

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ

КЛАСИФІКАЦІЯ ХВОРОБ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ПРАКТИКИ	3
МОРФОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ХВОРОБ НИРОК ДЛЯ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ПРАКТИКИ	7

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

ПРОГНОЗУВАННЯ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ГЛОМЕУРЛОНЕФРИТУ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ У ДІТЕЙ: ЕНЗИМУРИЧНІ МАРКЕРИ С. П. Фоміна, І. В. Багдасарова, Л. Я. Мигаль	14
ОСОБЛИВОСТІ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ СУЛОДЕКСИДУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ І.І. Топчій, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська, Ю.С. Якименко	19
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАДЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН- АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ КОМБИНАЦИЯМИ АЛИСКИРЕН С АМЛОДИПИНОМ И РАМИПРИЛ С АМЛОДИПИНОМ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ Е. С. Крутиков, С. И. Чистякова, В. В. Горбатюк	24
ІНТЕРЛЕЙКІН 10, ІНДЕКС МАСИ ТІЛА ТА СИРОВАТКОВИЙ АЛЬБУМІН У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК 5Д СТАДІЇ І. О. Дудар, В. Є. Дряньська, Є. М. Григор'єва, Ю. І. Гончар, Е. К. Красюк	30
ДИНАМІКА ВМІСТУ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ЦІЛЬНІЙ КРОВІ ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V Д СТ М.Г. Проданчук, О.О. Макаров, Б.С. Шейман, О.Г. Васильєва, Г.Б. Боднар	33

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

РЕГЕНЕРАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НИРКИ С.Б. Герашенко, Ю.Б. Чайковський, О.І. Дельцова	39
ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПОЧЕК В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Ю.А. Морозов, Т.В. Марченко, И.И. Дементьева	45
ОПТИМІЗАЦІЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ В 7 ЕТАПАХ ОСВІТНЬОЇ РОБОТИ З ПАЦІЄНТОМ О. Аблогіна, Н. Степанова	49

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

АКАДЕМІКУ М.М. АМОСОВУ – 100 РОКІВ	59
М. О. КОЛЕСНИК. ЩІРІ ВІТАННЯ З ЮВІЛЕЄМ!	61
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ	63
ПОВІДОМЛЕННЯ 1	65
ПОВІДОМЛЕННЯ 2	66



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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (40) 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. Дріяńska
І.О. Дудар
А.І. Дядик
І.І. Лапчинська
Ж.Д. Семидоцька
О.В. Синяченко
Н.А. Томіліна

Редакційна рада –
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

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 № 8 від 22.11.2013 р.)

Наклад 500 прим.

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

Здано в набір 04.09.2013. Підписано до друку 05.12.2013

Формат паперу 60×90/8. Гарнітура Ньютон С. ум. друк. арк. 8. Замовлення №040913

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

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

03062, вул. Туполева 8, Київ,
тел.: (044) 502-39-78, факс: (044) 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

№ 4 (40) 2013

founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief – M. Kolesnyk

Deputy Editor – N. Stepanova

Editorial Board –

W. Couser
R. Kredit
F. P. Schena
W. Schrier
M. Alshynbayev
I. Bagdasarova
K. Gurevych
V. Driyanska
I. Dudar
A. Diadyk
I. Lapchynska
Zh. Semydotska
O. Syniachenko
N. Tomilina

Editorial Council –

N. Bychkova
G. Drannik
O. Karpov
N. Kozliuk
F. Kostev
V. Lisovyi
V. Maidannyk
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 № 8 from 22.11.2013)

Edition 500 copies

Address: Degtiarivska str.17V, Kyiv, 04050; e-mail: ukrjnd@yandex.ua

tel. 455 93 86; tel/fax: 455 93 87.

Put in a set 04.09.2013. Signed to print 05.12.2013.

Paper size 60x90 1/8. Headset Niuton S. conventionally printed sheets 8. Order №040913

Print Ltd "Poligraf plus"

Certificate of registration in the state register of subjects of publishing №2148 (series DK) from 07/04/2005

03062, 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

КЛАСИФІКАЦІЯ ХВОРОБ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Нова редакція класифікації хвороб сечової системи, як і попередні, була запропонована групою співробітників ДУ «Інститут нефрології НАМН України» під керівництвом чл.-кор. НАМН України, проф. М. Колесника у складі: І. Дудар, Н. Степанова, М. Величко, Ю. Гончара, І. Шифрїс, Л. Лебідь, М. Кулизький, К. Законь.

Перша класифікація була розглянута та затверджена II національним з'їздом нефрологів України у 2005 році, III національним з'їздом нефрологів України у 2009 році прийнято поправки та затверджено морфологічну класифікацію (М. Колесник, В. Непомнящий, Є. Самусєва, ДУ «Інститут нефрології АМН України»).

Зміни до попередніх редакцій розглянуті та затверджені IV національним з'їздом нефрологів України (2013).

Класифікація хвороб сечової системи узгоджується з міжнародною статистичною класифікацією хвороб МКХ/10 та складається з класів (нумеруються римськими цифрами I/VIII), рубрик, позначених арабськими цифрами (1/7) та підрубрик, позначених малими літерами кирилиці (а/ж).

I. Гострі пошкодження нирок¹.

1. **Гострий гломерулонефрит (N00).**
2. **Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (N10):**
 - а) неінфекційний;
 - б) інфекційний у т.ч. піелонефрит (ускладнений або неускладнений).
3. **Гостре пошкодження нирок (N17)**
 - а) обструктивне;
 - б) об'єм залежне.

II. Швидкопрогресуючі пошкодження нирок¹.

1. **Швидкопрогресуючий гломерулонефрит (первинний) (N01).**
2. **Швидкопрогресуючий гломерулонефрит вторинний, обумовлений (N08):**

¹ За наявності морфологічної верифікації, патоморфологічне заключення вноситься в діагноз (див. морфологічну класифікацію хвороб сечової системи).

- а) інфекційними хворобами (N08.0);
- б) системними хворобами сполучної тканини, системними васкулітами (N08.5);
- в) злоякісними новоутвореннями (N08.1);
- г) гіперчутливістю до медикаментів (N08.2);
- д) іншими причинами (N08.8).

III. Хронічна хвороба нирок¹.

1. **Первинні гломерулярні хвороби. Гломерулонефрит (N03) 1**
2. **Вторинні гломерулярні пошкодження, обумовлені (N08):**
 - а) системними хворобами сполучної тканини (N08.5);
 - б) системними васкулітами (M30.8; M31.8);
 - в) цукровим діабетом I та II типів (N08.3†E11.2; E10.2);
 - г) первинним або вторинним амілоїдозом (E85.8);

- д) вірусами гепатитів В,С, ВІІ, мікобактеріями туберкульозу (N08.0);
 - е) артеріальною гіпертензією будь-якого генезу (I12.9);
 - є) іншими причинами (N08.8).
 - ж) неуточненого генезу (N18.9)
3. **Спадкові нефропатії (N07):**
 - 1) *Гломерулярні:*
 - а) синдром Альпорта (Q87.8);
 - б) доброякісна сімейна гематурія (N02);
 - в) сімейний ФСГС (N03.1);
 - г) дифузний мезангіальний склероз (N18);
 - д) інші.
 - 2) *Тубулярні (N25):*
 - а) ренальний тубулярний ацидоз (N25.8);
 - б) нефрогенний діабет (N25.1);
 - в) інші.
 - 3) *Кістозні:*
 - а) полікістоз дорослого типу (аутосомно-домінантний) (Q61.2);
 - б) полікістоз дитячого типу (аутосомно-рецесивний) (Q61.1);
 - в) нефронофтїз – медулярний кістоз (Q61.5);
 - г) інші.
 - 4) *Змішані:*
 - а) цистиноз (E72.0);
 - б) хвороба Фабрі (E75.2);
 - в) середземноморська лихоманка (E85.8).
 4. **Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит (N11):**
 - а) неінфекційний;
 - б) інфекційний, у т.ч. піелонефрит (ускладнений або неускладнений).

IV. Інфекції сечової системи.

1. **Інфекції сечової системи без визначення топіки ураження (ускладнені або неускладнені) (N39.0).**

2. Гострий цистит (ускладнений або неускладнений) (N30.0).
3. Хронічний цистит (ускладнений або неускладнений) (30.1).
4. Уретрит, уретральний синдром (N34.1; N34.3).

V. Гестоз.

1. Викликані вагітністю набряки та протеїнурія без гіпертензії (O12):
 - а) викликана вагітністю протеїнурія (O12.1);
 - б) викликані вагітністю набряки (O12.0);
 - в) викликані вагітністю набряки та протеїнурія (O12.2).
2. Гестаційна гіпертензія без протеїнурії (легка преєклампсія) (O13).
3. Гестаційна гіпертензія з протеїнурією (O14):
 - а) преєклампсія середньої тяжкості (O14.0);
 - б) преєклампсія тяжка (O14.1);
 - в) еклампсія (O15).
4. Поєднана преєклампсія (O11).

VI. Пошкодження (хвороби) трансплантованої нирки1 (N39.0)

VII. Сечокам'яна хвороба (N20).

1. Камінь або камені, які локалізуються у:
 - а) паренхімі (N20.0);
 - б) чашечках (N20.0);
 - в) місці (N20.0);
 - г) сечоводі (N20.1);
 - д) сечовому міхурі (N21.1);
 - е) уретрі (N21.1).
- е) Коралоподібний камінь (N20.0).

VIII. Некласифіковані зміни.

1. Безсимптомна бактеріурія.
2. Безсимптомна протеїнурія, лейкоцитурія, еритроцитурія.
3. Нефротичний синдром (N04).
4. Нефритичний синдром
5. Гепаторенальний синдром (I-IV типів).
6. Кардіоренальний синдром (I-V типів).
7. Пульморенальний синдром.
8. Кристалурія (уратна, фосфатна, оксалатна або змішана) (N20).
9. Набуті кісти нирок (N28.1).

ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК.

Основою формування діагнозу хронічних гломерулярних, тубулоінтерстиціальних і кістозних хвороб нирок, спадкових нефропатій та хвороб трансплантованої нирки є концепція хронічної хвороби нирок (ХХН).

ХХН – наявність ознак ураження нирок та/або зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв впродовж трьох і більше місяців, незалежно від їх причини (табл. 1).

Основним показником стадії ХХН є величина ШКФ, яка точно та просто (одне числове значення) характеризує функціональний стан нирок; для його визначення (серед дорослих) достатнім є застосування формули ШКФ-ЕРІ, 2009.

Таблиця 1

Критерії наявності ХХН (адаптовано з KDIGO, 2012)

Маркери ураження нирок	<ul style="list-style-type: none">• Альбумінурія > 30 мг/доб (або протеїнурія > 150 мг/доб); або співвідношення альбумін/креатинін сечі >3 мг/ммоль або > 30 мг/г)*• Зміни осаду сечі (гематурія, еритроцитарні циліндри, зернисті циліндри, лейкоцитарні циліндри, жирові тіла)*• Електролітні та інші зміни, пов'язані з порушеннями функції ниркових каналців (при нирковому тубулярному ацидозі, нефрогенному нецукровому діабеті, синдромі Фанконі, цистинурії)*• Порушення, які виявлені при гістологічному обстеженні ниркової тканини• Структурні порушення, які виявлені при інструментальному обстеженні (наприклад, полікістоз, дисплазія нирок, гідронефроз внаслідок обструкції, кортикальні інфаркти нирок внаслідок міхурно-сечовивідних рефлюксів, стеноз ниркових артерій та ін.)• Перенесена трансплантація нирки в анамнезі
------------------------	---

Зниження ШКФ** ШКФ менша за 60 мл/хв/1,73 м²*

Примітки: * - зміни присутні більше 3-х місяців; ** - ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

У мережі Інтернет доступ до калькулятора ШКФ можна отримати за адресою: <http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>

СТАДІЇ ХХН

Таблиця 2

Класифікація ХХН за рівнем ШКФ

Стадія ХХН	ШКФ (мл/хв./1,73м ²)	Опис стадії	Рекомендації
I	>90	Нормальна або підвищена ШКФ	Діагностика основного захворювання. Оцінка швидкості його прогресування та застосування підходів для її зменшення Діагностика та лікування ускладнень
II	60-89	Помірно знижена*	
III	45-30	Середній ступінь зниження ШКФ. Початкова ниркова недостатність	
IV	15-29	Значний ступінь зниження ШКФ. Виражена ниркова недостатність.	Діагностика та лікування ускладнень Підготовка до НЗТ
V	<15	Термінальна ниркова недостатність	НЗТ за відсутності протипоказань

Примітка: *- знижена порівняно з рівнем у молодих дорослих (в нормі у середньому складає 125 мл/хв./1,73 м²).

Якщо у хворого має місце ШКФ, що відповідає стадіям I або II, але не має маркерів ураження нирок, діагноз ХХН не встановлюють.

ПОРЯДОК ФОРМУЛЮВАННЯ ДІАГНОЗУ

У разі первинного хронічного ураження нирок у діагнозі визначають стадію ХХН, її нозологічну основу морфологічно (з датою нефробиопсії) або клінічно (за відсутності морфологічної верифікації), вказують наявність нефротичного синдрому, ступінь артеріальної гіпертензії, ступінь кардіоваскулярного ризику, наявність анемії, ускладнень та супутньої патології.

У разі вторинного хронічного ураження нирок спочатку формулюється нозологічна основа виникнення ХХН, далі – стадія ХХН, найменування хвороби нирок (з морфологічною верифікацією, якщо така є), вказується наявність нефротичного синдрому, ступінь артеріальної гіпертензії, анемії, ускладнень та супутньої патології.

У випадках, коли визначити нозологічну основу первинного чи вторинного хронічного ураження нирок неможливо, встановлюється діагноз хронічної хвороби нирок; далі у діагнозі вказується наявність нефротичного синдрому, ступінь артеріальної гіпертензії та ступінь кардіоваскулярного ризику, анемії, ускладнень та супутньої патології.

У разі, якщо хворий отримує НЗТ, у діагнозі зазначається її модальність: **ХХН V ст., ГД, або ПД, або Т (трансплантація).**

Приклад: ХХН V ст., ПД (2011 р): гломерулонефрит, артеріальна гіпертензія III, анемія, РКВУ 4.

Нефротичний синдром:

- протеїнурія > 3,5 г на добу,
- гіпопротеїнемія < 60 г/л,

- гіперхолестеринемія,
- набряки.

Анемія визначається за критеріями KDIGO (2012):

- для дорослих жінок – Hb < 120 г/л,
- для дорослих чоловіків – Hb < 130 г/л.
- для дітей 0,5- 5 років <110г/л
- для дітей 5-12 років <115г/л
- для дітей 12 -15 років <120г/л

Артеріальна гіпертензія встановлюється відповідно до рекомендацій ЄАГ/ЄКА (2007 р.):

- I ступінь АТ систолічний – 140/159 мм рт.ст., АТ діастолічний – 90/99 мм рт.ст.;
- II ступінь АТ систолічний – 160/179 мм рт.ст., АТ діастолічний 100/109 мм рт.ст.;
- III ступінь АТ систолічний – > 180 мм рт.ст., АТ діастолічний – > 110 мм рт.ст.

РИЗИК КАРДІОВАСКУЛЯНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Згідно з EUROPEAN GUIDELINES ON CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION IN CLINICAL PRACTICE (2012) хворі на ХХН III ст. (ШКФ 30–59 мл/хв/1.73 м²) мають високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень (КВУ), а саме: абсолютний ризик розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років становить 5-10%), хворі на ХХН IV-V ст. (ШКФ < 30 mL/min/1.73 m²) мають дуже високий ризик розвитку КВУ абсолютний ризик розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років становить понад 10%).

На сьогодні ризик КВУ у хворих на ХХН ми визначаємо за традиційними факторами ризику (ФР) за наступною градацією.

Фактори ризику, ураження органів-мішеней і супутні хвороби, які визначають ступені ризику кардіоваскулярних ускладнень (РКВУ) протягом 10 років

Фактори ризику	Ураження органів-мішеней	Супутні хвороби
Вік ч>55; ж>65	Гіпертрофія лівого шлуночка	Цукровий діабет
Паління	Атеросклеротичні бляшки або потовщення стінок судин	Наявний (в анамнезі) центральний венозний катетер або перенесена транзиторна ішемічна атака
Дисліпідемія	Зниження ШКФ	Перенесені епізоди гострого коронарного синдрому. Реваскуляризація
Серцево-судинні захворювання у молодому віці (в родині)	Мікроальбумінурія	
Абдомінальне ожиріння ч>102 см; ж>88 см		Хронічна серцева недостатність Діабетична нефропатія Ураження периферичних судин Ретинопатія

Визначення ступенів РКВУ залежно від наявності факторів ризику, ураження органів-мішеней, супутніх хвороб та ступеню АГ

ФР, УОМ, СХ	АГ I ст.	АГ II ст.	АГ III ст.
відсутні	1 (низький)	2 (помірний)	3 (високий)
1-2 ФР	2	2	4 (дуже високий)
>3 ФР або 1 УОМ або ЦД	3	3	4
СХ	4	4	4
ФР - фактор ризику УОМ - ураження органів-мішеней СХ - супутні хвороби			

На IV з'їзді нефрологів було запропоновано створення робочої групи для визначення шкали ФР КВУ у хворих на ХХН з урахуванням нетрадиційних ФР, як то анемія, порушення фосфор-кальцієвого обміну, нутритивного статусу, тощо.

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Відгуки, зауваження та пропозиції надсилайте ел. поштою на адресу журналу ukrjnd@yandex.ua

МОРФОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ХВОРОБ НИРОК ДЛЯ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Нова редакція морфологічної класифікації хвороб нирок для нефрологічної практики запропонована співробітниками ДУ „Інститут нефрології НАМН України” (М. Колесник, В. Непомнящий та Є. Самусєва) відповідно до вимог сучасних клінічних настанов з лікування і профілактики хвороб нирок, зокрема *Kidney Disease: Improving Global Outcomes: 1. Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 139–274. 2. Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Am J Kidney Dis. 2013 Sep;62(3):403–41. 3. CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1–150.*

Порівняно до попередньої редакції класифікації (2009 р.) термінологію узгоджено з новою версією кодифікатора первинних хвороб нирок ERA-EDTA (2012); внесено зміни до морфологічної класифікації мембранопроліферативного та гострого постінфекційного гломерулонефриту, а також мембранозної нефропатії (виокремлено С3-гломерулопатію, додано ІgА-домінуючий постінфекційний ГН та сегментарну мембранозну нефропатію); доповнено перелік спадкових нефропатій та вилучені хвороби з організованими депозитами як окрема група; хвороби трансплантованої нирки подано в редакції Vanff-класифікації 1997 року з оновленнями 2009 року.

Визнано доцільним навести принципи формулювання морфологічного діагнозу за результатами нефробиопсійного дослідження, а також перелік основних патернів гломерулярних, тубулярних, інтерстиційних та судинних змін. Як і в минулій редакції класифікації, для окремих хвороб подані посилання до морфологічних класифікацій, запропонованих експертами міжнародних робочих груп (наприклад, Оксфордська класифікація ІgА-нефропатії (2009), класифікація люпус-нефриту ISN/RPS (2003) і т. ін.).

ГЛОМЕРУЛЯРНІ ХВОРОБИ

Первинні гломерулярні хвороби.

- Гострий постінфекційний гломерулонефрит.
 - Ексудативний ГН.
 - Дифузний ендокапілярний ГН.
 - Дифузний ендокапілярний ГН з півмісяцями.
 - Дифузний ендокапілярний ГН, стадія розв’язування.
 - Склерозуючий гломерулонефрит.
 - ІgА-домінуючий постінфекційний ГН.
- Нефропатія з мінімальними змінами (НМЗ).
 - НМЗ.
 - НМЗ з дифузною мезангіальною гіперцелюлярністю.
 - НМЗ: ІgМ-нефропатія.
 - НМЗ: С1q-нефропатія.
 - НМЗ із гострим пошкодженням нирок.
 - НМЗ та ІgА-нефропатія.
- Фокальний сегментарний гломерулосклероз (ФСГС).
 - ФСГС, варіант „NOS”¹.
 - ФСГС, варіант „tip”¹.
 - ФСГС, перихілярний варіант¹.
 - ФСГС, клітинний варіант¹.
 - ФСГС, колапсуючий варіант¹.
 - ФСГС: С1q-нефропатія.
- ФСГС з дифузною мезангіальною гіперцелюлярністю.
- Мембранозна нефропатія (МН).
 - МН².
 - Сегментарна МН.
 - МН з півмісяцями.
 - МН з анти-ГБМ-нефритом.
 - МН з АНСА-асоційованим фокальним ГН з півмісяцями.
 - МН з півмісяцями без анти-ГБМ-антитіл та АНСА.
 - МН та ІgА-нефропатія.
 - МН з анти-ГБМ-нефритом.
 - МН та діабетична нефропатія.
 - МН та амілоїдоз.
 - МН з тромбозом ниркової вени (гострим або хронічним).
- Мембранопроліферативний (МБПГН) ГН.
 - МБПГН, тип I / мезангіокапілярний ГН.
 - МБПГН, тип II / мезангіокапілярний і мембранозний ГН.
 - С3-гломерулопатія.
 - Хвороба щільних депозитів.
 - С3-гломерулонефрит.
- ІgА-нефропатія³.
- Гломерулонефрит з півмісяцями (ГНП).
 - Анти-ГБМ-нефрит (ГНП, тип I).

¹ Згідно Колумбійської класифікації (2004)

² Бажано охарактеризувати за Ehrenreich T. та Churg J. (1968)

³ Бажано охарактеризувати за Оксфордською класифікацією ІgА-нефропатії (2009)

- Імунокомплексний ГНП (тип II).
 - Раусі-імунний/ANCA-асоційований ГНП, (тип III).
 - Анти-ГБМ-ANCA-асоційований (тип IV).
 - Анти-ГБМ-нефрит та МН.
 - Анти-ГБМ-нефрит та діабетичний гломерулосклероз.
 - Фібрилярний ГН та імунотактоїдна гломерулопатія.
 - Хронічний склерозуючий гломерулонефрит.
Вторинні гломерулярні хвороби.
Системні хвороби сполучної тканини.
 - Люпус-нефрит (ЛН).
 - ЛН⁴.
 - ЛН з гострими або хронічними тубулоінтерстиціальними змінами.
 - ЛН з судинними змінами.
 - ЛН з судинними імунними депозитами.
 - ЛН з артеріо-артеріолосклерозом.
 - ЛН з некротизуючою васкулопатією (люпус-васкулопатією).
 - ЛН з тромботичною мікроангіопатією.
 - ЛН з некротизуючим васкулітом.
 - Системний склероз.
 - Синдром Шарпа.
 - Ревматоїдний артрит.
 - Системні васкуліти.
 - Синдром Гудпасчера.
 - Пурпура Шенляйна-Геноха.
 - Гранулематоз Вегенера⁵.
 - Мікроскопічний поліангіт⁵.
 - Синдром Чарга-Стросса⁵.
 - Анти-ГБМ-ANCA-асоційований ГН.
 - Системні інфекції та паразитарні інвазії.
 - Інфекційний ендокардит.
 - Шунт-нефрит.
 - Септицемія та ГН, асоційований з абсцесами та остеомієлітом.
 - Сифіліс, СНІД, гепатити В і С та інші.
 - Паразитарні інвазії (малярійна нефропатія, шистосомоз та інші).
 - Спадкові нефропатії.
 - Спадковий нефрит та синдром Альпорта.
 - Хвороба стоншеної базальної мембрани.
 - Вроджений та інфантильний НС.
 - Вроджений НС фінського типу.
 - Ізольований дифузний мезангіальний склероз.
 - Дифузний мезангіальний склероз, асоційований з синдромом Деніса-Дреша.
 - Фокальний сегментарний гломерулосклероз.
 - Нігтьо-надколінний синдром.
 - Хвороба Фабрі та інші ліпідози.
 - Колагенофібротична гломерулопатія.
 - Фібронектинова гломерулопатія.
 - Сімейна IgA-нефропатія.
 - Діабетична нефропатія⁶.
 - Гіпертензивна нефропатія.
 - Амілоїдоз⁷.
 - Хвороба легких та/або важких ланцюгів.
 - Кріоглобулінемічна гломерулопатія.
 - Тромботична мікроангіопатія та коагулопатії.
 - Гемолітико-уремічний синдром.
 - Тромботична тромбоцитопенічна пурпура.
 - ДВЗ-синдром.
 - Антифосфоліпідний синдром.
 - Прееклампсія/еклампсія.
 - Радіаційний нефрит.
 - Злоякісна гіпертензія.
 - HELLP-синдром.
 - Нефропатія при хворобах печінки.
 - Нефропатія при фальциформноклітинній хворобі.
 - Нефропатія при вроджених ціанотичних хворобах серця та легеневої гіпертензії.
 - Паранеопластична нефропатія.
 - Хвороба нирок при масивному ожирінні.
- Тубулоінтерстиційні та судинні хвороби нирок**
- Гострий інфекційний тубулоінтерстиційний нефрит (гострий піелонефрит).
 - Гострі бактеріальні інфекції нирок.
 - Інші інфекції, які зустрічаються зрідка
 - Лептоспіроз.
 - Мікобактеріоз.
 - Мікози.
 - Рикетсіози.
 - Вірусні інфекції (цитомегало-, адено-, поліома-, герпес-, ентеровірусна інфекції).
 - Гострий тубулоінтерстиційний нефрит, асоційований із системною інфекцією.
 - Стрептококова інфекція.
 - Бруцельоз.
 - Легіонельоз.
 - Вірусні інфекції, в т.ч. вірус Епштейна-Барра та ВІЛ.
 - Лейшманіоз.
 - Токсоплазмоз.
 - Інші варіанти.

⁴ Бажано охарактеризувати згідно класифікації люпус-нефриту ISN/RPS (2003)

⁵ Бажано охарактеризувати згідно класифікації ANCA-асоційованого ГН (Berden A. et al., 2010)

⁶ Бажано охарактеризувати за Ehrenreich T. та Churg J. (1968)

⁷ Бажано охарактеризувати за Оксфордською класифікацією IgA-нефропатії (2009)

- Хронічний інфекційний тубулоінтерстиційний нефрит (хронічний піелонефрит)
 - Необструктивний рефлюкс-асоційований хронічний піелонефрит.
 - Хронічний обструктивний піелонефрит.
 - Ксантогранулематозний піелонефрит.
 - Малакоплакія.
 - Мегалоцитарний інтерстиційний нефрит.
- Обструктивна уропатія.
 - Гідронефроз.
 - Піонефроз.
- Специфічні інфекції нирок та паразитарні інвазії.
 - Туберкульоз.
 - Лепра.
 - Сифіліс.
 - Епідемічна геморагічна лихоманка.
 - Геморагічна лихоманка Денге.
 - Паразитарні інвазії.
 - Інші.
- Тубулоінтерстиційний нефрит, зумовлений дією ліків.
 - Гострий медикаментозно-індукований ТІН гіперчутливого типу.
 - Хронічний медикаментозно-індукований ТІН.
 - Анальгетична нефропатія.
 - Літєва нефропатія.
 - Цисплатинова нефропатія.
 - Інші.
- Тубулоінтерстиційний нефрит із сосочковим некрозом.
 - Анальгетична нефропатія.
 - Цукровий діабет.
 - Обструктивна уропатія.
 - Фальциформноклітинна нефропатія.
 - Геморагічний некроз сосочків у немовлят.
 - Інші.
- Гостре вазомоторне тубулярне ураження.
 - Ішемічне.
 - Краш-синдром.
 - Шок.
 - Септицемія.
 - Первинна дисфункція трансплантата нирок.
 - Інші причини гострої ниркової недостатності.
- Токсичний тубулярний некроз.
 - Гемоглобінурія і міоглобінурія.
 - Гостра ртутна нефропатія.
 - Інші токсичні агенти.
 - Ліки (аміноглікозиди, бета-лактамі антибіотики, рентгеноконтрастні речовини, цисплатина).
- Тубулярні й тубулоінтерстиційні ураження важкими металами.
 - Свинцем.
 - Ртуттю.
 - Кадмієм.
 - Золотом.
 - Сріблом.
 - Міддю.
 - Іншими металами.
- Гранулематозна нефропатія при саркоїдозі.
- Ідіопатичний тубулоінтерстиційний нефрит.
 - Гострий тубулоінтерстиційний нефрит з увеїтом.
 - Ідіопатичний гранулематозний тубулоінтерстиційний нефрит.
 - Хронічний ідіопатичний тубулоінтерстиційний нефрит.
- Спадкові і первинні тубулоінтерстиціальні хвороби .
 - Медулярна кістозна хвороба.
 - Сімейний ювенільний нефронофтиз.
- Порушення тубулярного транспорту.
 - Синдром Фанконі.
 - Цистиноз.
 - Мітохондріальні хвороби.
 - Окулоцереброренальний синдром.
- Кістозні хвороби нирок.
 - Аутосомальна рецесивна полікістозна хвороба нирок.
 - Аутосомальна домінантна полікістозна хвороба нирок.
 - Гломерулокістозна хвороба.
 - Локалізована і сегментарна кістозна хвороба нирок.
 - Медулярна спонгіозна нирка.
 - Набута кістозна хвороба нирок („діалізна” нирка).
 - Прості кісти.
- Тубулоінтерстиціальні і судинні зміни при хворобах нирок.
 - Асоційовані з імунними порушеннями.
 - Індуковані антитілами до тубулярних антигенів.
 - Анти-ГБМ-гломерулонефрит.
 - Імунокомплексний гломерулонефрит.
 - Медикаментозно-індукований нефрит.
 - Індуковані імунними комплексами (з аутологічним або екзогенним антигеном).
 - Системний червоний вовчак.
 - Змішана кріоглобулінемія.
 - Бактеріальний імунокомплексний гломерулонефрит
 - Синдром Шогрена
 - Гіпокомплементаційний гломерулонефрит з васкулітом.
 - Інші.

