендерні відмінності при цій тривалості лікування спостерігалися лише у 2007, 2008 та 2010 роках. Інші статистично значимі

гендерні відмінності в залежності від тривалості лікування не є систематичними та не мають практичної та теоретичної значущості.

Таблиця 2

Вікова та гендерна структура серцево-судинної смертності хворих, які отримували ГД у період з 2007 по 2011 р. р. в залежності від типу ураження нирок

Вік (роки)	Тип ураження нирок								
	Гломерулярні недіабетичні			Негломерулярні			Цукровий діабет		
	n	%±m		n	%±m		n	%±m	
		Чоловіки	Жінки		Чоловіки	Жінки		Чоловіки	Жінки
≤29	6	16,67±16,6*	83,33±16,6*	3	66,67±33,33	33,33±33,33	1	-	100,00
30 - 44	11	45,45±15,7	54,55±15,7	2	-	100,00	4	25,00±25,0*	75,00±25,0*
45 - 59	23	65,22±10,2*	34,78±10,2*	6	50,00±22,36	50,00±22,36	7	71,43±18,4*	28,57±18,4*
60≤	11	72,70±14,1*	27,30±14,1*	11	63,64±15,11*	36,36±15,11*	4	50,00±28,8	50,00±28,8

Примітка: * - вірогідні відмінності між пацієнтами чоловічої та жіночої статі (p<0,05);

Таблиця 3

**Гендерна структура серцево-судинної смертності хворих в
залежності від тривалості лікування ГД**

Роки	Тривалість лікування (місяці)	Всього померло хворих		Чоловіки		Жінки	
		n	%	n	%±m	N	%±m
2007-2011		89	100,00	49	55,06±5,3	40	44,94±5,3
	≤3	34	38,20	25	73,53±7,6*	9	26,47±7,6*
	4 - 12	19	21,35	6	31,58±11,0*	13	68,42±11,0*
	13 - 35	19	21,35	10	52,63±11,8	9	47,37±11,8
	36 - 59	2	2,25			2	100,00*
	60≤	15	16,85	8	53,33±13,3	7	46,67±13,3
2007		24		13	54,17±10,4	11	45,83±10,4
	≤3	11	45,83	8	72,7±16,5*	3	27,27±16,5*
	4 - 12	2	8,33			2	100,00*
	13 - 35	4	16,67	3	75,00±25,0*	1	25,00±25,0*
	36 - 59	1	4,17			1	100,00*
	60≤	6	25,00	2	33,33±21,2	4	66,67±21,2
2008		20		10	50,00±11,5	10	50,00±11,5
	≤3	6	30,00	4	66,67±21,1	2	33,33±21,1
	4 - 12	5	25,00	2	40,00±24,5	3	60,00±24,5
	13 - 35	5	25,00	1	20,00±20,0*	4	80,00±20,0*
	36 - 59	0					
	60≤	4	20,00	3	75,00±25,0	1	25,00±25,0
2009		18		9	50,00±12,1	9	50,00±12,1
	≤3	5	27,78	4	80,0±20,0*	1	20,00±20,0*
	4 - 12	7	38,89	2	28,57±18,4*	5	71,43±18,4*
	13 - 35	2	11,11	2	100,00*		
	36 - 59	1	5,56			1	100,00
	60≤	3	16,67	1	33,33±33,3	2	66,67±33,3
2010		13		7	53,85±15,0	6	46,15±15,0
	≤3	7	53,85	5	71,43±18,4*	2	28,57±18,4*
	4 - 12	2	15,38			2	100,00*
	13 - 35	3	23,08	1	33,33±33,3	2	66,67±33,3
	36 - 59	0					
	60≤	1	7,69	1	100,00*		
2011		14		10	71,43±12,5*	4	28,57±12,5*
	≤3	5	35,71	4	80,0±20,0*	1	20,00±20,0*
	4 - 12	3	21,43	2	66,67±33,3	1	33,33±33,3
	13 - 35	5	35,71	3	60,00±24,5	2	40,00±24,5
	36 - 59	0					
	60≤	1	7,14	1	100,00*		

Примітка: * - вірогідні відмінності між пацієнтами чоловічої та жіночої статі (p<0,05).

ОБГОВОРЕННЯ. Щорічно ССЗ стають причиною 4,3 млн. смертей у Європі в цілому і понад 2 млн. у країнах ЄС, що становить відповідно 48 та 42% від загального числа всіх випадків смерті [11, 7].

Як і в загальній популяції, серцево-судинні захворювання є провідною причиною смерті пацієнтів, які перебувають на лікуванні ГД. Висока захворюваність та поширеність серцево-судинних захворювань, наслідком чого є фатальні випадки, серед ГД пацієнтів пов'язані з сумарним впливом «традиційних» загальнопопуляційних та «ниркових» факторів ризику КВ ускладнень а також впливів самої терапії ГД. Щорічний показник ССС у цих хворих в більшості країн світу становить 9% - 12% [12, 10, 9]. Дані щодо показника СС смертності в залежності від статі є дискутабельними та неоднозначними [1, 9, 12]. П'ятирічна доля КВ ускладнень в структурі смертності ГД пацієнтів Росії становила 48,5%. В Україні впродовж 2007-2011 років доля фатальних епізодів внаслідок ССЗ відповідно до опублікованих даних значно перевищувала аналогічний показник інших країн (рис. 3) [1, 2 -6, 12].

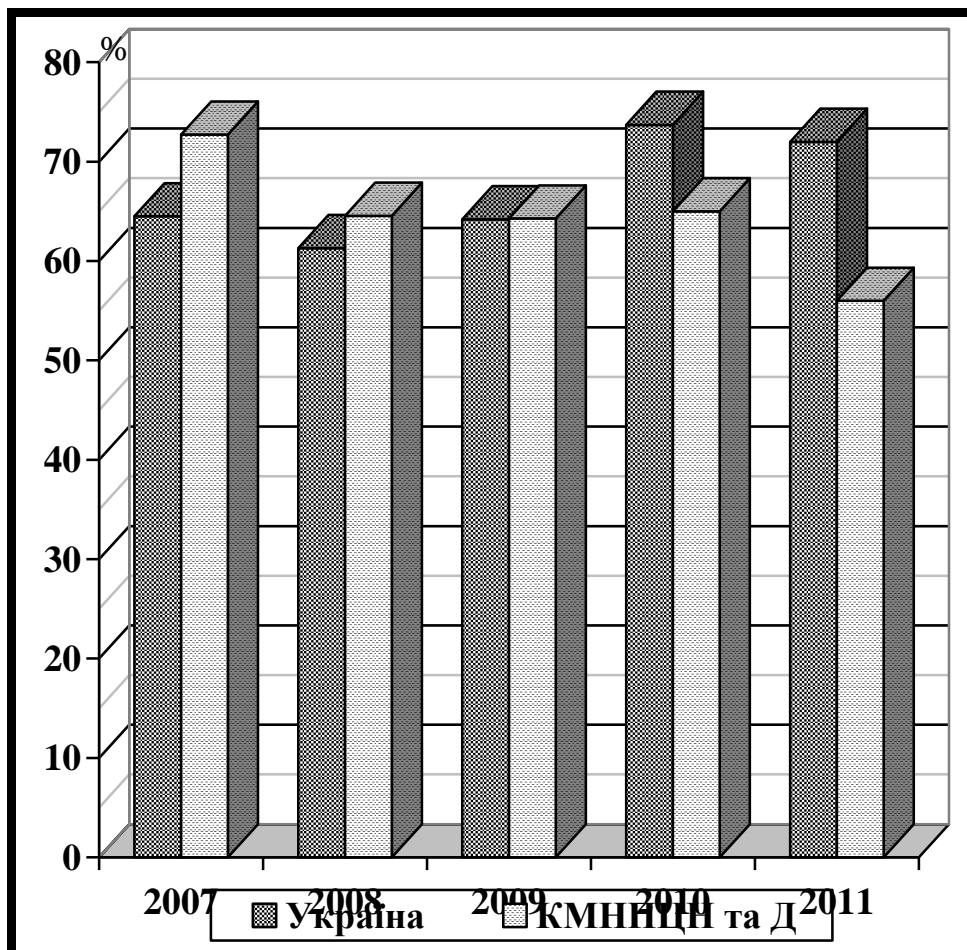


Рис. 3. П'ятирічна динаміка питомої ваги серцево-судинної смертності ГД пацієнтів України та КМНПЦН та Д.

Отримані нами дані свідчать, що показник СС смертності всі роки, що підлягали вивченню, не перевищував аналогічний показник більшості країн Європи та щорічно знижується. Аналіз питомої ваги ССЗ в структурі смертності ГД пацієнтів КМНПЦН та Д, також потребує позитивної оцінки, особливо в порівнянні з усередненими щорічними даними по Україні в цілому та наближається до загальнопопуляційного показника країни. Необхідно зазначити що позитивна динаміка показників смертності від зазначеного класу хвороб має місце в умовах надання, в разі необхідності, стаціонарної медичної допомоги всім ГД пацієнтам м. Києва, що безперечно негативно відбивається на показниках смертності КМНПЦН та Д.

Більш високі в порівнянні з жінками показники смертності від серцево-судинних захворювань серед чоловіків узгоджуються з результатами раніше опублікованих даних, зокрема результатами отриманими Бикбовим Б.Т. та Томилиной Н.А. у 2011 році [1].

Результати констатують, що переважна більшість випадків мала місце серед осіб працездатного віку, в тому числі, понад 40% у пацієнтів середнього віку, що також кореспондується з даними російських дослідників. Разом з тим, за даними національних реєстрів більшості країн, найвищою є питома вага фатальних КВ захворювань у осіб похилого віку. На нашу думку такі відмінності відбивають вікові особливості ГД популяції України, а саме значно менший відсоток серед ГД пацієнтів представників цієї вікової когорти. Практичну цінність мають отримані в ході дослідження дані стосовно вікових та гендерних особливостей смертності від ССЗ. Частота серцево-судинних подій у діалізних пацієнтів вимагає детального виявлення осіб, які першочергово потребують інтенсивного спостереження і лікування з метою запобігання важких ускладнень цієї категорії захворювань.

Недоліками дослідження є недостатня кількість спостережень при аналізі по окремим групам пацієнтів, що підвищує вірогідність похибки.

ВИСНОВКИ. Таким чином, отримані результати свідчать про те, що кардіоваскулярна патологія у ГД пацієнтів залишається основною причиною смерті осіб обох статей та всіх вікових груп.

Констатована стійка позитивна динаміка щорічного показника СС смертності серед пацієнтів КМНПЦН та Д, а саме його зниження з 10,26% у 2007 році до 6,69% у 2011. Питома вага ССЗ в п'ятирічній структурі причин смертності ГД пацієнтів становить 64,96% та має виражену тенденцію до зменшення.

За п'ятирічний період біля 40 % випадків смерті від СС подій мали місце в перші 90 днів лікування програмним гемодіалізом. Серед померлих констатована вірогідна перевага осіб чоловічої статі: $73,53 \pm 7,6$ ($p < 0,05$).

Встановлено, що впродовж 4-12 місячного терміну лікування ГД серед померлих вірогідно домінують жінки - $68,42 \pm 11,0$ ($p < 0,05$).

Першочергових заходів щодо запобігання негативних СС подій потребують ГД пацієнти груп ризику. За результатами проведеного дослідження до груп ризику серед жінок, які отримують лікування ГД, доцільно віднести хворих з тривалістю лікування ГД 4 – 12 місяців, осіб молодого віку з гломерулярними недіабетичними ураженнями нирок та пацієнок з цукровим діабетом середнього віку.

Групу ризику фатальних СС наслідків серед осіб чоловічої статі утворюють хворі на початку лікування ГД, пацієнти середнього віку з гломерулярними недіабетичними та діабетичними захворюваннями та похилі хворі на ХХН VД ст., що виникла внаслідок недіабетичних гломерулярних та негломерулярних уражень.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2009 гг. / Б. Т. Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2011. – Т.13, №3. – С. 150-264.

2. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2007 рік / уклад. Н.О. Сайдакова [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"; гол. ред. М.О.Колесник. – К., 2008. – 89с.
3. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2008 рік / уклад. Н.О. Сайдакова [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"; гол. ред. М.О.Колесник. – К., 2009. – 89с.
4. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2009 рік / уклад. Н.О. Сайдакова [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"; гол. ред. М.О.Колесник. – К., 2010. – 89с.
5. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2010 рік / уклад. Н.І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"; гол. ред. М.О.Колесник. – К., 2011. – 89с.
6. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2011 рік / уклад. Н.І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"; гол. ред. М.О.Колесник. – К., 2012. – 89с.
7. European cardiovascular disease statistics 2008 / S. Allender [et al.]; British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford; Health Economic Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. // <http://www.heartstats.org>.
8. Jager K. J. Cardiovascular and non-cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link? / K J. Jager [et al.] //– Kidney Int Sup. – 2011. – № 1. – P. 21-23.
9. Movilli E. Magnitude of End-Dialysis Overweight is Associated with All-Cause and Cardiovascular Mortality: A 3-Year Prospective Study. / E. Movilli [et al.] // Am J Nephrol. – 2013. – Vol. 37. – P.370-377.

10. Petrovic D. Cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical and epidemiological analysis. / D. Petrovic [et al.] // J Med Biochem. – 2011. – Vol. 30. – P. 302-308.
11. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. / D.E. Bloom [et al.]; World Economic Forum. – Geneva., 2011. – P. 46.
12. United States Renal Data System, 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States / National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases // Am. J Kidney Dis. – 2013. – Vol. 61 [1 Suppl 1]. – P. 248 – 258.

Шіфріс Ірина Михайлівна

тел.: (0 44) 512 64 74

Надійшла до редакції 14.05.2013

Прийнята до друку 23.05.2013

УДК 616.61-036.12-092:611-018.74

**И.И.ТОПЧИЙ, А.Н.КИРИЕНКО, М.М.ДУНАЕВСКАЯ,
Е.Н.ЩЕНЯВСКАЯ, И.Т.БИРЮКОВА**

**СОДЕРЖАНИЕ SCD40 И ПОКАЗАТЕЛИ ПОВРЕЖДЕНИЯ
ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

**I.I.TOPCHII, A.N.KIRIENKO, M.M.DUNAEVSKAYA,
E.N. SCHENYAVSKAYA, I.T.BIRUKOVA**

**THE CONTENTS OF SCD40 AND INDICATORS OF DAMAGED
ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

ГУ «Институт терапии имени Л.Т.Малой НАМН Украины»

The State Institute of Therapy named after L.T. Maloy of NAMS of Ukraine

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, гипертоническая болезнь, VE-кадгерин, циркулирующие клетки эндотелия, sCD40*

Keywords: *chronic kidney disease, hypertension, VE-cadherin, circulating endothelial cells, sCD40.*

Резюме. *Вступление. Нарушения структуры и функции эндотелия почечных сосудов рассматривают как один из важных факторов прогрессирования и хронизации заболеваний почек. Известно, что в процессе агрегации форменных элементов крови и их адгезии к стенке сосудов особая роль принадлежит системе клеточного иммунитета - взаимодействие CD40/CD40L оказывает влияние на характер иммунного ответа, активацию клеток белой крови. Мы исследовали, были ли изменения содержания sCD40 в сыворотке крови больных ХБП связаны с показателями целостности эндотелия у этих больных и как проводимая терапия влияла на эти показатели.*

Материал и методы. Степень повреждения эндотелия оценивали по количеству ЦЭК и содержанию VE-кадгерина в плазме крови, уровни sCD40

измеряли у 34 пациентов с ХГН, 38 пациентов с ХрПН, группу сравнения составили 42 больных с ГБ. Все больные получали базовую терапию с использованием ингибитора АПФ периндоприла в комбинации с антагонистом кальциевых каналов амлодипином. Вместе с базовой терапией больным внутривенно капельно вводился инъекционный раствор препарата «Кардиоаргинин».

Результаты и обсуждение. У больных ХБП выявлено увеличение содержания sCD40 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми субъектами и больными ГБ. Уровни sCD40 коррелировали с количеством ЦЭЖ и содержанием VE-кадгерина в плазме крови. Применение кардиоаргинина в сочетании с базовой терапией приводило к уменьшению содержания sCD40 и стабилизации структуры эндотелия. Нарушение целостности эндотелия у больных ХБП, по-видимому, обусловлено ускоренным апоптозом его клеток с их десквамацией под воздействием активированных клеток белой крови и системы цитокинов.

Выводы. Увеличение содержания sCD40 у больных ХБП может быть компенсаторным механизмом, направленным на уменьшение активности воспалительного процесса путем блокирования взаимодействия CD40/CD40L на клеточном уровне.

Summary. *Introduction.* Impairments of endothelial structure and functions of renal vessels are regarded as important factors of progression and chronization of chronic kidney disease (CKD). It is well known that the CD40/CD40L interaction is responsible for the aggregation of blood cells and their adhesion to the vascular wall, as well as its effect on the state of immune response. We investigated whether this interaction could be altered in patients with CKD and impaired immune status.

Materials and methods. We examined 48 patients with chronic glomerulonephritis (CGN), 38 patients with chronic pyelonephritis and 42 patients with essential hypertension (EH) - control group. All patients received standard therapy with an ACE inhibitor perindopril in combination with a calcium channel

antagonist amlodipine. Along with standard therapy the patients intravenously administered injections of "Kardioarginine." The degree of endothelial damage was assessed by the number of CEC and VE-cadherin content in blood plasma. In order to estimate changes in the immune status we determined the content of sCD40 in serum.

Results. Increase in the content of serum sCD40 was shown for the CGN patients compared with healthy subjects and EH patients. The level of sCD40 in serum correlated with the number of CEC and VE-cadherin content in plasma. The use of kardioarginine combined with standard therapy led to reduction of sCD40 and stabilized the structure of endothelium. The loss of endothelial integrity in patients with CKD is apparently due to the activation of apoptosis with subsequent accelerated desquamation under the influence of activated white blood cells and the system of cytokines.

Conclusions. The increase of sCD40 in patients with CKD may be a compensatory mechanism aimed to reduce the inflammatory activity by blocking the CD40/CD40L interaction at the cellular level.

ВВЕДЕНИЕ. В клинике внутренних болезней наличие микроальбуминурии признается как показатель поражения сердечно-сосудистой системы [3]. Это свидетельствует о том, что при повреждении эндотелия у больных атеросклерозом и при нарушении его целостности в капиллярах клубочков у больных хронической болезнью почек (ХБП) могут принимать участие одни и те же механизмы. К признакам повреждения эндотелия относят соотношение клеток предшественников эндотелия к его апоптозным клеткам, циркулирующим в кровеносном русле (ЦЭК), а также содержание фактора von Willebrand, VE-кадгерина [10]. Предикторами повреждения сосудов считаются показатели С-реактивного белка, содержание асимметричного диметиларгинина и G-катепсина, активность ряда протеиназ [2,7]. Учитывая то, что и прогрессирующее течение ХБП, и дестабилизация атеросклеротических бляшек обусловлены нарушением целостности сосудистого эндотелия с участием макрофагов, чрезвычайно

важны сведения о механизмах взаимодействия клеток крови с клетками эндотелия. Полагают, что в патогенезе повреждения стенки сосудов при активации клеток белой крови особая роль принадлежит ряду интерлейкинов, E-селектина, адгезивных молекул ICAM (CD-54), VCAM (CD-106), CD40 и CD40L [5,9]. В последние годы особое внимание уделяется взаимодействию CD40/CD40L, которое играет важную роль в развитии и гуморального и клеточного иммунного ответа. В регуляции этого взаимодействия принимает участие растворимая форма CD40 (sCD40), которая продуцируется путем ее отделения от CD40-экспрессирующих клеток. sCD40 влияет на взаимодействие CD40/CD40L, блокируя активацию клеток белой крови и иммунный ответ в целом [5]. Вместе с тем до настоящего времени точно не установлено, имеется ли связь уровня содержания sCD40 с развитием васкулопатии у больных ХБП. В этой связи мы исследовали уровни содержания sCD40 у больных ХБП в динамике лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Обследовано 72 больных хронической болезнью почек, из них 34 больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) и 38 больных хроническим пиелонефритом (ХрПН). Средний возраст пациентов с ХБП составлял (49 ± 7) лет. Группу сравнения составили 42 больных гипертонической болезнью (ГБ) соответствующего возраста. Диагноз ХБП устанавливался согласно классификации, предложенной ДУ «Институтом нефрологии АМН Украины», принятой II национальным съездом нефрологов Украины (г. Харьков, 23-24 сентября 2005 г.), и согласованной с МКХ-10. Определение стадии ГБ и стратификацию больных по степени общего риска осложнений проводили согласно рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии (2008). Пациенты с эндокринной патологией, гематологическими, инфекционными и онкологическими заболеваниями не включались в исследование. В диагностическом процессе использовали стандартные методы опроса и обследования больных с учетом жалоб, анамнеза заболевания, данных

объективного обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования. Всем больным проведено УЗ исследование сердца и почек, рентгенографию грудной клетки.

Степень повреждения эндотелия оценивали по количеству ЦЭК. Выделение и количественный анализ ЦЭК в обогащенной тромбоцитами плазме осуществляли по методу Hladovec J. Содержание VE-кадгерина (CD-144) и концентрацию sCD40 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью тест-систем производства Bender Metlsystems (Австрия). Концентрацию альбумина в моче определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы «Альбумин-ИФА» (ООО НВЛ «Гранум», Украина). Все больные получали базовую гипотензивную терапию с использованием ингибитора АПФ (периндоприла в дозе 5-10 мг один раз в сутки) в комбинации с антагонистом кальциевых каналов амлодипином в дозе от 5 до 10 мг в сутки. Вместе с базовой терапией в течение 10 суток больным внутривенно капельно вводился инъекционный раствор препарата «Кардиоаргинин» в дозе 10 мл (основные действующие вещества препарата: диаргинина сукцинат, аргинина аспарагинат, калия и магния аспарагинат). Статистическую обработку проводили с помощью компьютерных программ “SPSS 13”, “Microsoft Excel 2000”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При исследовании особенностей функционального состояния почек установлено, что у больных ХГН и ХрПН отмечается повышение концентрации креатинина в плазме крови, возрастание экскреции белка с мочой и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), (табл.1).

В результате обследования 10 здоровых субъектов было установлено, что в сыворотке здоровых уровни людей sCD40 составляли от 7 пг/мл до 16 пг/мл, в среднем (11,4 пг/мл). У больных ХГН до начала лечения были отмечены значительно более высокие концентрации sCD40 ($p < 0,05$), чем у здоровых лиц. Статистически достоверные отличия ($p < 0,05$) в концентрациях

sCD40 имели место также между группами больных ХГН и ГБ (35,14±3,8) пкг/мл и (25,28±2,57) пкг/мл, соответственно.

Таблица 1

Показатели функционального состояния почек у обследованных больных (M±m)

Показатели	Группы больных			
	Контрольная группа (n=10)	1 группа ХГН (n=34)	2 группа ХрПН (n=38)	3 группа ГБ (n=42)
Протеинурия, г/сут.	0	0,98±0,20*	0,62±0,10*	0,03±0,01
СКФ, мл/мин.	105,8±9,8	47,3±3,5*	69,0±7,6*	84,7±3,0 [#]
Креатинин крови, мкмоль/л	73,9±5,8	169,7±13,1*	136,5±23,5*	92,6±4,7 [#]

Примечания : * - достоверность < 0,05 по сравнению с контрольной группой
достоверность < 0,05 по сравнению с больными ХГН

Повышение содержания sCD40 сопровождалось увеличением количества ЦЭК и VE-кадгерина в плазме крови. В динамике лечения установлено снижение уровня суточной экскреции белка с мочой у пациентов с ХГН и ХрПН - у пациентов, получавших базовую терапию отмечено снижение протеинурии на 22% по сравнению с исходными значениями (p<0,05). Более существенные изменения показателя наблюдались у больных, которые дополнительно получали кардиоаргинин: уровень протеинурии снизился на 38,2%, по сравнению с показателями до лечения (p<0,05).

Положительные изменения функции почек сопровождалось изменениями исследуемых показателей. После завершения курса терапии у

больных ХГН и ХрПН наблюдалось достоверное снижение содержания sCD40 по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,05$), (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели целостности эндотелия и концентрация sCD40 у
больных ХБП и ГБ (M±m)**

Группы больных	Концентрация sCD40, (пкг/мл)		Количество ЦЕК (ед.)		Содержание VE- кадгерина (нг/мл)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Больные с ГБ (n- 42)	28,96±3,5	25,24±1,5	10,2 ± 1,9 (n=42)	5,8 ± 1,1 (n=36)	0,610 ± 0,122 (n=42)	0,343 ± 0,059* (n=40)
Больные с ГНТ (n- 34)	35,14±3,8 * *-	28,94±1,6 1*	18,5 ± 2,8* *- (n=34)	13,0 ± 1,4* (n=32)	1,112± 0,246 **-, (n=34)	0,635 ± 0,125* (n=32)
Больные с ХрПН(n- 38)	29,25±2,5 * *-	23,51±1,2	12,1 ± 2,5	8,1 ± 2,5	1,109 ± 0,195	0,435 ± 0,045*
Здоровые Лица (n- 10)	11±1,5	-	2,1±0,5	-	0,308±0, 110	

Примечания: 1.* – достоверно в сравнении с показателями до лечения, $p < 0,05$.