- Індукований або асоційований із клітинно-опосередкованою гіперчутливістю.
 - Індукований гіперчутливістю негайного типу (IgE-тип).
 - Асоційовані з метаболічними порушеннями.
 - Гіперкальціємічна нефропатія.
 - Уратна нефропатія.
 - Оксалатна нефропатія.
 - Цистиноз.
 - Гіпокаліємічна нефропатія.
 - Вакуольні зміни (осмотична нефропатія).
 - Відкладення депозитів глікогену.
 - Ліпоїдні зміни.
 - Білкові зміни.
 - Відкладення жовчних пігментів (жовчний нефроз).
 - Відкладення депозитів міді (хвороба Вільсона).
 - Відкладення депозитів заліза.
 - Гіперліпідемія.
 - Амілоїдоз.
 - Хвороба Фабрі.
 - Охроноз.
 - Асоційовані з неоплазіями.
 - Мієломна хвороба.
 - Хвороба легких та/або важких ланцюгів.
 - Амілоїдоз.
 - Макроглобулінемія Вальденстрема.
 - Кріоглобулінемія.
 - Синдром Фанконі.
 - Лейкемічна та лімфоматозна інфільтрація.
 - Метастатичний рак.
 - Злоякісна меланома.
 - Саркома Капоші.
 - Асоційовані з радіаційною нефропатією.
 - Тубулоінтерстиціальні зміни при гломерулярних і судинних хворобах.
 - Гломерулярні хвороби.
 - Хронічні судинні хвороби.
 - Ішемічна атрофія.
 - Термінальна стадія хвороб нирок.
 - Судинні хвороби.
 - Первинна гіпертензія.
 - Вторинна гіпертензія.
 - Дифузні паренхіматозні хвороби нирок з гіпертензією.
 - Неренальна гіпертензія.
 - Тромбоз, емболія, інфаркт.
 - Тромбоз ниркової артерії.
 - Тромбоз ниркової вени.
 - Емболія.
 - Інфаркт.
 - Кортикальний некроз.
 - Геморагічний медулярний некроз у немовлят.
 - Антифосфоліпідний синдром.
 - Стеноз ниркової артерії.
 - Атеросклероз.
 - Фібромускулярна дисплазія ниркової артерії.
 - Інші (в т.ч. нейрофіброматоз).
 - Ренальна проліферативна артеріопатія та тромботичні мікроангіопатії.
 - Тромботична мікроангіопатія.
 - Гемолітико-уремічний синдром.
 - Тромботична тромбоцитопенічна пурпура.
 - Післяпологова гостра ниркова недостатність.
 - Прееклампсія/еклампсія.
 - Системні хвороби сполучної тканини.
 - Ренальні васкуліти.
 - Васкуліти судин великого калібру.
 - Гігантиклітинний артеріїт.
 - Артеріїт Такаюсу.
 - Васкуліти судин середнього калібру.
 - Вузликосий периартеріїт.
 - Хвороба Кавасакі.
 - Васкуліти дрібних судин.
 - Гранулематоз Вегенера.
 - Синдром Чарга-Стросса.
 - Мікроскопічний поліангіїт.
 - Пурпура Шенляйна-Геноха.
 - Есенціальна кріоглобулінемія.
 - Балканська ендемічна нефропатія.
 - Синдром Бартера.
 - Постдіалізний судинний склероз.
- Хвороби трансплантованої нирки
Banff-класифікація 1997 року з оновленнями
2009 року**
- Норма.
 - Антитільно-опосередковані зміни.
 - Осадження C4d без морфологічних ознак активного відторгнення.
 - Гостре антитільно-опосередковане відторгнення.
 - Форма, подібна до гострого канальцевого некрозу.
 - Капілярна форма.
 - Артеріальна форма.
 - Хронічне активне антитільно-опосередковане відторгнення.
 - Пограничні зміни.
 - Т-клітинно-опосередковане відторгнення.
 - Гостре Т-клітинно-опосередковане відторгнення.
 - Інтерстиціальне запалення і тубуліт (тип IA, IB).
 - Інтимальний артеріїт (тип IIA, IIB).
 - Трансмуральний артеріїт (тип III).

- Хронічне активне Т-клітинно-опосередковане відторгнення.
- Інтерстиційний фіброз і атрофія каналців без ознак будь-яких специфічних ушкоджень.
- Інші зміни, не пов'язані з відторгненням.
 - Хронічна гіпертензія.
 - Циклоспорин (FK506)-асоційовані зміни (гострі, хронічні).
 - Обструкція, рефлюкс, сечові затікання.
 - Бактеріальний пієлонефрит (гострий, хронічний).
 - Гострий тубулоінтерстиційний нефрит.
- Вірусні інфекції.
- Посттрансплантаційне лімфопроліферативне захворювання.
- Гострий каналцевий некроз.
- Субкапсулярні ушкодження.
- Претрансплантаційне гостре ендотеліальне пошкодження.
- Папілярний некроз.
- «De novo»-гломерулонефрит.
- Рекурентна патологія.
- Передіснуюча патологія.
- Неспецифічні зміни.
- Інші.

ПРИНЦИПИ ФОРМУЛЮВАННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО ДІАГНОЗУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ НЕФРОБІОПСІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Повне морфологічне дослідження біопсійного матеріалу нативної нирки передбачає світлооптичне, імуногістохімічне та електронно-мікроскопічне дослідження. Для світлооптичного дослідження використовують забарвлення парафінових зрізів гематоксиліном і еозином, трихроматичними барвниками, реактивом Шиффа, імпрегнацію сріблом та забарвлення конго червоним. Панель імуногістохімічних маркерів включає щонайменше антитіла до IgA, IgG, IgM, κ та λ легких ланцюгів, комплементу C1q та C3, фібриногену. В матеріалі для світлооптичного дослідження бажано мати щонайменше 10 клубочків, імунофлюоресцентного – 5, електронно-мікроскопічного – 2.

Морфологічний діагноз при гломерулярних хворобах повинен включати патерн гломерулярного ушкодження за даними світлооптичного дослідження, а також специфічну/нозологічну характеристику хвороби за даними імуноморфологічного, електронно-мікроскопічного, серологічного та інших методів дослідження з урахуванням екстрауренальних проявів. Електронна мікроскопія незамінна або суттєво доповнює діагноз біля половини випадків. При тубулоінтерстиційних і судинних хворобах нирки зазвичай необхідності в електронно-мікроскопічному дослідженні немає. За наявності міжнародних морфологічних класифікацій окремих гломерулярних хвороб (наприклад, IgA-нефропатії, люпус-нефриту, ANCA-асоційованого ГН і т. ін.) бажано використовувати вимоги до складання морфологічних висновків згідно з рекомендаціями відповідних міжнародних робочих груп.

Біопсійне дослідження донорської нирки передбачає світлооптичне дослідження на парафінових зрізах. Іноді використовують тільки заморожені зрізи. Бажано мати 25 та більше клубочків.

Біоптат трансплантованої нирки (бажано 10 клубочків та 2 артерії), крім світлооптично-

го, повинен включати імуногістохімічне дослідження з антитілами до C4d. Морфологічний висновок складають відповідно до вимог Banff-класифікації. При підозрі на рекурентні гломерулярні хвороби – підходи до морфологічного дослідження не відрізняються від біопсії нативної нирки.

Основні патерни гломерулярних, тубулярних, інтерстиційних та судинних змін

Основні патерни гломерулярних ушкоджень.

- Світлооптичне дослідження:
 - світлооптичні зміни не визначаються;
 - фокальний сегментарний гломерулосклероз;
 - мембранозний гломерулонефрит;
 - фокальний/дифузний ендокapілярний проліферативний гломерулонефрит;
 - ексудативний гломерулонефрит;
 - фокальний/дифузний мезангіальний проліферативний гломерулонефрит;
 - фокальний проліферативний і некротизуючий гломерулонефрит;
 - гломерулонефрит з півмісяцями (екстракапілярний гломерулонефрит);
 - мембранопрولیферативний гломерулонефрит;
 - тромботична мікроангіопатія та гломерулярний тромбоз/емболія; фокальний глобальний склероз;
 - дифузний глобальний склероз.
- Імуноморфологічне дослідження:
 - мезангіальний патерн;
 - лінійне забарвлення (світіння) вздовж ГБМ;
 - гранулярне забарвлення (світіння) капілярної стінки;
 - стрічкоподібне забарвлення (світіння) капілярної стінки;
 - раусі-іммунний патерн.

- Електронно-мікроскопічне дослідження:
 - потовщення/стоншення ГБМ;
 - електронно-щільні (мезангіальні, субендотеліальні, інтрамембранозні, субепітеліальні) депозити;
 - організовані депозити (фібрили, щільні гранули, мікротрубочки).
 - Патерни тубулярних змін.
 - Світлооптичні зміни відсутні.
 - Гострий тубулярний некроз.
 - Тубуліт.
 - Тубулярна атрофія.
 - Тубулярна симпліфікація.
 - Гіаліново-крапельні зміни.
 - Вакуольні зміни.
 - Гідропічні (осмотичний нефроз).
 - Гіпокаліємічні (гіпокаліємічна нефропатія).
 - Ліпоїдні.
 - Пінисті клітини.
 - Пігментні зміни.
 - Внутрішньоклітинні включення.
 - Циліндри в просвіті каналців.
 - Зміни тубулярної базальної мембрани.
 - Патерни інтерстиціальних змін.
 - Світлооптичні зміни відсутні.
 - Набряк.
 - Клітинна інфільтрація (інфільтрація лейкоцитами).
 - Гострий інтерстиційний/тубулоінтерстиційний нефрит.
 - Гострий пієлонефрит.
 - Колонії бактерій, мікроскопічні гриби.
 - Розширення інтерстицію з накопиченням екстрацелюлярного еозинофільного матеріалу.
 - Амілоїдоз.
 - Інтерстиційний фіброз.
 - Хронічний інтерстиційний/тубулоінтерстиційний нефрит.
 - Хронічний пієлонефрит.
 - Гранулеми.
 - Інтерстиціальні пінисті клітини.
 - Крововиливи.
 - Кальцифікація.
 - Кристали.
 - Інвазія неопластичних клітин.
- Патерни судинних змін.
 - Світлооптичні зміни відсутні.
 - Артеріїт.
 - Поліморфноядерний.
 - Мононуклеарний.
 - Гранулематозний.
 - Некротизуючий артеріоліт.
 - Гіаліноз артеріол.
 - Стівшення інтими артерій та артеріол.
 - Стівшення/гіпертрофія медії артерій та артеріол.
 - Фібриноїдний некроз стінки артеріол та дрібних артерій.
 - Мультиплікація внутрішньої еластичної мембрани артерій.
 - Артеріо-артеріосклероз.
 - Капілярит.
 - Тромбоз.
 - Тромботична мікроангіопатія.
 - Інфаркт.
 - Амілоїдоз.

ПРИКЛАДИ ФОРМУЛЮВАННЯ МОРФОЛОГІЧНОГО ДІАГНОЗУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ НЕФРОБІОПСІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

IgA-НЕФРОПАТІЯ: мезангіальний проліферативний гломерулонефрит з фокальним сегментарним склерозом і незначними тубулоінтерстиційними змінами, M1 E0 S1 T0.

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З ПІВМІСЯЦЯМИ, АНТИ-ГБМ-ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ.

ЛЮПУС-НЕФРИТ, клас IV-G (A/C), індекс активності – 6, індекс хронізації – 3. Артеріосклероз.

МЕМБРАНОЗНА НЕФРОПАТІЯ, стадія за Ehrenreich-Churg – II.

ТЕРМІНИ ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЛОМЕРУЛЯРНИХ ЗМІН

Адгезія – синехії частини або всіх капілярних петель з капсулою Боумена. Адгезія може бути фібринозною або фіброзною.

Гематоксилінові тільця – тканинні аналоги LE/клітин – дрібні структури синювато-фіолетового кольору, округлої форми, за розмірами подібні до еритроцитів. Виявляють їх у просвіті гломерулярних капілярів та в зонах фокального некрозу капі-

лярних петель, а також у просвіті чи стінках інтерстиціальних капілярів або артеріол нирки.

Гіаліноз – ураження, при якому виявляють ацелюлярний безструктурний ма/теріал та глікопротеїни (іноді – з домішкою ліпідів). Гіалін інтенсивно забарвлюється еозином, трихромом (у червоний колір); він PAS-позитивний, але PAMS-негативний.

Глобальний (тотальний) – патологічні зміни охоплюють цілий клубочок.

Дифузний – ушкодження всіх або майже всіх клубочків (більше 50%, зазвичай – понад 80%).

«Дротяні» петлі – стовщення перикапілярної частини стінки однієї або багатьох капілярних петель, зумовлене масивними субендотеліальними електроннощільними депозитами (у разі світлооптичного дослідження забарвлюється гематоксиліном та еозином у рожевий колір, трихромом – на тлі сіро-синьої гломерулярної базальної мембрани виглядає стрічкою червоного кольору, наближеною до просвіту капіляра).

Імунні гломерулярні депозити – екстрацелюлярне відкладання імуноглобулінів та компонентів комплементу на території клубочків, що виявляється при рутинному (стандартному) імунофлюоресцентному або імуногістохімічному дослідженні.

Інтрамембранозні та трансмембранозні депозити – відкладання гомогенного еозинофільного матеріалу всередині базальної мембрани та з обох її боків.

Капілярний тромбоз – оклюзія просвіту капілярів протеїнами, фібринним, тромбоцитарним або змішаним тромбом. Якщо можливо, важливо диференціювати тромб і ембол.

Клітинний півмісяць – фокальні ураження клубочків, що характеризуються клітинною проліферацією епітеліоцитів та епітеліоїдних клітин, які заповнюють частину або увесь простір Боумена. Складається з двох (щонайменше) шарів клітинного проліферату. Нерідко в зоні ураження виявляють фібрин.

Лейкоцитарна інфільтрація – в клубочку містяться 5 або більше поліморфноядерних лейкоцитів.

Мезангіальні депозити – відкладання гомогенного еозинофільного матеріалу округлої форми в межах мезангіального поля.

Мезангіолізис – відокремлення парамезангіальної частини гломерулярної базальної мембрани від мезангіального матриксу з утворенням капілярної аневризми.

Некроз (гломерулярний) – ураження, що характеризується фрагментацією ядер та/або руйнуванням гломерулярної базальної мембрани, часто – з наявністю фібрину.

Організовані гломерулярні депозити – екстрацелюлярне відкладання на території клубочків мікрофібрилярних та мікротубулярних (з наявним просвітом) структур (завтовшки від 5 до 100 нм), які представлені амілоїдом, дериватами імуноглобулінів або компонентів екстрацелюлярного матриксу.

Сегментарна мезангіальна/ендокапілярна проліферація – фокальні зміни клубочків із сег-

ментарним збільшенням мезангіального матриксу та кількості мезангіальних клітин (4 клітини і більше в мезангіальному полі), які можуть поширюватися за межі капілярної стінки аж до просвіту капіляра. Проліферація ендотеліальних клітин також можлива.

Сегментарний – патологічні зміни охоплюють тільки частину клубочка (інша частина капілярів клубочка неушкоджена).

Сегментарні зміни стінки капілярів – фокальні зміни клубочків, іноді значні, що складаються із зморщування або стовщення стінки капілярів.

Склероз – ураження, представлене фібрилярним матеріалом унаслідок збільшення мезангіального матриксу та/або колапсу і конденсації гломерулярної базальної мембрани. Забарвлюється еозином, трихромом (у голубий колір); PAS- та PAMS-позитивний.

Субендотеліальні депозити – відкладання гомогенного еозинофільного матеріалу у внутрішній (субендотеліальній) частині базальної мембрани.

Субепітеліальні депозити – відкладання гомогенного еозинофільного матеріалу на зовнішньому боці базальної мембрани. Вони можуть бути відносно великими та розсіяними («горби») або малими та густо вкривати базальну мембрану.

Тубулоретикулярні структури (вірусоподібні частинки) – мікротубулярні включення у цитоплазмі ендотелію гломерулярних та інтерстиціальних капілярів або артеріол нирки (виявляють на ультраструктурному рівні у хворих на вірусні інфекції та аутоімунні хвороби, найчастіше – при вовчаковому нефриті).

Фіброзний півмісяць – ушкодження в межах простору Боумена, яке складається переважно з фіброзної тканини. Може бути еволютивною стадією клітинного та фіброклітинного півмісяців. Морфологічні зміни нагадують такі, які можуть бути наслідком гломерулярної ішемії й не свідчити про наявність гломерулонефриту.

Фіброклітинний півмісяць – морфологічні зміни, за формою подібні до клітинного півмісяця. Міститься фібрилярний матеріал, що нагадує матеріал базальної мембрани або колаген.

Фібропластична трансформація клубочка – зміни, що характеризуються поєднанням: склерозу мезангію, склерозу капілярних петель, синехій між капілярними петлями та капсулою, перигломерулярного склерозу.

Фокальний – ушкодження не всіх клубочків (менше 50%).

ТЕРМІНИ ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІЙНИХ ЗМІН

Гострий тубулярний некроз – некроз епітелію каналальців (зазвичай – коагуляційний).

Гострі тубулоінтерстиційні зміни включають набряк та інфільтрацію інтерстицію мононуклеарними клітинами (лімфоцити, макрофаги, плазматичні клітини), нерідко – з домішкою нейтрофілів і еозинофілів.

Тубулїт – інфільтрація епітелію каналальців лімфоцитами, рідше – іншими клітинами запалення.

Тубулярна симпліфікація – дилатація проксимальних звивистих каналальців, сплющення їх епітелію зі зменшенням або втратою PAS-позитивної зони.

Тубулярна атрофія – сплющення епітелію та зменшення діаметру каналальців зі стовщенням та зморщуванням тубулярної базальної мембрани. Асоціюється з фіброзом інтерстицію.

Хронічні тубулоінтерстиціальні зміни включають атрофію каналальців, фіброз і запальну інфільтрацію інтерстицію.

ТЕРМІНИ ДЛЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ СУДИННИХ ЗМІН

Артеріїт. Поліморфноядерний – сегментарна або циркулярна інфільтрація стінки артерії поліморфноядерними лейкоцитами з домішкою мононуклеарних клітин. Інфільтрація лише адвентиції іменується периваскулярною інфільтрацією. Мононуклеарний – те саме, але переважно мононуклеарними клітинами. Гранулематозний – вогнищева інфільтрація стінки артерії великими мо-

нонуклеарними клітинами, іноді – гігантськими.

Гіалїноз артеріол – акумуляція гомогенного еозинофільного та помірно PAS-позитивного матеріалу в стінці артеріол. Розпочинається процес в інтимі та поширюється на всю товщину стінки. Початкові зміни характеризуються наявністю дрібних гіалїнових крапель. У складі гіалїну часто виявляються ліпіди та фібрин.

Мультиплікація внутрішньої еластичної мембрани артерій – багат шаровість внутрішньої еластичної мембрани.

Некротизуючий артеріолїт – фібриноїдний некроз стінки артеріол з інфільтрацією поліморфноядерними лейкоцитами та, рідше, мононуклеарними клітинами.

Стовщення інтими артерій – фіброзне стовщення інтимального шару, зазвичай з концентричним звуженням просвіту артерії.

Стовщення інтими артеріол – розширення в нормі дуже тонкого інтимального шару. Може бути наявною мукоїдна речовина.

Стовщення медії артеріол та артерій – стовщення середньої оболонки внаслідок гіперплазії та/або гіпертрофії гладком'язових клітин. В частині випадків у м'язових клітинах спостерігаються гідропічні зміни.

Фібриноїдний некроз стінки артеріол та дрібних артерій – нечітка структурна організація, каріопікноз та каріорексис. Відсутня інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами. Виявляються ліпіди та фібрин. Може спостерігатись тромбоз судин та периваскулярні крововиливи.

© Фоміна С. П., Багдасарова І. В., Мигаль Л. Я., 2013

УДК 616.611-002-008.6-053.2

С. П. ФОМІНА, І. В. БАГДАСАРОВА, Л. Я. МИГАЛЬ

ПРОГНОЗУВАННЯ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ГЛОМЕУРЛОНЕФРИТУ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ У ДІТЕЙ: ЕНЗИМУРИЧНІ МАРКЕРИ

FOMINA S. P., BAGDASAROVA I. V., MIGAL L. A.

PREDICTION OF UNFAVORABLE COURSE OF GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN: ENZYMURIC CRITERIA

Державна установа “Інститут нефрології НАМН України”
SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: нефротичний синдром, біологічні маркери, N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза, β-галактозидаза, прогноз, відношення правдоподібності.

Фоміна Світлана Петрівна
e-mail: sfomina@meta.ua

Key words: nephrotic syndrome, biomarkers, N-acetyl-β-D-glucosaminidase, β-galactosidase, prognosis, likelihood ratio.

Резюме. Цель исследования – изучение возможности использования определения активности реноспецифических ферментов мочи у детей с гломерулонефритом, нефротическим синдромом (НС), в качестве биомаркеров прогнозирования неблагоприятного течения заболевания. Материалы и методы. У 209 детей, больных гломерулонефритом с НС, на разных этапах наблюдения в зависимости от течения заболевания рассчитаны операционные характеристики показателей, полученных при определении активности реноспецифических ферментов – N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (НАГ) и β-галактозидазы (β-Гал). Результаты. Повышение активности НАГ и β-Гал мочи свидетельствует об активном включении в патологический процесс при НС тубулярного аппарата почек. Вероятность прогрессирования НС повышается при сохранении активности НАГ >50 ЕД и β-Гал >30 ЕД на 8–10 неделе лечения и в катамнезе (через 1.5–3 года после отмены терапии), повышении уровня ферментов на 6–9 месяце поддерживающей терапии (НАГ >100 ЕД, β-Гал >60 ЕД). Изменение активности ферментов до начала терапии не несет прогностической нагрузки. На основании полученных данных создан энзимурический фрагмент системы мультимаркерного параллельного каскадного прогнозирования неблагоприятного течения заболевания. Заключение. Активность реноспецифических ферментов мочи (НАГ и β-Гал) целесообразно использовать в качестве маркеров прогрессирования ГН с НС у детей с учетом оптимальных сроков проведения исследований и диапазонов показателей, обобщенных в предложенной системе прогнозирования.

Summary. The aim of study was to investigate the possibility of using the detection of urine renospecific enzymes activity in children with nephrotic syndrome (NS) as biomarkers of unfavorable disease course prognosis. Materials and methods. The operating characteristics of urine activity values of N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) and β-galactosidase (β-Gal) were estimated in 209 nephrotic children depending on disease course. Results. The high activity of NAG and β-Gal confirms the active participation of renal tubules in pathological process in NS. Likelihood of NS progression increased while saving NAG activity >50 Units and β-Gal >30 Units in 8–10 weeks of therapy and at 1.5–3 years of follow-up after treatment withdrawal; increasing of enzymes levels in 6–9 months on tapering treatment period (NAG >100 Units, β-Gal >60 Units). Changing the enzymes activity in the disease active stage before treatment does not have the prognostic defense. The enzymuric fragment of multimarker parallel cascade system for prediction unfavorable NS course has been created. Conclusion. Urine renospecific enzymes activity (NAG and β-Gal) should be used as markers of the progression in NS children with the optimal terms studies and range parameters as summarized in the proposed prediction system.

ВСТУП. Особливе місце серед хвороб органів сечової системи займає гломерулонефрит з нефротичним синдромом (ГН з НС), який має неоднозначний прогноз і потребує тривалого імунотропного лікування. Прогнозування перебігу і наслідків ГН базується на значній кількості методик і тестів. Однак варіабельність клінічної ситуації та необхідності повторення досліджень в динаміці для встановлення вектору (напрямку) змін, який визначає прогноз, ускладнюють інтерпретацію результатів. Крім того, в клінічній практиці часто відбувається заміщення (ототожнення) прогностичних маркерів на маркери стану, які оцінюють важкість захворювання, але не мають прямого прогностичного навантаження. Наявність чи перевага у пацієнта тих чи інших ознак (проявів, патернів) віддзеркалює в цих випадках певний етап хвороби, але не можливий розвиток подій надалі. Прогностичні ж маркери дають змогу оцінити не тільки прогноз захворювання, а й відповідь на лікування, сприяють моніторингу ефективності терапії.

В рамках доказової медицини параметри, вибрані в якості оптимальних маркерів прогнозу, мусять мати підтверджений зв'язок з клінічними наслідками захворювання, тобто відповідати вимогам сурогатних (третинних) точок аналізу. Методики по їх визначенню повинні характеризуватися високою точністю, надійністю, відтворюваністю, мати відповідні операційні характеристики (специфічність та чутливість) [2]. Слід

враховувати, що більшість процесів і механізмів їх розвитку в клінічній нефрології багатофакторні, встановити ступінь зв'язку і взагалі наявність відносин між якимись двома ознаками остаточно на сучасному етапі практично не можливо, але не висока специфічність методу (60–70%) не зменшує ваги асоціації [9, 12]. Реальну цінність тесту в цьому випадку для конкретного хворого несе розрахунок ВП (відношення правдоподібності – likelihood ratio) [9, 10]. Залежно від поставленої мети цей показник свідчить про ризик наявності (відсутності) захворювання. В клінічній медицині є сенс використовувати не тільки загальні опції (хвора чи здорова людина), а й приватні випадки – можливість прогресування захворювання чи її відсутність, вірогідність повної ремісії чи несприятливий перебіг хвороби. В такому разі при ВП позитивного результату (ВП+) 2.00 вірогідність (ризик) прогресування захворювання буде вдвічі вище у суб'єкта з наявністю ознаки, ніж без неї. Якщо ВП+ 1.00, то досліджуваний фактор не має прогностичної ваги. ВП негативного результату (ВП-) несе зворотне навантаження – відсутність ознаки збільшує ризик розвитку події. Найбільш корисними для клініциста є тести з ВП ≥5.00, а ВП ≥10.00 дає надію розглядати результат дослідження як безперечний закон.

Окрім уповільнення ШКФ (еталонного маркеру прогресування при будь-якій патології нирок), при ГН з НС визнана важливість дослі-

дження таких параметрів як мікроальбумінурія, протеїнурія, рівень β 2-мікроглобуліну, реноспецифічних ферментів сечі, тощо [7, 8, 11]. Відомо, що при виникненні і прогресуванні патологічного процесу в нирках активність ферментів сечі посилюється за рахунок викиду із зруйнованих лізосом гідролітичних ензимів. Активність N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (НАГ) та β -галактозидази (β -Гал) розцінюють як інформативні та чутливі маркери стану тубулярного апарату, його проксимальних каналців [3, 7]. Дослідники розглядають зазначені ферменти і в якості маркерів прогнозу, однак без опрацювання їх зв'язку з вторинними (прогресування, ремісія) чи первинними (виживання) кінцевими точками аналізу з точки зору доказової медицини (з розрахунком операційних характеристик і ВП зокрема). Мета дослідження – вивчення можливості використання визначення активності реноспецифічних ферментів у дітей, хворих на ГН з НС, в якості маркерів прогнозування несприятливого перебігу захворювання.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Дизайн дослідження – одномоментне (cross-sectional study), об'єкт – 209 дитини віком від 2 до 17-ти років, хворих на ГН з НС. Діагноз встановлено за наявності класичного симптомокомплексу захворювання (протеїнурія >3 г/доба або 1 г/ m^2 для молодшої вікової групи, гіпоальбумінемія <25 г/л, гіперхолестеринемія >6.5 ммоль/л, набряки). Пацієнти отримали комбіновану імунотропну терапію згідно протоколу – індукція ремісії за допомогою глюкокортикостероїдів та тривале (до 12 місяців) призначення імуносупресантів [1, 4]. Стан хворих оцінено на різних етапах: в періоді розгорнутих клінічних проявів до призначення лікування (до лікування), в кінці застосування максимальних доз препаратів (8–10 тижнів), на підтримуючій терапії (6–9 місяців) та після завершення лікування через 1.5–3 роки (катамнез). Залежно від наслідків захворювання (аналіз проведено через 3–5 років після завершення лікування) ретроспективно виділено групи зі сприятли-

вим перебігом (ремісія) та прогресуванням (збереження активності НС без або з уповільненням швидкості клубочкової фільтрації).

Комплекс обстеження, окрім загальноприйнятих методик, включав визначення активності НАГ і β -Гал за методом Покровського О. О. (1971), адаптованого нами для сечі [3]. Отримана в результаті дослідження величина ензимурії (в мкмольх пара-нітрофенолу, що утворився протягом 1 години) перераховувалася на 1 ммоль креатиніну сечі, що дозволило зменшити вплив діурезу на остаточний результат. Для полегшення сприйняття матеріалу надалі в роботі одиниці виміру активності реноспецифічних ферментів (мкмоль/год/ммоль креатиніну) представлено як ОД.

До контрольної групи (група порівняння) було включено 28 практично здорових дітей відповідного віку, без патології нирок із швидкістю клубочкової фільтрації за Шварцем >90 мл/хв./ m^2 .

Клініко-лабораторне обстеження хворих на етапах лікування та спостереження виконано у відділенні нефрології ДКЛ №7 м. Києва (клінічна база відділу дитячої нефрології ДУ «ІН НАМН»), ензимуричні дослідження – в лабораторії біохімії ДУ «ІН НАМН» (завідувач – к. біол. н. Л. В. Король).

Матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики (SigmaPlot 2000 for Windows Version 6.00, 1986–2000 SPSS Inc.). Дані для кількісних перемінних представлено як медіана/25;75 перцентилі.

Для розрахунку операційних характеристик тестів на визначення активності ензимів у їх зв'язку з прогресуванням захворювання створено чотирипільні таблиці (“2x2”) для подальшого використання в он-лайн калькуляторі [10]. Особливістю формування таблиць стало уточнення станів (наявність чи відсутність захворювання) та результату тесту (позитивний чи негативний (табл. 1).

Таблиця 1

Приклад побудови таблиці “2x2” для розрахунку операційних характеристик діагностичного тесту для прогнозування перебігу захворювання

Пацієнти з	Прогресуванням захворювання	Відсутністю прогресування (ремісією)
Високим значенням досліджуваного показника	тест»+» захворювання»+» А	«тест»+» захворювання»-» Б
Низьким значенням досліджуваного показника	тест»-» захворювання»+» В	тест»-» захворювання»-» Г

При створенні таблиць ми прирівнювали “наявність захворювання” – його прогресуванню, “відсутність захворювання” – досягненню ремісії. “Тест позитивний” чи “тест негативний” залежало від розташування значення досліджу-

ваної величини вище або нижче запропонованої межі. В представленій роботі для розрахунку вірогідності прогресування ГН з НС використано інтервали НАГ: >17 , >50 , >100 ОД; β -Гал: >15 , >30 і >60 ОД. В кінцевому варіанті дослідження

в якості найбільш актуальних характеристик досліджуваних тестів визнано ВП+.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Активність НАГ сечі у обстежених хворих з ГН, НС, становила 79.3/27.6;207.8 ОД (від 1.3 до 1494.3 ОД), що значно перевищувало показники, отримані в контрольній групі (10.2/8.8;13.3 ОД, $p < 0.001$). Найвищих значень показник сягав в активній стадії захворювання до початку терапії (152.6/79.5;236.5 ОД). Протягом спостереження під впливом запровадженого лікування документовано реверсію активності ферменту (8-10 тиждень: 62.4/26.2;266.3 ОД; 6-9 місяців: 36.5/23.2;101.3 ОД), без відновлення до значень контролю в катамнезі (21.2/12.5;37.2 ОД).

Зростання активності β -Гал сечі у обстежених хворих, на відміну від НАГ, було менш вагомим з медіаною показника 31.4/13.4;72.2 ОД (від 0.9 до 468.8 ОД). Активність β -Гал в контрольній групі (умовно здорових) виявилася вірогідно нижче (10.4/5.9;13.2 ОД, $p < 0.001$). На етапах спостереження визначено поступове

зменшення підвищених значень β -Гал з більш повним відновленням показника на етапі кінцевого аналізу (до лікування: 64.9/24.4;106.4 ОД; 8-10-й тиждень: 31.1/12.8;75.3 ОД; 6-9-й місяці: 28.4/12.8;60.8 ОД; катамнез: 19.5/9.8;33.6 ОД).

Встановлені зміни активності реноспецифічних ензимів свідчить про стан тубулярного апарату нирок в момент обстеження, тобто визначені показники є біомаркерами стану. Розрахунок операційних характеристик для застосованих діагностичних тестів з визначенням ВП+ та урахуванням інтервалів значень показників, етапу спостереження перевів застосовані тести в іншу площину, обґрунтовуючи їх використання в якості прогностичних біомаркерів.

При аналізі операційних характеристик тестів на етапі розгорнутих клінічних проявів до початку терапії жодного вагального для прогнозу коефіцієнта ВП+ встановлено не було, що свідчило про відсутність прогностичного значення гіперензимурії як маркера прогресування ГН на цьому етапі (табл. 2 і 3).

Таблиця 2

Визначення можливості прогресування ГН з НС у дітей при зростанні активності НАГ сечі на етапах обстеження

Показник	Активність НАГ сечі		
	>17 ОД	>50 ОД	>100 ОД
до лікування			
ВП+	1.03 (0.93-1.15)	1.30 (1.10-1.55)	1.44 (1.09-1.91)
8-10 тижнів			
ВП+	1.18 (1.04-1.34)	2.43 (1.75-3.36)	2.94 (1.87-4.60)
6-9 місяців			
ВП+	1.18 (1.02-1.37)	1.93 (1.17-3.20)	3.52 (1.85-6.67)
катамнез			
ВП+	1.79 (1.32-2.41)	7.44 (3.36-16.49)	22.31 (5.59-89.00)

Примітки: дані представлено як ризик (95% довірчий інтервал); сірим кольором позначено зони високого ризику прогресування захворювання; ГН гломерулонефрит; НС нефротичний синдром; НАГ N-ацетил- β -D-глюкозамінідаза; ОД одиниць (мкмоль/год/ммоль креатиніну); ВП+ відношення правдоподібності позитивного результату.