2. * *- достоверно в сравнении с показателями здоровых лиц, $p < 0,05$.

Возникновение и прогрессирование хронических заболеваний почек, в частности хронического гломерулонефрита и хронического пиелонефрита, связаны с системным воспалением, показатели которого являются маркерами неблагоприятного прогноза и высокого риска развития хронической почечной недостаточности. Независимо от расхождения в этиологии и патогенезе хронических заболеваний почек, существенное участие в прогрессировании клеток иммунной системы и провоспалительных цитокинов не вызывает сомнения и доказано как экспериментальными, так и клиническими исследованиями. У пациентов с ХБП отмечены различные

виды нарушений иммунологического статуса, приводящие к частым бактериальным инфекциям, повышению частоты рака по сравнению с общей популяцией, ускоренному развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений [3]. Немного известно о функциях В-клеток в уремиических пациентов и трудно определить причину этих измененных реакций, однако известно, что в клеточном иммунном ответе критическую роль играет взаимодействие CD40/ CD40L [7,8].

CD40 - мембранный гликопротеид с молекулярным весом 50 000, который принадлежит к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО). Он экспрессируется на В-лимфоцитах, эндотелиальных клетках, эпителиоцитах (особенно эпителиальных клетках почечных канальцев), моноцитах/макрофагах, дендритных клетках и фибробластах. Лиганд для CD40, CD40L (CD154, gp39) - гликопротеид с молекулярным весом 33 000 также является членом суперсемейства ФНО. Он быстро экспрессируется на поверхности активированных Т-лимфоцитов, принадлежащих преимущественно к субпопуляции CD4⁺ Т-лимфоцитов [4,9]. Базофилы, тучные клетки, эозинофилы, НК-клетки и тромбоциты также экспрессируют CD40L. Триггерный механизм соединения CD40/CD40L является наиболее мощным сигналом для активации В-клеток, этот сигнал даже более эффективен, чем сигналы, опосредуемые поверхностными иммуноглобулинами [5]. Эта связь необходима для активации антигенпредставляющих клеток, поскольку индуцирует стимулирующие молекулы и синтез цитокинов. Сигналы, следующие из взаимодействия CD40/CD40L, являются реверсивными, поскольку стимуляция CD40L индуцирует кратковременную активацию и продукцию цитокинов на Т-лимфоцитах. Еще в 1994 году van Kooten С. и соавт. показали, что естественным антагонистом взаимодействия CD40/CD40L является растворимая форма CD40 (sCD40), которая ингибирует связывание CD40L с CD40 [5].

Изменения, лежащие в основе нарушения межклеточного взаимодействия, отслоения эндотелиальных клеток и появления протеинурии изучены недостаточно. Известно, что наряду с артериальной гипертензией, оксидантный стресс и длительное увеличение содержания провоспалительных цитокинов играет патогенетическую роль в развитии васкулопатий [7]. По нашим данным в начальной стадии повреждения эндотелия важную роль играет активность клеток белой крови - для хронического гломерулонефрита характерна более выраженная активация моноцитарного звена, а уровень провоспалительных цитокинов в крови больных выше, чем при хроническом пиелонефрите. Было установлено, что при ХБП как при хроническом пиелонефрите, так и при хроническом гломерулонефрите отмечается значительное повышение числа CD16⁺ клеток и изменяется фенотип популяции моноцитов [1]. Повышение количества CD16⁺ моноцитов при заболевании почек приводит к повышению уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 в плазме крови, увеличению экспрессии межклеточных молекул адгезии и их рецепторов. Так, в контрольной группе уровень ИЛ-1 β в плазме составлял (29,8 \pm 8,4) пг/мл, а у больных хроническим пиелонефритом (79,4 \pm 19,2) пг/мл (P<0,05). Аналогичные изменения мы наблюдали и при исследовании ИЛ-6. Отмечалось почти 3-кратное повышение уровня этого цитокина в плазме крови больных в сравнении с контролем - (44,3 \pm 14,6) пг/мл и (19,8 \pm 6,9) пг/мл соответственно. Существенные изменения концентрации провоспалительных цитокинов были обнаружены и при обследовании больных ХГН. Так уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 в плазме крови больных составлял (94,6 \pm 26,9) пг/мл и (65,8 \pm 23,7) пг/мл соответственно, что существенно превышает показатели контрольной группы. Повышение синтеза цитокинов в моноцитах (известных факторов денудации эндотелия) сопровождалось повышением содержания ЦЭК и VE-кадгерина, а также увеличением в плазме крови sCD40 – блокатора образования активирующего межклеточного звена CD40/CD40L. Увеличение у больных уровня VE-кадгерина, признанного маркера отслоения эндотелия, вместе с

увеличением ЦЭЖ и количества цитокинов могут косвенно свидетельствовать об усилении апоптоза сосудистого эндотелия и повышении проницаемости капилляров клубочков в этой группе больных.

Наши данные согласуются с результатами других авторов, которые исследовали *in vivo* наличие растворимого CD40 и его возможные изменения у пациентов на гемодиализе и у больных с ХБП в додиализном периоде. Было показано, что по сравнению с низким уровнем sCD40 в сыворотке крови здоровых доноров, уровни sCD40 были значительно увеличены в сыворотках пациентов с уреимией [3,6]. Среди них самый высокий уровень sCD40 был обнаружен у больных находящихся на лечении методом гемодиализа. По мнению авторов, факторы, связанные с гемодиализом модулировали уровни sCD40 в сыворотке значительно больше, чем уровень креатинина, так как уровни sCD40 у пациентов с уреимией до гемодиализа значительно ниже уровня sCD40 у больных с гемодиализом, невзирая на высокие уровни креатинина сыворотки крови. По-видимому, более значительно на уровень sCD40 играет воспаление, о чем свидетельствует связь sCD40 и СРБ у пациентов всех групп.

Коррекция содержания sCD40 представляет определенные трудности и в эксперименте и в клинике – в то время как его содержание не уменьшается в процессе гемодиализа, пересадка почек приводила к быстрому уменьшению уровня sCD40 [3,5]. Установлено нами благоприятное влияние лечения на снижение содержимого sCD40 и показатели повреждения эндотелия связано, по-видимому, с улучшением и структуры и функции эндотелия. Такие изменения могут быть обусловлены положительным влиянием лечения на функционально-морфологические свойства моноцитов, т.к. ранее нами было показано, что использование комплексной терапии с применением кардиоаргина привело к снижению количества CD16+моноцитов на 33,1% по сравнению с показателями до лечения [1].

ВЫВОДЫ:

1. Нарушение целостности эндотелия у больных ХБП обусловлено усиленным апоптозом клеток эндотелия с их десквамацией под воздействием активированных клеток белой крови и системы цитокинов.
2. Увеличение содержания sCD40 у больных ХБП может быть компенсаторным механизмом, направленным на уменьшение активности воспалительного процесса путем блокирования взаимодействия CD40/CD40L на клеточном уровне.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Уровень и фенотипические особенности липиднагруженных лейкоцитов у больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с ишемической болезнью сердца / Гальчинская В.Ю., Топчий И.И., Семеновых П.С. [и др.] // Научные ведомости БЕЛГУ. – 2012. - №10. – В.18. – с. 46.
2. Топчий И.И. Взаимосвязь содержания асимметричного диметиларгинина с нарушением регенерации клеток эндотелия и уменьшением биодоступности оксида азота у больных хронической болезнью почек в сочетании с атеросклерозом / Топчий И.И. // Семейна медицина. – 2011. – №4. – С. 81-88.
3. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. // Lancet. – 2010. – V. 375. – P. 2073-2081.
4. Macrophage/monocyte depletion by clodronate, but not diphtheria toxin, improves renal ischemia/ reperfusion injury in mice / David A., Ferenbach B., Sheldrake A.Tara [et al.] // Kidney International. – 2012. – V. 2. – P. 928-933.
5. B cells regulate expression of CD40 ligand on activated T cells by lowering the mRNA level and through the release of soluble CD40 / Van Kooten C., Gaillard C., Galizzi J.P. [et al.] // Eur J Immunol. – 1994. – V. 24. – P. 787–792.

6. Lee S. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair / Lee S., Huen S., Nishio H. // J Am Soc Nephrol.-2011.-Vol.22.-P.317-326.
7. Mobilized human hematopoietic stem/progenitor cells promote kidney repair after ischemia/reperfusion injury. / Li B., Cohen A., Hudson T.E. [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121(20). – P. 2211-2220.
8. Serum Level of sCD40 Ligand and Monocyte Chemoattractant Protein-1 in cases of Acute Ischemic Coronary and Cerebral Events / Naglaa M. El Khayat, Ahmed Khashaba, Samar Refaat, Mervat El-Fiky // Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg. – 2010. – Vol. 47(4). – P. 665-672.
9. CD40/CD154 interactions at the interface of tolerance and immunity / Quezada S.A., Jarvinen L.Z., Lind E.F., Noelle R.J. // Annu Rev Immunol. – 2004. –Vol. 22. – P. 307-328.
10. Cell adhesion dynamics at endothelial junctions: VE-cadherin as a major player / Vestweber D., Winderlich M., Cagna G., Nottebaum A.F. // Trends Cell Biol. – 2008. – Vol. 19(1). – P. 8-15.

Топчій Іван Іванович

itopchiy@yandex.ua

Надійшла до редакції 26.04.2013

Прийнята до друку 8.05.2013

УДК 616.12-008.331.1-06: 616.61-036]-07

Н. В. ДЕМИХОВА, М. А. ВЛАСЕНКО, Э. КУРШУБАДЗЭ, В.А. СУХОНОС
ВАЗОМОТОРНЫЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

N.V. DEMIKHOVA, M.A. VLASENKO, E. KURSHUBADZE, V.A. SUKHONOS
VASOMOTOR FUNCTION OF THE ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH
CHRONIC KIDNEY DISEASE AND HYPERTENSION

Сумский государственный университет,
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Sumy State University,
Kharkiv medical academy of postgraduated education

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, функція ендотелія, вазодилатація.

Key words: hypertension, chronic kidney disease, endothelial function, vasodilation.

Резюме. *Дослідження функціонального стану судинного ендотелію сприяє подальшому вивченню механізмів розвитку і фармакологічної корекції, зокрема у хворих на артеріальну гіпертензію при хронічній хворобі нирок.*

Методи та результати дослідження. Обстежено 172 хворих з АГ при хронічній хворобі нирок. При вивченні судинно-рухової реакції на декомпресію та пробу з нітрогліцерином в 60% випадків зустрічається знижена вазодилаторна реакція і констрикторна у 12,6%. Нормальний характер вазодилатації склав 27,4%. Ендотелій-незалежна вазодилатація плечової артерії на декомпресію була знижена на 51,1% у порівнянні з контролем. Приріст ендотелій-незалежної вазоконстрикції при III ступеня АГ був у

меншій мірі знижений, ніж ендотелій залежної - на 6,5% і 19,4% ($p < 0,01$) відповідно.

Висновки. Таким чином, порушення ендотелій-обумовленої ауторегуляції судинного тону у хворих з АГ при хронічній хворобі нирок становить важливий елемент патогенезу підвищення артеріального тиску як одного з основних адаптаційних механізмів.

Summary. *Investigation of the functional state of the vascular endothelium contributes to the further study of the mechanisms of development and pharmacological correction, particularly in hypertensive patients with chronic kidney disease.*

Material and Results. The study involved 172 patients with arterial hypertension (AH) in patients with chronic kidney disease. In the study of vascular-motor response to decompression and test with nitroglycerin in 60% of cases occur reduced vasodilatory and in 12.6% constrictor response. Normal character of vasodilation was 27.4%. Endothelium-independent vasodilation in the brachial artery decompression was reduced by 51.1% compared with the control. The growth of endothelium-independent vasoconstriction in the degree III AH was reduced to a lesser degree than the endothelium dependent - by 6.5% and 19.4% ($p < 0.01$), respectively.

Conclusion. Thus impaired endothelium-mediated autoregulation of vascular tone in hypertensive patients with chronic kidney disease is an important element in the pathogenesis of high blood pressure as one of major adaptation mechanisms.

ВВЕДЕНИЕ. Основные патогенетические механизмы повышения артериального давления при поражениях почек многочисленны и включают увеличение объема циркулирующей жидкости, задержку натрия, появление вегетативной дисрегуляции, активацию симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также появление дисфункции эндотелия с повышением уровня циркулирующих вазоактивных веществ [3, 10]; в результате увеличивается сердечный выброс и соответственно

периферическое сосудистое сопротивление. Неотъемлемой частью патогенеза артериальной гипертензии (АГ) является ремоделирование сосудистой системы и состояние эндотелия сосудов, функционирующего в виде триггерного механизма реализации вазорегулирующих механизмов [1]. Кроме того эндотелий сосудов участвует в обеспечении местных процессов гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, что также связано с регуляцией сосудистого тонуса и развитием атеросклероза. Сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы [8, 9]. До сих пор не представляется возможным выяснить, обуславливает ли АГ нарушение эндотелиальной дисфункции, или эндотелиальная дисфункция является одним из основных механизмов развития АГ. Поэтому исследование функционального состояния сосудистого эндотелия способствует дальнейшему изучению механизмов развития заболеваний и поиску новых путей их фармакологической коррекции.

Цель: изучить сосудисто-двигательные функции эндотелия у больных с АГ при хронической болезни почек (ХБП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Сосудистые механизмы патогенеза АГ у больных ХБП изучены у 172 пациентов в возрасте ($54,2 \pm 6,2$) года, мужчин 84 и женщин 88, отвечающих критериям ХБП, установленными по результатам клиничко- лабораторного обследования. Диагноз предусматривал наличие неосложненной АГ II-III степени, повышения уровня АД (классификация ВОЗ, 1999), отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний (табл. 1). Контрольную группу составили 25 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Для ультразвуковой визуализации использовали эхографическую систему Acuson 128/XP/10(США) с частотой датчика 2,5 и 5 МГц. Эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию исследовали по результатам использования проб потокозависимой вазодилатации: реактивной гиперемии на компрессию плечевой артерии и нитроглицериновой пробы (500 мг нитроглицерина по язык) по методу, предложенному D.Celermajier и соавт.

[4, 6], с 8.00 до 9.00 в состоянии пациентов натощак, в положении лежа на спине. Плечевую артерию лоцировали на 3-10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в триплексном режиме с синхронной записью ЭКГ: в В-режиме измеряли диаметр плечевой артерии, в доплер-режиме оценивали изменения скоростных показателей кровотока до и во время пробы с декомпрессионной гиперемией и на фоне приема 500 мг нитроглицерина. Изменения сосудистого диаметра (прирост диаметра плечевой артерии) и показателей кровотока оценивали через каждые 15 с - 1 мин во время пробы с реактивной гиперемией и через 1 мин при исследовании эндотелий-независимой вазодилатации и выражали в процентах к исходной величине.

Измеряли диаметр плечевой артерии (D, мм), скорость кровотока (V, м/с), коэффициент D/ V, Δd (%) - прирост диаметра артерии на декомпрессию, ΔdN (%) - прирост диаметра артерии на пробу с нитроглицерином и ПДФ - коэффициент отношения $\Delta d/\Delta dN$.

Изучали частоту вазоконстрикторной реакции на декомпрессию и нитроглицерин. Определяли нормальную вазодилаторную реакцию >10%, пониженную 7-10% и вазоконстрикторную <7%.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с АГ при ХБП

Признаки	Показатели (n, %; M ±m)
Возраст	54,6 ±10,1
Пол, м/ж	84/88 (48,8 % / 51,2%)
Причина ХБП:	
Хронический гломерулонефрит	112 (65,1%)
Диабетическая нефропатия	60 (34,9%)
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	175 ±10
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	96 ±6
Артериальная гипертония	
II степени	75 (43,8 %)
III степени	(56,2%)
Уровень альбумина в плазме (г/л)	58 ± 0,46
Длительность АГ, лет	8,2 ± 1,3

Рост, см	173,4 ±1,38
Окружность талии, см	91,0 ±1,39
Масса тела, кг	86,4 ±3,12
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 ±1,08

Полученные данные обрабатывали, используя программы Statistica 5.0 для Windows 95 и Microsoft Excel 7.0 MS Office 97. Результаты представлены как среднее значение ± стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Достоверность различий определяли с помощью парного и непарного критерия t Стьюдента для параметрических переменных; для непараметрических порядковых вариантов применялись критерии Манна-Уитни и Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. По сравнению со здоровыми лицами средние показатели диаметра плечевой артерии в общей группе больных с АГ при ХБП были меньше на 54,3%: у больных АГ II степени 55,1 % и АГ III степени 48,7% ($p < 0,01$ по сравнению с контролем, $p = 0,031$ при сравнении между степенями АГ). На фоне уменьшения диаметра плечевой артерии отмечено также снижение скорости кровотока в общей группе на 36,4%, что в такой же мере зависело от степени АГ ($p < 0,01$).

Проведение пробы на декомпрессию и нитроглицерин показало, что уменьшение прироста диаметра плечевой артерии в общей группе на декомпрессию составило по сравнению с нормой на 51,1%: при АГ II степени - на 48,8% и III степени на 52,2 % ($p < 0,01$ по сравнению с контролем).

Аналогичная закономерность была получена при проведении пробы с нитроглицерином: в общей группе больных АГ снижение вазодилатации составило 21,1 %, АГ II степени - 13,8% и АГ III степени - 30,7 % ($p < 0,01$ по сравнению с контролем во всех случаях).

Проведение пробы на декомпрессию показало, что нормальный тип вазодилататорного ответа имел место только у 27,4% у больных при АГ II степени у 33,8% и АГ III степени у 22% больных.

Пониженная реакция на декомпрессию была у 60 % больных при АГ II - у 43,2% и АГ III степени - у 56,8% и констрикторная - у 12,6%, из которых при АГ II степени у - 6,2 % и 17 % при III степени АГ соответственно.

При проведении пробы с нитроглицерином нормальная сосудистая реакция имела место у 33,5% больных АГ, пониженная у 59,9% и констрикторная у 9,6% больных, пониженная и вазоконстрикторная реакция на нитроглицерин более часто встречалась у больных АГ II степени (табл. 2).

Таблица 2

**Сосудисто-двигательная функция эндотелия
у больных с АГ при ХБП (Med; Med нкв; Med вкв)**

Показатели	Степени АГ			
	Контроль	Общая группа	II ст.	III ст.
1	2	3	4	5
N	25	172	98	74
D, мм	4,8	4,07(3,6;4,8)	4,05(3,6;4,75)	4,10(3,50;4,80)
V, м·с ⁻¹	1,1	0,7(0,6;0,8)	0,71(0,6;0,76)	0,69(0,60;0,90)
D/V	3,8	5,82(4,83;8,08)	5,82(4,83;8,08)	5,91(4,43;8,41)
Δd(%)	14,1	6,9	7,22	6,75
	(101;18,3)	(4,4;9,0)	(6,72;11,46)	(4,38;9,05)
ΔdN (%)	15,2	12,0	13,06	10,53
	(10,41;20,2)	(6,6;13,9)	(10,00;16,12)	(6,63;13,91)
ПДФ	0,93	0,58	0,55	0,65
	Тип реакции на пробу с декомпрессией (%)			
Нормальный	25 (100%)	47 (27,4%)	33 (33,8%)	16 (22,0%)
Пониженный	-	103 (60%)	59 (60,0%)	44 (59,0%)
Констрикция	-	23 (12,6%)	6 (6,2%)	14 (19,0%)
	Тип реакции на пробу с нитроглицерином (%)			
Нормальный	25(100%)	55 (31,5%)	32 (32,4%)	20 (26,8%)
Пониженный	-	101 (58,9%)	58 (59,2%)	57 (63,4%)
Констрикция	-	16 (9,6%)	18 (8,4 %)	70 (9,8%)

Характеризуя сосудодвигательную реакцию на декомпрессию и пробу с нитроглицерином, необходимо подчеркнуть, что у больных с АГ при ХБП наиболее часто, в 60% случаев, встречается пониженная вазодилататорная реакция и констрикторная у 12,6% (рис. 1). Нормальный характер вазодилатации составил только 27,4%, что говорит о существенном уменьшении вазодилататорных свойств, связанных с функцией эндотелия. При этом эндотелий-независимая вазодилатация плечевой артерии на декомпрессию была снижена в большей степени по сравнению с контролем - на 51,1%.

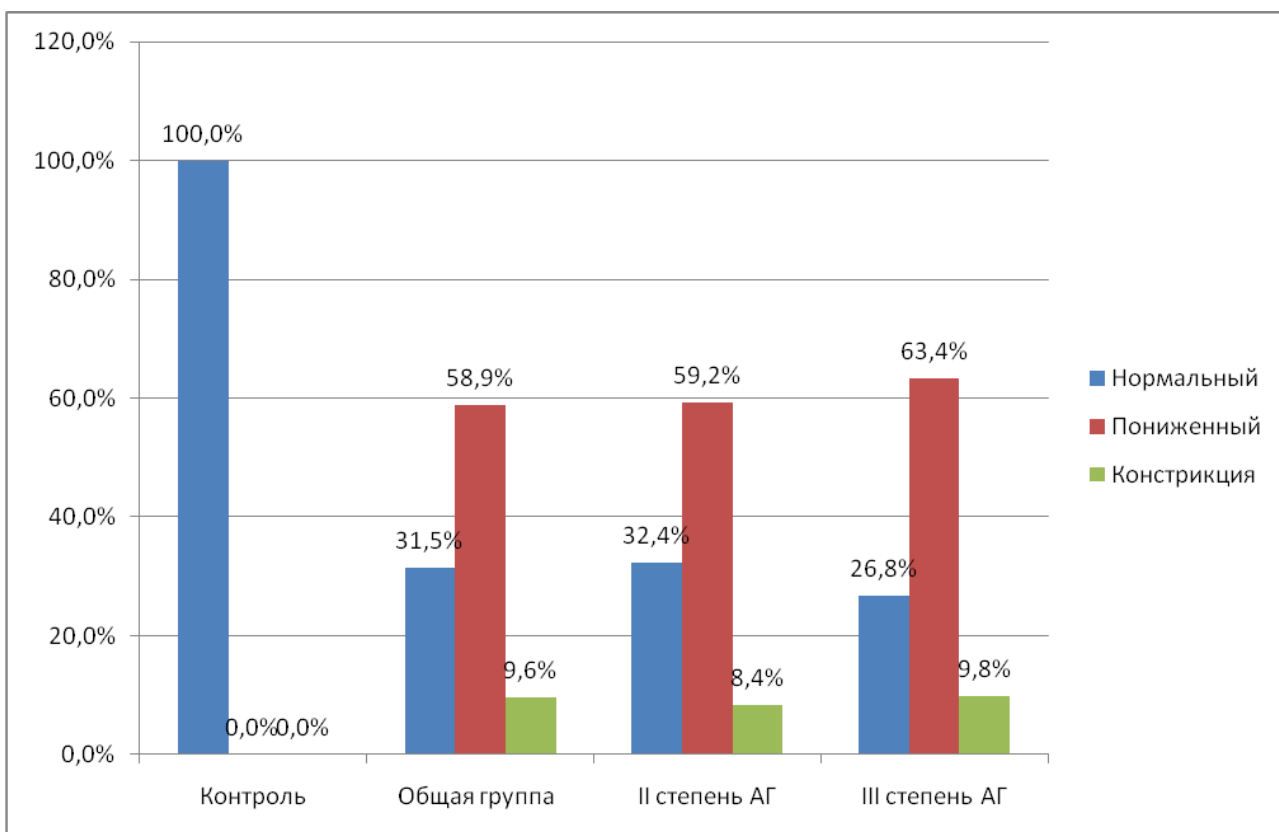


Рис. 1. Типы реакции на пробу с декомпрессией и с нитроглицерином.

Какая-либо зависимость частоты типа сосудистой реакции от характера пробы (вследствие компрессии или нитроглицерина) была не существенной: нормальный тип реакции встречался несколько чаще, в 31,5% случаев на нитроглицерин и в 27,4% случаев в пробе на декомпрессию ($p < 0,05$). Патологическая констрикторная реакция имела место в подавляющем количестве больных: в 72,6% больных на декомпрессию и 68,5% на нитроглицерин ($p < 0,05$). Это свидетельствует о снижении независимой и

зависимой вазодилататорной реакции сосудистого эндотелия, как главного проявления дисфункции сосудов на эндогенные (гипоксия) и экзогенные (нитроглицерин) вазодилататорные стимулы.

Анализ вазодилататорных эффектов пробы с декомпрессией и нитроглицерином показал, что прирост эндотелий-независимой вазоконстрикции при III степени АГ был в меньшей степени снижен, чем эндотелий зависимой - на 6,5% и 19,4% ($p < 0,01$) соответственно, что нашло свое отражение в достоверном увеличении ПДФ: с 0,55 (0,18; 0,81) до 0,65 (0,24; 1,02) или на 15,4 % ($p < 0,01$). Следовательно, увеличение частоты вазоконстрикторных реакций на вазодилататорные пробы составляют как при АГ II степени, так и АГ III степени важный элемент патогенеза артериальной гипертензии при ХБП. Стратегические направления лечения и профилактики прогрессирующих заболеваний почек состоят в том, чтобы достичь при лечении основного заболевания, ХБП, устранение или хотя бы уменьшение активности механизмов прогрессирующего снижения функции почек и обосновать терапевтические подходы к прерыванию этого процесса. Среди последних воздействию на уровень артериального давления принадлежит особая роль, так как вместе с сахарным диабетом АГ является основной причиной развития эндотелиальной дисфункции и почечной недостаточности и необходимости использования программного диализа, существенно увеличивающие затраты на лечение больных с заболеваниями почек [2, 5]. Нормализация артериального давления является первоочередной задачей. Помимо этого наличие АГ является причиной развития таких осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы, как инфаркт миокарда и мозговой инсульт. Отсюда настоятельная необходимость лечения АГ при хронических заболеваниях почек, так и одного из основных факторов, вызывающих прогрессирование хронической почечной недостаточности и появления сосудистых изменений. Не менее важной задачей, как следует из полученных нами данных, у больных с АГ при ХБП следует уделять внимание восстановлению функционального состояния эндотелия сосудов, дисфункция

которого в виде преобладания вазоспастических реакций в результате дисбаланса между факторами вазоконстрикции и вазодилатации приводит к повышению уровня артериального давления. Наши данные свидетельствуют о закономерном снижении вазодилататорных свойств, т.е. эндотелиальной дисфункции при АГ почечного происхождения. Последняя проявляется в снижении эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой вазодилатации, что способствует повышению АД и лежит в основе развития заболевания и может быть определяющей мишенью фармакологической коррекции [7].

Нарушение эндотелий-обусловленной ауторегуляции сосудистого тонуса у больных с АГ при ХБП составляет важный элемент патогенеза повышения артериального давления, одного из основных адаптационных механизмов, который регулирует просвет магистральных сосудов, изменяет интенсивность регионарного кровотока. Оно обеспечивает адекватную регионарную перфузию за счет увеличения интенсивности кровотока и определяет уровень периферического сопротивления и нагрузку на сердце, что и лежит в основе ремоделирования миокарда. Тот факт, что увеличение степени тяжести АГ сопровождается увеличением частоты вазоконстрикторных реакций, позволяет сделать вывод о неблагоприятном влиянии изменения состояния сосудистых механизмов на сосудистый тонус, способствует прогрессированию ремоделирования миокарда левого желудочка и развитию эксцентрической гипертрофии миокарда. Это в свою очередь способствует и усугубляет появление хронической сердечной недостаточности.

ВЫВОДЫ:

1. При изучении сосудисто-двигательной реакции на декомпрессию и пробу с нитроглицерином у больных с АГ при ХБП в 60% случаев встречается пониженная вазодилататорная реакция и констрикторная у 12,6%. Нормальный характер вазодилатации составил 27,4%. Эндотелий-независимая вазодилатация плечевой артерии на декомпрессию была снижена на 51,1% по сравнению с контролем.

2. Прирост эндотелий-независимой вазоконстрикции при III степени АГ был в меньшей степени снижен, чем эндотелий зависимой - на 6,5% и 19,4% ($p < 0,01$) соответственно, что нашло свое отражение в достоверном увеличении ПДФ: с 0,55 (0,18; 0,81) до 0,65 (0,24; 1,02) или на 15,4 % ($p < 0,01$).

Внимание, которое в настоящее время придается роли нарушения функций эндотелия в развитии сердечно-сосудистых поражений у почечных больных, в перспективе поможет расширить представления о повреждающих факторах, связанных с появлением дисфункции эндотелия. В свою очередь это определяет предпочтительный характер выбора антигипертензивных препаратов, как нормализующих артериальное давление, так и одновременно обладающих положительным влиянием на эндотелий, что также связано с редукцией гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Драпкина О. М. Коррекция эндотелиальной дисфункции: акцент на липидоснижающую терапию / О. М. Драпкина, О. Н. Дикур // Болезни сердца и сосудов. – 2010. – № 1. – С. 49-53.
2. Колесник М. О. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк // Український журнал нефрології та діалізу. - 2011. - № 4 (32). – С. 3-11.
3. Сапаций А.Л. Метаболічні особливості оксиду азоту у формуванні ендотеліальної дисфункції за серцево-судинних захворювань / А.Л.Сапаций, І.Г. Купновицька // Ліки України. – 2008. - №6. – С. 82-86.
4. Appleton C. Doppler assessment of left ventricular diastolic function: the refinements continue / C. Appleton // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – № 21. – P. 1697–1700.
5. Coll B. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment / B. Coll, A. Betriu, M. Martinez-Alonso [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 20. – P. 3017–3025.

6. Corretti M. C. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery : a report of the international Brachial Artery Reactivity Task Force / M. C. Corretti, T. J. Anderson, T. J. Benjamin [et al.] // J. Amer. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol.66. - P.529-565.
7. Ha J. W. Therapeutic strategies for diastolic dysfunction: a clinical perspective / J. W. Ha, J. K. Oh // J. Cardiovasc. Ultrasound. – 2009. – Vol. 17, N 3. – P. 86-95.
8. Sciacqua A. Endothelial dysfunction and non-alcoholic liver steatosis in hypertensive patients / A. Sciacqua, M. Perticone, S. Miceli [et al.] // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2010. - Mar 11.
9. Shah R. V. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / R. V. Shah, A. S. Desai, M. M. Givertz [et al.] // J. Card. Fail. – 2010. – Vol. 16, N 3. – P. 260-267.
10. Zucker I. H. Neurohumoral stimulation / I. H. Zucker, K. P. Patel, H. D. Schultz // Heart Fail. Clin. – 2012. – Vol. 8, N 1. – P. 87-99.

Демихова Надежда Владимировна

nadezhda-sumy@mail.ru

Надійшла до редакції 01.02.2013

Прийнята до друку 03.04.2013

© Ліснянська І. С., 2013

УДК: 546.47+577.115+616.61-002.3

І. С. ЛІСНЯНСЬКА

**ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ РІВНЯ ЦИНКУ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ПІЄЛОНЕФРИТ НА АКТИВНІСТЬ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У
НИРКАХ**

I.S. LISNYANSKA

***STUDY OF INFLUENCE ZINC LEVEL IN BLOOD IN PATIENTS WITH
CHRONIC PYELONEPHRITIS ON THE ACTIVITY OF INFLAMMATORY
PROCESSES IN KIDNEYS***

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Ivano-Frankivsk National Medical University

Ключові слова: *цинк, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- α , хронічний пієлонефрит.*

Keywords: *zinc, C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , chronic pyelonephritis.*

Резюме. *Матеріали та методи:* обстежено 67 хворих на хронічний пієлонефрит. У всіх хворих визначали рівень цинку у крові та рівні прозапальних цитокінів, С-реактивного білка у сечі.

Результати. Ми виявили достовірне зниження рівня цинку у крові у хворих на хронічний пієлонефрит ($p < 0,05$). Що ж до показників прозапальних цитокінів та СРБ, то ми виявили достовірне підвищення ІЛ-6 ($p < 0,001$), ФНП- α ($p < 0,001$) та СРБ ($p < 0,05$) у сечі, що свідчить про активність запальної відповіді *in situ*. При застосуванні базової терапії рівень цинку у крові достовірно не змінювався ($p > 0,05$), а при застосуванні базової терапії в поєднанні з препаратом цинку сульфату достовірно зростав ($p < 0,05$) та практично не відрізнявся від значень групи норми. Аналізуючи зміни цитокінів і СРБ у сечі у процесі лікування, ми виявили достовірне зниження даних показників як при застосуванні базової терапії, так і при застосуванні

апробованої терапії, проте при застосуванні другої ми виявили більше зниження даних показників, в деяких випадках вони досягали значень групи норми.

Висновки. Застосування препарату цинку може стати перспективним напрямком комплексної терапії хронічного пієлонефриту, оскільки підвищує рівень даного мікроелементу у крові та зменшує активність запальної відповіді у нирках.

Summary. *Materials and methods:* examined 67 patients with chronic pyelonephritis. All patients were determined level of zinc in the blood and levels of inflammatory cytokines, C-reactive protein in the urine.

Results. We found a significant decrease in the level of zinc in the blood of patients with chronic pyelonephritis ($p < 0.05$). As for the performance of proinflammatory cytokines and CRP, we found a significant increase in IL-6 ($p < 0.001$), TNF- α ($p < 0.001$) and CRP ($p < 0.05$) in the urine, indicating that the activity of the inflammatory response in situ. In applying the basic therapy levels of zinc in the blood were not significantly changed ($p > 0.05$), and the application of basic therapy in combination with zinc sulfate significantly increased ($p < 0.05$) and almost no difference in the values of group norms. Analyzing changes in cytokines and CRP in urine during treatment, we found a significant decrease in these indicators as the application of basic care and the application tested therapy, but the application of the second we found a greater decrease in these indicators, in some cases reaching values of group norms.

Conclusions. The preparation of zinc may be a promising direction of the treatment of chronic pyelonephritis, since increases this microelement in the blood and reduces the activity of inflammatory response in the kidney.

ВСТУП. Останніми роками відбувається стрімкий розвиток нового розділу медичної науки - мікроелементології, яка може суттєво вплинути на розуміння причин і наслідків захворювань, а також змінити підходи до їх лікування [2, 4]. Недостатність мікроелементів небезпечна, оскільки тривало немає клінічних проявів. Разом з тим, існує необхідність розпізнати клінічні еквіваленти того чи іншого дефіцитного стану [5]. Серед патогенетичних

механізмів при патології нирок, у тому числі і хронічних пієлонефритів (ХПН), певну роль відводять порушенням мікроелементного гомеостазу, зокрема дефіциту цинку, що спричиняє посилення запального процесу [3, 8]. Саме цинк приймає активну участь в окисно-відновних процесах, входить до складу металоферментів, які є активаторами ферментів і їх інгібіторами, впливає на розвиток запалення і регуляцію внутрішньоклітинних функцій. Цинк також є необхідним для синтезу медіаторів запалення, наприклад С-реактивного білка. Причиною цинк-дефіциту за наявності мікробно-запального захворювання у нирках вважають його підвищені витрати на імунні реакції та продукцію медіаторів запалення [7, 9]. Від забезпеченості організму цинком залежить становлення імунітету, при його дефіциті має місце атрофія тимус-лімфатичної системи. Існують дані, що дефіцит цинку сприяє зменшенню популяції природніх кіллерів, знижує здатність нейтрофілів до внутріклітинного знищення мікроорганізмів, що в свою чергу збільшує імунну відповідь *in situ*, призводить до активації цитокінів та, можливо, як наслідок, неспецифічного маркеру запалення – С-реактивного білка (СРБ) [4, 6, 8].

МЕТА РОБОТИ. Вивчити рівень цинку у хворих на хронічний пієлонефрит, його вплив на активність запального процесу у нирках та обґрунтувати доцільність застосування цинквмісних препаратів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проведені на клінічній базі Івано-Франківського національного медичного університету у нефрологічному відділенні обласної клінічної лікарні. Обстежено 67 хворих на ХПН в стадії загострення: 48 жінок та 19 чоловіків у віці від 27 до 56 років. Тривалість анамнезу ХПН у хворих склала від 4 до 20 років. Критерієм включення в наше дослідження була наявність у хворих хронічної хвороби нирок I і II стадії. Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі клінічних даних, клініко-лабораторного та інструментального дослідження згідно «Протоколу надання медичної допомоги хворим на пієлонефрит». Функціональний стан нирок оцінювали за показниками швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Cockcroft-Gault (мл/хв/1,73 м²).

Визначення цинку в крові здійснювали методом атомно-абсорбційної спектrophотометрії на апараті С-115 ПК.

Для визначення СРБ використовували метод латекс-аглотинації, який виконували за допомогою діагностичного набору («Согмау», Польща). Постановку тесту при дослідженні сироватки крові здійснювали згідно інструкції. Для дослідження сечі збирали ранкову порцію, центрифугували (1500 об/хв.) протягом 10 хвилин і використовували для визначення СРБ 1-2 мл супернатанта. У плазмі/сироватці крові здорових осіб СРБ присутній у слідових кількостях, в середньому - 1 мг/л. Значення СРБ від 6 до 10 мг/л розцінювали як показники в «доклінічному» діапазоні, СРБ > 10 мг/л - в «клінічному», «гострозапальному» діапазоні [1].

Рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α) визначали у сечі хворих на хронічний пієлонефрит за допомогою наборів реактивів для імуноферментного аналізу «Вектор-Бест» (Росія).

Для об'єктивного судження про ступінь вірогідності результатів дослідження був застосований варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів із використанням пакету статистичних програм "Microsoft Excel". При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (τ), вірогідність різниць результатів дослідження (p). Для з'ясування кореляційного взаємозв'язку між окремими показниками визначали коефіцієнт рангової кореляції (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Аналізуючи отримані нами дані, ми виявили достовірне зниження рівня цинку у крові у хворих на хронічний пієлонефрит ($p < 0,05$). Що ж до показників прозапальних цитокінів та СРБ, то ми виявили достовірне підвищення ІЛ-6 ($p < 0,001$), ФНП- α ($p < 0,001$) та СРБ ($p < 0,05$) у сечі у порівнянні з групою норми, що свідчить про активність запальної відповіді *in situ* (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні цинку, ІЛ-6, ФНП- α у крові та СРБ у сечі хворих на хронічний пієлонефрит

Показники	Здорові (n=25)	Хворі на ХПН (n=67)
Цинк у крові, мкг%	0,728±0,012	0,537±0,045 p<0,05
СРБ у сечі, мг/л	6,10±0,77	64,37±3,75 p<0,05
ІЛ-6 у сечі, пг/мл	0,012±0,0006	12,53±1,45 p<0,001
ФНП-α у сечі, пг/мл	0,033±0,0012	11,42±1,64 p<0,001

Примітка: p - достовірність різниці показників хворих на хронічний пієлонефрит у порівнянні з групою контролю.

Аналізуючи отримані результати, виявлено що між вмістом цинку в крові та цитокінами і СРБ у сечі встановлена достовірна залежність. Існував середньої сили обернений кореляційний зв'язок між рівнем цинку у крові та ІЛ-6 ($r=-0,56$, $p<0,01$) (рис. 1), ФНП-α ($r=-0,62$, $p<0,01$) (рис. 2) та СРБ ($r=-0,46$, $p<0,05$) у сечі (рис. 3).

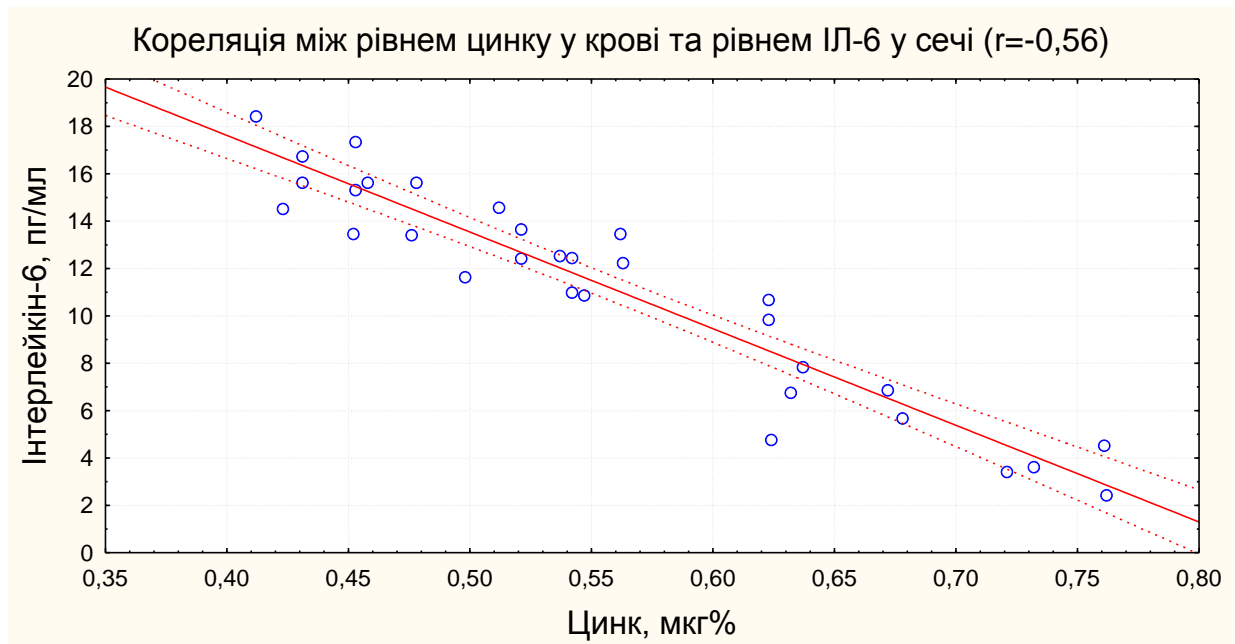


Рис.1. Кореляція між рівнем цинку у крові і рівнем ІЛ-6 у сечі.

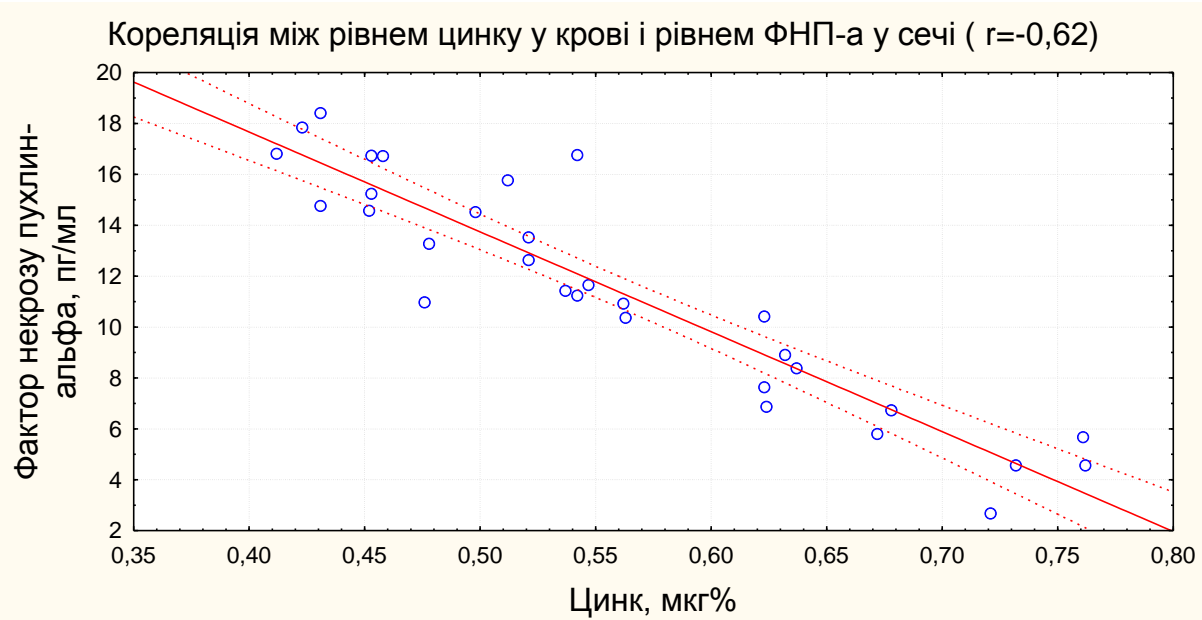


Рис. 2. Кореляція між рівнем цинку у крові і рівнем ФНП-а у сечі.

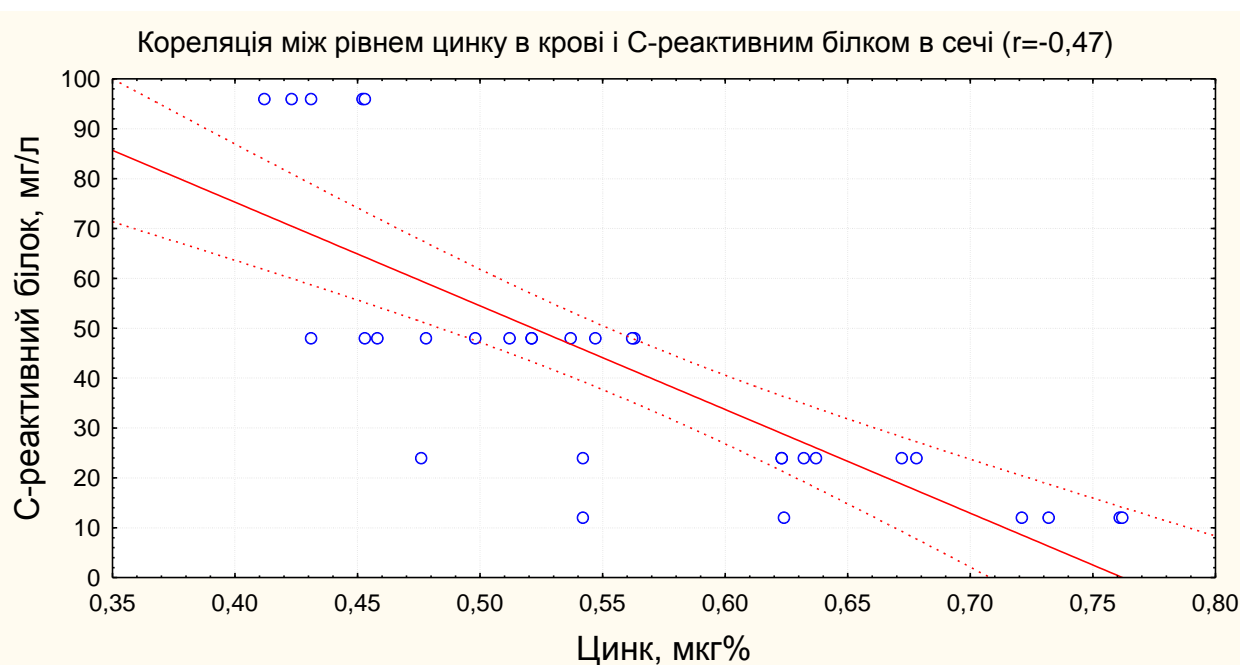


Рис. 3. Кореляція між рівнем цинку у крові та рівнем СРБ у сечі.

У багатьох сучасних дослідженнях доведено, що прозапальні цитокіни, зокрема ФНП-а, є важливими медіаторами у прогресуванні ХХН, оскільки їх концентрація у хворих на пієлонефрит є істотно підвищеною та збільшується за умов зниження функціонального стану нирок [3]. В зв'язку з тим, що рівень ФНП-а зростає з поглиблення дефіциту цинку, можна припустити, що гіпоцинкемія є потенційним фактором ризику прогресування ХХН у хворих на пієлонефрит.

Також відомо, що цинк здатен інгібувати ядерний фактор каппа Б (NF-κB), який вважається універсальним фактором транскрипції і контролює експресію генів імунної відповіді і апоптозу. Внаслідок дефіциту цинку виникає порушення регуляції NF-κB, що викликає посилення запалення, а також розвиток бактеріальних та вірусних інфекції [6, 9]. Це пояснює виявлений нами обернений достовірний зв'язок між дефіцитом цинку та маркерами активності запалення.

З метою корекції виявлених нами порушень хворі були поділені наступним чином: I група у кількості 25 чоловік отримувала базову терапію згідно наказу МОЗ України №593 від 02.12.2004 “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Нефрологія”. II група у кількості 42 чоловік отримувала апробовану терапію, яка включала базову терапію з додаванням препарату сульфату цинку в дозі 124 мг по 1 таблетці 2 рази на день протягом 3-4 тижнів.

Таблиця 2

Динаміка рівня цинку у крові та рівнів ІЛ-6, ФНП-α та СРБ у сечі у хворих на хронічний пієлонефрит під впливом комплексної терапії з включенням цинку сульфату

Показники	До лікування (n=67)	I група (n=25)	II група (n=42)
Цинк у крові, мкг%	0,537±0,045	0,597±0,067 p>0,05	0,729±0,018 p<0,05 p ₁ <0,05
СРБ у сечі, мг/л	64,37±3,75	21,27±2,43 p<0,05	6,34±1,64 p<0,05 p ₁ <0,05
ІЛ-6 у сечі, пг/мл	12,53±1,45	2,27±0,62 p<0,05	0,035±0,0012 p<0,001 p ₁ <0,05
ФНП-α у сечі, пг/мл	11,42±1,64	3,53±1,27 p<0,05	0,047± 0,0023 p<0,001 p ₁ <0,05

Примітка: p – достовірність різниці показників після лікування в порівнянні з показниками до лікування;

p₁ – достовірність різниці показників II групи в порівнянні з I групою.