Таблиця 3

Визначення можливості прогресування ГН з НС у дітей при зростанні активності β -Гал сечі на етапах обстеження

Показник	Активність β -Гал сечі		
	>15 ОД	>30 ОД	>60 ОД
до лікування			
ВП+	1.10 (0.93-1.29)	1.29 (1.00-1.67)	1.40 (0.96-2.03)
8-10 тижнів			
ВП+	1.39 (1.07-1.79)	2.29 (1.59-3.29)	3.53 (1.90-6.57)
6-9 місяців			
ВП+	1.43 (1.13-1.79)	1.49 (0.94-2.35)	2.81 (1.38-5.73)
катамнез			
ВП+	1.72 (1.18-2.50)	3.48 (1.80-6.72)	6.38 (1.55-26.27)

Примітки: дані представлено як ризик (95% довірчий інтервал); сірим кольором позначено зони високого ризику прогресування захворювання; ГН гломерулонефрит; НС нефротичний синдром; β -Гал β -галактозидаза; ОД одиниць (мкмоль/год/ммоль креатиніну); ВП+ відношення правдоподібності позитивного результату.

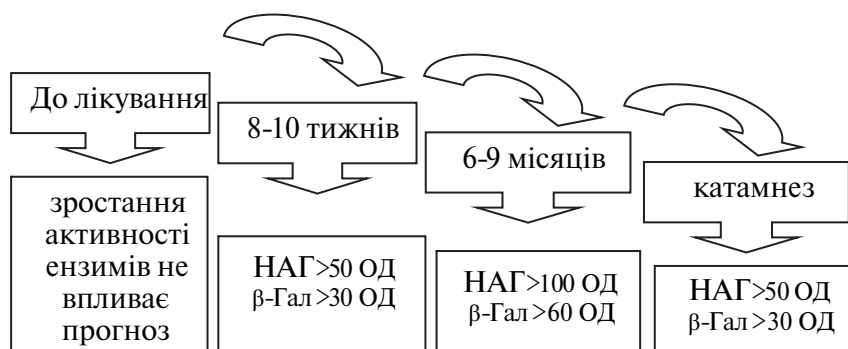
Ризик несприятливого перебігу захворювання на 8-10 тижні терапії зростає вдвічі при активності НАГ >50 ОД і β-Гал >30 ОД (ВП+ 2.43 та 2.29, відповідно). Досягнення більш високих значень НАГ (>100 ОД) прогноз суттєво не змінювали (ВП+ 2.94), але виявлення надвисоких величин β-Гал (>60 ОД) супроводжувалися зростанням вірогідності прогресування (ВП+ 3.53).

На підтримуючій терапії (6-9 місяць) ризик прогресування зафіксовано при підвищенні межі показників та зменшенні інтервалів активності ферментів (НАГ >100 ОД, β-Гал >60 ОД, ВП+ 3.52 та 2.81, відповідно). Рівень ензимурії нижче зазначених меж, хоча і міг перевищувати втричі норму (показники контрольної групи), не був

свідчення подальшого несприятливого перебігу захворювання, залишаючи хворим шанс на відновлення каналцевого апарату.

В катмнезі прогресування ГН з НС можна було прогнозувати вже при незначному підвищенні НАГ >17 ОД (ВП+ 1.79), при рівні показника >50 ОД вірогідність зростала в 7 і більше разів (ВП+ 7.44), а >100 ОД – в 22 рази (ВП+ 22.31). Високі значення ВП+ були характерні і при дослідженні β-Гал сечі: в інтервалі >15 ОД (ВП+ 1.72), значно зростаючи при звуженні діапазону (>30 ОД: ВП+ 3.48; >60 ОД: ВП+ 6.38).

Отримані результати дозволили створити ензимуричний фрагмент, який доповнив розроблену нами раніше систему мультимаркерного каскадного прогнозування (рис. 1) [4-6].



Примітки: НАГ N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза; β-Гал β-галактозидаза; ГН гломерулонефрит; НС нефротичний синдром; ОД одиниць (мкмоль/год/ммоль креатиніну).

Рис. 1 Внесок ензимуричних маркерів сечі НАГ і β-Гал в систему каскадного паралельного мультимаркерного прогнозування несприятливого перебігу ГН з НС у дітей на різних етапах спостереження.

В основу системи закладено новий методологічний підхід до опрацювання традиційних діагностичних методик, який відповідає принципам доказової медицини - визначення межових значення показників та розрахунок операційних характеристик для кожного інтервалу (діапазону) значень. Це дає змогу виділити оптимальні строки проведення досліджень, за яких отримані межові значення набувають прогностичної цінності щодо прогресуючого перебігу ГН. В цьому випадку інтервальні значення результатів тесту набувають ваги сурогатних або третинних кінцевих точок наслідку (біомаркерів), співвіднесених з прогресуванням - наслідком захворювання у вигляді несурогатної вторинної кінцевої точки. Формування прогностичної системи з такого комплексу кінцевих точок (сурогатних та несурогатних) наближає результати дослідження до цілісної та якісної оцінки ефективності терапевтичного втручання. Зазначена система передбачає проведення паралельних досліджень з визначенням декількох показників (від найбільш чутливих до найбільш специфічних), що підвищує їх прогностичну цінність без зниження точності чи зростання вартості. Мультимаркерність системи дає змогу вибрати доступний

для клініки тест, у випадку необхідності – відмовитися від серійних (повторних) досліджень у конкретного хворого. Використання при створенні такої системи принципу каскаду (принципу доцільності проведення тесту на конкретному етапі спостереження послідовно від початку терапії до катмнезу) полегшує її застосування в клінічній нефрології. Актуальним є відкритість системи для поповнення іншими тестами, не використаними в даному дослідженні, як загально відомими, так і новітніми, значимість яких для прогнозу перебігу опрацьовано з залученням актуальних і простих операційних характеристик (ВП+, ВП-).

ЗАКЛЮЧЕННЯ. Для виваженої оцінки терапевтичного втручання доцільно формувати систему несурогатних і сурогатних наслідків захворювання, які визначають якісне виживання пацієнта на індивідуальному рівні. Дослідження активності ферментів сечі з лізосомною локалізацією та найбільш органоспецифічними властивостями щодо нирок показано використовувати в якості маркерів прогресування ГН з НС у дітей, враховуючи оптимальні терміни проведення тестів та межові інтервали показників, узагальнених в запропонованій системі прогно-

зування. Визначення цих маркерів при застосуванні сучасних методів аналізу даних збільшує цінність обсерваційних досліджень і в змозі дати відповіді на питання, які не можна вирішити через клінічні випробування або експеримент.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Багдасарова И. В. Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей / И. В. Багдасарова, С. П. Фомина // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 4. – С. 31-36.
2. Березин А. Е. Клиническое и прогностическое значение биологических маркеров в стратификации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор литературы) / А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 6 (80). С. 79–85.
3. Лісозомна ензимурія як критерій дисфункції проксимальних каналців нирок у дітей при прогресуванні гломерулонефриту / Л. Я. Мигаль, І. В. Багдасарова, І. Є. Сербіна, Т. В. Кіндій // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – № 3. – С. 39-41.
4. Фомина С. П. Імунотропна терапія дітей, хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом: автор. ... доктора мед. наук : 14.01.37 / С. П. Фомина. – К., 2013. – 36 с.
5. Фомина С. П. Маркери прогресування нефротичного синдрому у дітей / С. П. Фомина // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 6. – С. 22-25.
6. Фомина С. П. Радионуклідные маркеры прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом у детей / С. П. Фомина // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2012. – № 3. – С. 12-16.
7. Bazzi C. Urinary N-acetyl-b-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis / C. Bazzi, C. Petrini, V. Rizza, [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 1890–1896.
8. Beta-2-microglobulin is superior to N-acetyl-beta-glucosaminidase in predicting prognosis in idiopathic membranous nephropathy / Hofstra J. M., Deegens J. K. J., Willems H. L., Wetzels J. F. M. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23. – P. 2546–2551.
9. Biomarkers definitions working group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // Clin. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 69 (3). – P. 89–95.
10. KT Clearinghouse [Електронний ресурс] / Canadian institute of health research, Centre for evidence-based medicine. Toronto, 2000-2011. – Режим доступу : <http://ktclearinghouse.ca/cebml/practise/ca/>
11. Lemley K. V. An introduction to biomarkers: applications to chronic kidney disease / K. V. Lemley // Pediatr. Nephrol. – 2007. – Vol. 22. – P. 1849–1859.
12. Tesch G. H. Review: serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective / G. H. Tesch // Nephrology. – 2010. – Vol. 15. – P. 609–616.

Надійшла до редакції 29.07.2013

Прийнята до друку 07.08.2013

© Топчій І.І., Семенових П.С., Гальчінська В.Ю., Якименко Ю.С., 2013

УДК:616.6:616.379-008.64-085

І.І. ТОПЧІЙ, П.С. СЕМЕНОВИХ, В.Ю. ГАЛЬЧІНСЬКА, Ю.С. ЯКИМЕНКО ОСОБЛИВОСТІ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ СУЛОДЕКСИДУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

I.I. TOPCHIIY, P.S. SEMENOVYKH, V.YU. GALCHINSKAYA, YU.S. YAKIMENKO PECULIARITIES OF NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF SULODEXIDE IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України», м. Харків
SI «National Institute of Therapy named after L. Malaya of NAMS of Ukraine», Kharkov

Ключові слова: діабетична нефропатія, моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 типу, інгібітор активатора плазміногена 1 типу, запалення, фіброз, сулодексид, мікроальбумінурія.

Key words: diabetic nephropathy, monocyte chemoattractant protein type 1, plasminogen activator inhibitor type 1, inflammation, fibrosis, sulodexide, microalbuminuria.

Резюме. Введение. Моноцитарный хемоатрактантный протеин 1 типа (MCP-1) и ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) играют ключевую роль в реакциях воспаления, фиброза и прогрессирования ренальной дисфункции. Преимущества сулодексида в лечении сосудистой патологии доказаны в клинических испытаниях, однако, его эффективность при диабетической нефропатии (ДН) исследована недостаточно.

Цель работы – изучение влияния сулодексида на динамику клинико-лабораторных показателей и уровни MCP-1 и PAI-1 в плазме крови больных ДН.

Топчій Іван Іванович
itopchiy@yandex.ua

Матеріали і методи. Обстежено 76 больних сахарним діабетом 2-го типу с різними стадіями ДН. Из них 44 пацієнта получали базову терапію антидіабетическими средствами и інгібіторами АПФ, а 32 больным дополнительно назначали сулодексид в суточной дозе 600 ЛЕ. Концентрации МСР-1 и РАІ-1 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результати. У больних ДН по сравнению с контролем выявлено существенное повышение уровней МСР-1 и РАІ-1 в плазме крови уже на начальных стадиях заболевания, что может способствовать развитию воспалительных и фибротических процессов в почках. Прогрессирование заболевания сопровождалось более существенным ростом МСР-1 и РАІ-1 у больних ДН с выраженными клиническими проявлениями поражения почек. Применение сулодексида при ДН способствовало снижению маркеров воспаления и фиброза в плазме крови и оказывало существенное положительное влияние на экскрецию белка с мочой.

Выводы. В комплексном лечении больних ДН целесообразно использовать препараты гликозаминогликанов, в частности, сулодексид.

Summary. *Introduction.* Monocyte chemoattractant protein type 1 (MCP-1) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) play a key role in inflammation, fibrosis and progression of renal dysfunction. Sulodexide advantages in vascular pathology treatment were proved by clinical trials, however, its efficiency in diabetic nephropathy (DN) was investigated insufficiently.

The aim of the present work – to study the influence of sulodexide on clinical and laboratory parameters, MCP-1 and PAI-1 levels in blood plasma of patients with DN.

Materials and methods. 76 type 2 diabetic patients with different stages of DN were observed. 44 patients received basic therapy with anti-diabetic drugs and ACE-inhibitors, 32 patients in addition to basic therapy were treated with sulodexide in a daily dose 600 LU. Concentrations of MCP-1 and PAI-1 in blood plasma were determined using immunoassay kits.

Results. In patients with DN when compared with healthy controls MCP-1 and PAI-1 levels in blood plasma significantly increased already at initial stages of the disease. Such changes may promote a development of inflammatory and fibrotic processes in kidneys. Progression of the disease was accompanied by more essential growth of MCP-1 and PAI-1 in DN patients with expressed clinical manifestations of kidney injury. Sulodexide treatment in patients with DN resulted in essential decrease of inflammatory and fibrotic markers and had positive effect on urinary protein excretion.

Conclusions. Glicosaminoglycans, in particular, sulodexide, is effective in complex treatment of patients with DN.

ВСТУП. Розвиток діабетичного ушкодження нирок асоціюється зі складними процесами міжклітинних взаємодій, в активації яких суттєву роль відіграють адгезивні, ангіогенні, тромбогенні фактори, а також медіатори запалення, до яких відносять, зокрема моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 типу - МСР-1 [9, 10]. Крім того, ремодельованню туболоінтерстицію при нирковій патології сприяє інгібітор активатора плазміногена 1 типу (РАІ-1) – один з найважливіших молекулярних медіаторів фіброзу [5, 7]. Дослідження МСР-1 і РАІ-1 при захворюваннях нирок визначають їх провідну роль у реакціях запалення, фіброзу й прогресування ренальної дисфункції [3, 5, 10], але кількість робіт, що стосуються цукрового діабету, дуже обмежена. У той же час їх актуальність визначається можливістю прогнозування ниркової функції в цілому й обґрунтування нефропротекторної стратегії, основу якої складе цілеспрямований вплив на медіатори запалення й фіброзу. У цьому зв'язку на особливу увагу заслуговують роботи з вивчення фармакологічних ефектів препарату сулодексид. У дослідженнях останніх років показані антитромботичні, антиліпідні, антисклеротичні ефекти даного препарату. Значний інтерес викликає його антипротеїназна й антипроліферативна активність [4]. Переваги сулодексида в лікуванні судинної патології доведені

в клінічних випробуваннях, однак, особливості дії даного препарату при діабетичній нефропатії (ДН) досліджено недостатньо.

У зв'язку з вищесказаним метою нашої роботи було вивчення впливу препарату сулодексид на динаміку клініко-лабораторних показників та рівні МСР-1 і РАІ-1 в плазмі крові у хворих на ДН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Під спостереженням знаходилося 76 хворих на цукровий діабет 2-го типу з різними стадіями ДН. Хворі перебували на обстеженні та лікуванні у відділі нефрології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Серед обстежених було 36 чоловіків і 40 жінок, середній вік пацієнтів – (54,3±9,2) роки.

Діагноз і стадію ДН було встановлено на підставі загальноклінічних методів обстеження (клінічні аналізи крові і сечі, визначення мікральбумінурії, протеїнурії, визначення рівня креатиніну і сечовини в крові і сечі, ультразвукове дослідження паренхіми нирок, вимірювання артеріального тиску).

З дослідження виключали осіб з декомпенсацією цукрового діабету, наявністю первинної патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції сечовивідних шляхів, уроджені аномалії сечовивідних шляхів і нирок), важкими захворюваннями печінки, злоякісними захворюваннями, захворюваннями системи крові.

Хворі були розподілені на групи залежно від схем лікування. Перша група - 44 пацієнти, що одержували базову терапію антидіабетичними засобами й інгібіторами АПФ. Другу групу склали 32 хворих, яким додатково до базового лікування призначали сулодексид (весел дуге ф) у добовій дозі 600 ЛО внутрішньом'язово з подальшим пероральним прийомом препарату 600 ЛО на добу. Строк лікування - 3 місяці. Контрольна група складалася з 10 практично здорових донорів. Групи були порівняні за віком, статтю та ступенем компенсації вуглеводного обміну.

Дослідження мікроальбумінурії (МАУ) проводили з використанням тест-смужок „Мікроальбуфан” (Pliva-Lachema Diagnostika, Чехія). Визначення протеїнурії проводили методом Робертса-Стольнікова.

Функцію нирок оцінювали з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку обчислювали за формулою MDRD.

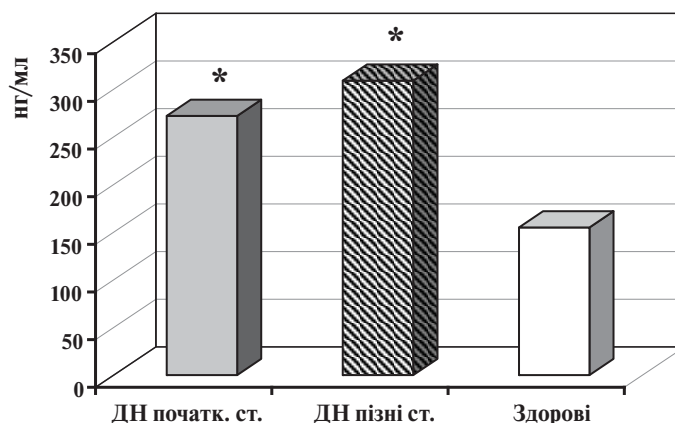
Концентрацію МСР-1 визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва «INVITROGEN» (США). В якості індикаторного ферменту застосовували пероксидазу хрому. Діапазон концентрацій, що вимірюються, становив від 0 до 1000 нг/мл.

Концентрацію РАІ-І в плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням імуноферментної тест-системи Biopool TintElise (Trinity Biotech, США) з межею чутливості 0,5 нг/мл.

Всі вищевказані показники оцінювали при надходженні хворого до стаціонару та через 3 місяці від початку лікування.

Статистичну обробку проводили за допомогою комп'ютерних програм “SPSS 13”, “Microsoft Excel 2000”. Для визначення розбіжностей між групами застосовували методи непараметричної статистики: для зв'язаних вибірок (динаміка лікування) використовували критерій Вілкоксона; для незв'язаних вибірок - критерій Манна-Уїтні. Вірогідними вважали розходження при $p < 0,05$. Дані представлені як середнє значення, що вимірювали у двох паралельних пробах (М), і стандартна помилка (m).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Як показали результати дослідження, при ДН істотно зростає рівень МСР-1 у плазмі крові (на 76 %) у порівнянні з контролем уже на початкових стадіях захворювання, коли клінічні ознаки хвороби ще не виражені (рис. 1).



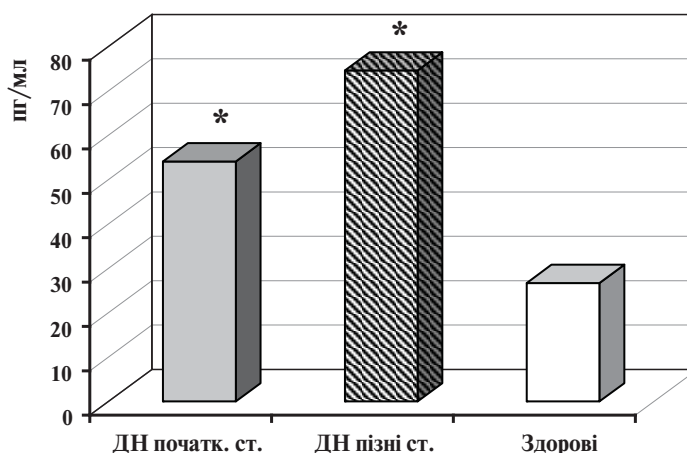
Примітка. * - вірогідно у порівнянні з контролем (здорові донори), $p < 0,05$.

Рис. 1. Рівні МСР-1 в плазмі крові хворих на ДН та здорових донорів.

Так рівень даного медіатора у хворих із початковими стадіями ДН і в здорових донорів склав $(272,18 \pm 20,32)$ нг/мл і $(155,12 \pm 16,42)$ нг/мл, відповідно.

Прогресування захворювання супроводжувалось більш істотним підвищенням досліджуваного агента в крові хворих з вираженими клінічними проявами ураження нирок: протеїнурією і нирковою недостатністю. У даній групі концентрація МСР-1 збільшувалася на 99 % у порівнянні з контролем і склала $(309,94 \pm 26,48)$ нг/мл (рис. 1). Таке істотне зростання МСР-1 у хворих з пізніми стадіями ДН імовірно є наслідком тривалого запального процесу в нирках і активації моноцитарної ланки імунітету.

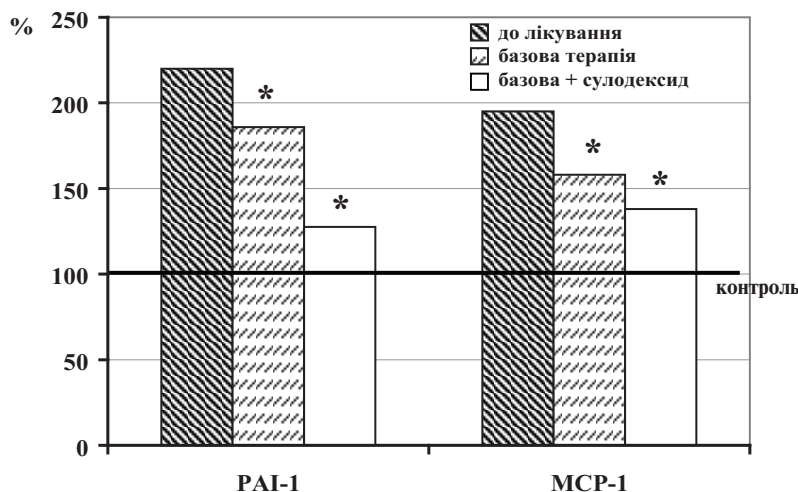
Аналіз результатів визначення концентрації РАІ-1 у плазмі крові показав, що підвищення рівня останнього (на 102 %) відзначається вже на початкових етапах ДН і становить $(53,2 \pm 4,3)$ пг/мл (рис. 2). По мірі прогресування захворювання спостерігається більш суттєва елевация показника (на 180%). Рівень РАІ-1 у хворих з пізніми стадіями ДН в середньому становив $(72,4 \pm 6,1)$ пг/мл (рис. 2). Контроль - $(26,7 \pm 1,2)$ пг/мл. Таке підвищення концентрації РАІ-1 у крові хворих може відігравати потенційну роль у розвитку гломерулосклерозу й інтерстиціального фіброзу нирок.



Примітка. * - вірогідно у порівнянні з контролем (здорові донори), $p < 0,05$.

Рис. 2. Концентрація PAI-1 в плазмі крові хворих на ДН та здорових донорів.

Застосування базової терапії привело до невеликого, але достовірного зниження рівня МСР-1 у плазмі крові хворих на 12,3% у порівнянні з вихідними значеннями вже через 1 місяць від початку лікування (рис. 3).



Примітка. * - вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$.

Рис. 3. Вплив терапії на рівні МСР-1 та PAI-1 в плазмі крові хворих на ДН.

Додаткове призначення сулодексиду сприяло більш вираженому зменшенню концентрації МСР-1 на 31,2% (рис. 3). Так, рівні досліджуваного агента в динаміці базової й комбінованої терапії становили $(270,51 \pm 19,12)$ нг/мл і $(258,72 \pm 18,34)$ нг/мл, відповідно. Концентрація PAI-1 також вірогідно знижувалася у хворих, які отримували базову терапію, до $(49,6 \pm 4,3)$ пг/мл (на 29,3%). Призначення комплексного лікування із застосуванням сулодексиду приводило до більш суттєвого зниження показника до $(34,1 \pm 2,2)$ пг/мл (на 82,4%).

Отримані нами дані підтверджуються рядом інших досліджень. В роботах по вивченню ефектів сулодексиду на експериментальних твари-

нах та в клітинних культурах показано потужну протизапальну дію даного препарату. Зокрема, Ciszewicz M. та співавтори на моделі діабетичного мікрооточення довели, що сулодексид сприяє суттєвому зменшенню продукції прозапальних цитокінів культурою ендотеліальних клітин [8]. Крім того, нещодавно показано позитивний вплив сулодексиду на рівні прозапальних цитокінів і таких профібротичних факторів, як фібриноген, трансформуючий фактор росту, тканинний активатор плазміногену та його інгібітор у хворих на цукровий діабет з ураженням нирок [1, 2].

Зважаючи на те, що останнім часом МСР-1 і PAI-1 розцінюють як маркери запалення та фі-

брозу нирок при хронічній ренальній патології [3, 10], можна припустити, що одним з механізмів нефропротекторної дії сулодексиду є зменшення рівня даних агентів в плазмі крові хворих.

При аналізі клінічного стану обстежених ми оцінювали рівень МАУ у пацієнтів з почат-

ковими стадіями хвороби, ступінь протеїнурії в осіб з вираженими проявами ДН, а також ШКФ (за формулою MDRD). Слід зазначити, що вихідні значення вищевказаних показників були порівняні в обох групах хворих (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на ДН в процесі лікування

Показник	базова терапія		базова терапія+сулодексид	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
МАУ, мг/л	114,3±9,1	92,4±8,6*	119,6±10,7	79,2±8,8*
Протеїнурія, г/добу	1,26±0,1	0,98±0,05*	1,29±0,2	0,88±0,1*
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	102,4±6,2	104,7±7,8	100,3±6,8	96,7±6,5

Примітки: * $p > 0,05$ в порівнянні з показниками до лікування, # $p > 0,05$ в порівнянні з базовою терапією.

Важливим параметром ренопротекторної дії медичних препаратів є вплив на МАУ та протеїнурію. Нами були виявлені вірогідні зміни рівня добової екскреції білка у хворих обох груп в динаміці лікування (табл.1). Так, у пацієнтів, що отримували базову терапію, спостерігали регрес МАУ – на 19,1% порівняно з вихідними значеннями ($p > 0,05$), протеїнурія знизилась на 22,2% ($p > 0,05$). Більш суттєва динаміка обох показників спостерігалась у хворих, що додатково лікувались сулодексидом. Зокрема, в цій групі пацієнтів МАУ знизилась на 36,3% ($p > 0,02$), а протеїнурія – на 31,8% ($p > 0,05$). Досягнуте за допомогою сулодексиду зниження альбумінурії було асоційовано зі стабільними величинами ШКФ (табл.1).

Вплив застосування глікозаміногліканів, і сулодексиду зокрема, на альбумінурію вперше було вивчено в експериментальних дослідженнях Gambago і співавт. на моделі щурів з індукованим діабетом [6]. Отримані позитивні результати дозволили почати вивчення впливу препарату у хворих на ЦД із МАУ. На цей час у світі проведено декілька клінічних випробувань з використанням глікозаміногліканів для лікування ДН, в які включені пацієнти з ЦД 1-го та 2-го типів. Гістологічних досліджень не проводилося в жодному з випробувань. Результати цих робіт показали ефективність глікозаміногліканів в лікуванні хворих з ДН на стадії МАУ й протеїнурії [2].

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що застосування сулодексиду в комплексному лікуванні хворих на ДН в значній мірі сприяє зниженню маркерів запалення та фіброзу в плазмі крові, позитивно впливає на втрату білка з сечею та має низький ризик ускладнень. В цілому, отримані дані дають підставу вважати препарат перспективним у лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу з нефропатією.

ВИСНОВКИ:

1. У хворих на ДН у порівнянні з контролем виявлено суттєве підвищення рівнів МСР-1 і РАІ-1 в плазмі крові вже на початкових стадіях хвороби, що може сприяти розвитку запальних та фібротичних процесів в нирках.
2. Прогресування захворювання супроводжується більш виразним зростанням МСР-1 і РАІ-1 в крові хворих на ДН з вираженими клінічними проявами ураження нирок (протеїнурія та ниркова недостатність).
3. Застосування сулодексиду при ДН в значній мірі сприяє зниженню маркерів запалення та фіброзу в плазмі крові та має суттєвий позитивний вплив на втрату білка з сечею.
4. В комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет з ураженням нирок доцільно використовувати препарати глікозаміногліканів, зокрема, сулодексид.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Вплив сулодексиду на рівень цитокінів в сироватці крові у хворих на діабетичну нефропатію та хронічну хворобу нирок II-III стадії / Лобода О. М., Дудар І. О., Дряньська В. Є. та ін. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2009. – №2 (22). – С. 23-26.
2. Влияние гликозаминогликанов на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа / Семенова И.В., Чугунова Л.А., Ильин А.В. [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. – №2. – С. 34-39.
3. Eddy A. A. Progression in chronic kidney disease / Eddy A. A. // Adv Chronic Kidney Dis. – 2010. – Vol. 12. – P. 353–365.
4. Gaddi A. V. Nephroprotective action of glycosaminoglycans: why the pharmacological properties of sulodexide might be reconsidered / Gaddi A. V, Cicero A. F., Gambaro G. // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2010. – Vol. 3. – P. 99–105.

5. *Huang Y.* PAI-1 as a target in kidney disease. / Huang Y., Noble N.A. // *Curr Drug Targets.* 2007 – Vol. 8, № 9. – P.1007-1015.
6. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: The Di.N.A.S. randomized trial / Gambaro G., Kinalska I., Oksa A. [et al] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol.13. – P. 1615–1625.
7. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency retards diabetic nephropathy. / Nicholas S.B., Aguiniga E., Ren Y. [et al] // *Kidney Int.* – 2005. - Vol. 67, № 4. – P. 1297-1307.
8. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity / Ciszewicz M., Polubinska A., Antoniewicz A. [et al] // *Transl Res.* – 2009. – Vol. 153, N. 3. – P. 118–123.
9. Targeting the MCP-1/CCR2 System in diabetic kidney disease / Giunti S., Barutta F., Perin P.C., Gruden G. // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2010. - Vol.8(6). – P. 849-860.
10. *Tesch G. H.* MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy / Tesch G. H. // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2008. - Vol.294. – P. 697–701.

Надійшла до редакції 03.10.2013

Прийнята до друку 18.11.2013

© Крутиков Е. С., Чистякова С. И., Горбатюк В. В., 2013

УДК: 616.12-008.331-08:615.03

КРУТИКОВ Е. С., ЧИСТЯКОВА С. И., ГОРБАТЮК В. В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАДЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ КОМБИНАЦИЯМИ АЛИСКИРЕН С АМЛОДИПИНОМ И РАМИПРИЛ С АМЛОДИПИНОМ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

E. KRUTIKOV, S. CHISTYAKOVA, V. GORBATUK

COMPARATIVE EFFICACY OF BLOCKADE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM WITH COMBINATIONS OF ALISKIREN AND AMLODIPINE, RAMIPRIL AND AMLODIPINE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

ГУ «Крымский государственный университет имени С.И.Георгиевского»,

КРУ «КТМО Университетская клиника», г. Симферополь.

State Institution «Crimean State medical University name after S.I. Georgievskiy»,

Crimean Republic Institution «Territorial medical association «University Hospital» Simferopol

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, лечение.

Key words: hypertension, rennin-angiotensin-aldosteron system, treatment.

Резюме. Гипертоническая болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Важным компонентом рациональной антигипертензивной терапии являются лекарственные препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Цель исследования состояла в оценке эффективности блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы комбинациями алискирен с амлодипином и рамиприл с амлодипином у больных с гипертонической болезнью, имеющих избыточную массу тела.

Материалы и методы исследования. Обследовано 50 больных с ГБ II стадии, II степени, высокого и очень высокого риска с избыточной массой тела. Пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от получаемой терапии. Первую группу (25 человек) составили пациенты, получающие комбинированное лечение, включающие комбинацию рамиприл и амлодипин, вторую группу (25 человек) составили пациенты, получающие комбинацию алискирена с амлодипином. Группу контроля составили 25 практически здоровых человек. К 12-ой неделе исследования по данным СМАД среднеедневное САД в I группе составило 146 (145; 150) мм.рт.ст. и 131 (130; 137) мм.рт.ст во II группе соответственно, среднеедневное ДАД равнялось 94 (91; 96) мм.рт.ст в I группе и 81 (80; 82) мм.рт.ст во II группе. К 12-ой неделе лечения уровень ренина плазмы в I группе равнялся 73 (50; 78) и 15 (14; 27) во II группе соответственно, уровень ангиотензина-I в I группе пациентов составил 6 (4; 7) и 1,4 (1,1; 1,9) во II группе, уровень альдостерона в I группе равнялся 134 (132; 145) и 130 (123; 132) во II группе соответственно.