Як свідчать наведені у табл. 2 дані, при застосуванні базової терапії рівень цинку у крові достовірно не змінювався (p>0,05), а при застосуванні

апробованої терапії достовірно зростав ($p < 0,05$) та практично не відрізнявся від значень групи норми. Аналізуючи зміни цитокінів і СРБ у сечі у процесі лікування, ми виявили достовірне зниження даних показників як при застосуванні базової терапії, так і при застосуванні апробованої терапії, проте при застосуванні другої ми виявили більше зниження даних показників, в деяких випадках вони досягали значень групи норми.

Таким чином, узагальнюючи дані літератури і результати наших досліджень, можна зробити припущення про те, що однією з провідних причин розвитку дефіциту цинку у даної категорії хворих є посилення його використання в умовах запального процесу. Крім того, значна роль належить підвищенню використання цинку в процесах репарації і регенерації. В свою чергу, внаслідок розвитку недостатності цинку в даних хворих може бути посилення запального процесу у нирках і формування так званого «порочного кола».

Таким чином, дефіцит цинку може обумовлювати пошкодження клітин і внутріклітинних структур, в тому числі і в нирках і підтримувати в них запальні і дистрофічні зміни.

ВИСНОВКИ:

1. При хронічному пієлонефриті спостерігається зниження рівня цинку у крові та значне підвищення рівнів прозапальних цитокінів та С-реактивного білка у сечі.
2. Виявлено середньої сили обернений кореляційний зв'язок між рівнем цинку у крові та ІЛ-6 ($r = -0,56$, $p < 0,01$), ФНП- α ($r = -0,62$, $p < 0,01$) та СРБ ($r = -0,47$, $p < 0,05$) у сечі, що підтверджує думку про підвищення активності запалення *in situ* з поглибленням дефіциту цинку.
3. Застосування препарату цинку може стати перспективним напрямком комплексної терапії хронічного пієлонефриту, оскільки підвищує рівень даного мікроелементу у крові та зменшує активність запальної відповіді у нирках.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Деклараційний пат. Україна (11) 38542 (51) У01 №33/487. Спосіб експрес-діагностики активності і прогнозування перебігу хвороби нирок / Н. М. Коваль, Н. М. Середюк, Е. М. Бардяк, О. В. Мазур. Заявл. 28.07.2008. Опубл. 12.01.2009. Бюл. №1, 2009 р.
2. Лаврова А. Е. Биологическая роль цинка в норме и при заболеваниях / А. Е. Лаврова // Рос. педиатрический журнал. - 2005. - №3. - С.42-47.
3. Пекарева Н. А. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей / Н. А. Пекарева, А. В. Чупрова, С. А. Лоскутова и др. // Педиатрия. - 2008. – Том 87, №3. - с.23-24.
4. Сафина А. И. Использование цинкита в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом / А. И. Сафина // Педиатрия. - 2005. - №5. - С.62-67.
5. Стоєва Т. В. Аналіз ефективності проти рецидивного лікування піелонефритів у дітей із урахуванням особливостей мікроелементного гомеостазу / Т. В. Стоєва, М. В. Федін, Т. І. Рижикова // Буковинський медичний вісник. - 2011. - Т.15, №2. - С.78-80.
6. Топчій І. І. Порушення секреції прозапальних цитокінів у хворих на хронічний гломерулонефрит та хронічний піелонефрит / І. І. Топчій, В. Ю. Гальчінська, П. С. Семенових // Укр. журнал нефрології та діалізу. - 2009. - №3(23). - с. 3-5.
7. Bao B. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent / B. Bao, Amanda S. Prosd // The american journal of clinical nutrition. - 2008. - №21. - P. 1632-1637.
8. Craig G. M. An inverse relationship between serum zinc and C-reactive protein levels in acutely ill elderly hospital patients / G. M. Craig, S. J. Evans, B. J. Brayshaw // Postgrad Med J. - 2003. - №66. - P.1025-1028.

9. Jacquillet G. Zinc protects renal function during cadmium intoxication in the rat / G. Jacquillet, O. Barbier, M. Cougnon // Am. J. Physiol. Renal. - 2008. - V.290, №1. - P.127-137.

Ліснянська Ірина Степанівна

тел. (0342) 528-171

Надійшла до редакції 04.02.2013

Прийнята до друку 04.04.2013

О. М. ЛОБОДА, І. О. ДУДАР, Ю.І. ГОНЧАР

**ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ
ГЕМОДІАЛІЗОМ**

O. M. LOBODA, I. O. DUDAR, Y. I. GONCHAR

HEART RATE VARIABILITY IN HEMODIALYSIS PATIENTS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, варіабельність серцевого ритму, гемодіаліз.

Keywords: chronic kidney disease, heart rate variability, hemodialysis.

Резюме. *Цель исследования: Определить особенности показателей вариабельности сердечного ритма у больных, получающих лечение программным гемодиализом.*

Материал и методы исследования. В наблюдательное контролируемое исследование включено 55 пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, в возрасте от 24 до 75 лет. Группу контроля составили 20 практических здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту. Определялись параметры частотного и временного анализа вариабельности сердечного ритма у всех пациентов.

Результаты исследования. У пациентов, получающих лечение гемодиализом, наблюдалось снижение показателей временного и большинства показателей частотного анализа вариабельности сердечного ритма.

Выводы. У пациентов, получающих лечение гемодиализом, определено снижение общей мощности нейрогуморальной регуляции, о чем свидетельствуют низкие значения SDNN, pNN50, CV, TP.

Summary. *There are a small number of works that have studied heart rhythm variability parameters in patients treated with hemodialysis.*

Aim. To investigate the peculiarities of heart rhythm variability parameters in patients treated with hemodialysis.

Methods. The observational controlled study included 55 patients treated with hemodialysis, aged 24 to 75 years, including 29 men and 26 women. The control group consisted of 20 healthy individuals of comparable age and sex. Heart rhythm variability parameters were investigated in all patients.

Results. In the study of heart rhythm variability in patients treated with hemodialysis comparatively with the control group time parameters and most of frequency indexes were decreased.

Conclusions. Our study found the diminishment of the total power of neurohumoral regulation in patients treated hemodialysis, as evidenced by the low values SDNN, rNN50, CV.

ВСТУП. В Україні, як і в усьому світі, відмічається збільшення кількості хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V ст., які потребують лікування методами замісної ниркової терапії, зокрема гемодіалізом [1]. Рівень летальності від серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих приблизно в 20 разів вище, ніж у загальній популяції [2, 3]. Останнім часом багато уваги приділяють вивченню ролі вегетативних порушень у розвитку серцево-судинних подій, зокрема й хворих, що лікуються гемодіалізом. Так, гіперсимпатикотонія є одним з факторів, що сприяють не тільки прогресуванню ХХН, але й виникненню різноманітних коморбідних станів [4, 5].

Для оцінки стану вегетативної нервової системи (ВНС) використовують різні методи: таблиця Вейна, різноманітні вегетативні тести, вимірювання рівня адреналіну, та норадреналіну у плазмі, оцінювання зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень при проведенні ортостатичної проби чи проби Вальсальви та ін. На цей час найінформативнішим неінвазивним методом дослідження нейровегетативної регуляції вважається аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР), що дає змогу отримати інтегральну кількісну оцінку за

різних функціональних станів, уточнити вплив симпатичних і парасимпатичних ланок ВНС [6].

Велика кількість наукових публікацій присвячена дослідженню ВСР, відзначається прогностична значущість цього методу в оцінці ризику фатальних аритмій, серцевої недостатності. Однак, існує ще мала кількість робіт, в яких вивчаються показники ВСР у хворих на ХХН, які лікуються сеансами гемодіалізу.

МЕТА. Оцінити показники ВСР у хворих на ХХН VD, що лікуються сеансами гемодіалізу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У одномоментне обсерваційне контрольоване дослідження включено 49 хворих з ХХН VD, віком від 24 до 75 років, з них 26 чоловіків та 23 жінки. Групу контролю склали 20 здорових осіб, порівнянних за віком та статтю. Всі хворі отримували замісну ниркову терапію програмним гемодіалізом. Тривалість лікування сеансами програмного гемодіалізу на момент обстеження склала в середньому 36 міс. (від 3 до 67 міс.).

Всім обстеженим проводилося окрім загальноприйнятих клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження вивчення показників ВСР.

Дослідження ВСР здійснювалося на апаратно-програмному комплексі Полі-Спектр-8Е/8В (програма аналізу "Полі-Спектр") згідно стандартам Робочої групи Європейського Кардіологічного Товариства і Північно-Американського товариства стимуляції і електрофізіології. Оцінювалися наступні параметри тимчасового аналізу: SDNN (сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR за весь аналізований період), pNN50 (відсоток пар послідовних інтервалів NN, що розрізняються більш ніж на 50 мс - від загального числа NN інтервалів), CV (коефіцієнт варіації). Параметри частотного аналізу включали: TP (сумарна потужність спектру ВСР), HF (відносна потужність високих частот) - маркер активності парасимпатичної ланки регуляції; LF (відносна потужність низьких частот) - маркер активності вазомоторного центру; VLF(відносна потужність дуже низьких частот) -

маркер активності гуморальної ланки регуляції; LF/HF (відношення низькочастотної до високочастотної складової спектра) - співвідношення рівнів активності центрального та автономного контурів регуляції ВСР.

Отримані дані були піддані статистичній обробці (методи описової статистики, метод Манна-Уїтні), оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США). Дані представлені як медіана (25:75 перцентилі). Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При дослідженні ВСР в положенні лежачи у хворих на ХХН ВД, які лікуються сенсами гемодіалізу, в порівнянні з контрольною групою (табл. 1) спостерігалось зниження часових параметрів, що відображають загальну варіабельність ритму (SDNN, CV) і вплив парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (RMSSD, рNN50%) на автоматизм синусового вузла. Особливо показово значення рNN50 (медіана=0), що свідчить про значне підвищення ригідності серцевого ритму у хворих на ХХН ВД, які лікуються сенсами гемодіалізу.

Більшість частотних показників також було знижено, за винятком VLF-компонента частотного спектру ВСР. Відносне збільшення VLF-компонента частотного спектру ВСР пояснюється зниженням потужності LF і HF-компонентів, що відображає зниження дії на ВСР симпатичних і парасимпатичних впливів, тобто неефективність вегетативного контролю над роботою синусового вузла. Тобто адаптація до мінливих умов зовнішнього середовища у хворих на ХХН ВД, які лікуються сенсами гемодіалізу, здійснюється в основному через гуморальну ланку регуляції.

Таблиця 1

Показники ВСР хворих на ХХН ВД порівняно з групою контролю

Показники ВСР	Хворі на ХХН ВД	Група контролю	p
SDNN, мс	17 (11,5:25)	58 (42:71)	<0,001
рNN50, %	0 (0: 0,704)	24 (10:51,4)	<0,001

CV, %	1,92 (1,77:3,48)	5,09 (3:9,93)	<0,05
TP, мс ²	382 (211:965)	3790 (2948:4714)	<0,001
HF, %	16 (8:29)	39 (31:59)	<0,001
LF, %	25 (16:33)	32 (26:45)	<0,01
VLF, %	44 (38:64)	32 (29:40)	<0,01
LF/HF	1,6 (1,1:3,7)	0,83 (0,58:0,94)	<0,001

ВИСНОВКИ. У хворих на ХХН ВД, які лікуються гемодіалізом виявлено зниження загальної потужності нейрогуморальної регуляції, про що свідчать низькі значення SDNN, рNN50, CV, TP у порівнянні зі здоровими людьми. Слід продовжити вивчення показників ВСР у хворих з ХХН як на додіалізованому, так і діалізованому етапах лікування, з метою виявлення можливої прогностичної значущості змін показників ВСР у даній категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок : 2011 рік / уклад. Н. І. Козлюк, Г. С. Владзієвська, М. В. Кулизький; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа "Інститут нефрології АМН України"; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2012. – 89 с.
2. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / Charles A. Herzog, Richard W. Asinger, Alan K. Berger [et al.] // *Kidney International*. – 2011 – Vol. 80. – P. 572-586.
3. Hajhosseiny R. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. Untying the Gordian Knot / R. Hajhosseiny, K. Khavandi, D. J. Goldsmith // *International Journal of Clinical Practice*. – 2013. – Vol. 67(1). – P. 14-31.
4. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment / E.L. Penne, J. Neumann, I.H. Klein [et al.] // *J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 22(2). – P. 208-215.

5. Park J. Cardiovascular risk in chronic kidney disease: role of the sympathetic nervous system / J. Park // Cardiology Research and Practice. – 2012. – Vol. 2012. – 8 p.
6. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // Europ. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.

Лобода Олена Миколаївна

тел.: (0 44) 512 64 74

Надійшла до редакції 02.04.2013

Прийнята до друку 07.05.2013

© Мильнікова Т.О., Мартинюк Л.П., Симко Г.Б., Якубишина І.Г., 2013

УДК: 616.61-002.3-085.322

**МИЛЬНИКОВА Т.О., МАРТИНЮК Л.П., СИМКО Г.Б.,
ЯКУБИШИНА І.Г.**

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА
ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ ТА
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РІЗНИХ
ТЕРАПЕВТИЧНИХ СХЕМ**

MYLNIKOVA T., MARTYNUK L., SYMKO G., YAKUBYSHYNA I.

***THE CORRELATION OF MARKERS OF ENDOGENIC INTOXICATION
AND IMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS AND
EFFICACY OF DIFFERENT SCHEMES OF TREATMENT***

КЗ ТОР "Тернопільська університетська лікарня", м. Тернопіль
Тернопільський медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Ternopil University Hospital
Horbachevsky Ternopil State Medical University*

Ключевые слова: *хронический пиелонефрит, эндогенная интоксикация, вторичный иммунодефицит.*

Key words: *chronic pyelonefritis, endogenic intoxication, secondary immunodeficite.*

Резюме. *Цель. Установить связь между степенью эндогенной интоксикации (ЕИ) и показателями иммунитета. Изучить влияние разных схем лечения на динамику клинических симптомов у больных хроническим пиелонефритом (ХПН).*

Методы. У 135 больных с обострением ХПН оценивали синдром ЕИ, а также отдельные показатели иммунитета. Проводили корреляционный анализ с целью установить взаимосвязь между показателями. Для оценки влияния разных схем лечения на динамику клинического состояния больные были разделены на 4 группы.

Результаты. Установлено углубление дефицита клеточного звена по показателям CD3+, CD4+ и CD8+, активацию гуморального звена за счет возрастания концентрации Ig A, G и ЦИК в крови, увеличение спонтанной продукции ФНП- α и снижение уровня продукции ИЛ-10 с нарастанием ЕИ. Обнаружен более быстрый регрес клинической симптоматики обострения ХПН при комбинированном применении хофитола и канефрона в комплексном лечении.

Выводы. У больных с обострением ХПН отмечается угнетение клеточного, активация гуморального звена иммунитета, повышение продукции провоспалительного цитокина ФНП- α и снижение ИЛ-10. Комплексное применение в лечении канефрона и хофитола на фоне стандарт-терапии способствует более быстрому регресу симптоматики обострения.

Summary. *The purpose of study was to analyze the correlation between the rate of syndrom of endogenic intoxication (EI) and the markers of immunity in patients with chronic pyelonephritis (PN). To research the effectiveness of different schemes of treatment chronic pyelonephritis.*

Methods. Researched were the syndrom of EI and the some markers of immunity in 135 patients with chronic PN. The correlation analysis was performed. For estimate of effectiveness of different schemes of treatment the patients were divided into 4 groups.

Results. A growing of deficit of T-cells immunity markers such as CD3+, CD4+ and CD8+ was found and the rising of rate Ig A, G and the circulated immune complexes with increasing of EI. The research showed the rising of spontaneous production TNF- α and decrease of rate IL-10 with deepening of intoxication.

Conclusions. Decreasing of cell-mediated and increasing of humoral immunity markers in patients with exacerbation of chronic PN were found. It was found that there was faster regress of clinical symptomatic in patients that got prescriptions treatment including Kanephron and Chophytol.

ВСТУП. В структурі інфекцій сечової системи (ІСС) інфекціям нирок дослідниками та клініцистами приділено особливу увагу, оскільки зазвичай прихований, латентний перебіг пієлонефриту (ПН), важкість діагностики, схильність до розвитку артеріальної гіпертензії та хронічної ниркової недостатності перетворюють його на важливу практичну і теоретичну проблему сучасної медицини [4]. Протягом останніх років має місце істотний поступ у питаннях вивчення етіології та патогенезу ПН. На особливу увагу заслуговує вивчення тонких механізмів прогресування недуги, хронізації та рецидивування запального процесу.

З огляду на накопичені останніми роками дані, одне з важливих місць в патогенезі і клінічному перебігу ПН займає синдром ендогенної інтоксикації (ЕІ) [1, 2]. Масштаби метаболічних змін, якими характеризується ендотоксикоз, прямо пов'язані з інтенсивністю запалення при ПН і визначають прогноз розвитку захворювання і виникнення ускладнень з боку інших органів і систем. Одним з ключових моментів дії ендотоксинів є їх вплив на проникність клітинних мембран, що зумовлює активацію процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), а також розвиток вторинного імунодефіциту [2, 3]. Однак, на сьогодні критерії оцінки активності запалення при ПН за показниками вказаних метаболічних зрушень та імунітету залишаються недостатньо розробленими.

МЕТА. Встановити взаємозв'язок між ступенем вираження ендогенної інтоксикації та показниками клітинного, гуморального імунітету та цитокінової системи при хронічному пієлонефриті. Дослідити вплив різних схем лікування на динаміку клінічних симптомів у хворих на хронічний пієлонефрит.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Обстежено 135 пацієнтів віком від 15 до 60 років, яким виставлено клінічний діагноз хронічна хвороба нирок І-ІІ стадія, хронічний пієлонефрит у фазі загострення.

Діагноз хронічного ПН ґрунтувався на виявленні больового, сечового, запально-інтоксикаційного синдромів, артеріальної гіпертензії, а також характерних даних, отриманих при інструментальному обстеженні (екскреторна урографія, радіоізотопна ренографія, УЗД).

Синдром ЕІ вивчали шляхом визначення в крові та сечі молекул середньої маси (СМП 254 нм, СМП 280нм, Н.І. Габріелян, 1985) та величиною еритроцитарного індексу ендотоксикації (ЕІЕІ, А.А.Тогайбаєв, 1988р.). Клітинну та гуморальну ланки імунітету оцінювали за концентрацією в крові CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+ шляхом постановки реакції непрямой імуофлюоресценції з моноклональними антитілами. Рівень Ig A, M, G визначали методом радіальної імунодифузії по Mancini, циркулюючих імунних комплексів (ЦК) – реакцією преципітації в поліетиленгліколі (Й.І. Хоткова і співавт., 1978). Спонтанну продукцію цитокінів ФНП-а та ІЛ-10 визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу (тест-системи ТОВ «Укрмед Дон»). Статистична обробка результатів проводилась методом варіаційної статистики. Різницю величин вважали достовірною при значенні $p < 0,05$ за критерієм Стьюдента.

З метою з'ясування взаємозалежності між клініко-лабораторними показниками ендотоксикозу, а також маркерами клітинного та гуморального імунітету усіх хворих на хронічний пієлонефрит у фазі загострення було поділено на 3 групи залежно від важкості ЕІ. За основу поділу взято рівень середніх молекул на еритроцитах, які визначались на довжині хвилі 254 нм, і вважались об'єктивним критерієм ендотоксикозу [2, 6, 7]. Збільшення рівня середньомолекулярних токсинів до 25 % від норми приймали за I ступінь інтоксикації (I група), від 25 до 50 % - за II ступінь (II група), більше 50 % - III ступінь ЕІ (III група).

З метою дослідження впливу різних схем лікування на динаміку клінічного стану усіх хворих було поділено на 4 групи.

Першій групі, яка включала 35 хворих, було призначено антибіотик широкого спектру дії в загальноприйнятих середньодобових дозах (цефалоспорини або фторхінолони II-III покоління), спазмолітик, засоби для покращення ниркового кровотоку (трентал) і дезінтоксикаційну терапію (глюкоза 5 % 200 мл, віт. С 5 % 5 мл). Друга група, в яку входили 34 пацієнти, поряд з названими препаратами отримувала рослинний препарат канефрон по 2

драже 3 рази на день 14 днів. Третій групі хворих, яка включала 33 пацієнта, було додатково призначено препарат хофітол по 2 драже 3 рази на день протягом 14 днів на фоні традиційної терапії з огляду на його дезінтоксикаційні, антиоксидантні та діуретичні властивості, а також здатність чинити захисний вплив на нирки та печінку при застосуванні антибіотиків. Четверта група, яка складалась з 33 хворих, додатково отримувала комбіновану терапію препаратами канефрон і хофітол у вищевказаних дозах. Практично повне зникнення клінічної симптоматики загострення хронічного ПН (больовий синдром, підвищення температури тіла, прояви інтоксикаційного синдрому, дизурія), а також нормалізацію показників аналізів сечі з припиненням лейкоцитурії, бактеріурії, аналізу крові (нормалізація лейкоформули, зниження ШОЕ) визначали терміном «значне покращення» стану.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Обстежені хворі розподілились наступним чином: у 13 (9,6 %) пацієнтів захворювання супроводжувалось ендотоксикозом легкого ступеня, у 31 (23,0 %) – середнього ступеня та у 91 (67,4 %) – тяжкого ступеня (табл. 5.1).

Клінічно у пацієнтів I групи були відмічені мінімальні ознаки інтоксикаційного синдрому: незначна загальна слабкість турбувала 10 пацієнтів, головокружіння та головний біль періодично відмічали 5 хворих, зниження апетиту спостерігалось у 4 осіб, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр у вечірні години фіксувалось у 8 хворих. На незначний біль в попереку (+) скаржились 9 хворих, дизурію відмічали 4, лейкоцитурія в усіх пацієнтів була помірною – до 20-30 у полі зору.

Усіх пацієнтів II групи турбувала помірна загальна слабкість, 17 з них скаржились на періодичний головний біль та головокружіння, дратівливість та порушення сну відмічали 18 пацієнтів, поганий апетит турбував 15 осіб, нудота – 9 хворих. 23 хворих мали підвищення температури тіла до субфебрильних цифр. Помірно виражені (++) больові відчуття в поперековій ділянці відмічали 25 хворих, дизурія турбувала 7. Лейкоцитурію було відмічено у всіх хворих (до 50 лейкоцитів в полі зору).

Інтоксикаційний синдром в III групі проявлявся наступними клінічними симптомами: загальну слабкість відмічали 87 хворих, головний біль та головокружіння турбували 69 хворих, дратівливість та безсоння – 44 пацієнта, зниження апетиту відмітили 70 хворих, нудоту – 24. Підвищення температури тіла до субфебрильних цифр було зафіксовано у 52 хворих, у 26 пацієнтів – фебрилітет. Виражені болі в попереку (+++) турбували 32 хворих, помірно виражені (++) - 45 пацієнтів, дизурію відмічали 21 осіб. Лейкоцитурія була значною – від 50 лейкоцитів до «на все поле зору». Наведені вище дані у відсотках відображено у таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічні симптоми в групах хворих на хронічний ПН з різним ступенем інтоксикації

Клінічні ознаки	Кількість пацієнтів з наявними симптомами, %					
	I група	II група	p1	III група	p2	p3
Загальна слабкість	76,9	100	<0,05	95,6	<0,05	>0,05
Головний біль та головокружіння	38,5	54,8	>0,05	75,8	<0,05	<0,05
Зниження апетиту	30,8	48,4	>0,05	76,9	<0,05	<0,01
Нудота	-	29,0	-	26,4	>0,05	-
Субфебрилітет	61,5	74,2	>0,05	57,1	>0,05	>0,05
Фебрилітет	-	-	-	28,6	-	-
Виражені болі в попереку (+++)	-	-	-	35,2	-	-
Помірний біль в попереку (++)	-	80,6	-	49,4	<0,01	-
Незначний біль в попереку (+)	69,2	-	-	-	-	-
Дизурія	30,8	22,6	>0,05	23,1	>0,05	>0,05
Лейкоцитурія	До 20-30 в полі зору	До 50 в полі зору	-	більше 50 на все поле зору	-	-
Примітки: 1) p1 – достовірність різниці між показниками I та II груп; 2) p2 – достовірність різниці результатів II та III груп; p3 – достовірність різниці результатів III та I груп.						

Як видно з таблиці 1, наростання проявів ендотоксикозу відбувається прямо пропорційно збільшенню кількості пацієнтів з наявністю симптомів загострення хронічного ПН, а також ступеню вираження даних симптомів, за якими прийнято оцінювати тяжкість перебігу ПН [4, 6].

Зміни лабораторних маркерів ЕІ залежно від ступеня вираження ЕІ наведено у табл. 2. Із даних таблиці видно, що синхронно зі зростанням рівня середніх молекул в еритроцитах, які визначались на довжині хвилі 254, підвищувався і рівень СМПер280нм, а також ЕІЕІ. При цьому виділення середніх молекул зі сечею мало тенденцію до зниження зі збільшенням ступеня ендогенної інтоксикації ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Стан показників ендотоксикозу залежно від ступеня важкості ендогенної інтоксикації

Показник	Контроль (n=20)	I група (n=13)	II група (n=31)	p 1	III група (n=91)	p 2	p 3
СМП ер 254 нм, ум.од	334,1±1,2	403,7±6,2 p<0,001	485,0±3,0 p<0,001	< 0,01	573,9±7,3 p<0,001	< 0,01	< 0,001
СМП ер 280 нм, ум.од.	147,5±2,6	182,0±5,2 p<0,001	223,2±4,7 p<0,001	< 0,01	254,5±3,1 p<0,001	< 0,01	< 0,001
СМП сеч 254 нм, ум.од	169,0±5,1	207,0±40,1 p>0,05	186,0±6,1 p<0,05	-	168,7±4,0 p>0,05	< 0,05	-
СМП сеч 280 нм, ум.од.	212,0±7,2	241,7±44,2 p>0,05	216,6±6,9 p>0,05	-	204,3±5,2 p>0,05	-	-
ЕІЕІ, %	27,25±1,22	42,80±5,00 p<0,01	55,50±1,20 p<0,001	< 0,05	59,80±0,80 p<0,001	< 0,05	< 0,01

Примітки: 1) p – достовірність порівняно з контролем; 2) p1 – достовірність різниці показників I та II груп; 3) p2 – достовірність різниці показників II та III груп; 4) p3 – достовірність різниці показників III та I груп; 5) "-" - недостовірна різниця ($p > 0,05$).

Наведені зміни маркерів ЕІ, очевидно, супроводжують поглиблення її клінічних проявів і наростання симптомів ПН, що цілком співпадає з даними

інших авторів [1, 2, 6]. Дані таблиці відображують посилення метаболічних порушень, які тісно пов'язані з окисним стресом, супроводжуються глибокими змінами первинної структури білків організму з підвищеною їх чутливістю до протеолітичної деградації, що призводить до накопичення різних груп токсичних речовин [7].

Досліджено зміни в імунному статусі хворих на хронічний ПН зі зростанням ступеня ендogenous інтоксикації (табл. 3).

Таблиця 3

Показники імунітету у хворих на хронічний ПН залежно від ступеня важкості ендogenous інтоксикації

Показник	Контроль (n=20)	I група (n=13)	II група (n=31)	P 1	III група (n=91)	P 2	P 3
ЦІК, ум.од.	60,9±1,53	166,7±17,6 p<0,001	204,7±4,7 p<0,001	<0,05	250,6±5,3 p<0,001	<0,01	<0,01
CD3+, %	65,2±4,8	47,7±1,8 p<0,01	42,7±0,4 p<0,001	<0,05	40,4±0,3 p<0,001	<0,01	<0,01
CD4+, %	38,8±3,2	31,3±1,2 p<0,05	27,7±0,3 p<0,01	<0,05	26,9±0,2 p<0,01	<0,05	<0,05
CD8+, %	20,7±2,1	16,3±0,7 p>0,05	14,3±0,3 p<0,05	<0,05	14,0±0,2 p<0,05	-	<0,01
ІРІ	1,87±0,11	1,92±0,08 p>0,05	1,94±0,05 p>0,05	-	1,92±0,07 p>0,05	-	-
CD16+, %	13,3±1,8	10,7±0,9 p>0,05	9,7±0,4 p>0,05	-	9,5±0,1 p<0,05	-	-
CD72+, %	10,1±1,0	9,7±0,9 p>0,05	11,0±0,3 p>0,05	-	11,1±0,2 p>0,05	-	-
Ig A, г/л	1,83±0,09	2,17±0,38 p>0,05	2,56±0,09 p<0,001	-	2,71±0,04 p<0,001	-	-
Ig M, г/л	1,46±0,08	2,57±0,24 p<0,01	2,65±0,09 p<0,001	-	2,61±0,05 p<0,001	-	-
Ig G, г/л	10,30±0,37	11,53±1,07 p>0,05	12,69±0,20 p<0,01	-	13,60±0,12 p<0,01	<0,05	-
ФНП-α, пг/мл	7,34±0,33	17,4±3,1 p<0,001	25,5±2,6 p<0,001	<0,05	31,3±0,8 p<0,001	<0,05	<0,01
ІЛ-10, пг/мл	3,45±0,24	23,4±2,9 p<0,001	20,1±1,4 p<0,001	-	16,2±1,1 p<0,001	<0,05	<0,05

Примітки: 1) p – достовірність порівняно з контролем; 2) p1 – достовірність різниці показників I та II груп; 3) p2 – достовірність різниці показників II та III груп; 4) p3 – достовірність різниці показників III та I груп; 5) "-" - недостовірна різниця ($p > 0,05$).

Згідно з даними таблиці 3 уже при I ступені ЕІ було відмічено пригнічення клітинної ланки імунітету за показниками CD3+ ($p < 0,01$), CD4+ ($p < 0,05$), CD8+ ($p > 0,05$), а також зростання рівня ЦІК ($p < 0,001$) та Ig M ($p < 0,01$) порівняно зі здоровими особами. Підвищувався рівень спонтанної продукції ФНП- α та ІЛ-10 ($p < 0,001$).

В II групі ступінь пригнічення порівняно з I групою за показником CD3+ склав 10,5 %, CD4+ - 11,5 %, CD8+ - 12,3 % ($p < 0,05$). ІРІ утримувався практично на одному рівні з аналогічним показником I групи, що говорить про синхронне зниження активності хелперної та супресорної ланок. Показники гуморальної ланки не змінилися суттєво порівняно з I групою, лише вміст ЦІК зростав на 22,8 % ($p < 0,05$) проти I групи. Рівень спонтанної продукції ФНП- α зростав порівняно з I групою на 46,5 % ($p < 0,05$), ІЛ-10 знижувався на 14,1 % ($p > 0,05$).

В III групі недостатність T-клітинної ланки поглибилась та проявлялась зниженням CD3+ на 5,4 % ($p < 0,01$), CD4+ на 2,9 % ($p < 0,05$) порівняно з II групою та відповідно на 15,3 % ($p < 0,01$) та 14,1 % ($p < 0,05$) порівняно з I групою. Вміст CD8+ знизився на 14,1 % порівняно з I групою ($p < 0,01$). В гуморальній ланці значимо зросла концентрація ЦІК – на 22,4 % та 50,3 % ($p < 0,01$) у порівнянні з II та I групами разом із підвищенням вмісту Ig G на 7,1 % ($p < 0,05$) та 17,9 % ($p > 0,05$) відповідно. Спонтанна продукція ФНП- α зросла порівняно з II групою на 22,7 % ($p < 0,05$), з I групою – на 79,9 % ($p < 0,01$), ІЛ-10 знизилась відповідно на 19,4 % ($p < 0,05$) та 30,8 % ($p < 0,05$).

Більшість авторів [2, 3, 4] вказують на пригнічення T-клітинної ланки імунітету та активацію гуморальних захистних механізмів зі збільшенням активності запального процесу при ПН, що підтверджують і отримані нами дані щодо наростаючого дефіциту T-клітинної ланки імунітету і збільшення

концентрації імуноглобулінів класів А та G, циркулюючих імунних комплексів з посиленням ендотоксикозу. Встановлено збільшення спонтанної продукції прозапального цитокіну ФНП- α , якому властива також просклеротична активність, та зниження ІЛ-10, який пригнічує в нормі продукцію прозапальних цитокінів [3], що може призводити до прогресування патологічного процесу при ПН та утворення нових ділянок склерозу.

Проведено кореляційний аналіз з метою встановлення кількісного зв'язку між параметрами імунної реактивності та ступенем вираження ендотоксикозу. Для здійснення даного аналізу вибрані параметри, які більш виразно змінювались при різних ступенях інтоксикації (табл. 4, 5).

Таблиця 4

Показники кореляційної залежності між параметрами імунної реактивності (клітинна ланка) та синдрому ендогенної інтоксикації

Показник	CD3+	CD4+	CD8+	CD16+
СМПер254нм	-0,606 (p<0,001)	-0,605 (p<0,001)	-0,283 (p<0,05)	-0,170 (p<0,05)
СМПер280нм	-0,514 (p<0,001)	-0,423 (p<0,01)	-0,318 (p<0,01)	-0,044 (p<0,05)
ЕІЕІ	-0,472 (p<0,01)	-0,545 (p<0,001)	-0,264 (p<0,05)	-0,190 (p<0,05)

Виявлено взаємозалежність між досліджуваними маркерами клітинного імунітету та показниками ЕІ: зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом клітин з маркерами CD3+, CD4+ та показниками ендотоксикозу. Слабкий зворотній кореляційний зв'язок простежується між показником відносного вмісту CD8+, CD16+ та ендотоксемією.

Таблиця 5

Показники кореляційної залежності між параметрами імунної реактивності (гуморальна ланка та цитокінова система) та синдрому ендогенної інтоксикації

Показник	Ig A	Ig G	ЦІК	ФНП- α	ІЛ-10
СМПер254нм	+0,391 (p<0,05)	+0,407 (p<0,01)	+0,561 (p<0,001)	+0,487 (p<0,01)	-0,506 (p<0,001)

СМПер280нм	+0,329 (p<0,05)	+0,382 (p<0,05)	+0,431 (p<0,01)	+0,390 (p<0,05)	-0,460 (p<0,01)
ЕІЕІ	+0,331 (p<0,05)	+0,387 (p<0,05)	+0,388 (p<0,05)	+0,362 (p<0,05)	-0,443 (p<0,01)

За даними таблиці 5 простежується прямий зв'язок середнього ступеня між Ig A, Ig G, ЦІК, ФНП-а з одного боку та показниками ЕІ з другого. Встановлено зворотній зв'язок середнього ступеня між ІЛ-10 та маркерами ендотоксикозу. Наявність змін імунореактивності, які поглиблюються зі збільшенням активності запалення при ПН, а значить і посиленням ЕІ, підтверджуються і іншими авторами [2, 3].

Вивчення динаміки клінічних проявів загострення хронічного ПН та показників ЕІ в результаті лікування, проведеного за різними схемами, показало що при лікуванні за традиційним алгоритмом, клінічні параметри інтоксикації зменшились в порівнянні з вихідним рівнем при ПН, проте були далекими від нормалізації. Утримувались при такому лікуванні больовий синдром та лейкоцитурія у значної кількості пацієнтів (30,8 та 11,4 % відповідно).

Значно кращі результати щодо зворотнього розвитку симптомів загострення хронічного ПН та інтоксикації показали схеми лікування із застосуванням канефрону (больовий синдром утримувався у 10,0 %, лейкоцитурія не була відмічена в жодного, p<0,05 по відношенню до групи традиційної терапії) та хофітолу (збереження симптомів у 22,2 та 6,1 % хворих, p>0,05 по відношенню до попередніх груп), а особливо обох препаратів у поєднанні (больовий синдром після лікування виявляли у 7,1 %, лейкоцитурія нормалізувалась в усіх, p<0,05 по відношенню до групи традиційної терапії). При цьому канефрон в більшій мірі впливав на показники активності хронічного ПН, у разі його призначення спостерігалась швидша і виразніша позитивна динаміка аналізів сечі (зменшення лейкоцитурії, бактеріурії), зменшення больового синдрому та дизурії, що підтверджується також даними

літератури [5]. За умови призначення хофітолу хворі швидше відмічали покращення загального стану та зменшення проявів інтоксикації.

ВИСНОВКИ:

1. У хворих із загостренням хронічного ПН відмічено пригнічення клітинної ланки імунітету за показниками CD3+, CD4+ та CD8+ та активація гуморальної ланки за рахунок зростання концентрації всіх класів імуноглобулінів крові, а також рівня циркулюючих імунних комплексів. Відмічено зниження рівня CD16+ порівняно зі здоровими особами. Виявлено підвищення спонтанної продукції цитокінів ФНП- α та ІЛ-10.

2. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок між показниками Т-клітинної ланки імунітету з посиленням ендогенної інтоксикації ($r = -0,606$ між CD3+ та СМПер254нм, $p < 0,001$), а також прямий зв'язок збільшення концентрації імуноглобулінів класів А та G, циркулюючих імунних комплексів з наростанням ендотоксикозу ($r = +0,561$ між ЦК та СМПер254нм, $p < 0,001$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між продукцією ФНП- α та показниками ендотоксикозу та зворотній зв'язок між рівнем ІЛ-10 та наростанням ЕІ.

3. Клінічні ознаки інтоксикації зменшились після проведеного лікування в усіх групах. Значно кращі результати у відношенні зворотнього розвитку симптомів загострення хронічного ПН та інтоксикації відмічено із застосуванням канефрону та хофітолу, а особливо обох препаратів у поєднанні порівняно з традиційним лікуванням (больовий синдром в групі IV утримувався після лікування у 7,1 % хворих проти 30,8 % в групі I, лейкоцитурія в групі IV нормалізувалась в усіх, в групі I утримувалась у 11,4 %, $p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Багдасарова И.В. Клиническая эффективность энтеросорбции в комплексной терапии воспалительных и иммунокомплексных заболеваний почек у детей / И.В. Багдасарова, О.И. Осадчая, А.М. Боярская [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2007. - № 16. – С. 14-15.

2. Дзига С.В. Синдром ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний пієлонефрит без порушення азотовидільної функції нирок та його корекція на етапі стаціонарного лікування : дис. ...канд. мед. наук: 14.01.02. / С. В. Дзига. - Тернопіль, 2001. – 206 с.
3. Дріянська В.Є. Стан імунітету у хворих на хронічні інфекції сечової системи / В.Є. Дріянська, Г.Г. Драннік, Н.М. Степанова [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. - № 2 (14). – С. 13-18.
4. Колесник М.О. Діагностика та лікування інфекцій сечової системи з позицій доказової медицини / М.О. Колесник, Н.М. Степанова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2006. - № 2 (10). – С. 45-49.
5. Набер К.Г. Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний / К.Г. Набер, Т.С. Перепанова // Русский медицинский журнал. - 2012. - № 18 . - www.rmj.ru/articles_8334.htm
6. Сміян І.С. Ступені інтоксикації при ПН у дітей / І.С. Сміян, Т.О. Воронцова, Л.І. Алексеєнко // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини. - 1994. - № 1. – С. 234-236.
7. Шейман Б.С. Взгляд на проблему токсикоза и интоксикации / Б.С. Шейман, А.И. Трещинский // Современные проблемы токсикологии. – 2001. - № 1. – С. 3-10.

Мильнікова Тетяна Олександрівна

t.mylka@gmail.com

Надійшла до редакції 22.02.2013

Прийнята до друку 03.05.2013

УДК: 616-073.27:616.61-008: 631.416.9

**О.О. МАКАРОВ¹, Б.С. ШЕЙМАН², М.В.КУЛИЗЬКИЙ³, Є.О. ПИСАРЕВ¹,
Д.В. ПЕРЕТЯТКО², В.О. ВИХОР¹, М.Г. ПРОДАНЧУК¹**

**ЗМІНИ РІВНІВ НЕЕСЕНЦІЙНИХ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ЦІЛЬНІЙ
КРОВІ ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХХН V СТ., ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ
ГЕМОДІАЛІЗОМ**

**MAKAROV O.O.¹, PISAREV E.O.¹, SHEIMAN B.S.², KULIZKIY M.V.³,
PERETYATKO D.V.², VIHOR V.O.¹, PRODANCHUK M.G.¹**

**CHANGES OF NONESSENTIAL TRACE ELEMENTS LEVELS IN WHOLE
BLOOD OF END STAGE RENAL DISEASE ADULT PATIENTS**

¹ДП Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки
ім. Л.І. Медведя

²Національна дитяча спеціалізована лікарня “Охматдит” МОЗ України

³ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

¹*Medved`S Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety,
Ministry of Health Ukraine*

²*Centre for Clinical Toxicology of National Child Specialized Clinic «Ohmatdyt»*

³*SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»*

Ключові слова: мікроелементи, мас-спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (ICPMS), хронічна хвороба нирок, діалізні технології

Key words: trace elements, inductive coupled plasma mass-spectrometry (ICPMS), end stage renal disease, dialysis technologies.

Резюме. Введение: При условиях снижения или прекращения функций почек происходит накопление микроэлементов, которые при определенных условиях приобретают токсические свойства. С другой стороны, как показывают исследования, на фоне поражения почек содержание некоторых микроэлементов также может снижаться. В наибольшей степени на

дисбаланс микроэлементов при ХБП имеет влияние степень поражения почек и используемая заместительная терапия.

Материалы и методы: Мы определяли содержание микроэлементов (бериллия, бора, алюминия, ванадия, хрома, никеля, мышьяка, рубидия, стронция, кадмия, цезия, бария, таллия и свинца) в цельной крови 41 пациента с хронической болезнью почек VД стадии, которые лечатся гемодиализом/гемодиафильтрацией и у 61 условно-здорового донора. Исследования элементного состава крови были проведены с использованием методики масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICPMS).

Результаты: Проведенные исследования показали, что у пациентов с ХБП VД ст. наблюдается достоверное повышение содержания бериллия, бора, алюминия, ванадия, хрома, стронция, кадмия, бария и свинца. Элементы, уровень которых снижается при данной патологии, представлены никелем, мышьяком, цезием и рубидием.

Заключение: ХБП VД ст. сопровождается значительными и разнонаправленными изменениями микроэлементного состава крови с преобладанием процессов накопления над элиминацией.

Summary. *Aims: Accumulation of trace elements occurs in conditions of decreased or termination of kidneys functions. In some conditions increased trace elements can obtain toxic features. On other hand, researches are showing that concentration of some trace elements could be decreased in ESRD patients, too. The most important factor affecting trace element concentration in ESRD patient is the degree of renal failure and using of replacement therapy.*

Materials and methods: We determined the concentration of microelements (beryllium, boron, aluminum, vanadium, chromium, nickel, arsenic, rubidium, strontium, cadmium, cesium, barium, thallium and lead) in whole blood of 41 ESRD patients with chronic kidney disease stage VD, who were treated with hemodialysis / hemodiafiltration and in 61 conditionally healthy donors. Determination of whole bloods trace elements content was conducted using inductive coupled plasma mass-spectrometry (ICPMS).

Results: It is determinate that levels of beryllium, boron, aluminum, vanadium, chromium, strontium, cadmium, barium, thallium and lead is reliable increased in ESRD patients. Decreased levels are observed for nickel, arsenic, cesium and rubidium.

Conclusions: ESRD is accompanied with substantial and multidirectional changes of trace elements blood levels. During researches has shown that in ESRD patients processes of trace elements accumulation are prevailing over elimination ones.

ВСТУП. В умовах зниження або припинення функцій нирок відбувається накопичення мікроелементів, які за певних концентрацій набувають токсичних властивостей. Більшість дослідників зосереджують увагу у на надмірній концентрації у крові саме органічних сполук хворих з порушенням функцій нирок, опускаючи зміни останньої щодо неорганічних сполук, хоча вони, як відомо, мають велике клінічне значення. Зміни концентрацій саме неорганічних речовин (включаючи мікроелементи) також можуть викликати функціональні та біохімічні порушення гомеостазу у пацієнтів з уремією [8].

Концентрації та токсичність мікроелементів у рідких біологічних середовищах залежить від багатьох факторів. Зменшення концентрацій мікроелементів обумовлено в першу чергу зменшенням їх надходження з їжею, порушенням процесів абсорбції у кишечнику та перерозподілом. Крім цього, мікроелементи, транспорт яких пов'язаний із білками, можуть втрачатися при наявності у пацієнта протеїнурії. Підвищення концентрацій деяких мікроелементів спостерігається при однорідному харчуванні, забрудненні навколишнього середовища промисловими викидами, вдиханні цигаркового диму, призначенні парентеральних рідин або контакті крові з забрудненим діалізатом. Взагалі, збільшення вмісту певних мікроелементів частіше виникає у хворих, які перебувають на кінцевих стадіях хронічної ниркової недостатності, отримують діалізу терапію.

У здорових осіб нормально функціонуючі нирки здатні ефективно елімінувати важкі метали з організму, в той час, як у пацієнтів з уремією знижена функція нирок призводить до накопичення потенційно нефротоксичних мікроелементів (арсен, кадмій, мідь, германій, свинець, ртуть), що призводить до поглиблення розладів гомеостазу в цілому та нирок зокрема [9].

Патологічне накопичення мікроелементів спостерігається у хворих, які отримують лікування з використанням методів замісної ниркової терапії (ЗНТ), внаслідок забруднення діалізату або води для діалізу. В 1976 році Alfrey A.C., et al., повідомили про інтоксикацію алюмінієм внаслідок забруднення діалізату у пацієнтів на, які перебувають на гемодіалізі [3]. Проте провідна роль у змінах балансу мікроелементів, що відбувається у хворих з хронічною хворобою нирок ВД ст. (ХХН ВД ст.) належить втраті елімінації здатності нирок, зниженню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), тобто її ступінь [9].

При ураженнях нирок відбувається накопичення таких елементів, як арсен, кобальт, цезій, хром, ртуть, молібден, кремній та стронцій. Вміст інших елементів (бром, рубідій, селен, цинк) демонструють тенденцію до зниження. Тим не менш, інформаційні повідомлення про мікроелементний склад біологічних субстратів є вкрай неоднорідні і суперечливі. Так, Van Renterghem із співавт. повідомив про підвищення рівня арсену у 5 пацієнтів з ХХН 5Д ст., які отримували лікування методом гемодіафільтрації [7]; Mayer D.R. із співавт. спостерігали зниження рівня арсену у 85 пацієнтів з ХХН 5Д ст., які отримували терапію методом гемодіалізу [6].

Таким чином, з огляду на важливість мікроелементного балансу у підтримці та забезпеченні гомеостатичних функцій, здається доцільним поглиблення знань щодо змін у складі мікроелементів, які виникають у хворих з порушеними функціями нирок, та на підставі отриманих даних розробити підходи щодо їх корекції [5].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: розробити підходи щодо корекції змін мікроелементного гомеостазу на основі дослідження та встановлення порушень

обміну неесенційних мікроелементів в крові у хворих на уремію, які отримують лікування з використанням методів замісної ниркової терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У 41 хворого на ХХН VД ст. проведено дослідження мікроелементного складу цільної крові. Всі пацієнти отримували лікування гемодіалізом та гемодіафільтрацією на базі ДУ «Інститут нефрології НАМНУ». Середній вік пацієнтів склав 52 роки. Серед них було осіб чоловічої статі 20 (48,8 %) та 21 (51,2%) - жіночої. З них 20 пацієнтів отримували ЗНТ з використанням інтермітуючого гемодіаліза (ІНД); 21 пацієнт – з використанням інтермітуючої гемодіафільтрації (ІНДФ). Відносна кількість пацієнтів, які отримували ЗНТ протягом до 3 років склала 32%; 3–6 років – 21%, та понад 6 років – 47%.

Контрольна група осіб дорослого віку, що презентує нормальний вміст мікроелементів в крові, представлена 61 здоровими донорами.

Усім хворим на ХХН VД ст. та умовно здоровим особам визначався вміст 14 наступних хімічних елементів: берилію, бору, алюмінію, ванадію, хрому, нікелю, арсену, рубідію, стронцію, кадмію, цезію, барію, талію та свинцю. Крім цього, окремо було проведено дослідження елементного складу води, що застосовується для ІНД та ІНДФ.

Для проведення досліджень відбирали цільну венозну кров об'ємом до 3 мл. Зразки зберігали у пластикових контейнерах при температурі до 4 С°. Для проведення досліджень елементного складу цільна кров об'ємом від 0,8 до 1,5 мл переносилась до герметичних фторопластових автоклавів, додавали 3 мл азотної кислоти (о.с.ч.) та 0,5 мл перекису водню (о.с.ч.) і проводили мікрохвильову мінералізацію проб протягом 40 хвилин у мікрохвильовій печі SEM MARS 5 (США).

Після охолодження отриманий мінералізація розводили деіонізованою водою до 15 мл і аналізували у мас-спектрометрі з індуктивно зв'язаною плазмою Bruker MS 820 (Австралія) та спеціальному програмному забезпеченні

ICPMS Expert. Межі виявлення хімічних елементів, що встановлені в ході оцінки придатності методики (валідації), наведені у табл.1.

Таблиця 1

Межі виявлення хімічних елементів у цільній крові, що встановлені в ході валідації методики

Хімічний елемент	Межа виявлення методики, мкг/дм ³
Берилій	0,024
Бор	2,3
Алюміній	12,6
Ванадій	0,3
Хром	0,52
Нікель	0,13
Арсен	1,09
Рубідій	0,12
Стронцій	0,08
Кадмій	0,07
Барій	0,025
Талій	0,025
Свинець	0,43

При проведенні досліджень та визначення характеристики змін вмісту хімічних елементів у цільній крові умовно здорових осіб та пацієнтів із ХХН VД ст. визначали середні значення та стандартні квадратичні відхилення концентрацій. Для оцінки достовірності отриманих даних було застосовано статистичний критерій Стьюдента; для обробки даних - програмне середовище "Open Office 3.2".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Отримані дані про концентрації мікроелементів у цільній крові були розділені за напрямком та достовірністю змін на 3 групи:

- 1 - достовірне збільшення вмісту мікроелементів;
- 2 - достовірне зменшення вмісту мікроелементів;
- 3 - недостовірні зміни вмісту мікроелементів.