Крутиков Євген Сергійович
nephrostar@yandex.ru

Выводы. Комбинация алискирена с амлодипином имеет преимущества над комбинацией рамиприла с амлодипином в достижении целевых цифр АД. Так к 12 неделе лечения целевого АД достигли 80% пациентов, получавших комбинацию алискирена с амлодипином и только 56,6% пациентов, получавших комбинацию рамиприла с амлодипином ($p=0,043$). Прием обеих комбинаций одинаково уменьшает уровень альдостерона плазмы, в то же время прием комбинации алискирена с амлодипином сопровождается снижением уровня ренина плазмы на 69% и уровня ангиотензина-I на 67%, а прием комбинации рамиприла с амлодипином приводит к повышению этих показателей на 68% и 65% соответственно. Таким образом, у пациентов с гиперрениновой и норморениновой формой гипертонической болезни более эффективна комбинация алискирена с амлодипином, в то же время при гипорениновой форме рекомендована комбинация рамиприла с амлодипином.

Summary. Hypertension is one of the most common disease of the cardiovascular system. Important components of a rational antihypertensive therapy are drugs that block the RAAS. The aim of the study was to conduct a comparative evaluation of the effectiveness of blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system with drug combinations – aliskiren and amlodipine and combination of ramipril and amlodipine in patients with hypertension and increased body weight.

50 patients with hypertension of stage II, II degree, high and very high risk were involved in the study. Patients were randomized into two groups depending on the received treatment. The first group (25 patients) consisted of patients treated with combined therapy including ramipril and amlodipine, the second group (25 patients) consisted of patients receiving a combination of aliskiren and amlodipine. The control group (25 people) included apparently healthy people. By the 12th week of the study the daily average systolic blood pressure in the first group was 146 (145; 150) mm Hg and 131 (130; 137) mm Hg in the second group, respectively, the daily average diastolic blood pressure was equal to 94 (91; 96) mm Hg in the first group and 81 (80; 82) mm Hg in the second group. By the 12th week of treatment plasma renin levels in the first group was equal to 73 (50; 78) and 15 (14; 27) in the second group, respectively, the level of angiotensin-I in the first group was 6 (4; 7) and 1,4 (1,1; 1,9) in the second group, aldosterone levels in the first group was equal to 134 (132; 145) and 130 (123; 132) in the second group, respectively.

It is found that combination of aliskiren and amlodipine have the advantage over the combination of ramipril and amlodipine in achieving of purposeful level of systolic and diastolic blood pressure in patients with hypertension and overweight. The purposeful level of blood pressure reached to 56,6% of patients in group I and 80% of patients in group II to 12th week of the study. Receiving both combinations equally reduces plasma aldosterone levels at the same time receiving a combination of aliskiren and amlodipine accompanied by a decrease in plasma rennin level of 69% and angiotensin-I of 67%, while the combination of ramipril and amlodipine increases of these hormones on 68% and 65% respectively. Thus, using combination of ramipril and amlodipine more effective in patients with low rennin hypertension, patients with normal and high rennin hypertension necessary combination of aliskiren and amlodipine.

ВСТУПЛЕНИЕ. Гипертоническая болезнь (ГБ) остается одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире, что обуславливает актуальность экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению этой нозологии. Высокое артериальное давление (АД) всегда ассоциируется с увеличением риска развития мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности. Особенно велик риск этих осложнений у больных с избыточной массой тела [5, 10].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ГБ, оптимизация ее лечения остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Важным компонентом рациональной антигипертензивной терапии являются лекарственные препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Так как РААС играет центральную роль в возникновении ГБ и выступает в качестве неперемного участника сердечно-сосудистого континуума. Изменение активности РААС влияет не только непосредственно на АД, но также

и на другие неблагоприятные патофизиологические процессы – эндотелиальную дисфункцию, ремоделирование сосудов и миокарда, поражение органов/тканей-мишеней [2].

Препаратами способными уменьшать активность РААС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, агонисты имидазолиновых рецепторов, а также новый класс антигипертензивных препаратов – прямые ингибиторы ренина (ПИР).

Большинству пациентов с ГБ необходима комбинированная терапия антигипертензивными препаратами.

Одной из наиболее рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов на сегодняшний день признана комбинация иАПФ и антагонистов кальциевых каналов (АКК). Как иАПФ, так и АКК снижают АД за счет вазодилатации, при этом пути, с помощью которых осуществляется гипотензивное действие иАПФ и АКК различаются. Это определяет потенцирование действия препаратов данных классов при их совместном применении у больных АГ. Помимо

высокой эффективности применение иАПФ и АКК обладает еще одним важным преимуществом – выраженным органопротекторным действием [1, 8, 11]. Однако при назначении данной комбинации отмечается компенсаторное повышение уровня ренина плазмы крови, что является нежелательным эффектом, так как увеличение концентрации ренина является независимым предиктором возрастания риска тяжелых клинических исходов. Данный эффект обусловлен тем, что при использовании иАПФ уменьшается концентрация ангиотензина II, который является естественным ингибитором продукции ренина юкта-гломерулярным аппаратом почек. Кроме того при длительном использовании иАПФ наблюдается эффект “ускользания” альдостерона, что сопровождается уменьшением антигипертензивного эффекта. Так же на фоне терапии иАПФ у 5-15% пациентов отмечается сухой “непродуктивный” кашель, связанный с повышением уровня брадикинина, что может ограничивать применение данной группы препаратов [3, 6, 7].

Поэтому в настоящее время продолжается поиск новых комбинаций антигипертензивных препаратов, позволяющих эффективно снижать АД, обладающих органопротекторными свойствами и минимальным количеством побочных эффектов. К таким комбинациям возможно будет отнесена комбинация ПИР и АКК. Однако клиническая эффективность данной комбинации малоизученна и требует дальнейших исследований [9].

Цель исследования: оценить эффективность блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы комбинациями алискирен с амлодипином и рамиприл с амлодипином у больных с гипертонической болезнью, имеющих избыточную массу тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Нами было обследовано 50 больных с гипертонической болезнью II стадии, II степени, высокого и очень высокого риска с избыточной массой тела. Средний возраст пациентов составил $40,1 \pm 3,5$. Длительность ГБ составляла не более 5 лет. Все обследованные не принимали постоянной антигипертензивной терапии в течение предшествовавших 6 месяцев или более. Средний индекс массы тела (ИМТ) равнялся $29,1 \pm 1,2$.

В зависимости от получаемого лечения все обследованные пациенты были разделены на две сопоставимые между собой группы. Контрольную группу составили 25 практически здоровых человек. Средний ИМТ в контрольной группе равнялся $22,4 \pm 0,9$.

I группу составили пациенты, получающие комбинированное антигипертензивное лечение, включающее Рамиприл 10мг/сут. и Амлодипин 5 мг/сут. Пациенты II группы получали лечение,

включающие Алискирен 300мг/сут. и Амлодипин 5 мг/сут.

Критериями исключения являлись: клапанные пороки сердца, сложные нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA (1984), сахарный диабет, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда или острого нарушения кровообращения. Во всех случаях исключалась симптоматическая артериальная гипертензия.

Программа обследования включала стандартные и дополнительные методы диагностики больных с артериальной гипертензией, предусмотренные приказом МОЗ Украины №436 от 03.07.2006 года.

На протяжении исследования пациенты вели дневник самоконтроля АД. Для оценки эффективности антигипертензивной терапии проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппарата CardioTens фирмы Meditech (Венгрия): в дневное время – каждые 15 минут, ночью (с 22 до 7 ч.) – каждые 30 мин. Рассчитывали показатели среднесуточного, среднедневного, средненочного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также степень ночного снижения САД и ДАД.

Критерием эффективности лечения считалось достижение целевых показателей АД: «офисного» АД ($<140/90$ мм.рт.ст.); среднесуточного АД ($<125/80$ мм.рт.ст.), среднедневного АД ($<135/85$ мм.рт.ст.), средненочного АД ($<120/70$ мм.рт.ст.) - по данным СМАД.

Контроль эффективности терапии проводился на 2 неделе исследования, на 4 неделе и через 12 недель исследования. СМАД проводилось до включения в исследование и через 12 недель на фоне антигипертензивной терапии.

Дополнительно проводилось радиоиммунологическое исследование гормонов РААС (Immunotech (Чехия)) с определением активности ренина плазмы, ангиотензина I, альдостерона. Оценка гормонов РААС проводилась до начала лечения и на фоне терапии через 12 недель исследования.

Статистические расчеты проводились с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10, Microsoft Excel. При анализе применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись такие показатели, как n – количество значений в анализируемой совокупности данных; при нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), при описании признаков не подчиняющихся закону нормального распределения использовали медиану (Me), 25-й, 75-й перцентили, а для категориальных – частоту и долю в процентах). Критерий Вилкоксона (критерий T) применялся для связанных выборок для сравнения показателей

до и после лечения, критерий Крускала-Уоллиса (критерий H) для оценки различий между выборками по уровню изучаемого признака. При выполнении сравнений уровень значимости (p) был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. До начала проводимого лечения показатели среднесуточного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) по данным СМАД в обеих группах пациентов статистически не отличались. Так среднесуточное САД в I группе пациентов составило 167 (163; 168) мм.рт.ст., во II группе – 167 (162; 168) мм.рт.ст. (p=0,6), среднесуточное ДАД в I группе пациентов составило 110 (106; 111) мм.рт.ст., во II группе – 109 (105; 110) мм.рт.ст. (p=0,8). Недостаточное (менее 10%) ночное снижение АД (non-dipper) отмечалось у 56 % обследованных больных I группы и 58 % пациентов II группы, так суточный индекс в I группе пациентов соста-

вил 9 (7,5; 13) и 8,5 (7; 11,5) во II группе соответственно (p=0,2).

На фоне лечения лучшая динамика снижения АД отмечалась в группе пациентов, получавших комбинацию алискирена с амлодипином.

Так на 2-ой неделе исследования целевого АД достигли 26,6% пациентов I группы и 40% пациентов II группы (p=0,3), к 4-ой неделе целевого АД достигли 40% пациентов I группы и 66,6% пациентов II группы (p=0,13), к 12-ой неделе исследования целевого АД достигли 56,6% пациентов I группы и 80% пациентов II группы (p=0,043).

К 12-ой неделе исследования по данным СМАД среднесуточное САД в I группе пациентов с избыточной массой тела составило 146 (145; 150) мм.рт.ст. и 131 (130; 137) мм.рт.ст. во II группе соответственно (p=0,002); среднесуточное ДАД равнялось 94 (91; 96) мм.рт.ст. в I группе и 81 (80; 82) мм.рт.ст. во II группе (p=0,0007) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели суточного мониторинга АД через 12 недель терапии, медиана (25-й, 75-й перцентили)

Показатель	I группа до лечения (n=25)	I группа через 12 нед. лечения (n=25)	II группа до лечения (n=25)	II группа через 12 нед. лечения (n=25)
САД дневное	167 (163; 168)	146 (145; 150)*	167 (162,5; 168)	131 (130; 137)*
ДАД дневное	110 (106; 111)	94 (91; 96)*	109 (105; 110)	81 (80; 82)*
Суточный индекс САД, %	9 (7,5; 13)	13 (12; 15)*	8,5 (7; 11,5)	13 (12; 14)*
Суточный индекс ДАД, %	9 (7; 12)	16 (14; 18)*	9 (7,5; 13)	15 (14; 17)*

*Pт- достоверность с данными до лечения.

Таким образом были выявлены статистически значимые различия в показателях среднесуточного САД и ДАД между пациентами I и II группы на фоне проводимого лечения к 12-ой неделе исследования. На фоне лечения в обеих группах отмечалась нормализация циркадного ритма АД. К 12-ой неделе исследования в обеих

группах исследуемых больных также выявлено статистически значимое снижение среднесуточного САД и ДАД по сравнению с исходными цифрами (Pт =0,05).

Для оценки активности гормонов РААС были исследованы показатели ренина, ангиотензина-I и альдостерона в плазме крови (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ренина, ангиотензина-I, альдостерона (до лечения), медиана (25-й, 75-й перцентили)

Показатель	Контрольная группа	I группа	II группа
Ренин	6 (5; 10)	46 (34; 48)*	45 (30; 46)*
Ангиотензин-I	0,8 (0,6; 0,9)	3,8 (2,9; 4)*	3,8 (3; 4)*
Альдостерон	76 (69; 78)	203 (194; 207)*	205 (196; 208)*

*P- достоверность с группой контроля.

При определении активности ренина плазмы было выявлено, что у пациентов с избыточной массой тела гиперрениновая форма АГ определялась у 27% пациентов, норморениновая форма – у 61%, гипорениновая форма встречалась у 12%.

Уровень ренина плазмы в контрольной группе составил 6 (5; 10), у пациентов с ГБ был достоверно выше ($p=0,02$), уровень ренина плазмы между пациентами I группы и II группы был сопоставим ($p=0,8$).

К 12 неделе лечения (таблица 3) на фоне использования комбинации рамиприла и амлодипина уровень ренина плазмы крови составил 73

(50; 78), таким образом отмечалось повышение уровня ренина на 68% ($pT=0,005$).

В тоже время на фоне использования комбинации алискирена и амлодипина к 12 неделе лечения уровень ренина плазмы составил 15 (14; 27), соответственно отмечалось уменьшение уровня ренина на 69% ($pT=0,005$).

Уровень ангиотензина-I в контрольной группе составил 0,8 (0,6; 0,9) у пациентов с АГ был достоверно выше ($p=0,03$), при этом уровень ангиотензина-I между пациентами I группы и II группы был сопоставим ($p=0,9$).

К 12 неделе лечения уровень ангиотензина-I в I группе пациентов составил 6 (4; 7) (табл. 3).

Таблица 3

Показатели активности гормонов РААС у пациентов с ГБ, имеющих избыточную массу тела на фоне лечения, медиана (25-й, 75-й перцентили)

Показатели	I группа до лечения (n=25)	I группа через 12 нед. лечения (n=25)	II группа до лечения (n=25)	II группа через 12 нед. лечения (n=25)
Ренин	46 (34; 48)	73 (50; 78)*	45 (30; 46)	15 (14; 27)*
Ангиотензин-I	3,8 (2,9; 4)	6 (4; 7)*	3,8 (3; 4)	1,4 (1,1; 1,9)*
Альдостерон	203 (194; 207)	134 (132; 145)*	205 (196; 208)	130 (123; 132)*

*pT-достоверность с данными до лечения

Таким образом, на фоне терапии с использованием комбинации рамиприла и амлодипина отмечалось повышение уровня ангиотензина-I на 65% ($pT=0,005$).

К 12 неделе лечения уровень ангиотензина-I во II группе пациентов составил 1,4 (1,1; 1,9). Соответственно на фоне терапии с использованием комбинации алискирена и амлодипина отмечалось уменьшение уровня ангиотензина-I на 67% ($pT=0,005$).

Уровень альдостерона в контрольной группе составил 76 (69; 78), у пациентов с ГБ был достоверно выше ($p=0,002$), при этом уровень альдостерона между пациентами I группы и II группы был сопоставим ($p=0,7$).

На фоне лечения к 12 неделе исследования (см. табл. 3) отмечалась сопоставимая динамика снижения уровня альдостерона в обеих группах ($p=0,6$). Так в I группе пациентов уровень альдостерона к 12 неделе составил 134 (132; 145) - снижение на 35% и 130 (123; 132) - снижение на 38% во II группе соответственно; $pT=0,005$ – в обеих группах.

В настоящее время доказано, что препараты уменьшающие активность РААС позволяют не только снизить АД, но эффективны с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз у больных ГБ высокого и очень высокого риска, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек.

Данным исследованием нами было показано, что обе комбинации обладают выраженным антигипертензивным эффектом. Прием данных комбинаций также позволяет нормализовать циркадный ритм АД. В тоже время лучшая динамика снижения АД у больных с ГБ, имеющих избыточную массу тела, отмечается на фоне приема комбинации алискирен с амлодипином. Так к 12 неделе исследования целевого АД достигли 80% пациентов, получающих комбинацию алискирен с амлодипином и только 56% пациентов, получавших рамиприл с амлодипином.

Учитывая вышесказанное комбинация прямого ингибитора ренина и антагониста кальциевых каналов может быть рекомендована пациентам с ГБ, особенно при наличии у пациентов избыточной массы тела. Эффективность данной комбинации обусловлена разными механизмами действия ПИР и АКК (АКК уменьшают АД главным образом за счет периферической вазодилатации, ПИР непосредственно связываются с ренином, угнетают его активность, уменьшают образование Ангиотензина I и II), что обуславливает потенцирование действия препаратов данных классов при их совместном применении [5, 9].

При оценке эффективности блокады РААС было показано, что обе комбинации одинаково снижают уровень альдостерона. В тоже время использование комбинации рамипри-

ла и амлодипина сопровождается увеличением уровня ренина плазмы на 68%, повышением ангиотензина-I на 65%, тогда как использование комбинации алискирена с амлодипином приводит к снижению этих показателей на 69% и 67% соответственно.

Таким образом пациентам с ГБ необходимо определение уровня гормонов РААС до начала терапии. При наличии гипорениновой формы ГБ рекомендована комбинация иАПФ с АКК, при гиперрениновой и норморениновой форме ГБ бодем ефективна комбинация ПИР с АКК.

ВЫВОДЫ:

1. Комбинация алискирена с амлодипином имеет преимущества над комбинацией рамиприл с амлодипином у пациентов с гипертонической болезнью, имеющих избыточную массу тела, в достижении целевых цифр систолического и диастолического АД (P=0,043) к 12-ой неделе приема препаратов.
2. Прием обеих комбинаций одинаково уменьшает уровень альдостерона плазмы, в тоже время прием комбинации алискирена с амлодипином сопровождается снижением уровня ренина плазмы на 69% и уровня ангиотензина-I на 67%, а прием комбинации рамиприла с амлодипином приводит к повышению этих показателей на 68% и 65% соответственно.
3. Пациентам с гипертонической болезнью необходима оценка уровня гормонов РААС до начала терапии, так как это позволяет повысить эффективность лечения: при гипорениновой форме гипертонической болезни рекомендована комбинация рамиприла с амлодипином, а при гиперрениновой и норморениновой форме более эффективна комбинация алискирена с амлодипином.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Карпов Ю. А. Комбинированная антигипертензивная терапия – приоритетное направление в лечении артериальной гипертензии / Карпов Ю.А. // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 1568-1571.

2. Кисляк О. А. Возможности блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска / Кисляк О. А. // Фармотека. – 2012. – № 12. – С. 25-28.
3. Чазова И. Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии / Чазова И. Е. // Consilium Medicum (Кардиология). – 2011. – №13. – С. 68-74.
4. Шбиеридзе Д. В. Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии: фокус на комбинированную терапию / Шбиеридзе Д. В. // Журнал «Системные гипертензии». – 2011. – № 3. – С. 40-43.
5. Alan Gradman. Combination therapy in hypertension / A. Gradman // Journal of the American Society of Hypertension. – 2010. – Vol. 4. – №2. – P. 90-98.
6. Alan Gradman. Strategies for combination therapy in hypertension / A. Gradman // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2012. – Vol. 21. – № 5. – P. 486-491.
7. August Phyllis. Initial Treatment of Hypertension / A. Phyllis // The New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 34. – №8. – P. 610-617.
8. Katherine L. Vogel Anderson. Combination Therapy in Hypertension Management / K. Vogel Anderson // U. S. Pharmacist. – 2012. – Vol. 37. – №6. – P. 46-50.
9. Pimenta E. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensive with multiple risk factor // Pimenta E., Oparil S. // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2009. – Vol. 5. – P. 459-464.
10. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / Mancia G., Laurent S., Agabati-Rosel E., [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158.
11. Sood N. Combination therapy for the management of hypertension: A review of the evidence / Sood N., Reinhart K. M., Baker W. L. // American Journal of Health-System Pharmacy. – 2010. – Vol. 67. – №11. – P. 885-889.

Надійшла до редакції 22.10.2013

Прийнята до друку 14.11.2013

© Дудар І. О., Дряньська В. Є., Григор'єва Є. М., Гончар Ю. І., Красюк Е. К., 2013

УДК 616.61-085.38-073.27-036.9

І. О. ДУДАР¹, В. Є. ДРЯНСЬКА¹, Є. М. ГРИГОР'ЄВА², Ю. І. ГОНЧАР¹, Е. К. КРАСЮК²

**ІНТЕРЛЕЙКІН 10, ІНДЕКС МАСИ ТІЛА ТА СИРОВАТКОВИЙ АЛЬБУМІН
У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК 5Д СТАДІЇ**

I. DUDAR¹, V. DRIJANSKA¹, E. GRIGORJEVA², J. GONCHAR¹, E. KRASJUK²

**INTERLEUKIN 10, BODY MASS INDEX AND SERUM ALBUMIN IN CHRONIC
KIDNEY DISEASE STAGE 5D PATIENTS**

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

²Київська міська клінічна лікарня № 3

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

²Kyiv City Clinical Hospital № 3

Ключові слова: гемодіаліз, запалення, харчування, інтерлейкін, ІЛ-10, альбумін

Key words: haemodialysis, inflammation, nutrition, interleukin, IL-10, albumin

Резюме. ІЛ-10 – один из центральних факторів в измененому цитокиновому спектрі при уремії і, можливо, грає важливу роль в розвитку дисбалансу Т-хелперів, кардіо-васкулярних захворювань і вистощення у діалітичних пацієнтів.

Цель работы оцінити рівень ІЛ-10 у пацієнтів з ХБН 5Д стадії в залежності від показателів індексу маси тіла і сироваткового альбуміна

Методи: В дослідження були включені тридцять дев'ять гемодіалітичних пацієнтів (чоловіки/жінки 20/19, вік 21-53 роки, середнє час лікування гемодіалізом $4,2 \pm 1,21$ років). Пробу крові забирали перед другою недільною сесією гемодіалізу. Визначали рівень ІЛ-10, альбуміна сироватки крові і ІМТ.

Результати: Рівень сироваткового ІЛ-10 був вище у гемодіалітичних пацієнтів, ніж у здорових донорів ($79,9 \pm 7,3$ проти $18,8 \pm 1,3$ пг/мл, $p < 0,001$). Найнижчий рівень ІЛ-10 мали пацієнти з низьким ІМТ в порівнянні з пацієнтами з нормальним і більшим ІМТ - $31,0 \pm 6,3$; $76,7 \pm 10,1$ і $117,7 \pm 6,2$ пг/мл ($p < 0,001$) відповідно. Високий рівень ІЛ-10 асоціювався з високим рівнем сироваткового альбуміна.

Висновки: Компенсаторне підвищення рівня противовоспалительного ІЛ-10 в сироватці крові характерно для гемодіалітичних пацієнтів. Пацієнти з дефіцитом живлення характеризуються більш низьким рівнем сироваткового ІЛ-10.

Summary. IL-10 - one of the central factors in the altered cytokine network of uremia, may play important role in the development of T-helper imbalance, CVD and wasting in dialysis patients.

Aim: to evaluate level of IL-10 in CKD stage 5D patients depending on the body mass index and serum albumin.

Methods: Thirty-nine HD patients were included (male/female 20/19, age 21-53 years, mean dialysis treatment time 4.2 ± 1.21 years). Blood tests were taken before a midweek dialysis session. Serum IL-10, serum albumin and BMI were measured.

Results: HD patients had higher serum IL-10 than healthy donors (79.9 ± 7.3 vs. 18.8 ± 1.3 pg/ml, $p < 0.001$). Patients with low BMI had lower serum IL-10 than patients with normal BMI and large BMI - 31.0 ± 6.3 pg/ml; 76.7 ± 10.1 pg/ml; 117.7 ± 6.2 pg/ml, respectively ($p < 0.001$). Higher IL-10 was associated with increased serum albumin.

Conclusion: Compensative increase of anti-inflammatory cytokine IL-10 in serum is typical in HD patients. Patients with nutrition deficit are characterized by lower serum IL-10.

ВСТУП. Харчовий статус (ХС) пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом (ГД), є одним з основних факторів, що зумовлюють успішність лікування, а його порушення – важ-

ливий предиктор захворюваності і смертності пацієнтів. Основною причиною смертності у цієї категорії хворих є серцево-судинні випадки, в патогенезі яких основну роль відіграє прискорення артеросклеротичних процесів, що асоціюються з хронічним запаленням.

Смертність пацієнтів від усіх причин та індекс маси тіла (ІМТ) мають нелінійну U-подібну залежність. Це свідчить про погіршення прогнозу як при недостатньому, так і при надлишковому харчуванні [1].

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

Результати досліджень демонструють тісний зв'язок імунної системи, а саме цитокінів, з харчовим станом пацієнтів, та збільшення маркерів хронічного запалення при дефіциті та при надлишку ІМТ [2].

На сьогодні не існує єдиної точки зору що є первинним: порушення ХС чи дисбаланс цитокінів. На місцевому та організменому рівнях цитокіни відповідальні за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на патогени, відновлення ушкодженої структури тканин, всюди, де розвивається запальна реакція. Важливим є баланс між про- та протизапальними цитокінами. Дослідження показали, що прозапальні цитокіни призводять до розвитку синдрому системної запальної відповіді (systemic inflammatory response syndrome – SIRS), який супроводжується компенсаторним синдромом протизапальної відповіді (compensatory anti-inflammatory response syndrome – CARS) [3].

Багато робіт вказують на асоціацію підвищених рівнів прозапальних цитокінів з розвитком білково-енергетичних порушень, поряд з цим, рівні протизапальних цитокінів у хворих з нутриційними порушеннями досліджені недостатньо [4, 5].

Протизапальний цитокін інтерлейкін 10 (ІЛ-10) – один з центральних у зміненому при уремії спектрі цитокінів. Це стало очевидним після встановлення зв'язку дефіциту харчування і серцево-судинних захворювань з постійною системною запальною відповіддю у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності. ІЛ-10 продукується Т-хелперами 2 типу (Т-х 2) та регуляторними клітинами (Т-рег) і має здатність пригнічувати синтез та секрецію прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1, ІЛ-6 і ТНФ- α , проте, його дія цим не обмежується. ІЛ-10 зменшує синтез ІЛ-8 та ССР2 (С-С chemokine receptor type 2 – С-С рецептор хемокіну 2), які відповідають за специфічний хемотаксис моноцитів під впливом МСР-1. Крім того, пригнічується експресія головного комплексу гістосумісності (МНС) і молекул адгезії, відповідальних за взаємодію між моноцитами і лімфоцитами під час активації імунної системи. Хоча механізми взаємодії ІЛ-10 з такою кількістю різних структур зрозумілі лише частково [6].

Тому у хворих на ХХН, які лікуються програмним ГД і характеризуються наявністю хронічного запалення, доцільним є вивчення особливостей як про-, так і протизапальних цитокінів.

Мета роботи: дослідити залежність між рівнем ІЛ-10 та показниками індексу маси тіла та сироваткового альбуміну у пацієнтів з ХХН 5Д, які лікуються ГД.

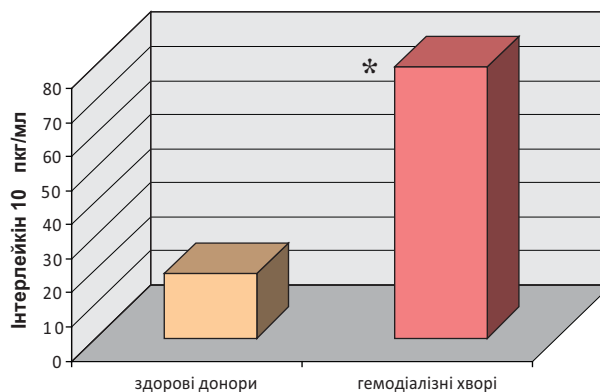
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. До досліджень були включені 39 пацієнтів з різними первинними ураженнями нирок віком від 21 до 53 ро-

ків, з ХХН 5Д стадії, які лікуються ГД. Серед них 20 жінок та 19 чоловіків. Середня тривалість лікування гемодіалізом склала $4,2 \pm 1,21$ роки. Всім хворим проводили стандартний бікарбонатний діаліз тричі на тиждень, тривалістю не менше 4 годин, $Kt/V \geq 1,2$.

Рівень протизапального цитокіна інтерлейкін 10 визначали в сироватках крові за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі STAT-Fax Plus-303 (USA) з використанням тест-системи "DIACLON" (Франція), DRG (Німеччина). Зразки крові забирали перед другою тижневою сесією гемодіалізу. Групою контролю були 15 практично здорових донорів.

Нутриційну оцінку проводили згідно Практичних Рекомендацій DOQI (Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure on maintenance Dialysis), присвячених харчуванню хворих в умовах діалізного лікування і на переддіалізній стадії. Серед антропометричних показників аналізували індекс маси тіла (ІМТ), із біохімічних – альбумін сироватки крові, їх зв'язок з ІЛ-10.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження сироваток крові здорових донорів та гемодіалізних хворих показало достовірне підвищення активності ІЛ-10 в групі діалізних пацієнтів у порівнянні зі здоровими донорами $-79,9 \pm 7,3$ пкг/мл та $18,8 \pm 1,3$ пкг/мл у ($p < 0,001$) відповідно (рис.1).



Примітка: * - різниця достовірна в порівнянні з нормою.

Рис. 1. Рівень ІЛ-10 в сироватці крові здорових донорів та гемодіалізних пацієнтів.

За ІМТ пацієнти розподілилися наступним чином: знижений ІМТ ($< 18,5$) – 8 пацієнтів, нормальний ІМТ ($18,5-25$) – 19, підвищений ІМТ (> 25) був у 12 пацієнтів.

Найнижчі показники ІЛ-10 мала група пацієнтів зі зниженим ІМТ в порівнянні з хворими з нормальним і підвищеним ІМТ – відповідно $31,0 \pm 6,3$; $76,7 \pm 10,1$ та $117,7 \pm 6,2$ пкг/мл ($p < 0,001$) (рис. 2).

ВИСНОВКИ:

1. Виявлено компенсаторне підвищення продукції ІЛ-10 у пацієнтів, які лікуються ГД, порівняно зі здоровими донорами.
2. У пацієнтів з антропометричними і біохімічними маркерами нутриційних дефіцитів визначено пригнічення протизапальної ланки імунітету.
3. Імунна система хворих, які лікуються ГД, з низьким ІМТ не здатна посилити продукцію ІЛ-10. Рівень ІЛ-10 у пацієнтів зі зниженим ІМТ нижчий в порівнянні з пацієнтами з нормальним і підвищеним ІМТ.
4. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між ІЛ-10 та рівнем альбуміну сироватки хворих на програмному гемодіалізі.
5. Таким чином, встановлено, що мальнутриція є одним із факторів, які поглиблюють процеси хронічного запалення шляхом виснаження резервних можливостей Т-хелперів 2 типу з синтезу протизапального цитокіну ІЛ-10.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Differential effect of baseline adiponectin on all-cause mortality in hemodialysis patients depending on initial body mass index. Long-term follow-up data of 4.5 years / C. Tsigalou, G. Chalikias, K. Kantartzi et al. // *J Ren Nutr.* – 2013. – № 1. – Vol. 23. – P. 45-56.