До першої групи увійшли пацієнти з достовірним збільшенням концентрації берилію, бору, алюмінію, ванадію, хрому, стронцію, кадмію, барію та свинцю у порівнянні з такими в контрольній групі (табл. 2).

Таблиця 2

Рівні збільшення вмісту важких металів у цільній крові пацієнтів з ХХН VД ст. у порівнянні із умовно здоровими особами

Хімічний елемент	Середні значення концентрацій у контрольній групі, мг/дм ³	Середні значення концентрацій у групі пацієнтів із ХХН VД ст., мг/дм ³	Ступінь збільшення вмісту хімічного елементу (разів)	Достовірність змін
Берилій	0,00002±0,00001	0,0001±0,00016	5,23	p<0,01
Бор	0,00979±0,039	0,194±0,053	19,8	p<0,01
Алюміній	0,027±0,082	0,206±0,14	7,53	p<0,01
Ванадій	0,0267±0,0086	0,0832±0,019	3,12	p<0,01
Хром	0,0925±0,023	0,242±0,050	2,62	p<0,01
Стронцій	0,0234±0,0071	0,0349±0,0083	1,5	p<0,01
Кадмій	0,0006±0,0008	0,0014±0,0012	2,34	p<0,01
Барій	0,0030±0,014	0,0206±0,031	6,92	p<0,01
Свинець	0,0196±0,016	0,0708±0,037	3,62	p<0,01

Як свідчать отримані результати (табл. 2), коливання ступеня збільшення вмісту неесенційних мікроелементів у пацієнтів із ХХН VД ст. відбувалося у широких межах (від 1,5 до 19,8 разів). Найбільший ступінь збільшення концентрації (понад 5 разів) спостерігався для бору, алюмінію, барію і берилію; найменш виражене накопичення (від 1,5 до 5 разів) – для свинцю, хрому, кадмію та стронцію.

Достовірне зменшення концентрацій (від 1,24 до 3,5 разів) у пацієнтів з ХХН VД ст. у порівнянні із контрольною групою спостерігалось для нікелю, арсену, рубідію та цезію (табл. 3).

Таблиця 3

Зменшення вмісту неесенційних мікроелементів у цільній крові пацієнтів з ХХН V Д ст. у порівнянні з умовно здоровими особами

Хімічний елемент	Середні значення концентрацій у контрольній групі, мг/дм ³	Середні значення концентрацій у групі пацієнтів із ХХН VД ст., мг/дм ³	Ступінь зменшення вмісту хімічного елементу (разів)	Достовірність змін
Нікель	0,0808±0,15	0,025±0,034	3,20	p<0,01
Арсен	0,0069±0,0067	0,0020±0,003	3,49	p<0,01
Рубідій	1,94±0,32	0,898±0,14	2,16	p<0,01
Цезій	0,0019±0,0012	0,0015±0,00042	1,24	p<0,05

Встановлено, що найбільш виражене (майже у 2 рази) зменшення вмісту хімічних елементів спостерігалось у відношенні до концентрацій As, Ni та Rb; помірніших змін зазнавала концентрація Cs.

Встановлено, що концентрації Co і Tl у цільній крові пацієнтів з ХХН VД ст. змінюються недостовірно у порівнянні із пацієнтами контрольної групи.

Дослідження елементного складу води, що застосовується для діалізу у Інституті нефрології НАМН України, показало її відповідність рекомендаціям ERA-EDTA[4].

ОБГОВОРЕННЯ. Відомо, що в залежності від шляхів метаболізму, речовини систематизовані у 2 групи: 1 - важкі метали та мікроелементи із недоведеними есенційними властивостями (переважно представлені аніонними елементами - хром, бор, стронцій, рубідій, цезій), які ефективно абсорбуються шлунком і виділяються з організму в основному нирками; 2 - елементи, що існують у вигляді органічних комплексів, та їх метаболізм в організмі є утруднений (свинець) [1].

Отримані нами результати досліджень демонструють значне переважання кількості хімічних елементів (9 елементів), концентрація яких достовірно збільшена у дорослих пацієнтів із ХХН VД ст. у порівнянні із такими, вміст яких є знижений (4 елементи). Слід відзначити, що ступені відмінностей у вмісті неесенційних мікроелементів у хворих на ниркову недостатність та в умовно здорових осіб значно перевищує такий для есенційних елементів [2]. На нашу думку, даний факт, з однієї сторони, може бути пояснений еволюційно

обумовленим потужним і ефективним механізмом гомеостазу есенційних елементів, а з іншої – значною роллю нирок в екскреції неесенційних мікроелементів, особливо бор, хром, ванадій, барій, алюміній, кадмій і стронцій.

З огляду на вище зазначене, серед причин, що можуть призводити до накопичення мікроелементів в організмі пацієнтів із ХХН VД ст., не можна виключити і безпосередній вплив ЗНТ (особливо гемодіалізу), який також може потенційно призводити до накопичення таких мікроелементів, насамперед алюміній і стронцій. Іншим фактором накопичення мікроелементів в крові хворих є прояви реальної остеодистрофії, які часто спостерігаються при даній патології. Кісткова тканина є місцем фізіологічного накопичення великої кількості мікроелементів, насамперед бору, свинцю, алюмінію, стронцію і барію. Демінералізація кісткової тканини безумовно є важливим чинником, що сприяє виходу широкого переліку хімічних елементів в циркулюючу кров.

Нами встановлено зниження рівня неесенційних мікроелементів (арсен, нікель, рубідій, цезій) у хворих на ХХН VД ст. (з порушеною елімінаційною функцією нирок). За умови переважних шляхів елімінації більшості із зазначених вище мікроелементів, отримані нами результати (зменшення останніх в крові) може бути пояснені застосуванням екстракорпоральних методів терапії, які безпосередньо викликали їх зниження. В літературі надана інформація про селективну елімінаційну активність гемодіалізу і гемодіафільтрації у відношенні арсену, але ми зробили припущення, що селективні детоксикаційні властивості методів ЗНТ можуть спостерігатися й у відношенні до інших мікроелементів. Також не слід виключати вплив гіпопротеїнемії, що потенційно може призводити до компартменталізації мікроелементів у тканинах, таким чином зменшуючи здатність крові до їх транспорту. Ще одним фактором, що сприяє зменшенню рівнів мікроелементів в циркулюючій крові є антагоністичні взаємодії хімічних елементів. Дане явище може спостерігатись для пар хімічних елементів: Ca-Ni, Zn-Ni, Rb і Cs-K.

Таким чином, підвищення їх взаємодії може сприяти зменшенню концентрації мікроелементів у крові.

ВИСНОВКИ:

1. У крові хворих на ХХН VД ст. визначено значні і різноскеровані зміни концентрацій неесенційних мікроелементів.

2. У пацієнтів з уремією спостерігаються переважання процесів накопичення неесенційних мікроелементів над їх виведенням.

3. Внесок різних факторів у розвиток порушень мікроелементного балансу, зокрема застосування екстракорпоральних методів гемокорекції, залишається до кінця незрозумілим, що у подальшому вимагає більш детального вивчення.

4. У пацієнтів із ХХН VД ст. можна розглядати можливість застосування елімінаційної терапії для корекції надлишкової кількості мікроелементів в крові, включаючи застосування консервативних заходів сорбційної (ентеро-, гемосорбція) та хелатуючої терапії із використанням специфічних комплексонів (ДМСК, D–пеніциламін, купреніл, ЄДТА, унітіол і т.д.).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Д. Оберлис. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный // Санкт-Петербург : Наука, 2008.
2. Порушення обміну есенційних мікроелементів у дорослих пацієнтів із хронічною хворобою нирок V ст., які перебувають на замісній нирковій терапії / М.Г. Проданчук, О.О. Макаров, Б.С. Шейман, М.В.Кулизький (с соавт) // Проблеми харчування. – 2012. - № 3 – 4. – С. 40-44
3. A.C. Alfrey The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication / A.C. Alfrey., G.R. Le Gendre, W.D. Kaehny // N. Engl. J. Med. – 1976. – Vol. 294 – С. – 184-188.
4. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1) // Nephrol Dial Transplant. – 2002. – Vol. 17. – Suppl 7. – P.45-62
5. H.Harold Trace elements in uraemia and haemodialysis / H. Harold, M.D.

- Sandstead // Am.J.Clin.Nutr. – 1980 – Vol. 33. – C. 1501-1508.
6. D.R. Mayer Essential trace elements in humans. Serum arsenic concentration in hemodialysis patients in comparison to healthy controls / D.R. Mayer, W. Kosmus, H. Pogglitsch, D.Mayer, W.Beyer // Biol Trace Elements Res. – 1993 – Vol. 37. – C. 27-38.
 7. D.Van Renterghem Behavior of 12 trace elements in serum of uremic patients on hemodiafiltration / D. Van Renterghem, R. Cornelis, R. Vanholder // J. Trace elements Electrolytes Health Dis. – 1992 – Vol. 6. – C. 169-174.
 8. R. Vanholder The role of trace elements in uraemic toxicity / R. Vanholder, R. Cornelis, A. Dhondt, N. Lameire // Nephrol Dial Transplant. – 2002 – Vol. 17. – Suppl 2. – C. 2-8.
 9. R.Vanholder. Trace element metabolism in renal disease. Nutrition Management of Renal Diseases / R. Vanholder, R. Cornelis, A. Dhondt, S. Ringoir. – Baltimore: Williams and Wilkins. – 1996 – 587 с.

Макаров Олексій Олександрович

olemakar@gmail.com

Надійшла до редакції 29.03.2013

Прийнята до друку 09.04.2013

© Лебедь Л.А., 2013

УДК: 616.61/63-022/618.2

Л.А. ЛЕБЕДЬ
ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ

L. LEBID
URINARY TRACT INFECTION IN PREGNANCY

ГУ «Институт нефрологии НАМН»
SI“Institute of Nephrology NAMS of Ukraine“

Ключевые слова: *бессимптомная бактериурия, цистит, пиелонефрит, беременность.*

Key words: *asymptomatic bacteriuria, cystitis, pyelonephritis, pregnancy.*

Резюме: *в данном обзоре приведены современные представления об инфекциях мочевой системы у беременных, рассмотрены принципы лечения и профилактики рецидивов с учетом результатов топической диагностики и степени тератогенности лекарственных средств по критериям FDA.*

Summary: *the review contains information about modern conception of the urinary tract infections in pregnant women, the scheme of treatment and prevention of relapse in view of topical diagnosis and category of the teratogenicity of drugs on the criteria of FDA*

В акушерской практике патология почек встречается у 3-10% беременных. Инфекции мочевой системы (ИМС) являются основной причиной экстрагенитальной инфекционной патологии и второй экстрагенитальной патологией, после сердечно-сосудистых заболеваний [2].

По локализации ИМС делятся на инфекции верхних (пиелонефрит, абсцесс и карбункул почек) и нижних (цистит, уретрит, бессимптомная бактериурия) отделов мочевой системы.

Распространенность ИМС в популяции беременных женщин в среднем составляет [20, 22]:

- Бессимптомная бактериурия 2-7%
- Инфекции нижних отделов 1-4%
- Острый пиелонефрит или обострение хронического 1-2,5%

Этиология ИМС определяется их близостью к одной из основных экониш организма человека – желудочно-кишечному тракту. Поэтому наиболее распространенным уропатогеном у беременных остается *E. coli* (до 80%). Гораздо реже определяются другие представители семейства *Enterobacteriaceae* (5-10%) и грамположительная микрофлора (10–15%).

При осложненных и нозокомиальных ИМП частота выделения *E. coli* несколько снижается и чаще встречаются другие возбудители – псевдомонады, энтеробактер, клебсиелла, протей, дрожжеподобные грибы (преимущественно *C. albicans*) [7, 14, 18, 22].

Беременные женщины - группа повышенного риска ИМС. Начиная с 6 недель и достигая пика на 22 – 24 неделе, примерно у 90 процентов беременных женщин развивается дилатация мочеточников, которая сохраняется до родоразрешения (физиологический гидроуретер, гидронефроз беременности) [17, 22].

В организме беременной происходит ряд изменений, которые способствуют возникновению ИМС: физиологическая гипергидратация; физиологическая анемия; физиологическая иммуносупрессия; физиологическая протеинурия (до 0,3 г/сут); глюкозурия без изменений концентрации глюкозы в крови; бикарбонатурия с появлением стойкой щелочной реакции мочи [5].

Факторы, способствующие ИМС у беременных [3, 5]:

- Гипотония и гипокинезия почечных и мочеточников под действием прогестерона, расширение мочеточников
- Гемодинамические нарушения в почках, чашечно-лоханочной системе и мочеточниках (в поздние сроки)

- Гипотония и увеличение объема мочевого пузыря, увеличение объема остаточной мочи, иногда пузырно-мочеточниковые и/или мочеточниково-лоханочные рефлюксы
- Сдвиг pH мочи в щелочную сторону.
- Механическое сдавление мочеточников увеличенной маткой и расширенными яичниковыми венами (во II половине беременности, больше справа).
- Ослабление сфинктера уретры (в поздние сроки).
- Снижение иммунологической реактивности, вследствие значительного повышения концентрации глюкокортикоидов.

Бессимптомная бактериурия беременных – это микробиологический диагноз, который основывается на исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки, что позволяет в наибольшей степени ограничить рост бактерий. Диагноз бессимптомной бактериурии может быть установлен при выявлении $>10^5$ КОЕ/мл одного штамма бактерий в двух последовательных пробах мочи, взятых с промежутком более 24 ч (3-7 дней) при отсутствии клинических проявлений инфекции мочевой системы.

Многочисленные исследования показали нецелесообразность применения быстрых тестов (лейкоцитарной эстеразы, нитриты, анализ мочи и окрашивание осадка мочи по Граму) для диагностики ИМС у беременных [19, 21, 30].

Золотым стандартом для выявления бактериурии является культуральный метод.

Бессимптомная бактериурия наблюдается в 2-7 % беременных, но при этом риск возникновения пиелонефрита гораздо выше, чем у небеременных[29].

Бактериурия ассоциирована с риском ранних родов, низкой массой новорожденного и перинатальной смертностью [10, 23]

Нелеченная бессимптомная бактериурия способствует развитию цистита у 30% ; пиелонефрит развивается у 40%-50 % [15].

Скрининг: по рекомендации American College of Obstetricians and Gynecologists

- Рекомендуется делать культуральное исследование мочи при первом посещении беременной, с повтором в третьем триместре;
- Важно получить бакпосев мочи в сроке от 12 до 16 недель беременности (Gr A). [6]

Бессимптомная бактериурия у беременных подлежит обязательной антибактериальной терапии.

По данным Cochrane Database Syst Rev, 2001г, в котором было проанализировано 14 рандомизированных исследований бессимптомной бактериурии у беременных, сделан вывод, что:

- у беременных, получавших антибактериальную терапию, достоверно чаще достигали эррадикации (OR 0,07 95% CI 0,05-0,1),
- снижалась частота возникновения пиелонефрита (OR 0,24 95% CI 0,19-0,32)
- была ниже частота преждевременных родов и рождение детей с низкой массой тела (OR 0,60 95% CI 0,45-0,8) (Gr II A)

Лечение бессимптомной бактериурии

- Пенициллины, цефалоспорины, нитрофурантоин и фосфомицин являются безопасными.
- Фторхинолоны и тетрациклины противопоказаны на протяжении всей беременности, триметоприм противопоказан в 1 триместре. [8, 28]

Режимы АБ терапии бессимптомной бактериурии

- Короткие 3-дневные курсы достаточно эффективны [31]
- Длительность лечения 5-7 дней (уровень доказательности III B) [13]
- Допустимо однократное применение фосфомицина – в 3 исследованиях применение фосфомицина было эффективно от 77% до 94%. [25]

Рекомендуемые режимы

- Нитрофурантоин 100 мг дважды в день 5-7 дней, или
- Цефалексин 500 мг 2 р в день от 3 до 7 дней, или
- Амоксициллин 500мг дважды 3-7 дней, или
- Амоксициллин/ кислота клавулановая 500/125 мг 2 р в день 3-7 дней, или
- Фосфомицин 3г однократно [1]

Культуральное исследование мочи показано через неделю после лечения и повторяется ежемесячно до окончания беременности.

Профилактика рецидива.

Профилактическая терапия проводится беременным, у которых было 2 и более рецидива:

- Нитрофурантоин 50-100мг на ночь,
- Цефалексин 250-500 мг на ночь.
- Препараты назначаются на весь срок беременности
- При эррадикации возбудителя риск возникновения пиелонефрита снижается на 70-80 % [27].

Rouse и коллеги провели анализ затрат на проведение скрининга бактериурии у беременных женщин в сравнении со стоимостью стационарного лечения пиелонефрита и обнаружили значительное снижение затрат: стоимость обследования на бактериурию, с последующим предотвращением развития пиелонефрита на одну пациентку составила \$1605, тогда как затраты на лечение одного больного с пиелонефритом составила \$ 2485 [26].

Клиническая симптоматика острого цистита у беременных проявляется дизурией, частыми императивными позывами к мочеиспусканию, болями над лоном. При проведении лабораторных исследований выявляется лейкоцитурия (10 лейкоцитов и более в 1 мкл центрифугированной мочи) и бактериурия: $\geq 10^2$ КОЕ/мл для колиформных микроорганизмов и $\geq 10^5$ КОЕ/мл для других уропатогенов.

По данным Cochrane Database Syst Rev, 2000г (для определения наиболее безопасного препарата для лечения цистита при беременности) в результате не было показано преимущества какого-либо препарата перед другими:

- Лечение острого цистита начинается эмпирически, до получения результата культурального анализа мочи
- Должны применяться антибактериальные препараты широкого спектра действия (с учетом региональной резистентности)
- При получении бакпосева мочи терапия может корректироваться в зависимости от эффективности проводимого лечения и индивидуальных данных чувствительности к антибактериальным препаратам

Таблица 1

Антибиотики выбора при лечении ИМС при беременности

(Antibiotic Choices for Treatment of UTIs During Pregnancy) [11, 16]

Антибиотик	Категория FDA	Доза
Cephalexin (Keflex)	B	250 мг два или четыре раза в день
Erythromycin	B	От 250 до 500 мг четыре раза в день
Nitrofurantoin (Macrochantin)	B	От 50 до 100 мг четыре раза в день
Sulfisoxazole (Gantrisin)	C*	1 г четыре раза в день
Amoxicillin-clavulanic acid (Augmentin)	B	250 мг четыре раза в день
Fosfomycin (Monurol)	B	3г однократно
Trimethoprim-sulfamethoxazole(Bactrim)	C†	160/180 мг два раза в день

- *--противопоказан для длительного применения длительно
- †--не принимать в I-ом триместре и длительно

В случае отсутствия эффекта от двух последовательных курсов этиотропного антибактериального лечения показана профилактическое лечение вплоть до родоразрешения + 2 нед после родов. При этом должны быть исключены осложненные формы ИМП, прежде всего обструкция мочевой системы.

Для острого пиелонефрита характерна клиническая симптоматика: лихорадка, озноб, тошнота, рвота, боли в поясничной области, дизурия. При лабораторном обследовании в общем анализе мочи пиурия (>10 лейкоцитов в 1 мкл нецентрифугированной мочи); при бактериологическом исследовании – бактериурия >10⁴ КОЕ/мл

Распространенность пиелонефрита изучалась в течении 2 лет среди 32 282 беременных [14]: у 440 был выявлен пиелонефрит (14 на 1000) большая часть случаев имела место во втором триместре – 53%; в первом триместре – 21 %; в третьем триместре – 26%.

По данным европейской ассоциации урологов пиелонефрит был выявлен в 2% случаев при обследовании 24000 беременных [13].

Примерно у 1/3 больных, страдающих хроническим пиелонефритом, во время беременности отмечается обострение [12].

Осложнения пиелонефрита: анемия 23%; бактериемия 17 %; нарушения функции почек 2%; дыхательная недостаточность 2 % [14].

По данным Cunningham, FG, Lucas, MJ. осложнения пиелонефрита возникали у 20% женщин, включая септический шок и респираторный дисстресс-синдром [9].

Исходы беременности в группе с ИМС во время беременности и без ИМС [24]

Исход	Коэффициент соотношения	95% доверительный интервал
Перинатальный		
Низкий вес при рождении (весом менее 2500 г)	1,4	1.2 до 1.6
Недоношенность (менее 37 недель беременности при	1,3	1.1 до 1.4

родах)		
Низкий вес у недоношенных (весом менее 2500 г и менее 37 недель беременности при родах)	1,5	1,2 до 1,7
Материнский		
Менее 37 недель беременности при родах	1,6	1,4 до 1,8
Гипертензия / preeclampsia	1,4	1,2 до 1,7
Анемия (уровень гематокрита менее 30%)	1,6	1.3 до 2.0
Амнионит (chorioamnionitis)	1,4	1,1 до 1,9

Лечение острого или обострения хронического пиелонефрита во время беременности

- Лечение беременных с пиелонефритом может осуществляться амбулаторно, при условии незначительных клинических проявлений и тщательного наблюдения.
- Учитывая высокий риск осложнений, пиелонефрита у беременных, при выраженной симптоматике, лечат стационарно.
- Госпитальное лечение до 20 недель беременности может осуществляться в нефрологическом или терапевтическом стационаре; после 20 недель беременности – в акушерском стационаре.
- При необходимости дополнительного обследования, с целью исключения анатомических или функциональных нарушений у беременных можно использовать УЗИ и/или МРТ (чтобы избежать воздействие радиационных волн на плод).

Рекомендуемые режимы лечения пиелонефрита[1]

Антибиотик	Режим терапии
Цефтриаксон	1-2 г в/в или в/м 1 раз в день
Азтреонам	1 г в/в 2-3 раза в день

Пиперациллин-тазобактам	3,375-4,5 г в/в 4 р/д
Цефепим	1 г в/в 2 р/д
Имипенем-циластатин	500 мг в/в 4 р/д
Ампициллин +	2 г в/в 4 р/д
Гентамицин	3-5 мг/кг/д в/в на 3 инъекции

Длительность терапии не менее 14 дней (5 дней парентеральное введение препаратов, далее per os).

В случае отсутствия признаков клинического улучшения в течение 48–72 ч от начала терапии требуется уточнение диагноза с целью исключения обструкции мочевых путей (возможна необходимость катетеризации мочеточников или оперативного лечения мочекаменной болезни)

Рецидивы пиелонефрита возникают у 6-8 % беременных женщин [32].

В качестве профилактики рецидива пиелонефрита возможно применение либо профилактической терапии, либо культурального исследования мочи каждые 2 нед, вплоть до родов и при необходимости – проведение этиотропной терапии.

Обзор ЛС, одобренных FDA в период 1980-2000гг., показал, что информация о тератогенном риске в 90 % случаев остается неизвестной.

Абсолютно безвредных лекарственных препаратов для плода нет.

Разделение лекарств по степени тератогенности (FDA, 1980, США)

- Категория **A** – препараты с невыявленным тератогенным действием ни в клинике, ни в эксперименте. Полностью исключить риск тератогенности никакие исследования не позволяют.
- Категория **B** – препараты, у которых отсутствовала тератогенность в эксперименте, однако клинических данных нет.
- Категория **C** – препараты, оказывающие неблагоприятное действие на плод в эксперименте, но адекватного клинического контроля нет.

- Категория Д – препараты, оказывающие тератогенное действие, но необходимость их применения превышает потенциальный риск поражения плода. Эти препараты назначают по жизненным показаниям. Женщина должна быть информирована о возможных последствиях для плода.
- Категория X – препараты с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике, противопоказаны при беременности.

«Терапевтический справочник Вашингтонского университета» – одно из наиболее популярных и авторитетных медицинских руководств для врачей общей практики, которое выдержало более тридцати переизданий, формулирует принципиальный подход к назначению лекарственных препаратов у беременных следующим образом: «В I триместре беременности, если нет абсолютных показаний, от назначения лекарственных средств лучше воздержаться, а на протяжении всей беременности использовать минимум лекарственных препаратов».

По абсолютным показаниям применяют аминогликозиды (гентамицин, амикацин, нетромицин) не ранее 5 месяца беременности, коротким курсом (5-6 дней), помня об опасности ото- и нефротоксического действия. Наиболее опасными с точки зрения поражения органа слуха у плода следует считать III-V месяцы беременности. При тяжелом течении пиелонефрита, угрозе уросепсиса возможно применение карбапенемов (тиенам, меронем), но их действие на плод пока изучено недостаточно.

Во все сроки беременности противопоказаны: тетрациклиновые антибиотики (нарушение развития скелета, замедление роста плода, гипоплазия эмали молочных зубов с изменением их цвета, гепатотоксический эффект), левомицетин (отрицательное влияние на гемопоэз плода, "серый синдром" у новорожденных), фторхинолоны (угнетение развития суставных хрящей, что проявляется различными артропатиями), сульфаниламиды пролонгированного действия (тератогенные эффекты, гипербилирубинемия, гемолиз и ядерная желтуха).

Х. Штамм (1987) писал: "Сто лет тому назад, когда лекарственные препараты не были столь широко распространены, каждая 10-я женщина умирала в результате осложнений во время беременности, или в послеродовом периоде. Если мы не хотим, чтобы умирала каждая 10-я беременная, мы должны применять лекарственную терапию и примириться с риском того, что среди 1 миллиона беременных, получающих такое лечение, 1 женщина и 1 ребенок такой женщины получают серьезное повреждение".

ЛИТЕРАТУРА:

1. Адаптована клінічна настанова з діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок. // Київ. – 2011. Електронний документ.
2. Дудка С.В. Заболевания почек и беременность. / С.В. Дудка // Вісн. асоц. акуш.гінекол. Укр. – 1999. – № 2. – С. 87-94.
3. Медведь В. І. Частота та фактори ризику хронізації патології нирок після перенесеного гестаційного пієлонефриту / В. І. Медведь, О. В. Ісламова, І. В. Наконечна, [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – 2001. – № 4. – С. 13-15.
4. Никонов А. П. Инфекции мочевыводящих путей и беременность / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова, В. А. Капительный // Гинекология. – 2007. – Т. 9. – №1. – С. 38-40.
5. Шехтман М. М. Акушерская нефрология. / М. М. Шехтман // М: Триада-Х. – 2000. – 255 с.
6. Antimicrobial therapy for obstetric patients. ACOG educational bulletin no. 245. Washington, D.C.: American College of Obstetricians and Gynecologists, March 1998.
7. Barr J.G. Microaerophilic/anaerobic bacteria as a cause of urinary tract infection in pregnancy / J. G. Barr, J. W. Ritchie, O. Henry [et al.] // Br J Obstet Gynaecol – 1985. – Vol 92. – P. 506-510.

8. Ben David S. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis / S. Ben David, T. Einarson, Y. Ben David, [et al.] // *Fundament Clin Pharmacol.* – 1995. – Vol. 9. – P. 503-507.
9. Cunningham F. G. Urinary tract infections complicating pregnancy / F.G. Cunningham, M.J. Lucas // *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* – 1994. – Vol. 156. – P.797-807.
10. Delzell JE Jr. Urinary tract infections during pregnancy / J.E. Jr. Delzell, M. L. Leferre // *Am Fam Physician.* – 2000. – Vol. 61(3). – P. 713-721.
11. Duff P. Antibiotic selection for infections in obstetric patients / P. Duff // *Semin Perinatol* – 1993. – Vol. 17. – P. 367-378.
12. Gilstrap L. C. Urinary tract infections during pregnancy / L. C. Gilstrap, S. M. Ramin // *Obstet and Gynecol Clin.* – 2001. – Vol. 57. – P. 409-413.
13. Guidelines on The Management of Urinari and Male Genital Tract Infections / V. Grabe, M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Jonassen, [et al.] // *European Association of Urology.* – 2011.
14. Hill J.B. Acute pyelonephritis in pregnancy. / J.B. Hill, J.S. Sheffield, D.D. McIntire [et al.] // *Obstet Gynecol* – 2005. – Vol 105. – P. 18-23.
15. Kass EH. Pregnancy, pyelonephritis and prematurity / E. H. Kass // *Clin Obstet Gynecol.* – 1970. – Vol. 16 (1). – P.134-152.
16. Krieger JN. Complications and treatment of urinary tract infections during pregnancy / J. N. Krieger // *Urol Clin North Am.* – 1986. – Vol. 13. – P. 685-93.
17. Lucas M.J. Urinary infection in pregnancy. / MJ Lucas, FG Cunningham // *Clin Obstet Gynecol.* – 1993. – Vol. 36. – P. 855-868.
18. McDowall D.R. Anaerobic and other fastidious microorganisms in asymptomatic bacteriuria in pregnant women. / D. R. McDowall, J. D. Buchanan, K. F. Fairley [et al.] // *J Infect Dis.* – 1981 – Vol. 144. – P. 114-122
19. McNair R.D. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients

- / R. D. McNair, S. R. MacDonald , S. L. Dooley, [et al.] // *Am J Obstet Gynecol* – 2000 – Vol. 182. – P. 1076-1082.
20. Mikhail M.S. Lower urinary tract dysfunction in pregnancy: a review. / M.S. Mikhail, A. Anyaegbunam // *Obstet Gynecol Surv* – 1995. – Vol. 50. – P. 675-683.
 21. Millar L. Rapid enzymatic urine screening test to detect bacteriuria in pregnancy / L.Millar , L.DeBuque , C. Leialoha, [et al.] // *Obstet Gynecol* – 2000. – Vol.95. – P. 601-608.
 22. Patterson T.F. Bacteriuria in pregnancy. / T. F. Patterson, V. T. Andriole. // *Infect Dis Clin North Am.* – 1987. – № 1. – P. 807-822.
 23. Patterson T.F. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era / T. F. Patterson, V. T. Andriole // *Infect Dis Clin North Am.* – 1997. – Vol. 11(3). – P. 593-608.
 24. Pfau A. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy / A. Pfau, T. G. Sacks // *Clin Infect Dis* – 1992. – Vol. 14. – P. 810-814.
 25. Reeves D. S. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review. / D. S. Reeves // *Infection.* – 2003. – Vol. 22. – Suppl 2. – P. 85-87.
 26. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria of pregnancy to prevent pyelonephritis: a cost-effectiveness and cost-benefit analysis. / D. J. Rouse, W. W. Andrews, R. L. Goldenberg, [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1995. – Vol. 86. – P. 119-123.
 27. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy./ F. Smaill, J. C. Vazquez // *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000490.
 28. Stein G. E. Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomycin tromethamine. / G. E. Stein // *Ann Pharmacother.* – 1998. – N. 2. – P. 215-219.
 29. Stenqvist K. Virulence factors of *Escherichia coli* in urinary isolates from pregnant women / K. Stenqvist, T. Sandberg, G. Lidin-Janson, [et al.] // *J Infect Dis.* – 1987. – Vol. 156. – P. 870-877.

30. Shelton SD. Urinary interleukin-8 with asymptomatic bacteriuria in pregnancy / S. D. Shelton, K. A. Boggess, K. Kirvan, [et al.] // Obstet Gynecol. – 2001. – Vol. 97 – P. 583-585.
31. Vercaigne LM. Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy / L. M Vercaigne., G. G. Zhanel // Ann Pharmacother. – 1994. – Vol. 28(2). – P. 248-251.
32. Wing D. A. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy / D. A. Wing, C. M. Hendershott, L. Debuque, [et al.] // Obstet Gynecol. – 1998. – Vol. 156. – P. 1148-1152.

Лебідь Лариса Олександрівна
тел.: (0 44) 455 93 77

Надійшла до редакції 07.05.2013

Прийнята до друку 14.05.2013

Н. СТЕПАНОВА

**ГІПЕРАКТИВАЦІЯ СИМПАТИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК:
ВІД ПАТОГЕНЕЗУ ДО ЛІКУВАННЯ**

N. STEPANOVA

***SYMPATHETIC HYPERACTIVITY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE
PATIENTS: FROM PATHOGENESIS TO TREATMENT***

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: *симпатична нервова система, хронічна хвороба нирок, патогенез, лікування.*

Key words: *sympathetic nervous system, chronic kidney disease, pathogenesis and treatment.*

Резюме. Симпатична нервова система відіграє важливу роль у розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Метою даного огляду є узагальнення наявних знань про роль симпатичної гіперактивації у патогенезі ХХН, її клінічне значення та можливості сучасного лікування.

Summary. Sympathetic nervous system plays a crucial role in the development of cardiovascular complications in chronic kidney disease (CKD) patients. The aim of this review is to summarize up-to-date knowledge of the sympathetic hyperactivity in the pathogenesis of CKD, its clinical relevance, and as the options of current treatment.

Згідно результатів чисельних обсерваційних досліджень, найчастішою причиною смерті хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) є серцево-судинні захворювання (ССЗ) [5, 13, 15, 17]. Швидкість клубочкової

фільтрації (ШКФ) менша за 60 мл/хв/м² та/або протеїнурія є незалежними предикторами ризику серцево-судинних подій у загальній популяції дорослого населення [5, 13, 22], незалежно від наявності артеріальної гіпертензії (АГ) [3, 43]. У хворих на ХХН VД стадії ризик кардіальної смертності перевищує такий у загальній популяції більш, ніж у 20 разів [2, 19, 21, 40].

Серцево-судинні ризики у хворих на ХХН умовно поділяють на традиційні та нетрадиційні. До перших, за Фремінгемською шкалою, належать АГ, цукровий діабет, дисліпідемія, паління, літній або старечий вік [5, 13]. Нетрадиційними вважають анемію, хронічне запалення, інсулінорезистентність, порушення кальцій-фосфорного обміну, окислювальний стрес та гіперактивність симпатичної нервової системи (СНС) (рис. 1) [13].

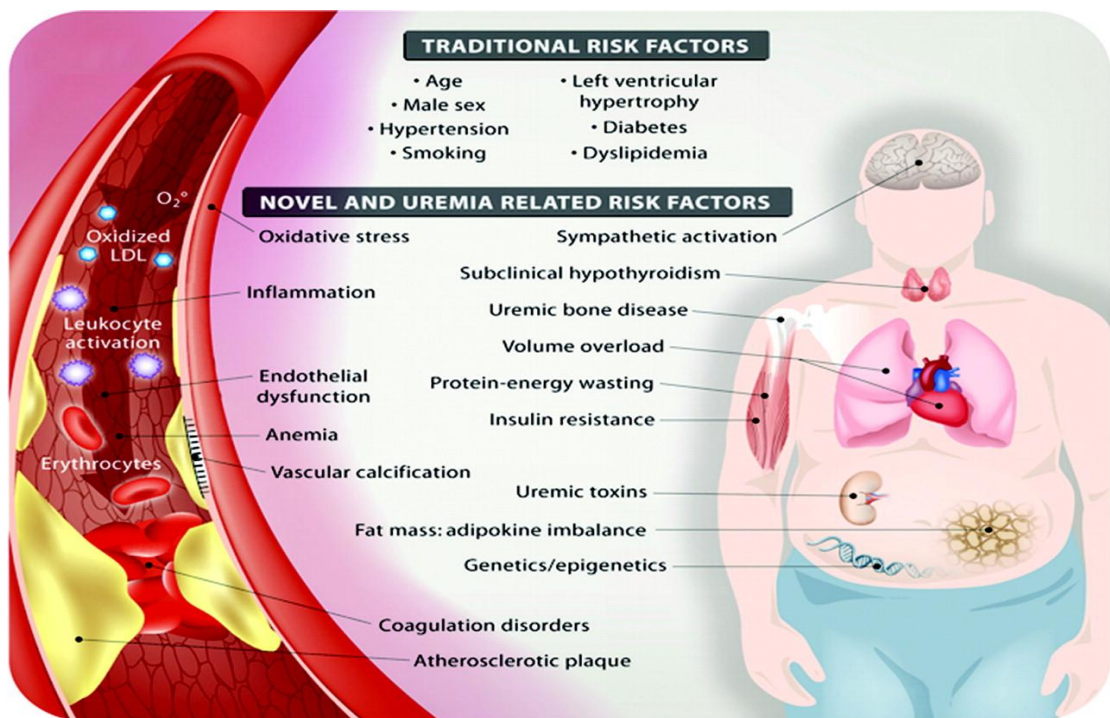


Рис. 1. Фактори серцево-судинного ризику у хворих на ХХН [13].

Активність СНС у пацієнтів з ХХН підвищується і корелює зі збільшенням судинного опору та системного артеріального тиску [44, 48, 49]. Нещодавно проведені експериментальні та клінічні дослідження

демонструють істотний внесок СНС у підвищення ризику ССЗ за рахунок АГ, аритмії, гіпертрофії лівого шлуночку, звуження коронарних судин та ураження органів-мішеней [16, 43, 52]. СНС відіграє центральну роль у патофізіології не тільки ССЗ, але і метаболічних розладів, включаючи порушення вуглеводного та ліпідного обмінів [4, 46, 49]. Крім того, саме з істотним підвищенням активності СНС пов'язують раптову серцеву смерть через шлуночкову аритмію, яка є причиною смерті близько 25% діалітичних пацієнтів [3, 15, 42].

Патофізіологічні механізми гіперактивації СНС у хворих на ХХН.

Перші спроби вивчення активності СНС у хворих на ХХН були засновані, головним чином, на визначенні у плазмі концентрації норадреналіну, яка варіювала від дуже низьких [35] до дуже високих [23] рівнів. Антигіпертензивний ефект після застосування клонідину-гідрохлориду на фоні підвищеної концентрації катехоламінів надали первинний доказ симпатичної гіперактивності у пацієнтів з ХХН VД стадії [21]. Моніторинг активності СНС за допомогою мікронейрографії підтвердив цю гіпотезу [48]. Більше того, трансплантація нирки не привела до зниження гіперактивації СНС, яка нормалізувалась тільки після двобічної нефректомії [48]. Було висловлено припущення, що активація уремічними метаболітами хеморецепторів відбувається саме у пошкоджених нирках, спричиняючи сигнал, який проходить аферентними шляхами до центральної нервової системи і призводить до підвищення еферентного симпатичного тону [26, 48]. Тоді ж стало очевидним, що підвищення активності СНС відбувається ще на перших стадіях ХХН. Подальші дослідження запису розрядів постгангліонарних симпатичних нервових волокон до судин скелетних м'язів продемонстрували збільшення частоти імпульсів у гомілковому нерві як у пацієнтів з ХХН III-IV стадій, так і у хворих на АГ з аутосомним полікістозом нирок [39, 44, 50].

Одне з останніх клінічних досліджень щодо активності СНС у пацієнтів з нормальною або помірно порушеною нирковою функцією проведено

італійськими вченими [10]. На відміну від попередніх робіт, автори порівнювали активність СНС хворих на ХХН III-IV ст., АГ (середня ШКФ становила 40,7 мл/хв/м²) з такою у хворих з есенціальною гіпертензією, без будь-яких клінічних ознак ураження нирок (ШКФ 85 мл/хв/м²). Слід зазначити, що наявність аутосомно-домінантного полікістозу нирок та серцева недостатність були критеріями виключення з дослідження. За допомогою мікронейрографії дослідники продемонстрували: по-перше, хворі на ХХН мають достовірно вищу частоту відображуваних імпульсів, ніж пацієнти з гіпертонічною хворобою, по-друге, активність СНС підвищується пропорційно зниженню ШКФ і, по-третє, частота імпульсів мала достовірний зворотній кореляційний зв'язок зі ШКФ для всієї когорти гіпертензивних хворих ($r=-0.59$; $P=0.001$). Крім того, авторами не було визначено достовірного зв'язку між концентрацією норадреналіну плазми та ШКФ [10].

Отже, підсумовуючи результати усіх вище викладених досліджень, сучасний погляд на патогенез гіперактивації СНС у хворих на ХХН можна сформулювати наступним чином. Симпатична іннервація нирок забезпечується складною мережею аферентних і еферентних сенсорних нервових волокон, які вистеляють адвентицій усіх судин нирок [18, 31].

Аферентні нервові волокна нирки відіграють істотну роль у активації СНС. Їх сигнальний шлях до гіпоталамусу надає цим нервам статус «модуляторів» центральної інтеграції у стовбурі головного мозку [18, 49]. Аферентна імпульсація активується різними стимулами, дія яких реалізується через механо- або хеморецептори, що чутливі до розтягнення (механорецептори), зміни концентрації метаболітів або гіпоксії унаслідок ішемії (хеморецептори) та інших «подразників» [51]. Зміна сигналів з нирки до гіпоталамусу має безпосередній вплив на артеріальний тиск, венозний об'єм, симпатичну активність серця, печінки і, звичайно, нирок [9].

Еферентна симпатична іннервація нирок безпосередньо впливає на регуляцію судинної системи, ниркових каналців і юктагломерулярного апарату [9]. Ці нерви є виключно норадренергічними та не містять

дофамінергічних або холінергічних медіаторів. Ступінчаста відповідь на еферентну стимуляцію, опосередковано через β_1 -адренорецептори, збільшує швидкість секреції реніну та підвищує концентрацію у плазмі і тканинах вазоконстрикторного пептиду ангіотензину II, який, у свою чергу, стимулює вивільнення норадреналіну і блокує його зворотне захоплення; за посередництва α_1 -адренорецепторів знижується нирковий кровообіг [9, 21, 48]. При цьому ефекти СНС доповнюються ефектами активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи через наявність між ними безпосереднього тісного зв'язку, завдяки якому одна система активує іншу. Тобто еферентна симпатична сигналізація забезпечує точне регулювання вивільнення реніну, об'єму та, у відповідь на максимальну стимуляцію, сприяє зниженню ниркового кровотоку [15, 16, 43].

Таким чином, нирки мають подвійне стратегічне значення у патогенезі симпатичної гіперактивації: є як генератором аферентної симпатичної активності, так і реципієнтом еферентної імпульсації, тобто є як джерелом, так і адресатом підвищеної симпатичної активації. Будь-яке пошкодження нирок може стимулювати аферентні сенсорні нервові волокна з сигналізацією у центральні інтегративні структури мозку [31, 41]. Велика кількість додаткових факторів, таких як ожиріння, паління, дисліпідемія, запалення, ендотеліальна дисфункція та/або оксидативний стрес сприяють подальшому збільшенню аферентної сигналізації [13, 21, 43, 49]. Центральна інтеграція аферентних сигналів призводить до збільшення еферентних сигналів до органів-мішеней, зокрема серця, судин, нирок та інших органів з відповідними наслідками (рис. 2).

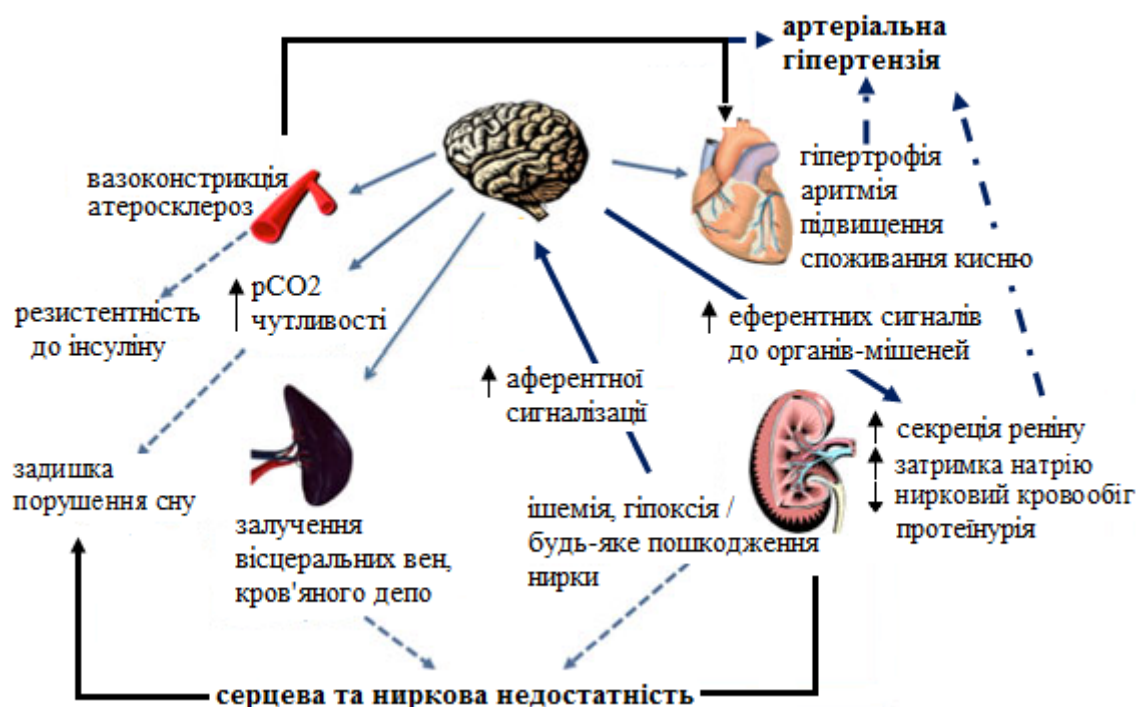


Рис. 2. Патогенез та клінічне значення хронічної гіперактивації СНС (адаптовано з Paul A. Sobotka, et. al., 2011) [49].

Фармакологічна регуляція гіперактивності СНС у хворих на ХХН. На підставі патофізіологічних механізмів описаних вище цілком логічно, що лікування гіперактивації СНС повинно включати інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ) та/або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) [28, 33]. Адже інгібування ангіотензин-перетворюючого ферменту і блокада ангіотензину II 1 типу порушує центральні симпатичні ефекти ангіотензину II та знижує симпатичну гіперактивність у пацієнтів з ХХН. До того ж великою кількістю рандомізованих досліджень продемонстровано клінічну ефективність ІАПФ та БРА, доведено зниження гіпертрофії лівого шлуночку [20, 45] та поліпшення серцево-судинного прогнозу й виживання різних популяцій хворих на ХХН [5, 34, 49]. Тим не менш, у ряді робіт продемонстровано відсутність нормалізації симпатичної гіперактивації, принаймні м'язової симпатичної нервової активності (МСНА), за ізольованого використання цих лікарських засобів [28, 33, 43]. Як ІАПФ, так і БРА знижують симпатичну гіперактивність, але жоден з цих препаратів не

нормалізує активність симпатичних нервів м'язів повністю [20, 43]. Laima Siddiqi зі співавторами дослідили активність СНС у хворих на ХХН III-IV ст. (ШКФ 48 ± 24 мл/хв/м²), які протягом тривалого часу отримували ІАПФ й БРА та мали артеріальний тиск до 135/85 мм.рт.ст. [43]. Автори продемонстрували, що незважаючи на тривалий прийом ІАПФ і БРА та скоригований артеріальний тиск, хворі на ХХН мали гіперактивацію СНС, яка достовірно асоціювалася зі збільшенням товщини лівого шлуночку серця (рис. 3). Дослідники припустили, що середньо терапевтичні дози ІАПФ та БРА, які здатні нормалізувати артеріальний тиск, є недостатніми для пригнічення активності СНС [43].

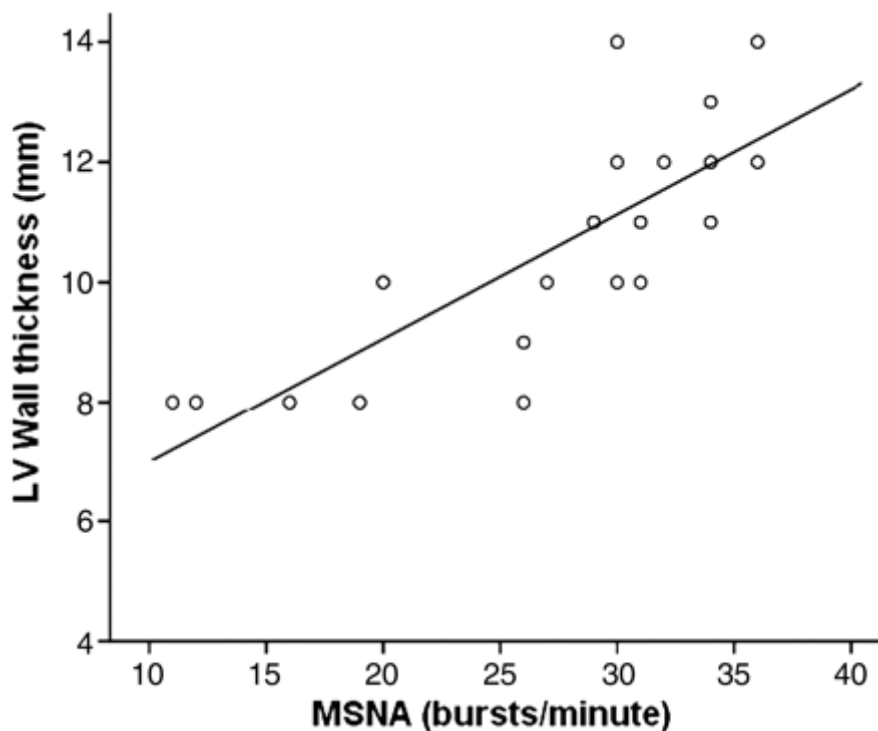


Рис. 3. Взаємозв'язок активності СНС, за даними МСНА, з товщиною стінки лівого шлуночку хворих на ХХН III-IV ст., які отримували ІАПФ та БРА ($p < 0,001$, $R = 0,84$) [43].

Іншою логічною лікувальною стратегією є застосування адреноблокаторів, які мають потужний вплив на СНС через блокування ендогенних катехоламінів (β_1 -адренорецептори) та попередження

возоконстрикції (α_1 -адренорецептори) [32]. Бета- та альфа-адреноблокатори ефективно використовуються для лікування АГ у хворих на ХХН. Проте бета-адреноблокатори здатні погіршувати вуглеводний метаболізм через їх несприятливий вплив на ліпіди плазми і резистентність до інсуліну, тоді як у більшості пацієнтів з АГ та гіперактивацією СНС відзначається інсулінорезистентність, навіть за нормального рівня глюкози. Альфа-адреноблокатори мають часті побічні ефекти у вигляді постуральної гіпотензії та/або інтрадіалісної гіпотензії [21, 34, 45, 49].