2. The influence of race and ethnicity on the association between body composition and inflammation in patients with chronic kidney disease: findings from the cric study / M. Rakesh, W. Yuedong, K. Peter et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28. – Suppl. 1. – P. 52.
3. Simmons E.M., Himmelfarb J., Sezer M.T. et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure // *Kidney International.* – 2004. – Vol. 65. – № 4. – P. 1357-1365.
4. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: Causes and consequences / K. Kalantar-Zadeh, T. A. Ikizler, G. Block, M. M. Avram // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42. – P. 864-871.
5. Protein catabolism in advanced renal disease: role of cytokines / M. Fleet, F. Osman, R. Komaragiri, A. Fritz // *Clin Nephrol.* – 2008. – Vol. 70. – P. 91-100.
6. IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia – The good, the bad, and the ugly / P.r Stenvinkel, M. Ketteler, R. J Johnson et al. // *Kidney International.* – 2005. – Vol. 67. – P. 1216–1233.

Надійшла до редакції 12.08.2013

Прийнята до друку 07.11.2013

© Проданчук М.Г., Макаров О.О., Шейман Б.С., Васильєва О.Г., Боднар Г.Б., 2013

УДК: 616-073.27:616.61-008: 631.416.9

М.Г. ПРОДАНЧУК¹, О.О. МАКАРОВ¹, Б.С. ШЕЙМАН², О.Г. ВАСИЛЬЄВА², Г.Б. БОДНАР³**ДИНАМІКА ВМІСТУ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У ЦІЛЬНІЙ КРОВІ ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V Д СТ.***PRODANCHUK M.G.¹, MAKAROV O.O.¹, SHEIMAN B.S.², VASILEVA O.G.², BODNAR G.B.³***TRACE ELEMENTS CONTENTS DYNAMICS IN WHOLE BLOOD IN CHILDREN WITH END STAGE RENAL DISEASE RECEIVING DIALYSIS**¹ ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки Імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України»;² Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України;³ Буковинський державний медичний університет.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 «Oxmatdyt»;*³ *Bukovinian State Medical University.***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), Chronic Kidney Disease, dialysis technologies.**Резюме.** Порушення гомеостазу при ураженні нирок супроводжується накопиченням або зменшенням частини мікроелементів, що є складовою прогресування хронічної хвороби нирок**Макаров Олексій Олександрович**
olemakar@gmail.com

(ХХН). Ступінь дисбалансу мікроелементів залежить від стадії ХХН і найбільш вагомим виявляється при застосуванні замінної ниркової терапії (ЗНТ), особливо в дитячому віці через анатомо-фізіологічну незрілість органів і систем.

Матеріали та методи: Проведено дослідження вмісту 20 мікроелементів у цільній крові 42 дітей із ХХН V Д стадії з урахуванням тривалості ЗНТ за методикою мас-спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (ICPMS).

Результати: У хворих дітей виявлено достовірне підвищення вмісту кобальту (у 3,80 рази), кадмію (у 2,66 рази), свинцю (у 2,44 рази) та нікелю (у 7,19 рази) при статистично вагомому зниженні ванадію (у 1,49 рази), хрому (у 1,62 рази), арсену (у 9,45 рази), стронцію (у 2,02 рази), барію (у 5,29 рази), рубідію (у 2,69 рази) та цинку (у 1,46 рази). Встановлено, що при збільшенні тривалості перебування на ЗНТ зростають рівні алюмінію, хрому і цинку ($p < 0,05$).

Висновок: Перебіг ХХН V Д у дітей супроводжується значними і різноспрямованими змінами мікроелементів крові, яке при подовженні тривалості ЗНТ характеризується переважанням процесів накопичення над елімінацією.

Summary. Homeostasis disorders in kidneys damage is accompanied by the accumulation or reduction of trace elements as a component of Chronic Kidney Disease (CKD) progression. The degree of trace elements misbalanced depends on the stage of CKD. The deep disorders are most common during renal replacement therapy (RRT), especially in children due to anatomic and physiological immaturity.

Materials and methods: We investigated the 20 trace elements blood concentrations in 42 children with CKD V D depending on RRT duration used the technique of inductive coupled plasma mass-spectrometry (ICPMS).

Results: There is detected significant increase of cobalt (in 3,80 times), cadmium (2,66), lead (2,44) and nickel (7,19) in patients with statistically weighty decrease in vanadium (1,49), chromium (1,62), arsenic (9,45), strontium (2,02), barium (5,29), rubidium (2,69) and zinc (1,46). It was found the increasing levels of aluminum, chromium and zinc in RRT duration enlargement ($p < 0,05$).

Conclusions: The course of CKD V D in children is accompanied with substantial and multidirectional changes in trace elements blood levels that characterized by a predominance of accumulation processes versus elimination depending the RRT duration.

ВСТУП. Регулярне надходження есенційних мікроелементів (МЕ) (син. “незамінні мікроелементи”, “мікробіоеlementи”) до організму із харчовими продуктами та питною водою є необхідною умовою для підтримки нормальної життєдіяльності організму. МЕ входять до складу ферментів, вітамінів, гормонів та інших біологічно активних речовин [2]. З огляду на нирки як орган, що задіяний в обміні речовин, виникає певний інтерес до порушення гомеостазу МЕ при ураженні системи сечовиділення.

В умовах зниження або припинення функцій нирок накопичуються деякі МЕ, які за певних концентрацій набувають токсичних властивостей. Більшість дослідників зосереджують увагу на надмірній концентрації у крові токсинів органічного походження, не враховуючи зміни вмісту МЕ, хоча вони, як відомо, мають певне значення у клінічному перебігу захворювань, що пов'язані з порушенням функцій нирок. У свою чергу, зміни концентрацій МЕ також можуть викликати функціональні та біохімічні порушення у пацієнтів із уремією [9].

Концентрація МЕ у рідких біологічних середовищах при хронічній хворобі нирок (ХХН) можуть зменшуватись під впливом багатьох факторів, серед яких виділяють неадекватне надходження, мальабсорбцію або зменшення ступеня засвоєності. Неадекватне надходження може бути викликане недостатнім харчуванням, збідненою дієтою на фоні підвищеної потреби у мікронутрієнтах, що характерно для організму

дітей. Мальабсорбція у хворих на хронічну ниркову недостатність може бути пов'язана із дисфункцією кишечника, а зміна ступеня засвоєння мікроелементів – із зменшенням транспортної функції крові [9].

У здорових осіб нормально функціонуючі нирки здатні ефективно еліминувати важкі метали із організму, в той час, як у пацієнтів із уремією знижена функція нирок потенційно може призводити до накопичення МЕ із нефротоксичними властивостями (арсен, кадмій, мідь, свинець, ртуть), що призводить до поглиблення розладів гомеостазу в цілому та нирок зокрема [4]. Патологічне накопичення МЕ також спостерігається і у хворих, які отримують лікування з використанням методів замінної ниркової терапії (ЗНТ), внаслідок забруднення діалізату або води для діалізу. Так, у 1976 році Alfrey A.C. et al. встановили наявність інтоксикації алюмінієм через забруднення діалізату у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі [5].

Особливого значення ці процеси набувають у дитячому віці у зв'язку із анатомо-фізіологічною незрілістю органів та систем. ХХН у дітей найчастіше розвивається на фоні аномалій розвитку сечовидільної системи, хронічного гломерулонефриту, спадкових захворювань нирок [4]. Лікування хворих із порушенням функцій нирок - надзвичайно важлива проблема особливо у пацієнтів дитячого віку. За умов розвитку даної патології необхідно враховувати всі складові, аби забезпечити життєздатність організму

людини. Встановлено, що у пацієнтів з уремією провідним фактором, який впливає на мікроелементний статус, є ступінь порушення ниркових функцій, що обумовлює зниження швидкості клубочкової фільтрації, а при найвищому ступені цих порушень (етап діалітичних технологій лікування) - використання методів ЗНТ [9]. Зазначене вище вказує на актуальність теми і обумовлює доцільність проведення досліджень та вивчення змін мікроелементного статусу дітей із уремією під впливом ЗНТ.

Мета дослідження: встановити зміни вмісту МЕ у крові дітей із ХХН V Д ст. для своєчасної корекції мікроелементного гомеостазу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Під наглядом знаходилось 65 дітей, з них 42 дитини склали основну групу і 23 – контрольну.

До основної групи ввійшли діти, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Українському центрі дитячої токсикології, інтенсивної та еферентної терапії та отримували ЗНТ методами гемодіалізу (ГД) та гемодіафільтрації (ГДФ). Середній вік хворих дітей становив $14,6 \pm 2,2$ років.

З метою проведення аналізу залежності МЕ складу цільної крові від тривалості лікування ЗНТ (ГД та ГДФ) пацієнти основної групи були розділені на 3 групи: I група – з терміном лікування ЗНТ до 1 року; II група з терміном лікування ЗНТ 1 – 3 роки та III група – понад 3 роки.

В контрольній групі були діти, які знаходились на лікуванні у відділенні торакальної хірургії (НДСЛ ОХМАТДИТ; 11 осіб) та у від-

діленні дитячої хірургії Чернівецької МКДЛ (12 осіб), які не мали хронічних захворювань нирок в анамнезі. Середній вік дітей контрольної групи не відрізнявся від такого дітей основної групи.

Пацієнтам проведено дослідження вмісту 20-ти хімічних елементів: берилію (Be), бору (B), алюмінію (Al), ванадію (V), хрому (Cr), марганцю (Mn), кобальту (Co), нікелю (Ni), міді (Cu), цинку (Zn), арсену (As), селену (Se), рубідію (Rb), стронцію (Sr), кадмію (Cd), цезію (Cs), барію (Ba), талію (Tl), ртуті (Hg) та свинцю (Pb). Дослідження проводили за методикою МУК 4.1.1483-03, що валідована у «ДП Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя». У хворих відбирали цільну венозну кров об'ємом до 3 мл. Після мікрохвильової мінералізації зразки аналізували у мас-спектрометрі з індуктивно зв'язаною плазмою Bruker MS 820 (Австралія) (з використанням спеціального програмного забезпечення ICPMS Expert).

При проведенні досліджень та визначенні характеристики змін вмісту хімічних елементів у цільній крові дітей основної та контрольної груп визначали середні значення та стандартні похибки середнього значення концентрацій. Для оцінки статистичної значимості отриманих даних було застосовано критерій Манна–Уїтні та аналіз Крускала-Уоліса; для обробки даних – програмне середовище «Microsoft Office 2003».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Отримані результати досліджень наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Вміст МЕ у цільній крові (мг/дм³) дітей основної та контрольної груп

МЕ	Середні значення концентрацій у контрольній групі	Середні значення концентрацій у основній групі	Кратність змін рівнів МЕ (разів)	Рівень значущості «р»
Бор	$0,0513 \pm 0,0136$	$0,0909 \pm 0,013$	+1,77	0,116
Марганець	$0,0327 \pm 0,0113$	$0,0345 \pm 0,020$	+1,05	0,069
Кобальт	$0,00022 \pm 0,00010$	$0,00082 \pm 0,0001$	+3,80*	0,003
Нікель	$0,0171 \pm 0,0126$	$0,123 \pm 0,035$	+7,19*	0,008
Селен	$0,105 \pm 0,0163$	$0,106 \pm 0,005$	+1,01	0,702
Кадмій	$0,00053 \pm 0,0005$	$0,0014 \pm 0,0002$	+2,66*	<0,001
Талій	$0,00027 \pm 0,0001$	$0,000014 \pm 0,00001$	+20,1	0,086
Свинець	$0,0324 \pm 0,0102$	$0,0789 \pm 0,0064$	+2,44*	<0,001
Берилій	$0,00007 \pm 0,00005$	$0,00006 \pm 0,00004$	-1,14	0,165
Алюміній	$0,265 \pm 0,091$	$0,152 \pm 0,025$	-1,74	0,058
Ванадій	$0,0639 \pm 0,0053$	$0,0429 \pm 0,005$	-1,49*	0,002
Хром	$0,262 \pm 0,024$	$0,162 \pm 0,017$	-1,62*	<0,001
Мідь	$0,968 \pm 0,09496$	$0,839 \pm 0,036$	-1,15	0,063
Цинк	$4,83 \pm 0,579$	$3,31 \pm 0,160$	-1,46*	<0,001

Продовження табл. 1

МЕ	Середні значення концентрацій у контрольній групі	Середні значення концентрацій у основній групі	Кратність змін рівнів МЕ (разів)	Рівень значущості «р»
Арсен	0,0379±0,013	0,004±0,001	-9,45*	<0,001
Рубідій	1,90±0,24	0,706±0,025	-2,69*	<0,001
Стронцій	0,0881±0,0198	0,0436±0,0018	-2,02*	<0,001
Цезій	0,00136±0,00026	0,0011±0,0002	-1,24*	0,026
Барій	0,0626±0,0292	0,0118±0,003	-5,29*	0,015
Ртуть	0,00093±0,00074	0,00039±0,00007	-2,40	0,829

Примітка: * - статистично значимі зміни (p<0,05)

При дослідженні нами були встановлені зміни концентрації МЕ 2-х типів:

1) збільшення концентрацій МЕ у цільній крові дітей із ХХН V Д ст. у порівнянні із такими у контрольній групі;

2) зменшення концентрацій МЕ у цільній крові дітей із ХХН V Д ст. у порівнянні із такими у контрольній групі.

МЕ, рівень яких був статистично значимо збільшений (p<0,05) у дітей із ХХН V Д ст. в порівнянні з таким в контрольній групі пацієнтів (без захворювань нирок), були представлені кобальтом, кадмієм, свинцем та нікелем. При цьому найбільше підвищення рівнів МЕ (понад 5 разів) спостерігалось у нікелю; збільшення від 1,5 до 5 разів – кобальту, кадмію та свинцю.

МЕ, рівень яких був достовірно зменшений (p<0,05) у дітей із ХХН V Д ст. в порівнян-

ні із таким у пацієнтів контрольної групи, були представлені ванадієм, хромом, цинком, арсеном, рубідієм, стронцієм, цезієм та барієм. При цьому найсуттєвіше зниження рівнів МЕ (понад 5 разів) було встановлено в арсену та барію; зниження від 1,5 до 5 разів – хрому, рубідію та стронцію; зменшення до 1,5 разів - ванадію, цезію та цинку,

МЕ, зміни вмісту яких у цільній крові дітей із ХХН V Д ст. були статистично недостовірні (p>0,05) у порівнянні з такими у пацієнтів контрольної групи, були представлені берилієм, бором, алюмінієм, марганцем, міддю, селеном, ртуттю і талієм.

Результати дослідження залежності МЕ складу цільної крові дітей із ХХН V ст. від тривалості перебування на ЗНТ представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Залежність мікроелементного складу цільної крові від тривалості перебування на ЗНТ (ГД і ГДФ) у дітей із ХХН V ст. Д

Хімічний елемент	I група (n=12)	II група (n=21)	III група (n=9)	Рівень значущості «р»
Берилій	0,00013±0,00011	0,00003±0,00002	0,00003±0,00002	0,762
Бор	0,119±0,023	0,0821±0,0179	0,0759±0,0267	0,427
Алюміній	0,0782±0,042	0,187±0,036	0,0986±0,031	0,041*
Ванадій	0,0281±0,0063	0,0482±0,0065	0,056±0,012	0,0823
Хром	0,107±0,020	0,188±0,0257	0,193±0,033	0,0249*
Марганець	0,0109±0,0016	0,0534±0,039	0,0161±0,0021	0,079
Кобальт	0,00058±0,00017	0,00087±0,00019	0,00112±0,00025	0,138
Нікель	0,160±0,087	0,0978±0,043	0,105±0,044	0,375
Мідь	0,951±0,088	0,782±0,041	0,687±0,023	0,105
Цинк	2,92±0,27	3,58±0,27	3,70±0,22	0,040*
Арсен	0,00357±0,0012	0,00346±0,0012	0,00734±0,00369	0,428
Селен	0,102±0,012	0,107±0,0065	0,111±0,0071	0,518
Рубідій	0,721±0,055	0,700±0,029	0,713±0,050	0,915
Стронцій	0,0478±0,0046	0,0435±0,0018	0,0382±0,0027	0,112

Продовження табл. 2

Хімічний елемент	I група (n=12)	II група (n=21)	III група (n=9)	Рівень значущості «р»
Кадмій	0,00118±0,0005	0,00141±0,00024	0,00162±0,00025	0,130
Цезій	0,00094±0,00023	0,00123±0,00032	0,00092±0,00018	0,958
Барій	0,0114±0,0037	0,0196±0,0078	0,00576±0,00222	0,339
Галій	0,00030±0,00016	0,00030±0,00018	0,00016±0,00007	0,869
Свинець	0,0937±0,019	0,0727±0,0051	0,06621±0,0045	0,992

Примітка: * - статистично значимі зміни (p<0,05)

Встановлено, що при збільшенні тривалості перебування на ЗНТ, відбувається достовірне (p<0,05) підвищення рівнів алюмінію, хрому, та цинку у дітей із ХХН V ст. Д. Для решти показників залежність концентрації МЕ у крові від давності ЗПТ не була значимою (p>0,05).

ОБГОВОРЕННЯ. Організм здорової людини має саморегульовану систему гомеостазу МЕ. Їх рівень у крові та тканинних рідинах відповідає визначеним фізіологічним закономірностям. Для більшості МЕ основними регуляторними механізмами гомеостазу є процеси всмоктування, передусім із шлунково-кишкового тракту, а також їх екскреція із сечею, калом та у незначній кількості – з потом, накопичення у волоссі та нігтях. Порушення видільної функції нирок може бути причиною збільшення вмісту діалізабельних (які елімуються через нирки) МЕ в крові в цілому (кобальту, нікелю та свинцю - нирковий шлях елімінації для яких становить до 20%), та рівнів кадмію зокрема (з переважно нирковим шляхом елімінації) [1].

У 2009 році був проведений мета-аналіз 128 наукових робіт по дослідженню порушень гомеостазу МЕ. Результати систематичного огляду показали, що у крові хворих на ХХН V Д ст. дорослого віку, які отримують програмний гемодіаліз, відбувається накопичення кадмію, хрому ванадію, нікелю, міді та свинцю. Також, було встановлено, що у цих пацієнтів часто спостерігався дефіцит цинку та селену [8]. Визначено зв'язок між низьким рівнем цинку у плазмі крові та підвищенням ризику розвитку бактеріальних інфекцій у хворих на ХХН V Д ст. [7].

При дослідженні мікроелементного статусу у 42 пацієнтів дитячого віку нами було встановлено, що у хворих з ХХН V Д ст. спостерігаються зниження рівнів арсену, ванадію, хрому, рубідію, цезію, стронцію, барію та цинку. Цей факт суперечить даним, що були отримані при проведенні аналогічних досліджень у дорослих із ХХН V Д ст. [11] і потребує окремого осмислення.

Безсумнівно, що на рівні МЕ впливають застосовані методи ЗНТ (ГД та ГДФ), які сприяють зниженню концентрації досліджуваних величин у цільній крові. Крім того, не можна виключити вплив гіпопротеїнемії, характерної для дітей із

ХХН V Д ст., що потенціє компартментизацію МЕ у тканинах (перешкоджає виходу із депо).

Іншим фактором, що може призводити до збільшення вмісту МЕ у крові є прискорений вихід останніх із різних компартментів організму, зокрема внаслідок ренальної остеодистрофії, яка часто спостерігається при даній патології [10]. Також не можна виключити безпосередній вплив методів ЗНТ, коли відбувається прискорена дифузія деяких МЕ з води під час процедури ГД чи ГДФ, що сприяє збільшенню вмісту алюмінію [9].

ВИСНОВКИ. Перебіг ХХН V Д ст. у пацієнтів дитячого віку супроводжується значними і різнонаправленими змінами концентрацій МЕ у крові:

1. Встановлено достовірне переважне накопичення кобальту, кадмію, свинцю та нікелю у цільній крові хворих.
2. Встановлено достовірне переважне зменшення рівню ванадію, хрому, арсену, стронцію, барію, рубідію та цинку у цільній крові хворих.
3. Встановлено, що чим більше тривалість перебування пацієнта на ЗНТ, тим вище рівні алюмінію, хрому та цинку в цільній крові (p<0,05).
4. Отримані результати свідчать про доцільність розробки стратегічних напрямків лікування, скерованих на корекцію змін МЕ балансу у хворих із ХХН V Д ст.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Авцын А. П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, патогенез, органопатия / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш. – М.: «Медицина», 1991. – 454 с.
2. Бородулин В. И. Большой медицинский энциклопедический словарь / В. И. Бородулин, А. В. Тополянский. – М.: «Рипол Классик», 2007. – 960 с.
3. Скальный А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. – М.: «Оникс 21 век», 2004. – 272 с.
4. Шейман Б. С. Механизмы формирования токсикозу у детей с полиорганною недостатністю та ви-

- бір методів еферентної терапії: дис. ... док. мед. наук: 14.01.30 Шейман Борис Семенович. – Київ, 2002. – 345 с. – Бібліогр. : с. 334 – 343.
5. *Alfrey A. C.* The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication / A. C. Alfrey, G. R. Le Gendre, W. D. Kaehny // *N. Engl. J. Med.* – 1976. – № 294. – С. 184-188.
 6. *Harold H.* Trace elements in uraemia and haemodialysis / H. Harold, M. D. Sandstead // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1980. – № 33. – С. 1501-1508.
 7. Cinko ir aliuminio kiekio hemodializuojamu ligonių kraujyje itaka infekcinių komplikacijų dažniui / I. Skarupskiene, V. Kuzminskis, O. Abdrachmanovas [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2005. - № 41 (Suppl. 1). – С. 65-68.
 8. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis [Електронний ресурс] / M. Tonelli, N. Wiebe, B. Hemmelgarn [et al.] // *BMC Medicine*. – 2009. – № 7: 25. – Режим доступу: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/7/25>.
 9. *Vanholder R.* The role of trace elements in uraemic toxicity / R. Vanholder, R. Cornelis, A. Dhondt, N. Lameire // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – № 17 (Suppl. 2). – С. 2-8.
 10. *Vanholder R.* Trace element metabolism in renal disease. Nutrition Management of Renal Diseases / R. Vanholder, R. Cornelis, A. Dhondt, S. Ringoir. – Baltimore : «Williams & Wilkins», 1996. – 587 с.
 11. *Zima T.* Trace elements in end-stage renal disease. Clinical implication of trace elements / T. Zima, V. Tesar, O. Mestek, K. Nemecek // *Blood Purif.* – 1999. – № 17. – С. 187-198.

Надійшла до редакції 25.10.2013

Прийнята до друку 14.11.2013

© Геращенко С.Б., Чайковський Ю.Б., Дельцова О.І., 2013

УДК 611.61.018+576.35

С.Б. ГЕРАЩЕНКО¹, Ю.Б. ЧАЙКОВСЬКИЙ², О.І. ДЕЛЬЦОВА¹

РЕГЕНЕРАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НИРКИ

GERASCHENKO S.B.¹, CHAIKOVSKY YU.B.², DELTSOVA O.I.¹

REGENERATIVE POSSIBILITIES OF RENAL STEM CELLS

¹ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ¹Ivano-Frankivsk National Medical University²Bogomolets National Medical University, Kyiv**Ключові слова:** стовбурові клітини, нирка, регенерація**Key words:** stem cells, kidney, regeneration

Резюме. В обзор литературы представлены современные данные о стволовых клетках почки у взрослых. Рассматриваются вопросы источников и особенностей строения стволовых клеток и их ниш в разных компартментах почки – эпителиальном, сосудистом и стромальном. Очерчены цели регенерационной терапии почек. Обсуждены вопросы выявления и стимуляции местных стволовых клеток, возможности пересадки экзогенных и индуцированных плюрипотентных клеток и имплантации созданной на матрице новообразованной почки.

Resume. Modern data about stem cells of kidney in adults are presented in the review of literature. Sources and peculiarities of stem cells structure and their niches are examined in different kidney compartments – epithelial, vascular and stromal. The aims of kidney regenerative therapy are outlined. Issues of exposure and stimulation of local stem cells, possibilities of exogenous and induced pluripotent cells transplantation and implantation of created on matrix kidney are discussed.

Інтерес до регенеративних можливостей нирки пов'язаний із широким розповсюдженням у світі хронічних захворювань нирок, від яких потерпає до 11% дорослого населення і є провідною причиною захворюваності і смертності. Дорослі ниркові стовбурові клітини можуть відкрити нові можливості для автотрансплантації і регенерації пошкодженої нирки. Концепція стовбурових клітин нирки швидко доповнюється новими фактами і вдосконалюється разом із розширенням методів дослідження і думок щодо практичного застосування отриманих результатів.

Історія вивчення можливостей регенерації нирок давня. Ще в 1885 р. W. Podwysozki Jr. [28] визначив, що клітинна регенерація має місце в ниркових каналцях після пошкодження. Пізніше W.C. Hunter [19] встановив, що після травми в нирці дорослої людини «трубочки нефрону майже всі дубльовані на нові та атипові клітини, які відрізняються від первинного епітелію. Регенеровані клітини за забарвленням подібні до ембріонального епітелію». Протягом останнього десятиліття саме ці клітини, які здатні до реге-

нерації епітелію трубочок, вивчаються та обговорюються їхні потенційні властивості. Тобто, якщо нирки розглядалися довгий час, як орган із малою регенераторною здатністю, то в останні роки ця догма поставлена під сумнів.

D. Lindgren et al. [21] запропонував гіпотезу походження стовбурових клітин в епітелії каналців – це ембріональні попередниці, які в людини розкидані в найбільш диференційованих ділянках нефрона: проксимальних каналцях із маркерами CD133+, CD24+ – у сечовому і CD 133+, Cd24+ і PDX+ – у судинному його полюсах, що може свідчити за біпотентність клітин-попередниць. Нині є впевненість, що нирки здатні до регенерації, але точаться численні суперечки навколо потенції, поведінки, походження типів клітин [23].

Нирки – складний орган, який вимагає точної структурної організації декількох типів клітин для ефективного функціонування. У нирці і сечоводі підлягають відновленню три компартменти – епітеліальний, судинний і стромальний, утворюється більше ніж 26 різних типів клітин, тому вважають, що існують кілька типів стовбурових клітин у своїх окреслених нішах [14].

Програми регенерації нирок за допомогою стовбурових клітин вбачають, що збережені після пошкодження ниркові клітини дедиференціюються, набувають мезенхімальних характеристик, відновлюють базальні мембрани і редиференціюються в епітеліоцити ниркових трубочок. Дедиференціація є важливим кроком

Геращенко Сергій Борисович
histology@ifnmu.edu.ua

для відновлення трубчастих структур на тлі реактивації мезенхімальних клітин. Клітини клубочків і трубочок можуть дедиференціюватися до більш ембріональних / фенотипових мезенхімальних за своїми властивостями [32]. У трубочках містяться інтраклубочкові стовбурові клітини. Екстратубулярні клітини сприяють ремонту пошкодженої строми і в них присутні ніші з інтерстиційними клітинами [18]. До цього списку додають циркулюючі стовбурові клітини [40].

Останнім часом стали писати за «ренопоетичну систему», яка забезпечує регенерацію структур нирки [33]. Більшість дослідників схиляються до думки, що клітини-попередниці епітеліальних структур локалізуються в капсулі Шумлянського-Боумена (ніша стовбурових клітин і клітин-попередниць для відновлення епітеліального компоненту нефрона) і звідси розповсюджуються в бік його судинного з утворенням подоцитів і сечового полюсів і трубочок з утворенням їхнього епітелію. Із маркером CD133+ (prominin1) виявлені клітини в клубочках, трубочках та інтерстиції кіркової та мозкової речовини [6]. Оскільки експресія маркера CD133+ характерна для стовбурових клітин гемопоетичних, нервових, ендотеліальних та ракових, то необхідні додаткові маркери для визначення власне стовбурових клітин нирки. У нормі *in situ* нестин (+) і CD133/1(+) клітини ідентифікуються між епітеліоцитами каналців нефрона, що розташовані в мозковій речовині. Н.Н. Ward et al. [1] забирали і культивували ці клітини в людини і показали їхні можливості утворення каналців нефрона.

F. Ronconi et al. [29], за даними літератури, представили таблицю з маркерами клітин ниркового тільця. Так, усі ниркові клітини-попередниці епітелію та інтерстиційних клітин епітелію та інтерстиційних клітин експресують CD133+; подоцитів – Podocyte-specific PTPase (GLEPB-1), nestin, Complement receptor-1 (CR1), Wilms tumor antigen (WT1), Synaptopodin, nephrin, Podocin; проксимальних трубочок – Lotus tetragonolobus (LTA, лектин лотоса), aminopeptidase A (APA), Vmi1, Na/Glu1 cotransporter (Na Glu1 – gamma-glutamyltransferasa), aquaporin1; низхідної петлі Генле – aquaporin1; дистальної трубочки – CD36+, Vmi1, Thiazide-sensitive Na/Cl; збірної трубочки – aquaporin3; ендотеліальних клітин клубочка – PDX (podocalyxin), CD31; лейкоцитів – Complement receptor-1 (CR1), CD45; усі клітини нирки людини – HLA-1. Автори доповнили таблицю власними даними щодо маркерів мультипотентних і диференційованих клітин нефрона. Автори встановили, що в мультипотентних клітинах виявляються CD133+, CD24+, PDX (-), у клітинах на стадії переходу від мультипотентних до подоцитів – CD133+, CD24+, PDX+, у диференційованих подоцитах – CD133(-), CD24+,

PDX+. Зрілі подоцити є постмітотичними і не діляться через те, що зупиняють свою діяльність у G2/M фазі клітинного циклу.

Додаткову інформацію про регенеруючі клітини можна отримати за допомогою маркера CD106+. На сечовому полюсі ниркового тільця реакція на CD106 позитивна, а в проксимальній і дистальній трубочках негативна. Клітини з CD106+ показують високу швидкість проліферації і можуть у подальшому диференціюватися і в подоцити, і в трубчасті лінії, тоді як CD106(-) виявляють низьку швидкість проліферації і схильність до утворення клітин трубочок [5]. Саме клітини, що експресують CD133+, CD24+ і CD106(-) є клітинами-попередницями для епітеліоцитів трубочок, стійкими до апоптозу, і надають регенераційний потенціал для трубочок нефрона.

За останніми повідомленнями, у нирковому сосочку миші містяться Pax2+ клітини. Деякі з них є попередницями в органогенезі для нефронів, мають мультипотентні властивості, здатні до оновлення і можуть бути клоновані. При створенні певних умов ці клітини диференціюються в епітеліоцити нефронів (подоцити) і їх проксимальних каналців [9].

Процес переходу від клітин мезенхімального до епітеліального типу вимагає послідовних Wnt сигналів. Wnt9b спрямовує переміщення стовбурових клітин у ніші, а Wnt4 достатній для формування епітелію. Без цих факторів нефрони не утворюються. Доведено, що активація Notch сигнального шляху може індукувати утворення нефронів за відсутності Wnt, при цьому Notch у подальшому регулює утворення епітелію в проксимальних каналцях. Але Notch і Wnt не можуть регулювати активацію стромальних клітин [26]. До того ж Notch сигнали практично відсутні в здоровій дорослої людини і з'являються при захворюваннях нирок, що робить важливим регулювання Notch сигналу і створення динамічної рівноваги між смертю епітеліоцитів та їхнім відновленням [25].

Механізм дії стовбурових клітин червоного кісткового мозку при пересадці в нирку до цього часу не з'ясований. Різні автори по-різному пояснюють їхній позитивний вплив. M. Flaquer et al. [12] вбачають їхню паракринну дію через фактори росту, які вони експресують. Слід зауважити, що нирки мають власні мезенхімальні стовбурові клітини, які сприяють відновленню через паракринну та/або ендокринну дію, виробляють ряд протизапальних цитокінів і хемокінів, які модулюють імунну відповідь [45]. Окремі автори висловлюють думку про те, що епітеліоцити ниркових трубочок і ендотеліоцитів капілярів можуть утворюватися з клітин червоного кісткового мозку [38] при їхній трансплантації, тоді як інші категорично заперечують такі можливості [34].