Які ж антигіпертензивні лікарські засоби є препаратами вибору для лікування гіперактивації СНС у хворих на ХХН? Ефективність застосування селективних агоністів II-імідазолінових рецепторів у хворих на ХХН широко обговорюється у науковій літературі на протязі останніх 20 років. Найбільш відомим є моксонідин. Його вплив на α_2 -адренергічні рецептори є мінімальним, що забезпечує більш низьку, у порівнянні з іншими агоністами центральної дії, частоту побічних ефектів [20, 29, 34]. Доказова база моксонідину, а саме результати значної кількості багатоцентрових, плацебо-контрольованих досліджень, дозволяють використовувати його для лікування АГ, яка у пацієнтів з ХХН неодмінно пов'язана з гіперактивацією СНС [25, 27, 29, 30, 34].

У 2000 році Н. Aceros зі співавторами, в експериментальній моделі хронічної ниркової недостатності, продемонстрували значне зменшення індексу гломерулярного склерозу у нирках щурів та зниження альбумінурії за застосування моксонідину [11]. Сучасні дослідження, також, підтверджують виражений ренопротекторний та симпатолітичний ефекти моксонідину. Так, результати рандомізованого клінічного дослідження, проведеного Hausberg зі співавторами, свідчать, що щоденне доповнення антигіпертензивної терапії хворих на гемодіалізі 0,3 мг моксонідину істотно знижує МСНА у порівнянні з плацебо, не викликаючи гемодинамічних ускладнень [12].

У роботі К. Littlewood зі співавторами наведено довгострокові клінічні та економічні переваги застосування моксонідину у хворих на ХХН III-IV ст., які автори доводять шляхом екстраполяції результатів рандомізованого подвійного сліпого шестимісячного дослідження на 3 роки [1]. Отримана модель демонструє, що після трьох років антигіпертензивної терапії, 38,9% (95% ДІ 31.8-45.8) пацієнтів, які додатково до ІАПФ та БРА отримували антагоніст іонів кальцію – нітрендипін мали ШКФ ≤ 15 мл/хв/м² у порівнянні з 7,5% (95% ДІ 3.5-12.7) хворих, які отримували моксонідин (рис. 4) [1].

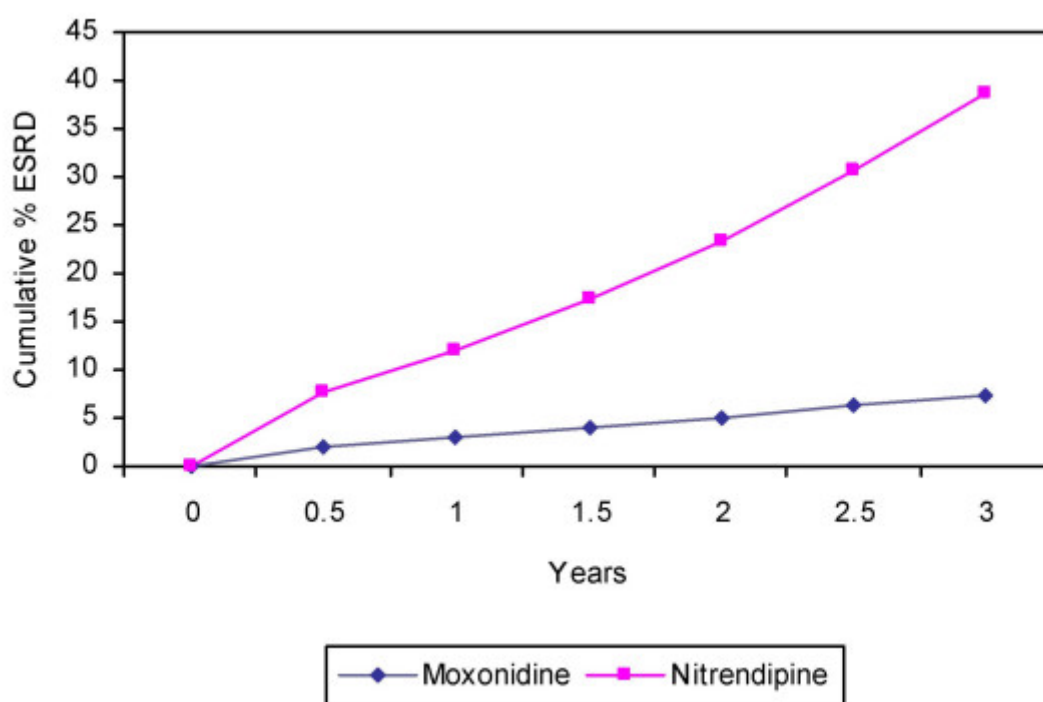


Рис. 4. Кумулятивний % пацієнтів зі ШКФ ≤ 15 мл/хв/м² через 3 роки спостереження [1].

Нещодавно опублікована експериментальна робота Н. Aceros зі співавторами свідчить про виражений кардіопротекторний ефект моксонідину. Застосування навіть субгіпотензивних доз моксонідину (0,1 мг) зменшувало гіпертрофію лівого шлуночку та периваскулярне відкладення колагену у серці щурів (рис. 5), зменшувало активність серцевих протеїназ та вміст прозапальних цитокінів крові [27].

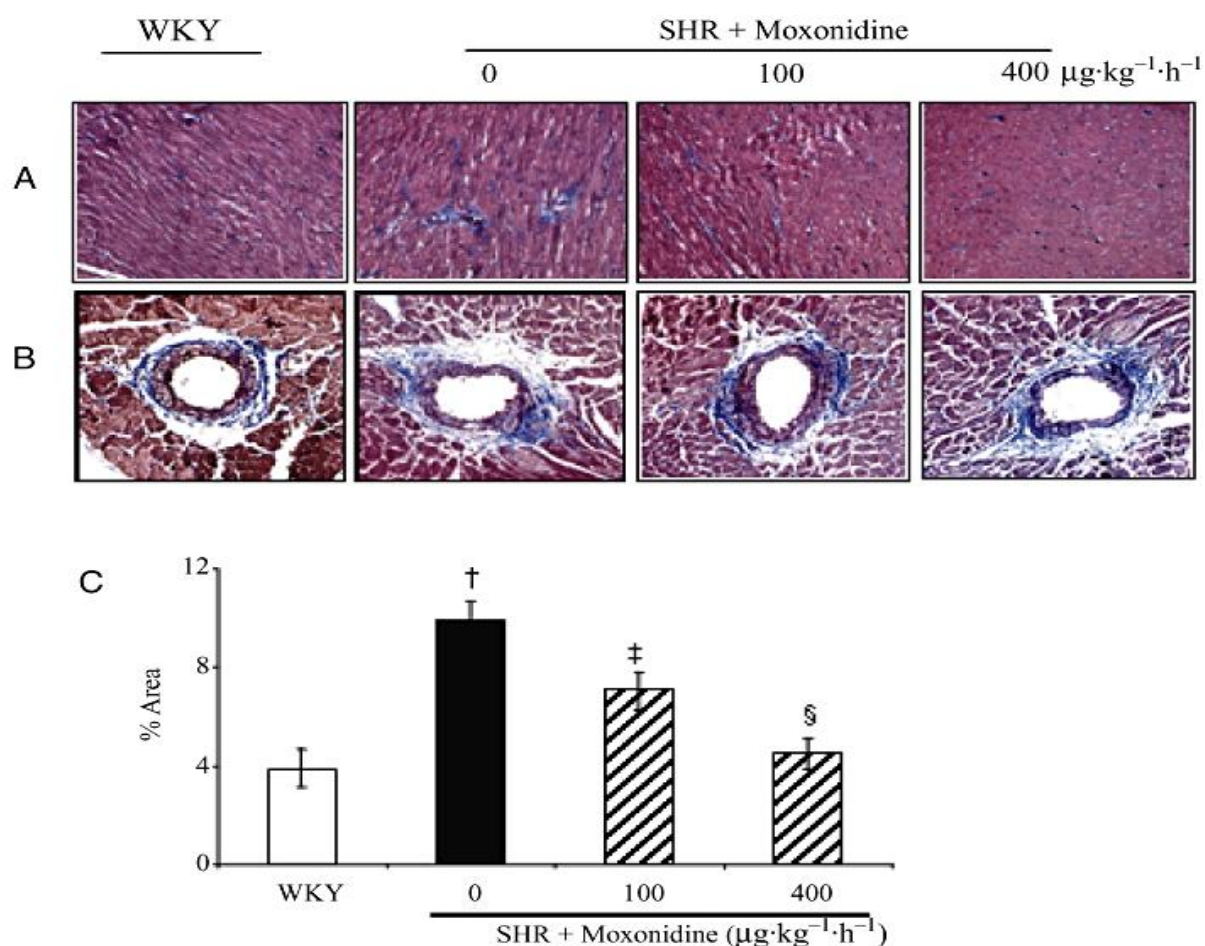


Рис. 5. Серце щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR) з та без моксонідину, а також щурів контрольної лінії Wistar-Kyoto (WKY). (A) інтерстиціальна тканина, (B) периваскулярні відкладення колагену (синій), (C) загальна площа периваскулярного відкладення колагену (%). Фарбування трихромом за Масоном. Збільшення $\times 200$ [27].

На додаток до симпатогібіруючого, ренопротекторного та кардіопротекторного ефектів, багато досліджень відзначають переваги моксонідину щодо впливу на метаболізм глюкози і ліпідний профіль плазми [7, 24, 34]. Результати багатоцентрового ($n=5603$), відкритого, обсерваційного дослідження MERSY свідчать, що застосування моксонідину (0,2-0,3 або 0,4 мг один раз на день) протягом 6 місяців як у вигляді монотерапії, так і у якості додаткової терапії до антигіпертензивних препаратів першого ряду у пацієнтів з АГ та метаболічним синдромом, пов'язано зі зниженням

тригліцеридів, підвищенням ліпопротеїдів високої щільності та зниженням маси тіла (у середньому 2 кг/6 місяців) [7].

Отже, наведені вище дослідження свідчать, що для лікування симпатичної гіперактивації у хворих на ХХН застосування лише ІАПФ та/або БРА є недостатнім. Препаратом вибору у даному випадку є селективний агоніст І1-імідазолінових рецепторів моксонідин, який має достатньо зручну для титрування форму випуску 0,2-0,3-0,4 мг. Особливо доцільним є його призначення пацієнтам з цукровим діабетом II типу [24], за наявності ожиріння [47], дисліпідемії [7] та жінкам перименопаузального віку [6].

Нові підходи до лікування. Останнім часом, у якості нової терапевтичної стратегії лікування резистентної артеріальної гіпертензії застосовується черезшкірна транслюмінальна абляція ниркових нервів (ниркова денервація) [9, 14, 15, 37]. Клінічні рандомізовані дослідження підтвердили, що катетерна радіочастотна ниркова денервація (рис. 6) приводить до зменшення активності ниркової еферентної та аферентної сигналізації, що супроводжується клінічно значущим, тривалим (максимальний час спостереження 2 роки), зниженням артеріального тиску у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію [9, 14, 15, 37], навіть за наявності термінальної ниркової недостатності [36, 53].

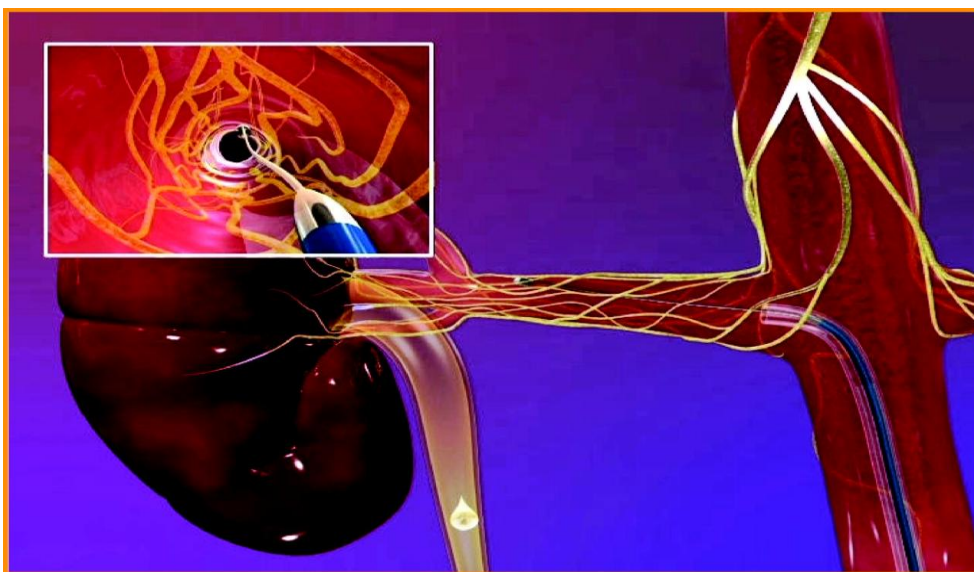


Рис. 6. Процедура ренальної денервації [9].

Іншою лікувальною стратегією може бути застосування ренелазини – нещодавно відкритого білку, який регулює метаболізм катехоламінів, артеріальний тиск і серцеву діяльність та асоціюється з ССЗ і ХХН, відіграючи ключову роль у регуляції СНС [8, 38]. Невеликі клінічні дослідження з використанням комерційно доступних тестів ренелазини демонструють достовірне зниження цього протеїну у пацієнтів, які лікуються нирковою замісною терапією, причому її вміст залежить від залишкової функції нирок та артеріальної гіпертензії [8]. Інфузії ренелазини тваринам приводили до зниження скорочувальної здатності серцевого м'яза, частоти серцевих скорочень і артеріального тиску [38]. Враховуючи гіперактивацію СНС у хворих на ХХН, автори припускають, що замісна терапія ренелазиною може бути привабливою терапевтичною опцією, за умов наявних доказів її дефіциту [8, 38].

Насамкінець. Наявні дані дозволяють припустити, що аферентні сигнали з пошкоджених нирок до інтеграційних структур головного мозку призводять до активації СНС, яка відіграє важливу роль у розвитку АГ та інших серцево-судинних ускладнень у хворих на ХХН, сприяючи високій кардіальній смертності. Саме тому інгібування СНС є привабливою терапевтичною стратегією, яка має бути невід'ємною частиною стандартної терапії хворих на ХХН, з метою сповільнення темпів прогресування ниркової недостатності та поліпшення серцево-судинного прогнозу. Тим не менш, для адекватної оцінки потенційної вигоди від симпатолітичної терапії у хворих на ХХН, необхідні подальші клінічні дослідження, виконані на засадах доказової медицини.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis / Kavi J. Littlewood, Wolfgang Greiner, Dominique Baum, [et al.] // [Електронний

- ресурс] : BMC Nephrol. – 2007. – V. 8. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1976090/>.
2. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan / C. P.Wen, T. Y. D. Cheng, M. K. Tsai [et al.] // The Lancet. – 2008. – V. 371. – № 9631. – P. 2173–2182.
 3. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis / Mahmoodi B. K., Matsushita K., Woodward M., [et al.] // Lancet. – 2012. – V. 380. – P. 1649-1661.
 4. Cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes in obesity: role of sympathetic nerve activity and insulin resistance. / K. Masuo, H. Rakugi, T. Ogihara, M. D. Esler, G. W. Lambert // Current Diabetes Reviews. – 2010. – V. 6. – № 2. – P. 58-67.
 5. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors / Shlipak M. G., Fried L. F., Cushman M., [et al.] // JAMA. – 2005. – V. 293. – P. 1737-1745.
 6. Central sympatholytic therapy has anti-inflammatory properties in hypertensive postmenopausal women / M. K. Pöyhönen-Alho, K. Manhem, [et al.] // Journal of Hypertension. – 2008. – V. 26. – №12. – P. 2445-2449.
 7. Chazova I. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study / Irina Chazova, Markus P. Schlaich // [Электронный ресурс] : International Journal of Hypertension. – 2013. – V. 2013. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/ijht/2013/541689/>
 8. Desir G. V. Renalase deficiency in chronic kidney disease, and its contribution to hypertension and cardiovascular disease / Desir G. V. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2008. – V. 17. – P. 181-185.
 9. Device-Based Antihypertensive Therapy. Therapeutic Modulation of the Autonomic Nervous System / H. Krum, P. Sobotka, M. Böhm, M. Esler, [et al.] // Circulation. – 2011. – V. 123. – P. 209-215.

10. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure / Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G., [et al.] // Hypertension. – 2011. – V. 57. – P. 846-851.
11. Effects of Low Dose Sympathetic Inhibition on Glomerulosclerosis and Albuminuria in Subtotally Nephrectomized Rats / K. Amann, L. Christian Rump, A. Simonaviciene, [et al.] // JASN. – 2000. – V. 11. – № 8. – P. 1469-1478.
12. Effects of moxonidine on sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease / Hausberg M., Tokmak F., Pavenstädt H., [et al.] // J. Hypertens. – 2010. – V. 28(9). – P. 1920-1927.
13. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? / P. Stenvinkel, J. J. Carrero, [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – V. 3. – № 2. – P. 505-521.
14. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension / Schmierer R. E., Redon J., Grassi G., Kjeldsen S. E., [et al.] // J Hypertens. – 2012. – V. 30(5). – P. 837-841.
15. Eva E. Vink. Sympathetic Hyperactivity in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and (New) Treatment Options / Eva E. Vink, Rosa L. de Jager, Peter J. Blankestijn // Current Hypertension Reports. – 2013. – V. 15. – № 2. – P. 95-101.
16. Fisher J. P. Central sympathetic overactivity: maladies and mechanisms / J. P. Fisher, C. N. Young, and P. J. Fadel // Autonomic Neuroscience. – 2009. – V. 148. – № 1-2. – P. 5-15.
17. Jeanie Park. Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease: Role of the Sympathetic Nervous System / Jeanie Park // [Электронный ресурс] : Cardiology Research and Practice. – V. 2012. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/crp/2012/319432/>

18. Joyner M. J. Sympathetic nervous system and blood pressure in humans: individualized patterns of regulation and their implications / Joyner M. J., Charkoudian N., Wallin B. G. // *Hypertension*. – 2010. – V. 56. – P. 10-6.
19. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis / Lee M., Saver J. L., Chang K. H., Liao H. W., [et al.] // [Электронный ресурс] : *BMJ*. – 2010. – V. 30 – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2948650/>
20. Major pathways of the reno–cardiovascular link: the sympathetic and renin–angiotensin systems / P. J. Blankestijn, G. London, D. Fliser, K. J. Jager, [et al.] // *Kidney International Supplements*. – 2011. – V. 1(1). – P. 13-16.
21. Markus P. Schlaich. Sympathetic Activation in Chronic Kidney Disease : Out of the Shadow / Markus P. Schlaich // *Hypertension*. – 2011. – V. 57. – P. 683-685.
22. Matsushita K. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / K. Matsushita, M. van der Velde, B. C. Astor, [et al.] // *The Lancet*. – 2010. – V. 375. – № 9731. – P. 2073-2081.
23. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia / Campese V. M., Romoff M. S., Levitan D., [et al.] // *Kidney Int*. – 1981. – V. 20. – P. 246-253.
24. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial / G. Derosa, A. F. G. Cicero, A. D'Angelo [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2007 – V. 29. – № 4. – P. 602–610.
25. Minushkina L. O. Possibilities of the use of moxonidine in the treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome and diabetes / Minushkina L. O. // *Kardiologiya*. – 2011. – V. 51(4). – P. 74-78.

26. Modulation of peripheral chemoreflex by neurohumoral adaptations after kidney transplantation / Rassaf T., Westenfeld R., Balzer J., [et al.] // *Eur. J. Med.* – 2010. – 15. – Suppl. 2. – P. 83-87.
27. Moxonidine improves cardiac structure and performance in SHR through inhibition of cytokines, p38 MAPK and Akt / H. Aceros, G. Farah, L. Cobos-Puc, [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – V. 164(3). – P. 946-957.
28. Moxonidine normalizes sympathetic hyperactivity in patients with eprosartan-treated chronic renal failure / Neumann J., Ligtenberg G., Oey L., [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – V. 11. – P. 2902-2907.
29. Moxonidine prevents ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats / Tsutsui H., Sugiura T., Hayashi K., [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – V. 28; 603(1-3). – P. 73-78.
30. Murray Esler. The 2009 Carl Ludwig Lecture: pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management / Murray Esler // *Journal of Applied Physiology* – 2010. – V. 108. – № 2. – P. 227-237.
31. Murray Esler. The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension / Murray Esler // *Experimental Physiology* – 2011 – V. 96. – P. 611-622.
32. Parati G. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure / Gianfranco Parati, Murray Esler // *European Heart Journal.* – 2012. – V. 33. – P. 1058-1066.
33. Peter J. Blankestijn. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease / Peter J. Blankestijn // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004 – V. 19. – P. 1354-1357.
34. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine / Edwards L. P., Brown-Bryan T. A., McLean L., Ernsberger P. // *Cardiovasc Ther.* – 2012. – V. 30(4). – P. 199-208.

35. Plasma levels of norepinephrine and dopamine- β -hydroxylase in CRF patients treated with dialysis / Lake C. R., Ziegler M. G., Coleman M. D., Kopin I.J. // *Cardiovasc. Med.* – 1979. – V. 4. – P. 1099-1111.
36. Renal denervation in a hypertensive patient with end-stage renal disease and small arteries: a direction for future research / Ott C., Schmid A., Ditting T., Sobotka P. A. // *J. Clin. Hypertens.* – 2012. – V. 14(11). – P. 799-801.
37. Renal Denervation Ultima Ratio or Standard in Treatment-Resistant Hypertension / A. Persu, J. Renkin, L. Thijs, J. A. Staessen // *Hypertension.* – 2012. – V. 60(3). – P. 596-606.
38. Renalase's Expression and Distribution in Renal Tissue and Cells / F. Wang, T. Xing, J. Li, [et al.] // [Электронный ресурс] : *PLoS One.* – 2012. – V. 7(10) – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3463591/#pone.0046442-Xu1>
39. Ritz E. Control of sympathetic activity – new insights; new therapeutic targets? / Ritz E., Rump L. C. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – №: 10. – P. 1048-1050.
40. Rucker D. Cardiovascular risk and management in chronic kidney disease / D. Rucker, M. Tonelli // *Nature Reviews Nephrology.* – 2009. – V. 5. – № 5. – P. 287-296.
41. Simon C. Malpas. Sympathetic Nervous System Overactivity and Its Role in the Development of Cardiovascular Disease / Simon C. Malpas // *Physiol Rev.* – 2010. – V. 9. – №. 2. – P. 513-557.
42. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review / D. Green, P. R. Roberts, D. I. New, and P. A. Kalra // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2011. – V. 57. – № 6. – P. 921-929.
43. Sympathetic activity in chronic kidney disease patients is related to left ventricular mass despite antihypertensive treatment / Laima Siddiqi, Niek H. Prakken, Birgitta K. Velthuis, [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – V. – 2. (10). – P. 3272-3277.

44. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension / Klein I. H., Ligtenberg G., Oey P. L., [et al.] // J. Am. Soc Nephrol. – 2001– № 24. – P. 27-2433.
45. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment / Penne E. L., Neumann J., Klein I. H., [et al.] J. Nephrol. – 2009. – V. 22. – P. 208-215.
46. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome – causes, consequences and therapeutic implications / G. W. Lambert, N. E. Straznicky, E. A. Lambert, J. B. Dixon, M. P. Schlaich // Pharmacology and Therapeutics. – 2010. – V. 126, – № 2. – P. 159-172.
47. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults / E. Lambert, C. I. Sari, T. Dawood, [et al.] // Hypertension. – 2010. – V. 56. – № 3. – P. 351-358.
48. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure / Converse R. L., Jacobsen T. N., Toto R. D., Jost C. M., [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1992. – V. 327. – P. 1912-1918.
49. Sympatho-renal axis in chronic disease / Paul A. Sobotka, Felix Mahfoud, Markus P. Schlaich, [et al] // Clin Res Cardiol. – 2011. – V. 100. – P. 1049-1057.
50. The role of sympathetic nervous activity in renal injury and end-stage renal disease / Masuo K., Lambert G. W., Esler M. D., Rakugi H. // Hypertens Res. – 2010. – V. 33(6). – P. 521-528.
51. Tonic postganglionic sympathetic inhibition induced by afferent renal nerves? / Ditting T., Freisinger W., Siegel K., [et al.] // Hypertension. – 2012. – V. 59. – P. 467-476.
52. Volders P. G. A. Novel insights into the role of the sympathetic nervous system in cardiac arrhythmogenesis / Volders P. G. A. // Heart Rhythm. – 2010. – V. 71. – № 2. – P. 1900-1906.

53. Yaduvanshi A. CRT-128 Renal Artery Denervation in Chronic Kidney Disease Patients / A. Yaduvanshi, M. Nair // J. Am. Coll. Cardiol. Intv. – 2013. – V. 6 (2_S). – P. S41-S42.

Степанова Наталя Михайлівна
тел.: (0 44) 455 93 86

Надійшла до редакції 12.04.2013
Прийнята до друку 13.05.2013