При введенні ембріональних стовбурових клітин мезенхімального походження встановили, що вони мали тривалу терапевтичну функцію зі зникненням проявів хронічної ниркової недостатності [46]. На думку авторів, ліпшого ефекту можна досягти при пересадці стовбурових клітин червоного кісткового мозку і власних дорослих ниркових стовбурових клітин/клітин—попередниць. Це до того ж ліквідує проблеми обмеженості доступності донора і хронічної імуносупресивної терапії.

При гострому пошкодженні нирки (травма, ішемія) кількість епітеліальних клітин із маркерами проліферації збільшується [39]. При ішемії в ниркових сосочках зростає експресія нестину, який є маркером мультипотентної лінії стовбурових клітин і клітин—попередниць для багатьох типів клітин. Це відбувається завдяки їхній мобілізації зі стовбурових ніш, що можна використати для забору клітин, їхньої культивування і пересадки в потрібне місце [31].

Не менш важливим при регенерації ниркового тільця є відновлення судинного (гломерулярного) компоненту [15]. Зона з стовбуровими клітинами і клітинами—попередницями - CD34+ і CD31(–) локалізується між м'язовою і адвентиційною оболонками судин [30]. Автори вважають, що для відгалужень дрібніших судин у капіляри характерні клітини—попередниці з маркерами VEGFR2, TIE2, CD45+ і CD34+. В адвентиції судин D. Klein et al. [43] також визначили резиденти мультипотентних стовбурових клітин із маркерами CD44+, CD90+, CD73+, CD34(–), CD45(–).

У здорової людини провідна роль в ангіогенезі, судинній стабільності і цілісності судин належить перицитам судин нирок, які експресують колаген $\alpha 1$. При пошкодженні нирки перицити швидко мігрують від стінки судини в інтерстиційний простір, активуються і диференціюються в рубець—утворювальні міофібробласти. У разі відсутності перицитів перитубулярні капіляри дестабілізовані, що призводить до регресії судин. У пацієнтів із фібротизуючими захворюваннями перицити є основним джерелом міофібробластів [11, 41].

Кровоносні судини нирки зсередини вистелені ендотеліоцитами. На думку N.A. Hofmann et al. [16], клітини—попередниці ендотеліоцитів походять із судинної стінки і є основою судинного гомеостазу і регенерації. Будова цих клітин і їхня стовбурова ніша мало вивчені. До сьогодні існує невирішене питання приналежності стовбурових клітин і клітин—попередниць ендотеліоцитів до власне судинного ендотелію кровеносних судин нирки чи до клітин—попередниць ендотеліоцитів-колонієутворювальних із червоного кісткового мозку. Підставою для такої думки є виявлення в крові ендотеліоцитів пошкоджених, старіючих, апоптичних та в стадії

некрозу [47]. Про клітини—попередниці ендотеліоцитів кістковомозкового походження, які захищають і беруть участь у регенерації негематопоетичних тканин, відомо, що вони мають потужну проангіогенну дію [48].

За останніми даними, у нирковому клубочку людини, позбавленому капсули Шумлянського-Боумана, містяться клітини з маркерами CD133(–) і CD146+, що коекспресують типові маркери мезенхімальних стовбурових клітин такі, як CD29+, CD105+ і CD73+ і ниркових епітеліоцитів – CD24+, CD146+. Ці клітини в культурі виявили можливості самооновлення, клоногенність і мультипотентність. При культивуванні за певних умов із них утворювалися ендотеліальні, подоцити і мезангіальні клітини, що підтвердилося відповідними маркерами [3].

Епітеліальні, ендотеліальні та мезангіальні клітини беруть участь у більшості патологічних процесів, які розвиваються в нирках. Із них мезангіоцити є головними в ініціації і прогресуванні їхніх захворювань. Мезангіальний гомеостаз є невід'ємною частиною нормального функціонування клубочків. Мезангіоцити першими реагують на шкідливі впливи і часто останніми повертаються до норми при їх лікуванні [15]. В останні роки показано, що в червоному кістковому мозку є стовбурові клітини, які можуть відновлювати мезангіоцити. У нирках людини мезангіоцити мають маркер CD105+ і їх можна використати *in vivo* для відновлення після гломерулярного пошкодження.

При хронічній нирковій недостатності дослідники пропонують дві стратегії для відновлення нирки. Перша полягає у використанні нефрогенного потенціалу нирки, тобто ниркових стовбурових клітин у процесі неонефрогенезу, друга – за рахунок екстаренальних стовбурових клітин, які здійснюють паракринні ефекти. До них відносять гемопоетичні стовбурові клітини червоного кісткового мозку, мезенхімальні стовбурові клітини (протизапальний і анти-апоптичний ефект) та клітини-попередниці ендотеліальних клітин (проангіогенний і проміотичний ефект). Автори наголошують на тому, що стовбурові клітини є ідеальними для генної терапії, клітинної трансплантації і тканинної інженерії. На ранніх стадіях хвороби, коли ще структури нирки збережені, можна досягти позитивного ефекту при пересадці стовбурових клітин червоного кісткового мозку. Пізніше, при поглибленні пошкодження нирки вирішального значення набувають нефрогенні стовбурові клітини та індуковані плюрипотентні стовбурові клітини [27].

Нині велика увага приділяється дослідженню індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (ІПСК), які створені нещодавно [7]. ІПСК можуть бути отримані з різних соматичних клітин і мають багато спільних рис з емб-

ріональними стовбуровими клітинами [17]. Використання ІПСК характеризується простотою отримання донорського матеріалу, зменшує етичні проблеми. Дослідники наголошують на безпечності лікування за допомогою ІПСК, але застерігають і нагадують за те, що ІПСК мають туморогенний потенціал [22].

Пряме перепрограмування соматичних клітин в ІПСК підняло фундаментальне питання епігенетичної стабільності їх стану [13], тобто чи є в ІПСК відхилення через «епігенетичну пам'ять». Транскрибовані гени, епігенетичний ландшафт, потенціал диференціації і мутаційні навантаження виявляють невеликі, але характерні відмінності між ІПСК і ембріональними стовбуровими клітинами, які використовуються як «золотий стандарт» для плюропотентності *in vitro* [2]. Огляд літератури показує, що оскільки між різними популяціями плюрипотентних стовбурових клітин існують відмінності в епігенетичному і транскрипційному рівні, то виникає питання їх використання – для експериментальних, діагностичних чи терапевтичних цілей [20]. Разом із тим, важливо чи такі «епігенетичні відхилення» можна усунути шляхом диференціювання і послідовного перепрограмування або їхнього лікування хроматин-модифікуючими засобами, щоб вони наблизилися в більшій мірі до ембріональних стовбурових клітин [10].

Цікавим є питання «старіння» стовбурових клітин, які піддалися перепрограмуванню. ІПСК при поділі старіють через модуляцію теломерази р53 і мітохондріє/окиснювального стресу. При перепрограмуванні мітохондрії в ІПСК перебудовуються до стану незрілих, як і в ембріональних стовбурових клітинах. Це стосується морфології і розподілу, експресії ядерних факторів, залучених у біогенез мітохондрій, рівня внутрішньоклітинного АТФ, окисного пошкодження і утворення лактату. При диференціації ІПСК і ембріональних стовбурових клітин мітохондрії проявляють аналогічні стадії дозрівання і анаеробно-до-аеробної метаболічної модифікації [42]. На підставі результатів цього дослідження автори роблять висновок про антиоксидантну корекцію процесів перепрограмування стовбурових клітин. Можна вважати, що це перші спроби оцінити метаболомічний (metabolomic) стан клітини при її переході від соматичної до ІПСК, що корелює з ефективністю перепрограмування клітин [37]. У контексті вищевикладеного є відомості про перепрограмування клітин шкіри людини на ниркові з допомогою векторів лентивірусів, що може забезпечити легку, доступну трансплантацію таких ІПСК пацієнтам із нирковими захворюваннями [35].

Підходи до лікування стовбуровими аутологічними клітинами вимагають їхньої ізоляції, культивування в культурі, реінтродукції назад у

нирку. Тим не менш, людські епітеліоцити через кілька пасажів у культурі втрачають свій фенотип, дедиференціюються і серед них з'являються фіброласти, які можуть синтезувати колаген у надлишковій кількості і тим самим ускладнювати перебіг захворювання фіброзом [4].

Дослідження стовбурових клітин і можливостей їхнього застосування розвивається швидкими темпами. Для майбутнього обнадійливим методом лікування органів із великим об'ємом і кількістю типів клітин (нирка, серце, печінка, легені) є створення штучних органів, в яких основними функціональними елементами будуть персоналізовані клітини пацієнта. У цьому напрямку окреслилися певні перспективи – створення органічного чи синтетичного каркасу органа, заселення його клітинами і вирощування цілого органа з майбутньою трансплантацією хворому [36].

Для матриці або каркасу органа можна використати орган (наприклад, нирку), який позбавлений клітин. К.Н. Nakayama et al. [8] створили безклітинні каркаси нирок плодів неповнолітніх і дорослих мавп і заселили їх стовбуровими клітинами, забраними в тварин різних вікових груп. У перекладках органічної сітки ступінь клітинного заселення був найбільшим у молодих приматів. Біоматеріали для матриць (каркасів) органів при відновленні в майбутньому мають бути мінімізованими щодо імунної відповіді, перешкоджати інфекції і сприяти регенерації. У зв'язку з прогресом у галузі нанотехнологій відкриваються багатообіцяючі перспективи для біомедичних досліджень – вивчаються можливості створення каркасу (матриці) шкіри, кісток, судин, серця, рогівки, органів нервової системи [24,44].

Таким чином, перспективи лікування хвороб нирок у майбутньому будуть спрямовані на використання трансплантаційних технологій стовбурових клітин з урахуванням їх безпечності – аутологічних ендогенних та екзогенних дорослих; ембріональних ксеноклітин, індукованих плюрипотентних стовбурових клітин і штучно створеного органа на органічній безклітинній чи полімерній матриці з заселеними стовбуровими клітинами для аутологічних епітеліальних, судинних (ендотеліоцити і мезангіоцити) та інтерстиційних (сполучнотканинних) диферонів. Це стане можливим при глибокому знанні механізмів відтворення ниркових структур із морфологічними і функціональними властивостями і патогенетично обґрунтує цільову терапію при гострих і хронічних захворюваннях нирок.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Adult human CD133/1(+) kidney cells isolated from papilla integrate into developing kidney tubules / H.N. Ward, E. Romero, A. Welford [et al.] // *Biochem. Biophys. Acta.* – 2011. – Vol. 1812(10). – P. 1344–1357.

2. *Bilic J.* Concise review: Induced pluripotent stem cells versus embryonic stem cells: close enough or yet too far apart? / J. Bilic, J.C. Izpisua Belmonte // *Stem Cells*. – 2012. – Vol. 30(1). – P. 33–41.
3. *Bruno S.* Isolation and characterization of resistant mesenchymal stem cells in human glomeruli / S. Bruno, G. Camussi // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 879. – P. 367–380.
4. *Buzhor E.* Kidney spheroids recapitulate tubular organoids leading to enhanced tubulogenic potency of human kidney-derived cells / E. Buzhor, O. Harari-Steinberg, D. Omer // *Tissue eng. Part A*. – 2011. – Vol. 17(17–18). – P. 2305–2319.
5. Characterization of Renal Progenitors Committed Toward Tubular Lineage and Their regenerative Potential in Renal Tubular Injuri / M.L. Angelotti, E. Ronconi, L. Ballerini [et al.] // *Stem Cells*. – 2012. – May, 24. Доступ до електронного ресурсу DOI:10.1002/stem.01130.
6. Contribution of stem cells to kidney repair / B. Bussolati, P.V. Hauser, R. Carvalhosa [et al.] // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* – 2009. – Vol. 4(1). – P. 2–8.
7. Current progress and potential practical application for human pluripotent stem cells / E.C. Philonenko, M.V. Shutova, I.V. Chestkov [et al.] // *Int. Rev. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 292. – P. 153–196.
8. Decellularized rhesus monkey kidney as a three-dimensional scaffold for renal tissue engineering / K.H. Nakayama, C.A. Batchelder, Cl. Lee [et al.] // *Tissue Eng. Part A*. – 2010. – Vol. 16(7). – P. 2207–2216.
9. Differentiation of podocyte and proximal tubule-like cells from a mouse kidney-derived stem cell line / C. Fuente Mora, E. Rangini, S. Bruno [et al.] // *Stem Cells Dev.* – 2012. – Vol. 21(2). – P. 296–307.
10. Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells / K. Kim, A. Doi, B. Wen [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 467(7313). – P. 285–290.
11. *Grgic I.* The origin of interstitial myofibroblasts in chronic kidney disease / I. Grgic, J.S. Duffield, B.D. Humphreys // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27(2). – P. 183–193.
12. Growth factors and renal regeneration / M. Flaquer, P. Romagnani, J.M. Cruzado [et al.] // *Nefrologia*. – 2010. – Vol. 30(4). – P. 385–393.
13. *Hanna J.H.* Pluripotency and cellular reprogramming facts, hypothesis, unresolved issues / J.H. Hanna, K. Saha, R. Jaenisch // *Cell*. 2010. – Vol. 143(4). – P. 508–525.
14. *Harari-Steinberg O.* Selecting the optimal cell for kidney regeneration: fetal, adult or reprogrammed stem cells / O. Harari-Steinberg, O. Plenceanu, B. Dekel // *Organogenesis*. – 2011. – Vol. 7(2). – P. 123–134.
15. *Herrera G.A.* Glomerular repair: present status and future expectations / G.A. Herrera, E.A. Turlat-Herrera, J. Teng // *Contrib. Nephrol.* – 2011. – Vol. 169. – P. 351–362.
16. *Hofmann N.A.* Endothelial colony-forming progenitor cell isolation and expansion / N.A. Hofmann, A. Reinisch, D. Strunk // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 879. – P. 381–387.
17. How far are induced pluripotent stem cells from the clinic? M. Li, M. Chen, W. Han [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2010. – Vol. 9(3). – P. 257–264.
18. *Humphrey B.D.* Renal stem cells in recovery from acute kidney injury / B.D. Humphrey, J.S. Duffied, J.V. Bonventre // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2006. – Vol. 58(4). – P. 329–337.
19. *Hunter W.C.* Regeneration of tubular epithelium in human kidney following injuri by mercuric chloride / W.C. Hunter // *Annu. Inter. Med.* – 1928. – Vol. 1. – P. 463–469.
20. Induced pluripotent stem cells: epigenetic memories and practical implications / G.J. Sallivan, Y. Bai, J. Fletcher [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 16(12). – P. 880–885.
21. Isolation and characterisation of progenitor-like cells from human renal proximal tubules / D. Lindgren, A.K. Bostrom, K. Nilsson [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 178. – P. 828–837.
22. *Lin Sl.* Concise review: Deciphering the mechanism behind induced pluripotent stem cell generation / Sl. Lim // *Stem Cells*. – 2011. – Vol. 29(11). – P. 1645–1649.
23. *McC Campbell K.K.* Renal stem cells: fact or science fiction? / K.K. McC Campbell, R.A. Wingert // *Biochem. J.* – 2012. – Vol. 444(2). – P. 153–168.
24. Nanotechnology for regenerative medicine / D. Khang, J. Carpenter, Y.W. Chung [et al.] // *Biomed. Microdevices*. – 2010. – Vol. 12(4). – P. 575–587.
25. Notch activation differentially regulates renal progenitors proliferation and differentiation toward the podocyte lineage in glomerular disordes / L. Lasagni, L. Ballerini, M.L. Angelotti [et al.] // *Stem Cells*. – 2010. – Vol. 28(9). – P. 1674–1685.
26. Notch pathway activation can replace the requirement for Wnt4 and Wnt9b in mesenchymal-to-epithelial transition of nephron / S.C. Boyle, M. Kim, M.T. Valerius [et al.] // *Development*. – 2011. – Vol. 138(19). – P. 4245–5254.
27. *Pleniceanu O.* Concise review: Kidneystem / progenitor cells: differentiate, sort out, or reprogram? / O. Pleniceanu, O. Harari-Steinberg, B. Dekel // *Stem Cells*. – 2010. – Vol. 29(8). – P. 1649–1660.
28. *Podwyszożki W. Jr.* Ueber die egeneration der Epithelien der Leber, der Niere, der Speichel – und Meibom'schen Drfizen unter pathologischen Bedingung, *Fortschr. d. med.*, 1885. – iii, 630 p.
29. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors / E. Ronconi, C. Sagrinati, M.L. Angelotti [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20(2). – P. 322–332.
30. Resident vascular progenitor cells – diverse origins, phenotype, and function / P.J. Psaltis, A. Harbuzaniu, S. Delacroix [et al.] // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2011. – Vol. 4(2). – P. 161–176.
31. Review article : Endothelial progenitor cells in renal disease / M.S. Goligorsky, M.C. Kuo, D. Patshan [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2009. – Vol. 14(3). – P. 291–297.
32. *Ricardo S.D.* Adult stem cells in renal injury and repair / S.D. Ricardo, J.A. Deane // *Nephrology*. – 2005. – Vol. 10(3). – P. 276–282.

33. *Romagnani P.* Toward the identification of a «renopoietic system»? / P. Romagnani // *Stem Cells.* – 2009. – Vol. 27(9). – P. 2247–2253.
34. *Romagnani P.* Family portrait : renal progenitor of Bowman's capsule and its tubular brothers / P. Romagnani // *Amer. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 178(2). – P. 490–493.
35. Successful disease-specific induced pluripotent stem cell generation from patients with kidney transplantation / T. Thatava, A.S. Armstrong, J.G. De Lamo [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2011. – Vol. 2(6). – P. 48.
36. *Tabata Y.* Important contribution and necessity of stem cells scaffolds for regenerative medicine and therapeutic applications / Y. Tabata // *Nihon Rinsho.* – 2008. – Vol. 66(5). – P. 881–886.
37. The metabolome of induced pluripotent stem cells reveals metabolic changes occurring in somatic cell reprogramming / A.D. Panopoulos, O. Janes, S. Ruiz [et al.] // *Cell Res.* – 2012. – Vol. 22(1). – P. 168–177.
38. The regenerative potential of stem cells in acute renal failure / M. Morigi, A. Benigni, G. Remuzzi [et al.] // *Cell Transplant.* – 2006. – Vol. 15 Suppl. 1. – P. 111–117.
39. The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells / J.A. Oliver, O. Maaroef, F.H. Cheema [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 795–804.
40. The renal stem cell system in kidney repair and regeneration / F. Anglani, M. Ceol, F. Mezzabotta [et al.] // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 6395–6405.
41. The role of perivascular cells in kidney interstitial injury / A. Rojas, F.C. Chang, S.L. Lin [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2012. – Vol. 75(5). – P.400–408.
42. The senescence-related mitochondrial / oxidative stress pathway is repressed in human induced pluripotent stem cells / A. Prigone, B. Fauler, R. Lurz [et al.] // *Stem Cells.* – 2010. – Vol. 28(4). – P. 721–733.
43. Vascular wall-resident CD44+ multipotent stem cells give rise to pericytes and smooth muscle cells and contribute to new vessel maturation / D. Klein, P. Weisshardt, V. Kleft [et al.] // *PLo One.* – 2011. – Vol. 6(5). – P. e20540.
44. *Verma S.* Nanomaterials for regenerative medicine / S. Verma, A.J. Domb, N. Kumar // *Nanomedicine.* – 2010. – Vol. 6(1). – P. 157–181.
45. *Wise A.F.* Mesenchymal stem cells in kidney inflammation and repair / A.F. Wise, S.D. Ricardo // *Nephrology (Carlton).* – 2012. – Vol. 17(1). – P. 1–10.
46. *Yeagy B.A.* Kidney repair and stem cells: a complex and controversial process / B.A. Yeagy, S. Cherqui // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26(9). – P. 1427–1434.
47. *Yoder M.S.* Is endothelium the origin of endothelial progenitor cells? / M.S. Yoder // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30(6). – P. 1094–1103.
48. *Yuen D.A.* Bone marrow cell therapies for endothelial repair and their relevance to kidney disease / Yuen D.A., R.E. Gilbert, P.A. Marshen // *Semin. Nephrol.* – 2012. – Vol. 32(2). – P. 215–223.

Надійшла до редакції 24.09.2013

Прийнята до друку 08.10.2013

© Морозов Ю.А., Марченко Т.В., Дементьева И.И., 2013

УДК: 616.61-072.72

Ю.А. МОРОЗОВ, Т.В. МАРЧЕНКО, И.И. ДЕМЕНТЬЕВА
ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПОЧЕК В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

YU.A. MOROZOV, T.V. MARCHENKO, I.I. DEMENTIEVA

RENAL FUNCTION IN PEDIATRIC PATIENTS

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН, Москва, Россия
The «Petrovsky National Research Center of Surgery» of the RAMS, Moscow, Russia**Ключевые слова:** дети, скорость клубочковой фильтрации, методы оценки**Key words:** children, glomerular filtration rate, evaluation methods**Резюме.** В обзоре приведены основные сведения по оценке функции почек у детей. Рассмотрены формулы расчета скорости клубочковой фильтрации, основанные на креатинине, цистатине С, β 2-микроглобулине. Особое внимание уделено ренальной функции у детей после трансплантации почки.**Summary.** The review provides basic information to evaluation of renal function in children. Consider the formula calculation of glomerular filtration rate based on creatinine, cystatin C, β 2-microglobulin. Particular attention is paid to renal function in children after renal transplantation.

В настоящее время наиболее признанным методом оценки функции почек является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Она является произведением количества профильтрованной плазмы крови одним нефроном на число функционирующих нефронов в обеих почках, и в целом СКФ служит самым надежным маркером функционирующей почечной массы. В случае хронической болезни почек СКФ может снижаться из-за уменьшения скорости фильтрации в каждом нефроне и/или из-за снижения общего числа нефронов.

СКФ изменяется с возрастом, а также зависит от пола, веса и расы больного. Поэтому для сравнения измерений СКФ необходима ее стандартизация с учетом этих факторов. Установлено, что отношение веса почек к площади поверхности тела является постоянным у человека и различных видов животных. У плода кровотоки в почках и СКФ очень низкие, но в течение первых недель после рождения они резко увеличиваются (табл. 1) [7].

Таблица 1

Скорость клубочковой фильтрации у детей

Возраст	Средняя СКФ, мл/мин/1,73м ²	Диапазон СКФ, мл/мин/1,73м ²
2 – 8 дней	39	17 – 60
9 – 28 дней	47	26 – 68
37 – 95 дней	58	30 – 86
1 – 6 месяцев	77	39 – 114
6 – 12 месяцев	103	49 – 157
12 – 19 месяцев	127	62 – 191
2 – 12 лет	127	89 - 165

Увеличение СКФ обусловлено уменьшением сопротивления почечных артериол и возраст-

танием объема крови, поступающей непосредственно в почки. Так если у новорожденного на долю почек приходится 5% минутного объема крови, то у взрослых эта величина достигает 20%. Также усиление фильтрации вызвано повышением кровяного давления в капиллярах клубочка и увеличивающейся с возрастом площадью фильтрационной поверхности.

Морозов Юрий Алексеевич
moroz_111@rambler.ru

Эндогенный клиренс креатинина широко используется для измерения СКФ. Наиболее

широко для оценки СКФ у детей применяются формулы Шварца (1976)

$$\text{СКФ, мл/мин/1,73м}^2 = \frac{\text{Рост, см} \times \text{К}}{\text{Креатинин крови, мг/дл}}$$

где К – коэффициент 0,55 для девочек и 0,70 для мальчиков и Кунаха-Барра (1976)

$$\text{СКФ, мл/мин/1,73м}^2 = \frac{\text{Рост, см} \times 0,43}{\text{Креатинин крови, мг/дл}}$$

Формула Кунаха-Барра очень близка к формуле Шварца, а отличие в коэффициенте связано с тем, что при выведении этой формулы концентрацию креатинина определяли с помощью реакции Jaffe после адсорбции на ионообменной смоле веществ, также дающих реакцию с хромогеном. Исследования показали, что у детей «взрослые» формулы расчета СКФ, например, Кокрофта-Голта и MDRD, слабо пригодны для оценки почечной функции. Так А. Pierrat и др. (2003) заключили, что формула Кокрофта-Голта может быть использована лишь для детей старше 12 лет и взрослых [10]. При этом она не должна рассматриваться как клиренс креатинина, а как СКФ поправкой на площадь поверхности тела. У детей младшего возраста эта формула не применима.

Также установлено, что формула MDRD, хотя является более точной, чем формула Кокрофта-Голта, она не должна применяться у детей младше 18 лет. Так в исследовании Н. Chehade и др. (2013) установлено, что только в 11 и 6% формулы MDRD и СКD-EPI соответствовали СКФ, измеренной по инулину [2]. Поэтому формулы, разработанные для оценки СКФ у взрослых, не должны быть использованы в педиатрической практике, особенно у детей с ХБП.

В дальнейшем были предприняты попытки повышения точности определения СКФ по эндогенному креатинину. Так F. Leger и др. (2002) на основе программ, используемых для изучения фармакокинетических параметров при разработке лекарственных средств, предложили свою формулу для СКФ у детей с ХБП [5].

Формула Leger (2002)

$$\text{СКФ, мл/мин} = \frac{(55,5 \times \text{масса тела, кг}) + (0,147 \times \text{рост}^2, \text{ см})}{\text{креатинин крови}}$$

где креатинин крови в мкмоль/л или мг/дл.

Корреляция СКФ, измеренной у детей с помощью формулы Леже и по клиренсу с использованием радиофармпрепаратов, составила 0,83.

В настоящее время появляется все больше работ, в которых в качестве маркера почечной функции используют эндогенный цистатин С. Преимущества этого белка перед креатинином состоят в том, что плазменная концентрация цистатина С не зависит от мышечной массы, пола, веса и возраста пациентов. Установлено, что у детей содержание цистатина С в крови достигает уровня взрослого к 1 году жизни и в дальнейшем практически не изменяется [13]. Также показано, что у недоношенных детей концентрация цистатина С в крови значительно выше – 1,10-2,06 мг/л.

Существуют расхождения между турбидиметрическими и нефелометрическими методами определения цистатина С, что связано с различной чувствительностью аналитических систем и реакционной способностью между молекулой цистатина С и антителами [6].

У детей концентрация цистатина С в крови, как было показано в ряде исследований, лучше коррелирует с СКФ, чем креатинин сыворотки [13]. Кроме того, при быстром изменении массы тела снижение СКФ четче выявляется по динамике цистатина С, чем креатинина, в частности, из-за более короткого периода полужизни цистатина [4].

Разработан ряд формул, основанных на цистатине С, для расчета СКФ у детей:

Формула Filler (2003)

$$\text{СКФ, мл/мин} = 91,62 \times (\text{цистатин С, мг/л})^{-1,123}$$

Формула Zappitelli (2006)

$$\text{СКФ, мл/мин} = 75,94 \times (\text{цистатин С})^{-1,17}$$

У пациентов после трансплантации почки значения СКФ, полученные по формуле Zappitelli, умножают на 1,2.

Установлено, что у детей расчет СКФ по цистатину С является предпочтительным, чем с использованием формулы Шварца [3]. Кроме того, практически 50% больных со сниженной СКФ, рассчитанной по цистатину С, имели нормальные показатели почечной функции, полученные по формуле Шварца.

Однако считается, что основанные на цистатине С формулы расчета СКФ, не имеют осо-

бых преимуществ перед креатинином в оценке ренальной функции у детей в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических операций [17].

В последние годы для оценки ренальной функции у детей стали применять формулы, в которые включены два или более почечных маркера. Так в формуле Буве используются сывороточные цистатин С и креатинин. Такой подход показал более точную оценку СКФ по сравнению СКФ, рассчитанной по одномаркерным формулам.

Формула Буве (2006):

$$\text{СКФ, } \frac{\text{мл}}{\text{мин}} = 63,2 \times \left(\frac{\text{креатинин}}{1,086} \right)^{-0,35} \times \left(\frac{\text{цистатин С}}{1,2} \right)^{-0,56} \times \left(\frac{\text{вес, кг}}{45} \right)^{0,30} \times \left(\frac{\text{возраст, лет}}{14} \right)^{0,40}$$

где креатинин сыворотки крови в мг/дл, цистатин С крови – мг/л.

Группой исследователей из США и Канады была предложена оригинальная формула для оценки СКФ у детей с легкой и умеренными стадиями хронической болезнью почек [9].

Модифицированная формула Шварца (2009):

$$\text{СКФ, } \frac{\text{мл}}{\text{мин}} = 39,1 \times \left(\frac{\text{рост, м}}{\text{креатинин}} \right)^{0,516} \times \left(\frac{1,8}{\text{цистатин С}} \right)^{0,294} \times \left(\frac{30}{\text{азот мочевины}} \right)^{0,169} \times \left(\frac{\text{рост, м}}{1,4} \right)^{0,1}$$

где креатинин сыворотки – мг/дл, цистатин С крови – мг/л, азот мочевины сыворотки крови – мг/дл. Для мальчиков значения СКФ, полученные по этой формуле умножают на 1,099.

Эта формула дала совпадения в 87,7% от расчетной по иогексолу СКФ в пределах 30% и 45,6% в пределах 10%. Авторы заключили, что данный метод наиболее применим у детей с СКФ в диапазоне 15-75 мл/мин/1,73 м², но не был протестирован у детей с более высокими значениями СКФ.

Отдельным вопросом стоит оценка почечной функции у детей, которым выполнена трансплантация органов (печени, почек). Как правило, эти пациенты длительно получают нефротоксические препараты как до операции, так и в посттрансплантационном периоде.

У детей после трансплантации почки экспресс-оценка функционирования трансплантата является необходимым лабораторным исследованием. Это позволяет распознать раннее отторжение пересаженного органа и проводить точное дозирование используемых нефротоксичных препаратов. Использование для расчета СКФ креатинина непригодно из-за снижения мышечной массы, питания, физической активности, наличия зачастую хронических воспалительных процессов у данных категории пациентов.

Применение цистатина С для оценки функционирования трансплантата превосходит по точности сывороточный креатинин [14]. Использование других биомаркеров (например, 2-микроглобулина) неприемлемо при трансплантации почек у детей, так как их сывороточная концентрация напрямую зависит от наличия инфекции, лимфопролиферативных и аутоиммунных синдромов, а также от использования иммунодепрессантов.

Чаще всего детям производят трансплантацию почек от взрослого. М. Naesens и др. (2007) показали, что при этом отмечаются частое развитие интерстициального фиброза, атрофии почечных канальцев и тубулярных отложений в ранние сроки после трансплантации [15]. У маленьких детей после пересадки одной почки взрослого приводит к восстановлению СКФ до уровня как будто пациент имеет две собственные почки. Но с ростом ребенка не происходит увеличения СКФ как это было бы в норме.

В исследовании В. Ulibarri и др. (2009) установлено, что у таких детей старше 9 лет клиренс креатинина был наиболее точен для оценки СКФ [16]. Однако этот метод достаточно недо-

бен как для пациента, так и для врача. Формула Морриса имеет большую прогностическую цен-

ность при трансплантации почек у детей, чем формулы Шварца, Кунаха-Барра и Leger.

Формула Морриса (1982)

$$\text{СКФ, мл/мин} = \frac{40 \times \text{рост, см}}{\text{креатинин крови, мкмоль/л}}$$

Новым биомаркером оценки СКФ при трансплантации почки является β 2-микроглобулин, который представляет собой низкомолекулярный гликопротеин с молекулярной массой 23-29 кДа в зависимости от степени гликозилирования. Он принадлежит к семейству липокалинов, к которому относится и цистатин С. Было показано, что β 2-микроглобулин является более точным показателем снижения почечной функции, чем уровень креатинина, особенно в «слепой зоне» [12].

Формулы White (2007):

$$\text{СКФ, мл/мин} = 112,1 \times \text{ВМГ}^{-0,662} \times \text{азот мочевины}^{-0,280}$$

Для девочек значения СКФ умножают на коэффициент 0,880

$$\text{СКФ, мл/мин} = 1,678 \times \text{ВМГ}^{-0,758} \times \text{креатинин}^{-0,204}$$

Для девочек значения СКФ умножают на коэффициент 0,871

У детей после трансплантации печени отмечается значимое снижение СКФ в течение первых 5 лет после операции [8]. При этом при сравнении СКФ, полученной при измерении клиренса ^{51}Cr -ЭДТА и расчетных формул, было установлено, что формула Шварца (1976) давала расхождение в 50% случаев, Кунаха-Барра – в 31%, а модифицированная формула Шварца (2009) – только в 11% наблюдений. Поэтому у данной категории больных последняя формула является наиболее приемлемой.

Химиотерапия злокачественных новообразований часто связана с нефротоксическими побочными эффектами. При этом может развиваться значительное снижение СКФ, особенно в фазе индукции химиотерапии. Было установлено, что цистатин С более чувствителен, чем креатинин крови, в качестве маркера для оценки СКФ [11]. У онкологических пациентов в возрасте менее 3 лет, сывороточный цистатин С имеет преимущества в оценке функции почек по сравнению с креатинином крови.

Таким образом, оценка функции почек у детей имеет некоторые особенности по сравнению со взрослыми. В педиатрической практике для расчета СКФ наиболее приемлемы формулы Шварца и Кунаха-Барра, которые просты и доступны даже при массовых осмотрах. Использование формул на основе цистатина С или сочетания креатинина и цистатина С показано в случае невозможности использования креатинина (резкие изменения массы тела, использо-

Работ по применению β 2-микроглобулина в педиатрической практике для расчета СКФ после трансплантации почки очень немного. Из расчетных формул в приложении к детям существует только формулы White (2007), разработанные на результатах обследования 387 детей после трансплантации почек [1]. Авторы разработали две формулы, в которые кроме β 2-микроглобулина, включены азот мочевины и креатинин.

вание препаратов, влияющих на образование и секрецию креатинина). У детей с хронической болезнью почек, перенесших трансплантацию органов, целесообразно использовать специфические формулы расчета СКФ, разработанные для данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. A novel equation to estimate glomerular filtration rate using beta-trace protein. / White C. A., Akbari A., Doucette S., [et al.] // Clin. Chem. – 2007. – Vol. 53(11). – P. 1965-1968.
2. Assessment of adult formulas for glomerular filtration rate estimation in children. / Chehade H., Girardin E., Iglesias K., [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2013. – Vol. 28(1). – P. 105-114.
3. Comparative study of cystatin C and serum creatinine in the estimation of glomerular filtration rate in children. / Cordeiro V.F., Pinceiro D.C., Silva G.B.-Jr., [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2008. – Vol. 391(1-2). – P. 46-50.
4. Dworkin L. D. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. / Dworkin L. D. // Curr. Opin. Nephrol. Hypertension. – 2001. – Vol. 10. – P. 551-553.
5. Estimation of glomerular filtration rate in children. / Leger F., Bouissou F., Coulais Y., [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2002. – Vol. 17. – P. 903-907.
6. Flodin M. Variations in assay protocol for the Dako cystatin C method may change patient results by 50% without changing the results for controls. / Flodin M., Hansson L. O., Larsson A. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2006. – Vol. 44. – P. 1481-1485.

7. Heilborn D.C. Expressing glomerular filtration rate in children. / Heilborn D. C., Holiday M. A., al-Dahewi A., Kogan B. A. // *Pediatr. Nephrol.* – 1991. – Vol. 5. – P. 5-11.
8. Long-term renal function in children after liver transplantation. / Kivelä J.M., Räisänen-Sokolowski A., Pakarinen M.P., [et al.] // *Transplantation.* – 2011. – Vol. 91(1). – P. 115-120.
9. New equations to estimate GFR in children with CKD. / Schwartz G. J., Munoz A., Schneider M. F., [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 629-637.
10. Predicting GFR in children and adults: A comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and Modification of Diet in Renal Disease formulas. / Pierrat A., Gravier E., Saunders C., [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1425-1436.
11. Pretreatment cystatin C in children with malignancy: can it predict chemotherapy-induced glomerular filtration rate reduction during the induction phase? / Al-Tonbary Y. A., Hammad A. M., Zaghoul H. M. [et al.] // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2004. – Vol. 26. – P. 336-341.
12. Priem F. β -Trace protein is not better than cystatin C as an indicator of reduced glomerular filtration rate / Priem F., Althaus H., Jung K., Sinha P. // *Clin. Chem.* – 2001. – Vol. 47. – P. 2181.
13. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. / Finney H., Newman D.J., Thakkar H., [et al.] // *Arch. Dis. Childh.* – 2000. – Vol. 82. – P. 71-75.
14. Risch L. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C / Risch L., Blumberg A., Huber A. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14(8). – P. 1991-1996.
15. The evolution of nonimmune histological injury and its clinical relevance in adult-sized kidney grafts in pediatric recipients. / Naesens M., Kambham N., Concepcion W., [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2007. – Vol. 7. – P. 2504-2514.
16. Ulibarri B. [электронный ресурс] Comparison of ^{99m}Tc -DTPA vs five methods to estimate glomerular filtration rate in children with renal transplantation. / Ulibarri B., Martinez-Duncker C., Camarrillo C., [et al.] // *Pediatric Oncall.* [электронный ресурс] 2009 [cited 2009 December 1]. – 6. – Art. 62.
17. Usefulness of cystatin C in the postoperative management of pediatric patients with congenital heart disease. / Yana A., Masutani S., Kojima T., [et al.] // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77(3). – P. 667-672.

Надійшла до редакції 26.08.2013

Прийнята до друку 17.09.2013

© Аблогіна О.В., Степанова Н.М., 2013

УДК: 616.61:616.381-089.819:614.253.83

О. АБЛОГІНА, Н. СТЕПАНОВА

ОПТИМІЗАЦІЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ В 7 ЕТАПАХ ОСВІТНЬОЇ РОБОТИ З ПАЦІЄНТОМ

O. ABLOGINA, N. STEPANOVA

OPTIMIZATION OF PERITONEAL DIALYSIS IN 7 STEPS OF EDUCATIONAL WORK WITH A PATIENT

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: перитонеальний діаліз, селекція діалітичної модальності, навчання пацієнта, оптимізація лікування.

Key words: peritoneal dialysis, the process of modality selection, patient training, optimization of peritoneal dialysis.

Резюме. Інформування хворих на хронічну хворобу нирок V стадії (ХНН V ст.) щодо модальностей діалітичної ниркової замісної терапії (ДНЗТ), вільний вибір пацієнтом перитонеального діалізу (ПД) та регулярний тренінг кваліфікованим медичним персоналом є головними компонентами успішного впровадження програми ПД з отриманням оптимальних результатів лікування. Метою даного огляду є узагальнення наявних знань щодо процесу вибору діалітичної опції та навчання ПД-пацієнтів, підвищення професійного рівня задіяних у цьому процесі фахівців.

Summary. Informing the end-stage renal disease (ESRD) patients about the modalities of dialysis renal replacement therapy (DRRT), patient's aware choice of peritoneal dialysis (PD) and regular qualified medical training are the main components of successful implementation of PD program with obtaining optimal treatment results. The aim of the review is to summarize current knowledge regarding the process of modality selection and PD-patient training, improving professional development of the PD-specialists.

Аблогіна Олена Валеріївна
ablogina888@ukr.net

Починаючи з середини 1990-х років, відсоток застосування перитонеального діалізу (ПД), у якості модальності діалітичної ниркової замісної терапії (ДНЗТ), як для лікування хворих на ХНН V ст., так і з гострим пошкодженням нирок (ГПН), знизився у багатьох розвинених країнах [3, 8, 17, 37]. Це зниження відбулося незважаючи на явні переваги ПД щодо якості життя хворих, вартості лікування, результатів трансплантації нирок, потреби у еритропоезстимулюючих лікарських засобів, тощо [2, 18, 19]. Розбіжності у застосуванні ПД спостерігаються як між країнами, так і міжрегіонально, на рівні кожної окремої країни. Більшість ПД-експертів стверджують, що неадекватний рівень застосування цього методу обумовлений саме «немедичними» причинами, основною з яких є наявність психологічного бар'єру з боку медичного персоналу, що пов'язано, перш за все, з його низькою обізнаністю [19, 27].

Існує безліч робіт, які демонструють важливість якісного інформування пацієнтів з термінальною стадією ХНН щодо опцій ДНЗТ, але лише нещодавно Peter G. Blake із співавторами описали безпосередньо сам процес вибору модальності [7]. Автори проаналізували існуючі публікації щодо процесу селекції модальності та, використовуючи стандартні дефініції, поділили його на 6 ключових етапів [7, 28, 29]. Розроблена концепція полягає в тому, що команда нефрологів визначає прийнятність хворого для ПД, од-

нак остаточний вибір модальності залишається за пацієнтом [7, 28, 29]. Перевагою такого підходу є забезпечення кожного хворого можливістю заздалегідь здійснювати вибір діалітичної терапії. Проте, автори розуміють, що дотримання даної концепції не завжди є можливим; іноді, з різних причин, вибір модальності здійснюється ПД-командою, а не пацієнтом. Саме тому, з метою реалізації даної концепції у всіх випадках, рекомендується підхід, за якого медичний персонал, задіяний у лікуванні, обговорює окремо кожен «ключовий крок» підготовки пацієнта до лікування ПД [7].

Поряд з цим, однією з найважливіших умов досягнення оптимальних результатів лікування є якісне навчання пацієнта процедурі ПД [22]. Методика тренінгу ПД-пацієнтів вимагає ретельної адаптації навчального плану, більшої уваги і терпіння з боку ПД-інструкторів, оскільки когнітивні навички хворих, які є інвалідами, значно знижені, що серйозно ускладнює процес сприйняття інформації [22].

Враховуючі нагальну необхідність оптимізації результатів ПД-лікування, нами була здійснена спроба систематизувати існуючі на сьогодні дані щодо освітньої роботи з пацієнтом, який готується до ДНЗТ методом ПД.

Отже, кожен центр, який має за мету досягти оптимальних результатів ПД-лікування, повинен впроваджувати в практику 7 основних етапів освітньої роботи з пацієнтом (рис. 1) [7].



Рис. 1. Сім етапів оптимізації ПД [7].

ЕТАП 1: СЕЛЕКЦІЯ ПОТЕНЦІЙНИХ КАНДИДАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПД.

Перший етап може здатися очевидним, але, на нашу думку, більшість діалітичних центрів не враховують усіх можливих кандидатів на ПД. Такими є:

- усі хворі з вперше діагностованою ХХН III-V ст.;
- усі пацієнти з ХХН V ст., яким розпочато лікування ГД, керуючись лише думкою фахівців, заснованої на інформації щодо функціонального стану нирок;
- усі пацієнти, у тому числі й з ГПН, які отримують ДНЗТ більш ніж 30 діб та є діаліз залежними;
- усі хворі з невдало трансплантованою ниркою, які потребують діалітичної терапії;
- усі пацієнти з ХХН V ст., переведені з інших центрів [7].

Звертаємо увагу читачів на пацієнтів з ГПН, які потребують невідкладного початку діалітичної терапії, оскільки саме вони вважаються менш ймовірними кандидатами на ПД [21]. Традиційно, реєстри не ідентифікують дану когорту хворих, як тих, що мають ХХН протягом 90 днів діалітичного лікування. Клініцисти, як правило, притримуються подібної думки і не пропонують пацієнтові вибір модальності НЗТ доки не мине 3 місяці. Peter G. Blake та співавтори стверджують, що такі пацієнти повинні розглядатись у якості кандидатів на ПД вже після 30 доби діалітичної залежності або якщо мав місце амбулаторний діаліз у минулому. Визначення 30-денного терміну важливо тому, що протягом цього часу забезпечується своєчасне обговорення діалітичних модальностей та здійснюється вибір пацієнтом. Зрозуміло, що у деяких хворих відбудеться відновлення ниркової функції, але інформацію щодо існуючих модальностей діалізу все-одно необхідно надавати вчасно та якомога більшої кількості потенційних хворих.

Пацієнти з невдало трансплантованою ниркою також, як правило, не отримують вичерпної інформації щодо методів ДНЗТ. Під час планування оперативного втручання більшість хворих перебуває на лікуванні у відділеннях трансплантації та переводяться до нефрологічного центру, коли вже отримують лікування гемодіалізом (ГД). Крім того, такі пацієнти не мають необхідного для вибору модальності часу, що зумовлює застосування ГД лише через недбале інформування у минулому.

ЕТАП 2: ОЦІНКА ПРИЙНЯТНОСТІ ПАЦІЄНТА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПД.

Після визначення пацієнта як потенційного кандидата для лікування ПД, група фахівців повинна оцінити його здібності до виконання

методики. В ідеалі, оцінювання здійснюється у ПД-центрі, задовго до початку діалізу. Однак, завчасне оцінювання значної кількості пацієнтів, особливо тих, які розпочинають діаліз в ургентному порядку, є неможливим [21, 30, 34]. У цій ситуації, оцінка на прийнятність зазвичай здійснюється після початку діалітичного лікування. Систематичний підхід у визначенні здібностей пацієнта до виконання методики ПД, з обговоренням ПД-командою усіх потенційних кандидатів для лікування, є дуже корисним та високо рекомендованим.

Слід зазначити, що даний етап не є питанням пацієнта, який обрав або не обрав ПД. Рішення щодо прийнятності пацієнта для лікування ПД приймає команда фахівців, оцінюючи наявність протипоказань та інтелектуально-психологічні здібності хворого [7].

Наявність протипоказань є абсолютним фактором, який позбавляє можливості пацієнта лікуватися методом ПД незалежно від бажання чи вибору пацієнта або лікаря [28, 29]. Наприклад, ожиріння важкого ступеню, черевні киля, які не можуть бути усунені, перенесені раніше відкриті оперативні втручання на черевній порожнині, активний дивертикуліт, абдомінальна аневризма аорти, побутові умови місця проживання, які не дозволяють виконувати процедуру обміну ПД і які не можуть бути швидко усунені. Слід диференціювати протипоказання до ПД від обмежень (бар'єрів). Обмеження до ПД є факторами, які перешкоджають самообслуговуванню, але не є протипоказаннями до вибору ПД, оскільки за достатньої підтримки пацієнта їх можна подолати [28, 29]. Наприклад, когнітивні бар'єри включають: психіатричні захворювання, слабку пам'ять або деменцію, мовні бар'єри, неприхильність пацієнта до лікарні. Фізичними бар'єрами є: іммобілізація, загальна виражена слабкість, порушення зору, слуху, моторики рук, невміння дотримуватись правил гігієни.

Слід зазначити, що ПД-команда може позбавити пацієнта права обирати ПД за умов наявності хоча б одного протипоказання або одного та більше обмеження, яке на її думку не можливо подолати. Можливість подолання бар'єрів, залежить і від ступеня допомоги пацієнтові, як-то у вигляді підтримки сім'ї та друзів, асистенції помічників [1, 28, 29]. У випадку можливості проведення ПД з асистенцією нездатність пацієнта до самообслуговування не може розглядатись як протипоказання до лікування ПД [1].

Оцінювання може мати як лаконічний характер (за умов наявності очевидного протипоказання або, навпаки, за відсутності протипоказань і безумовної відповідності критеріям відбору), так і бути доволі складним і затяжним процесом, який потребує залучення ПД-асистента.

Як вже зазначалося, оцінка прийнятності пацієнта для лікування ПД здійснюється до

або після початку діалітичної терапії, за винятком хворих, які очікують алотрансплантації, переведених до іншого діалітичного центру та пацієнтів, у яких відновилась функція нирок до проведення оцінювання. На практиці багато пацієнтів-кандидатів ніколи не оцінюються на прийнятність, зазвичай через неухвалене ставлення до відбору хворих. Найчастіше відсутність оцінювання спостерігається серед «ургентних» пацієнтів. Рівень «ургентного старту» лікування ГД становить як мінімум 20-40% серед усіх хворих на ХХН V ст., а іноді сягає більш ніж 60% [32]. Такі пацієнти, зазвичай, надходять до діалітичного центру у важкому стані, що унеможливує проведення оцінювання. Питання інформування пацієнта згодом забувається або пацієнта цілком задовольняє ГД. У подібних ситуаціях ПД-команда має забезпечити повне інформування хворого щодо існуючих модальностей ДНЗТ та надати пацієнтові повторне право вибору.

Пропорція оцінених та визнаних прийнятними для лікування ПД пацієнтів, істотно варіює від 40% до 80% що потребує проведення екстенсивного дослідження [25, 28, 29]. Розходження спостерігаються як між різними центрами у межах однієї країни, так і між окремими нефрологами у рамках одного центру. Окрім ключових факторів, які включають вік і загальну коморбідність, поясненням цього факту є індивідуальне сприйняття та упереджене ставлення до ПД з боку нефрологічної команди. Крім того, значна кількість неприйнятних для ПД хворих може бути індикатором недоступності послуг асистенції. Так, рівень ПД-прийнятності буде вищим у пацієнтів, які проживають у регіонах з доступною діалітичною асистенцією вдома, у тому числі й щоденним відвідування пацієнтів для налаштування циклеру.

ЕТАП 3: ПРОПОЗИЦІЯ ПАЦІЄНТОВІ ЛІКУВАННЯ МЕТОДОМ ПД.

На третьому етапі, кожному прийнятному для лікування ПД пацієнту слід запропонувати таку можливість. В ідеалі, цей вибір пропонується до початку лікування, у якості частини навчального процесу методики ПД, який включає курс лекцій, освітню роботу з пацієнтом «віч на віч», надання письмових навчальних матеріалів, застосування відеоматеріалів та електронних ресурсів. Проте, пропозиція вибору, як і визначення ПД-прийнятності, часто не здійснюються вчасно через відкладання цього питання з дня на день з боку пацієнта та/або необхідності ургентного початку ДНЗТ. Така тенденція спостерігається у більшості вітчизняних діалітичних центрів. Враховуючи реалії нашої країни, коли навчання пацієнта здійснюється вже після інсерції катетеру, особливості тренінгу ПД-пацієнтів подано у 6-му етапі оптимізації.

ЕТАП 4: ВИБІР ПАЦІЄНТОМ ПД.

Більшість досліджень демонструють, що після пропозиції лікування ПД прийнятним хворим, приблизно половина з них обирає цю модальність [14, 20, 24, 31]. Такий показник свідчить про збалансований підхід та є типовим для багатьох діалітичних центрів. Обрання ПД менш ніж третиною прийнятних пацієнтів свідчить про недостатню освітню роботу ПД-команди та передбачає необхідність перегляду засобів подання мотивуючої інформації. І навпаки, у разі обрання ПД більшістю пацієнтів ($\geq 2/3$) слід виключити «підштовхування» хворого, оскільки нав'язування обов'язкового лікування ПД, може призвести до зростання рівня недостатності методики.

Сформульоване пацієнтом рішення обов'язково необхідно відобразити у медичній документації. Проте слід пам'ятати, що деякі хворі змінюють свій вибір протягом періоду від прийнятого первісного рішення до часу, коли вони дійсно розпочинають діалітичне лікування. Переглянутий вибір може відображати зміни у функціональному стані хворого протягом зазначеного часу чи усвідомлення пацієнтом або його родиною, що амбулаторне лікування є більш складним завданням, ніж здавалось на початку. У деяких випадках пацієнт обирає ПД, але несподівано наполягає на ГД, вже під час передопераційної підготовки до інсерції ПД-катетеру.

Окрема категорія хворих може вперто відмовитись від відвідування освітніх занять щодо існуючих модальностей, а інші пацієнти – виявляють бажання покласти це рішення на медичний персонал. У таких ситуаціях вибір здійснюють фахівці, після консультації з членами родини. Зазначений підхід може мотивувати пацієнта на більш активну діяльність у процесі прийняття рішення.

ЕТАП 5: ІМПЛАНТАЦІЯ ПД-КАТЕТЕРУ.

Наступним кроком на шляху до ПД є імплантациа перитонеального катетеру. Частина пацієнтів, які усвідомлено вирішили лікуватись методом ПД, зрештою розпочинають ГД [23]. ГД розпочинають через тривале очікування черги до хірурга, оскільки інсерція ПД-катетеру не завжди вважається високо пріоритетною у хірургічних центрах, особливо у разі обмеженого доступу до операційної. Функціональний стан нирок погіршується швидше, ніж очікувалось, і діаліз розпочинають в ургентному порядку.

У більшості нефрологічних центрів терміновий початок ПД зазвичай не практикується через відсутність можливості інсерції ПД-катетеру у короткий проміжок часу [7, 30]. Останні роки більшість центрів користуються допомогою інтервенційних радіологів для імплантації ПД-катетерів [9].

**ЕТАП 6: НАВЧАННЯ ПАЦІЄНТА
ПРОЦЕДУРИ ПД.**

Результати найбільш ґрунтовного дослідження щодо впливу програми навчання на результати лікування опубліковані Hall G. та співавторами [15]. Пацієнтів було розподілено на 2 групи: перша складалась з 246 пацієнтів, які були мотивовані на результат, друга група (374 пацієнтів) – хворі, яким проводилась звичайна підготовка. Термін навчання був значно довший в новій навчальній програмі (29 проти 22,6 години, $p < 0,001$), але загальна кількість навчальних годин мало відрізнялася (8,7 проти 12,5 години, $p = 0,13$). Впровадження нової навчальної програми привело до зниження частоти інфікування місця виходу катетеру, у порівнянні зі звичайною підготовкою, (0,22 проти 0,38/ рік, $p < 0,004$), але було отримано аналогічний рівень перитонітів (0,34 проти 0,44/ рік, $p = 0,099$), зафіксовано менше госпіталізацій (2,66 проти 3,74/ рік, $p < 0,0001$) [15]. Автори дійшли висновку, що більша кількість навчальних годин та якісно структурована навчальна програма дозволяють отримати поліпшення кінцевих результатів [15].

Метааналіз оцінки ПД-навчання, проведеного у 76 дитячих центрах, продемонстрував відсутність кореляції між співвідношенням медсестра-пацієнт та рівнем виникнення перитонітів, проте збільшення навчального часу корелювало із зниженням частоти перитонітів [16].

Результати дослідження, присвяченого тренінгу пацієнтів у домашніх умовах, співвідносяться з результатами попереднього досвіду навчання в умовах клініки ПД [10]. У 84 пацієнтів, що почали навчання вдома (47 – ПАПД та 21 – АПД), рівень частоти виникнення перитонітів знизився з 0,5 епізодів/рік до 0,24 епізодів/рік. Автори припускають, що можна отримати поліпшені результати шляхом простого переміщення локалізації місця навчання [10].

Зрозуміло, що проведені дослідження не вичерпують всіх важливих аспектів проблеми та потребують подальшого вивчення.

Таким чином, добре організована та проведена навчальна програма є основою якісного лікування ПД. Перш за все, кожен діалізний центр має розробити навчальний план, допустимим є як план-конспект, так і більш деталізований навчальний курс [6, 36] (табл. 1).

Таблиця 1

Тематичний зміст освітньої ПД-програми [5, 6].

1.	Загальне уявлення про ПД
2.	Асептична техніка, гігієна рук
3.	Техніка виконання обміну ПАПД, АПД;
4.	Догляд за місцем виходу катетера (щоденний та за умов інфікування)
5.	ПД-ускладнення: інфекційні, механічні, затримка рідини, больовий синдром та надання первинної самопомоги
6.	Інтраперитонеальне введення лікарських засобів
7.	Ведення діалізних листів спостереження
8.	Ведення обліку та списання витратних матеріалів для ПД
9.	Відвідування ПД-центра / домашній візит
10.	Правила поведінки під час вихідних днів, трудової діяльності, спортивних занять

Усі складові тематичного змісту освітньої програми повинні базуватися на опублікованих міжнародних чи національних настановах та надаватися пацієнтові у письмовій формі [5].

Після навчання, з метою визначення готовності до самостійного виконання та контролю ПД, пацієнт повинен скласти *тестове випробовування*. Цей тест повинен визначати як знання теоретичних складових методики ПД, так і практичні навички. За неякісного тренінгу порушується етика навчання та втрачається довіра пацієнта до ПД-інструктора [26].

Доцільно використовувати відповідні навчальні засоби, зокрема, доступно викладені матеріали та спеціальне тренінгове оснащення,

що включає манекени, навчальні фартухи з ПД-катетером, стенди, дошки, і, за можливості, відео- або аудіо матеріали, Інтернет ресурси. Матеріали, що використовуються як додаткові навчальні засоби повинні бути надруковані, лаконічно сформульовані короткими реченнями, достатньо легким для читання із виділеними заголовками. Написання усіх букв у верхньому регістрі буде зменшувати сприйняття. Ілюстрації повинні бути простими та мати заголовки [13].

Необхідно завжди проводити попереднє ознайомлення пацієнта з цілями, завданнями, очікуваними результатами навчання та критеріями їх досягнення. В основу навчання

необхідно покласти теорію позитивного мотивування, за якою у пацієнтів формується віра та впевненість у власні сили, що сприяє самостійному виконанню необхідних процедур [4]. Це досягається шляхом повторення кожного етапу процедури. Також цей підхід реалізується через **натхнення пацієнта** («Добре! Ви робите це правильно!»), **вербальну підтримку** («Будьте обережні, не торкайтесь пальцями стерильних частин перехідної трубки!»), або **попередження** («Така помилка може призвести до перитоніту!»). Ще одним компонентом мотивування є **очікуванні результати**, тобто, неухильне правильне виконання процедури у подальшому.

При створенні освітніх програм, повинні бути чітко сформовані мета, предмет навчання та методика викладання. Краще звести зміст навчання до трьох або чотирьох ключових тез на годину навчання [4].

Правильно організована структура уроку забезпечує якісні результати навчання. Метод навчання «**віч на віч**» базується на чотирьох основних тезах: коли, чому та як навчати пацієнта, ведення документації навчального процесу.

Рольова гра є ефективним способом здобуття нових необхідних навичок та допомагає змодельовувати вірогідні ситуації, що можуть виникнути у майбутньому [13]. Інструктор може використовувати рольову гру, як один із засобів навчання. Наприклад, рольова гра буде корисною під час практичних занять із застосуванням катетеру, перехідної трубки, тощо.

Застосовуючи технологію **проблемного навчання** в освітній програмі, інструктор навчає пацієнта ідентифікувати проблему, допомагає знайти способи її вирішення та пропонує перелік можливих шляхів її вирішення. Пацієнт повинен обрати рішення, спробувати його на практиці та оцінити результати. Якщо обране рішення не працює, пацієнт повинен спробувати інший шлях або звернутися за порадою до медсестри.

Практичні заняття дуже важливі для хворого. Наскільки він правильно виконуватиме рухи, настільки правильно будуть «програмуватись» його м'язи. Практичний досвід сприяє формуванню навичок *самокорекції* та *самоконтролю*. Помилки слід визнати як факт зростаючого досвіду та продовжити пошук на шляху підвищення якості навчання.

Пацієнт не повинен виконувати ПД-обміни з використанням власного катетеру до досягнення відповідних вмій та навиків на автоматичному рівні. **Такий підхід до навчання підвищує ймовірність дотримання пацієнтом усіх правил виконання технік й успішно виконання обмінів без ризику виникнення ускладнень, сприяє вірі пацієнта у свої здібності.**

Навчання ПД-пацієнтів основним складовим методом ПД [35].

Якісне запам'ятовування навчальних матеріалів вимагає повторення. Пацієнти запам'ятовують час, коли слід проводити обмін, перелік предметів догляду, що необхідні для проведення процедури та оснащення. Проте запам'ятовування не означає розуміння, тому, це не повинно бути єдиною складовою навчального процесу. Інструктор може перевірити рівень засвоєння матеріалу пацієнтом, запитуючи його: «*Повторіть, будь-ласка, знову кроки процедури*». Підтримуючи зворотний зв'язок з пацієнтом, необхідно надати йому можливість подумати самостійно, а не поспішати викласти інформацію. Запитання інструктора є потужним інструментом навчання; вони дозволяють оцінити якість навчального процесу, виправити помилки, сприяти самостійному мисленню. Позитивні питання («*Що Вам потрібно робити далі?*») займають менший об'єм часу для обробки інформації пацієнтом, ніж негативні питання («*Що Ви не повинні були робити зараз?*»). Якщо ставиться запитання, інструктору слід витримати паузу, дозволивши в цей час сформулювати відповідь пацієнту. Слід уникати складних, негативних питань.

Викладання таких понять, як *перитоніти* передбачає розуміння, що є стерильним (стерильні частини перехідної трубки, захисного ковпачка, тощо), що є ознаками забруднення та інфекції. Необхідно уникати механічного засвоєння понять, оскільки у такому разі хворий запам'ятає лише їх назви. Опис симптомів інфікування надається інструктором наступним чином: «*Я опишу Вам симптоми, а Ви здогадайтеся, про що йде мова*». Використовуючи декілька симптомів, спочатку доцільно описати один найбільш вірогідний симптом перитоніту і один неklasичний симптом, що зустрічається рідко, за умов якого наявність перитоніту мало ймовірна – наприклад, біль у животі або головний біль. Якщо пацієнти кваліфікували симптоми правильно, слід перейти до наступного кроку – іншим симптомам, які диференціювати важче. Для кращого розуміння доцільно продемонструвати мішки з мутним та кришталево чистим розчином, порівняти ступінь їх прозорості.

Пацієнти не можуть водночас утримати у своїй короткочасній пам'яті значний об'єм нової інформації. З повторенням ця інформація відкладається у довгостроковій пам'яті і таким чином зберігається тривало. Хворому потрібен час для того, щоб ця інформація перейшла до довготривалої пам'яті. Тільки після цього можна надавати наступний блок навчального матеріалу. Механічне запам'ятовування інформації є найпростішим шляхом її забуття. Це потрібно враховувати під час повторного навчання,

з терпінням ставлячись до пацієнтів. Наприклад, якщо запалення очеревини не розвивається протягом перших 2 років лікування ПД, то пацієнт втрачає набуті знання про симптоми перитоніту.

Навчання ПД-пацієнтів руховим навичкам ПД-обміну [35].

Навчання пацієнта самостійно здійснювати ПД-обмін – це процес, який включає в себе набір контрольованих, набутих рухових навичок з певною послідовністю (табл. 2).

Таблиця 2

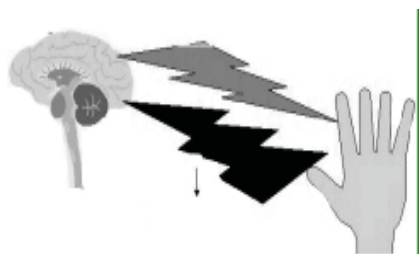
Навчання ПД-пацієнтів руховим навичкам ПД-обміну

Навчання руховим навичкам	
Крок 1	Інструктор демонструє етапи обміну мовчки;
Крок 2	Інструктор демонструє етапи обміну, деталізуючи подробиці кожного окремого кроку;
Крок 3	Інструктор демонструє етапи обміну, коментуючи процес лише ключовими словами.
Вивчення рухових навичок	
Крок 1	Пацієнт послідовно розповідає або зачитує етапи обміну, після чого інструктор виконує всі дії;
Крок 2	Пацієнт не виконує процедуру обміну, поки не зможе описати кожен крок усно;
Крок 3	Пацієнт практикує процедуру обміну самостійно з використанням практичного фартуха з імплантованим перитонеальним катетером, описуючи деталі виконання кожного етапу;
Крок 4	Коли пацієнт у змозі успішно виконати Крок 3, переходить до виконання обміну з використанням власного катетеру.

М'язи людини «навчаються» виконувати команди мозку через три різних етапи навчання (рис. 2). Тому кожную частину методики доцільно вивчати окремо, а потім розглядати системно. Навички, продемонстровані від початку до кінця, пам'ять ідентифікує цілком, зберігає та, за необхідності, вилучає назад цілком.

пізнавальний процес

практичні навички



доведені до автоматизму навички

Рис. 2. Здобуття рухових навичок під час освоєння методики ПД-обміну.

1. Пізнавальний етап: пацієнт вчиться етапам процедури ПД-обміну. Вони можуть повторювати етапи або зачитувати дії, поки не запам'ятають порядок дій, використовуючи письмову інструкцію переліку дій. Розум дізнається, що йому необхідно знати для того, щоб навчити м'язи, правильно реагувати на посилення імпульсів. На цьому етапі не заплановані практичні заняття. Пацієнт спостерігає за діями ПД-інструктору, який їх повторює декілька разів для кращого запам'ятовування. Слід довести ці навички до автоматизму перед тим як перейти до наступного етапу.

2. Практичний етап: пацієнт описує чи зачитує кожен крок, після чого інструктор виконує усі дії. Пацієнт не переходить до практичного виконання процедури обміну, допоки не опише кожен крок. Під керівництвом ПД-інструктору, пацієнт розпочинає практикувати процедуру обміну з використанням фартуха з імплантованим ПД-катетером, коментуючи виконання кожного кроку, при цьому ПД-інструктор застосовує методи дедукції (табл. 3).

Таблиця 3

Дедуктивні прийоми, що застосовуються ПД-інструктором на етапі вивчення рухових навичок

1.	Інструктор забезпечує негайний зворотній зв'язок під час практичних занять
2.	Інструктор констатує, що пацієнт робить правильно
3.	Інструктор зупиняє пацієнта тоді, коли він робить помилки (не пізніше): а) «Давайте зупинимось і спробуємо знову...» б) «Давайте подумаємо над тим, як допомогти Вам запам'ятати це...»
4.	Інструктор переспрамовує пацієнта на етап процедури, де не були допущені помилки, і пацієнт має відтворити наступні кроки правильно

Продовження табл. 3

5.	Інструктор акцентує пацієнта на проблемних ділянках: а) «Тримайте пальці на синій частині ...» б) «Завжди тримаєте перехідну трубку у лівій руці» (якщо пацієнт правша)
6.	Слід уникати фраз і / або проявів протесту «Не робіть цього!». Пацієнти легко збережуть цей неправильний образ, який заважатиме навчальному процесу
7.	Під час навчання руховим навичкам не повинно бути запитань у пацієнта «Чому?». Це повинно робитись або до або після їх вивчення. Якщо питання «Чому?» озвучено, інструктор повинен відповісти: «Хороше запитання, ми повернемося до цього після того, як закінчимо цей етап».

Етап доведення рухових навичок до автоматизму: пацієнт вдосконалює моторику рук і вже здатний виконувати етапи послідовно й все швидше.

Відпрацьовані типові образи тепер передаватимуться від кори головного мозку до мозочку. Коли навички виконання ПД-обміну (теорія та практика) досягли мозочка, пацієнт зможе здійснити процедуру без помилок. Це може бути

тестом на випробовування сформованих вмій та навичок. ПД-фахівець повинен передбачати можливі помилки пацієнта, які можна було уникнути шляхом якісного навчання [33].

Наприкінці освітньої програми слід визначити чи досягненні цілі навчання. З цією метою нами було розроблено алгоритм визначення досягнення мети тренінгу (рис. 3).

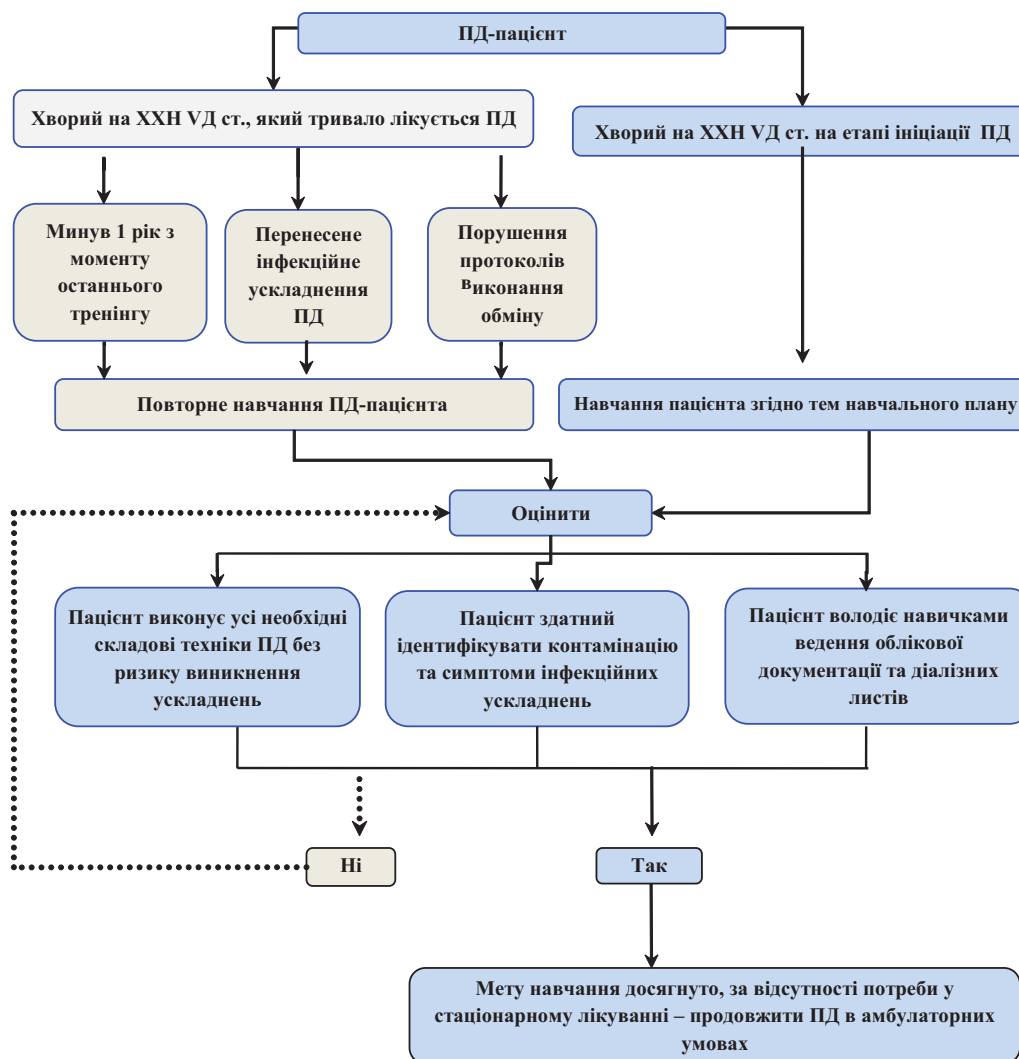


Рис. 3. Алгоритм визначення досягнення мети тренінгу.

Слід зазначити, що оцінювання отриманих хворим знань та навичок не повинно проводитись лише безпосередньо після основного тренінгу. Оцінювання має включати в себе періодичний контроль та переоцінку техніки виконання пацієнтом процедури ПД, обов'язково після перенесеної ПД-асоційованої інфекції. ПД-команда має щорічно відстежувати ПД-асоційовані ускладнення, кількість та причини госпіталізацій, переведення пацієнта на лікування ГД та летальних випадків [37].

ЕТАП 7: УСПІШНИЙ ПОЧАТОК ПД.

Успішність ініціації ПД визначається у точці завершення пацієнтом навчання і проведення обмінів самостійно за місцем проживання. 15% пацієнтів з невдало імплантованим ПД-катетером, так і не вдається стати амбулаторними ПД-пацієнтами. Головною причиною цього є неадекватне функціонування катетеру, що не дозволяє виконувати ПД амбулаторно [11, 12]. Зазвичай рівень нефункціонуючих катетерів становить від 10% до 15%, хоча передові ПД-центри повідомляють про менш ніж 5% рівень [11, 12]. Приблизно у половині випадків неадекватного функціонування катетеру, виконуються заходи щодо виправлення даної ситуації.

Іншою причиною «неуспішного» початку ПД є невиправданість пацієнтом раніше оцінених здібностей та очікувань. У такому випадку процес навчання «терпить крах», пацієнт або член родини виявляються не спроможними або не бажають навчитися виконувати необхідні для проведення ПД дії безпечним, відносно правил асептики, способом. Рідше пацієнти змінюють свою думку чи зазнають несподіваних змін у клінічному статусі за час між імплантацією та навчанням. Загалом, більше 85% пацієнтів, які перенесли невдалу спробу імплантації ПД-катетеру, у кінцевому випадку виконують ПД успішно вдома [7, 11, 12].

З метою оптимізації результатів лікування методом ПД, рекомендується впровадження і дотримання 7 послідовних етапів освітньої роботи з пацієнтом. Систематичність підходу із залученням міждисциплінарної команди гарантує підвищення якості лікування ПД-хворих.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Законь К.Н.* Перитонеальний діаліз з асистенцією: метод вибору для пацієнтів з обмеженими фізичними можливостями / *К. Законь, І. Руснак* // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. - №1(33) – С. 70-73.
2. *Законь К.Н.* Фактори ризику та лікування гострого пошкодження нирок / *Законь К.Н., Колесник М.О.* // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. - №4(36) – С. 30-39.
3. *Колесник М.О.* Перитонеальний діаліз у лікуванні пацієнтів з гострим пошкодженням нирок / *М.О. Колесник, Н.М. Степанова* // Український

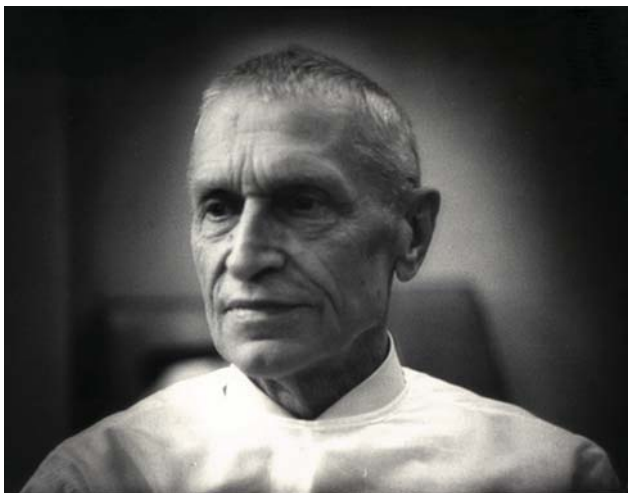
журнал нефрології та діалізу. – 2013. - №1(37) – С. 58-65.

4. *Baer C.L.* Principles of patient education. In: ANNA Core Curriculum for Nephrology Nursing / *Lancaster L.E., ed.* // 3rd ed. Pitman, NJ: Anthony J. Jannetti, Inc., 1995 – P.143-151.
5. *Bernardini J.* ISPD Guidelines / Recommendations 2006. Peritoneal dialysis patient training / *Bernardini J., Price V. et al.* // *Perit. Dial. Int.* – 2006. – V. 26. P. 625-632.
6. *Bernardini J.* International survey of peritoneal dialysis training programs / *Bernardini J., Price V., Figueiredo A., Riemann A., Leung D.* // *Perit. Dial. Int.* – 2006. – V. 26. P. 658-663.
7. *Blake P.G.* Peritoneal dialysis and the process of modality selection / *Blake P.G., Quinn R.R., Oliver M.J.* // *Perit. Dial. Int.* – 2013. – V. 33. – P. 233-241.
8. *Blake P.G.* Why is the proportion of patients doing peritoneal dialysis declining in North America? / *Blake P.G., Finkelstein F.O.* // *Perit. Dial. Int.* – 2001. – V. 21. – P. 107-114.
9. *Brunier G.* A change to radiological PD catheter insertion: three-month outcomes / *Brunier G., Hillier J.A., Drayton S., Pugash R.A., Tobe S.W.* // *Perit. Dial. Int.* – 2010. – V. 30 – P. 528-33.
10. *Castro M.* Home training experience in peritoneal dialysis patients / *Castro M., Celadilla O., Munoz I., Martinez V., Minguez M., Bajo M., et al.* // *EDTNA ERCA J* – 2002. – V. 28. P. 36-39.
11. *Crabtree J.H.* Selected best demonstrated practices in peritoneal dialysis access // *Kidney Int.* – 2006. – V. 103 – P. 27-37.
12. *Crabtree J.H.* Who should place peritoneal dialysis catheters? // *Perit. Dial. Int.* – 2010. – V. 30 – P. 142-150.
13. *Falvo D.R.* The evolution of patient education. In: *Effective Patient Education*. 3rd ed. Boston, MA: Jones & Bartlett, 2004. – P. 21-37.
14. *Golper T.* Patient education: can it maximize the success of therapy? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – V. 16(7) – P. 20-24.
15. *Hall G.* New directions in peritoneal dialysis patient training / *Hall G., Duffy A., Lizak H., Schwartz N., Bogan A., Green S., et al.* // *Nephrol. Nurs. J.* – 2004. – V. 31. P. 149-154.
16. *Holloway M.* Pediatric peritoneal dialysis training: characteristics and impact on peritonitis rates / *Holloway M., Mujais S., Kandert M., Warady B.A.* // *Perit. Dial. Int.* – 2001. – V. 21 – P. 401-404.
17. *Jain A.K.* Global trends in rates of peritoneal dialysis / *Jain A.K., Blake P.G., Cordy P., Garg A.X.* // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – V. 23(3) – P. 533-544.
18. *Just P.M.* Economic evaluations of dialysis treatment modalities / *Just P.M., Riella M.C., Tschosik E.A., Noe L.L., Bhattacharyya S.K., de Charro F.* // *Health Policy* – 2008. – V. 86 – P. 163-180.
19. *Just P.M.* Reimbursement and economic factors influencing dialysis modality choice around the world / *Just P.M., de Charro F., Tschosik E.A., Noe L.L., Bhattacharyya S.K., Riella M.C.* // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – V. 23 – P. 2365-2373.

20. *Lacson E. Jr.* Effects of a nationwide predialysis program on modality choice, vascular access and patient outcomes / Lacson E. Jr., Wang W., DeVries C., Leste K., Hakim R.M., Lazarus M., et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – V. 58 – P. 235-42.
21. *Lameire N.* An update on the referral pattern of patients with endstage renal disease / Lameire N., Wauters J.P., Teruel J.L., Van Biesen W., Vanholder R. // *Kidney Int.* – 2002. – V. 80 – P. 27-34.
22. *Lauder S.M.* Components of a successful CAPD education program / Lauder S.M., Zappacosta A.R. // *ANNA J* – 1988. – V. 15. P. 243-247.
23. *Liebman S.E.* Differences between dialysis modality selection and initiation / Liebman S.E., Bushinsky D.A., Dolan J.G., Veazie P. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – V. 59 – P. 550-557.
24. *Manns B.J.* The impact of education on chronic kidney disease patients' plans to initiate dialysis with self-care dialysis: a randomized trial / Manns B.J., Taub K., Vanderstraeten C., Jones H., Mills C., Visser M., et al. // *Kidney Int.* – 2005. – V. 68 – P.1777-1783.
25. *Morton R.L.* Dialysis modality preferences of patients with CKD and family caregivers: a discrete-choice study / Morton R.L., Snelling P., Webster A.C., Rose J., Masterson R., Johnson D.W., et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – V. 60 – P. 102-111.
26. *Neville A.* Peritoneal dialysis training: a multisensory approach / Neville A., Jenkins J., Williams J.D., Craig K.J. // *Perit. Dial. Int.* – 2005. – V. 25(3). P. 149-151.
27. *Nissenson A.R.* Non-medical factors that impact on ESRD modality selection / Nissenson A.R., Prichard S.S., Cheng I.K., Gokal R., Kubota M., Maiorca R., et al. // *Kidney Int.* – 1993. – V. 40 – P. 120-127.
28. *Oliver M.J.* Home care assistance and the utilization of peritoneal dialysis / Oliver M.J., Quinn R.R., Richardson E.P., Kiss A.J., Lamping D.L., Manns B.J. // *Kidney Int.* – 2007. – V. 71 – P. 673-678.
29. *Oliver M.J.* Impact of contraindications, barriers to self-care, and support on incident peritoneal dialysis utilization. / Oliver M.J., Garg A.X., Blake P.G., Johnson J.F., Verrelli M., Zacharias J.M., et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – V. 25 – P. 2737-2744.
30. *Povlsen J.V.* How to start the late referred ESRD patient urgently on chronic APD / Povlsen J.V., Ivarsen P. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – V. 21(2) – P. 56-59.
31. *Prichard S.S.* Treatment modality selection in 150 consecutive patients starting ESRD therapy // *Perit. Dial. Int.* – 1996. – V. 16 – P. 69-72.
32. *Quinn R.R.* Selection bias explains differential mortality between dialysis modalities / Quinn R.R., Hux J.E., Oliver M.J., Austin P.C., Tonelli M., Laupacis A. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – V. 22 – P. 1534-42.
33. *Redman B.K.* Patient education and ethical standards. In: *Advances in Patient Education.* New York, NY: Springer, 2004. – P. 39-51.
34. *Smart N.A.* Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review / Smart N.A., Titus T.T. // *Am. J. Med.* - 2011. – V. 124 – P. 1073-1080.
35. *TenBrink T.* What learning theory and research can teach us about teaching dialysis patients. In: *Workshops I, II, III. 23-rd Annual Dialysis Conference, Seattle, Washington, 2003.* – Audio tape available at <http://www.hdcn.com/symp/03adc/>
36. *Uttley L, Prowant B.* Organisation of the peritoneal dialysis program. In: *The Textbook of Peritoneal Dialysis.* / Gokal R., Nolph K.D., eds. – Dordrecht: Kluwer Academic, 1994 – P. 335-356.
37. *Van Biesen W.* Why less success of the peritoneal dialysis programmes in Europe? / Van Biesen W., Veys N., Lameire N., Vanholder R. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – V. 23. – P. 1478-1481.

Надійшла до редакції 02.08.2013

Прийнята до друку 05.08.2013

АКАДЕМІКУ М.М. АМОСОВУ – 100 РОКІВ

Микола Михайлович Амосов — взірць гуманізму і високої моралі, видатний кардіохірург, дослідник, вчений, філософ, письменник, суспільний діяч, популяризатор науки і здорового способу життя. Засновник української кардіохірургії і біокібернетики. Автор новаторських методик наукового пізнання фундаментальних основ розвитку суспільства, біологічних систем, особистості людини, медицини і здорового способу життя, кардіоторакальної хірургії.

Автор багатьох популярних книг про здоров'я. Людина, яка поставила на собі «експеримент з омолодження». Видатний дослідник із різноманітними інтересами, М.М. Амосов одним з перших усвідомив необхідність союзу медицини з точними науками і створив перший в країні відділ біокібернетики.

Намагаючись осмислити весь свій життєвий досвід, він розробив не тільки модель серця і внутрішньої сфери людини, але й модель особистості, модель суспільства. Все життя М.М. Амосов покладався на свій власний досвід, як справжній вчений, піддавав будь-яке твердження сумніву. Лише перевіривши те чи інше положення експериментальним шляхом, часто на своєму власному досвіді, Микола Михайлович міг із впевненістю сказати: «Згоден, це так».

Амосов завжди йшов до істини власним шляхом, покладаючись на свій розум, оптимізм, обов'язок лікаря і громадянина, любов до людей.

Присвятивши свою діяльність медицині, видатний кардіохірург Микола Амосов застерігав від надмірної віри в неї. Він критично ставився до її догм, головна з яких — всі хворі, навіть якщо цього поки що не знають. Амосов вчив, що здоров'я потрібно добувати самому за допомогою обмежень і навантажень.

Символ епохи, легенда вітчизняної науки, знаний філософ, політик, прозаїк, Микола Михайлович Амосов залишився кумиром для сотень своїх учнів, рятівником для тисяч пацієнтів та ідеалом для прихильників його великої волі й таланту.

Є відомі вчені, є мислителі, а є — Амосов... Його ім'я стало символом найвищих людських якостей і різнобічного таланту.

М.М.Амосов народився 6 грудня 1913 року в селі Вільхове, нині М'якинського району Вологодської області, в сім'ї службовця. В 1932 р. він закінчив Череповецький механічний технікум, після чого 3 роки працював змінним механіком на Архангельській електростанції. У 1934 році юнак вступив до Всесоюзного заочного індустріального інституту (ВЗІІ) у Москві. Поряд із захопленням технікою, цікавився медициною, тому у 1935 році вступив до Архангельського державного медичного інституту, який з відзнакою закінчив у 1939 році. Здібного випускника прийняли до аспірантури з військово-польової хірургії, але він залишив її, поїхавши до Череповця, де став працювати ординатором хірургічного відділення міжрайонної лікарні. У вільний час готувався до захисту диплома у ВЗІІ, проектуючи літак з турбопаровим двигуном. ВЗІІ Амосов закінчив у 1940 році теж з відзнакою. У 1941 році він був призваний до лав Червоної Армії. Протягом всієї Великої Вітчизняної війни служив провідним хірургом у польових рухомих шпиталях на Західному, Брянському, 1-м, 2-м і 3-му Білоруських фронтах, а також на 1-му Далекосхідному фронті (1945р.). За час війни М. М. Амосов зібрав матеріал для кандидатської дисертації на тему «Про поранення колінного суглоба», яку захистив у місті Горькому (нині — Нижній Новгород) у 1948 році. У 1947-1952 рр. він працював головним хірургом Брянського обласного відділу охорони здоров'я і водночас завідував хірургічним відділенням обласної лікарні. Тут, поряд з іншими розділами хірургії, М. М. Амосов цілеспрямовано й захоплено займався проблемами грудної хірургії, на той час ще мало розробленими в нашій країні. Він широко й успішно став оперувати при хірургічних та онкологічних ураженнях легень, стравоходу, кардіального відділу шлунка. Результати його операцій були тоді одними з найкращих у Радянському Союзі.

Миколу Михайловича було запрошено до Київського інституту туберкульозу та грудної хірургії імені Ф.Г. Янковського для керівництва спеціально створеною клінікою торакальної (грудної) хірургії. Тут з особливою повнотою

розкрився його різнобічний талант хірурга і дослідника, фізіолога і інженера, стала особливо плідною наукова, організаторська, педагогічна та громадська діяльність.

У 1953 році він захистив докторську дисертацію на тему «Пневмонектомії і резекції легень при туберкульозі». У 1955 році він вперше в Україні почав займатися лікуванням вад серця. Разом зі своїми співробітниками він створив надійний, придатний для широкого використання апарат штучного кровообігу «серце-легені» і впровадив його в практику одним з перших в СРСР. У 1955 році М. М. Амосов заснував і очолив першу в Радянському Союзі кафедру грудної хірургії для вдосконалення лікарів, з якої пізніше виділилася кафедра анестезіології.

У 1961 році Амосову була присуджена Ленінська премія, він був обраний членом-кореспондентом АМН СРСР.

Одним з основних напрямків науково-практичної діяльності М. М. Амосова виявилось хірургічне лікування захворювань серця. У 1963 році М. М. Амосов першим у Радянському Союзі здійснив протезування мітрального клапану серця, а у 1965 році створив і вперше в світі впровадив у практику антитромботичні протези серцевих клапанів.

У 1960 році, будучи вже відомим хірургом, Микола Михайлович заснував і очолив відділ біологічної кібернетики в Інституті кібернетики Академії наук УРСР. Під його керівництвом проведені фундаментальні дослідження систем саморегулювання серця, здійснена розробка та побудова фізіологічної моделі «внутрішнього середовища організму» людини, моделювання на ЕОМ основних психічних функцій і деяких соціально-психологічних механізмів поведінки людини. Майбутнє медицини вчений пов'язував з досягненнями суміжних наук — біології, фізики, хімії, кібернетики. Остання, за його переконанням, повинна поставити медицину в ряд найбільш точних наук. Головне завдання медицини майбутнього Амосов бачив у знаходженні шляхів штучного регулювання організму, у приведенні його у відповідність із заданою програмою. Мрією вченого було створення штучного розуму. За дослідження в області біокібернетики у 1978 році Микола Михайлович був удостоєний Державної премії УРСР.

У 1983 році клініка серцево-судинної хірургії Київського НДІ туберкульозу і грудної хірургії була реорганізована в Київський НДІ серцево-судинної хірургії МОЗ УРСР. М.М.Амосов з 1968 року обіймав посаду заступника директора, згодом став директором новоутвореного інституту і працював на цій посаді до 1989 року. Хірург і вчений М.М. Амосов розкрився, свого часу, як

талановитий письменник, опублікувавши в 1964 р. свою першу повість «Думки і серце». Критики повсюдно високо оцінили книгу, її художні цінності, лаконічний стиль, достовірність, високий інтелектуальний рівень твору, яскраво виражену громадянську позицію автора. Книга була перекладена на різні мови і видана в 28 країнах світу. За нею послідував ряд інших літературних творів: «Записки з майбутнього», «ППГ-2266», «Книга про щастя і нещастя» та інші, які неодноразово видавалися у нас в країні та за кордоном. У 1974 році М.М. Амосова прийнято до Спілки радянських письменників.

В багатогранній діяльності Миколи Михайловича велике місце відводилось громадській роботі. Він був депутатом Верховної Ради СРСР п'яти скликань. До своїх обов'язків народного депутата він відносився з великою відповідальністю і переживав за свої обмежені можливості допомоги виборцям.

Говорячи про Миколу Михайловича необхідно торкнутись ще однієї складової його різноманітної діяльності. Мова йде про публіцистику. Тут він проявив видатні здібності, сміливість, тверезу оцінку ситуації в СРСР і в питаннях подолання негативних явищ, яких було немало. Багато його виступів виходили за межі можливої на той час відвертої критики суспільства і користувались великим успіхом. Він був чудовим лектором і збирав великі аудиторії.

Академік М. М. Амосов — творець школи кардіохірургів в Україні. Під його керівництвом захищено 35 докторських і 85 кандидатських дисертацій. Він автор близько 400 наукових праць, в тому числі 20 монографій, з питань захворювань серця і судин, гнійних захворювань і туберкульозу легенів, проблем біологічної, медичної та психологічної кібернетики.

Микола Михайлович помер 12 грудня 2002 року на 90 році життя, менше року не доживши до свого ювілею. Постановою Кабінету Міністрів України Інституту серцево-судинної хірургії Академії медичних наук України присвоєно ім'я академіка Миколи Михайловича Амосова. Його іменем названа вулиця, на якій знаходиться Інститут, встановлено меморіальні дошки на будинках, де він працював і мешкав. У 2000 році він увійшов у першу десятку особистостей, які визначили вигляд країни у ХХ столітті, а у 2008 році співвітчизники надали йому друге місце серед 100 великих українців.

Головне — це світла пам'ять про академіка М.М.Амосова, яка назавжди залишиться в серцях його учнів, співробітників, багатьох тисяч врятованих ним хворих, всім, хто мав щастя зустрітись з цією видатною людиною.

ЩИРІ ВІТАННЯ З ЮВІЛЕЄМ!

*18 ЛИСТОПАДА
ВІДЗНАЧИВ СВІЙ ЮВІЛЕЙ
МИКОЛА ОЛЕКСІЙОВИЧ КОЛЕСНИК*

-
- ДИРЕКТОР ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ» (з 2002 р.)
 - ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ (2012)
 - ДОКТОР МЕДИЧНИХ НАУК (1996)
 - ПРОФЕСОР (2002)
 - ЛІКАР-НЕФРОЛОГ ВИЩОЇ КАТЕГОРІЇ (з 1986 р.)
 - ЛАУРЕАТ ДЕРЖАВНОЇ ПРЕМІЇ УКРАЇНИ У ГАЛУЗІ НАУКИ І ТЕХНІКИ (2009)
 - ЗАСЛУЖЕНИЙ ДІЯЧ НАУКИ І ТЕХНІКИ УКРАЇНИ (2011)
 - ГОЛОВНИЙ СПЕЦІАЛІСТ ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ «НЕФРОЛОГІЯ» МОЗ УКРАЇНИ (з 1997 р.)
 - СПІВГОЛОВА ФАРМКОМІТЕТУ З ПИТАНЬ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УРОЛОГІЇ ТА НЕФРОЛОГІЇ
 - ПРЕЗИДЕНТ АСОЦІАЦІЇ НОВИХ НЕЗАЛЕЖНИХ ДЕРЖАВ
 - ЧЛЕН ПРАВЛІННЯ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ ТА НАЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО ФОНДУ УКРАЇНИ
 - ДІЙСНИЙ ЧЛЕН ERA EDTA, ISN, ISPD
-

М. О. Колесник провідний учений у галузі нефрології, наукові інтереси якого ґрунтуються на дослідженнях механізмів виникнення і прогресування хвороб сечової системи, вивчення проблем діалітичної терапії хворих на хронічну хворобу нирок або з гострим пошкодженням нирок.

Микола Олексійович очолює наукові дослідження з вивчення етіології, топічної діа-

гностики та рецидивування інфекцій сечової системи (ІСС). Створив концептуальну модель ІСС, на основі якої вибудовується стратегія і тактика подальших наукових досліджень, які отримали міжнародне визнання.

Робоча група, яку він очолював створила класифікацію хвороб сечової системи та морфологічну класифікацію хвороб нирок для нефрологічної практики, які дозволили

уніфікувати термінологічні поняття та підходи до лікування у нашій країні.

Професором М.О. Колесником зроблено значний внесок у розробку і впровадження сучасних технологій та методів лікування. Робоча група під його керівництвом створила та впровадила клінічну настанову, стандарт і протоколи надання спеціалізованої медичної допомоги хворим з хронічною хворобою нирок V ГД, які затверджені спільним наказом НАМН та МОЗ України №280/44 від 11.05.2011 року.

У 2007 році за його ініціативи в структурі Інституту було створене перше в Україні відділення інтенсивної нефрології і т. ч. був започаткований розвиток нового напрямку нефрології в Україні.

Микола Олексійович вперше запропонував поетапну систему надання спеціалізованої допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні, створив та очолює Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок, який включений до реєстру Європейської ниркової асоціації.

За ініціативи Миколи Олексійовича був заснований «Український журнал нефрології та діалізу», який вже 10 років є провідним

фаховим вітчизняним виданням у галузі нефрології.

Професор М. О. Колесник є членом редакційних колегій багатьох медичних журналів. Автор більше 350 наукових праць (9 монографій, 15 методичних рекомендацій, 12 патентів). Підготував 2 доктори медичних наук та 7 кандидатів медичних наук. Під його керівництвом виконується докторська і 3 кандидатські дисертації за спеціальністю «нефрологія».

Президент Асоціації нефрологів нових незалежних держав, член комісії з глобального розвитку нефрології світової асоціації нефрологів, член Правління Української асоціації нефрологів, дійсний член Європейської ниркової асоціації-асоціації діалізу і трансплантації, світової асоціації перитонеального діалізу, експерт державного фармакологічного центру МОЗ України з питань випробувань лікарських засобів в урології, нефрології та гінекології.

За роки роботи сотні пацієнтів з вдячністю називають Миколу Олексійовича своїм Лікарем, а більшість співробітників Інституту своїм Вчителем; його поважають і шанують колеги.

**КОЛЕКТИВ ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ», ПРЕЗИДІЯ
УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ ТА РЕДАКЦІЯ «УКРАЇНСЬКОГО
ЖУРНАЛУ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ» ЩИРО ВІТАЮТЬ МИКОЛУ
ОЛЕКСІЙОВИЧА З ЮВІЛЕЄМ ТА БАЖАЮТЬ МІЦНОГО ЗДОРОВ'Я, ЩАСТЯ,
ОПТИМІЗМУ, ТВОРЧОЇ НАСНАГИ І НОВИХ НАУКОВИХ ЗДОБУТКІВ!!!**

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ ТА ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В «УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ»

«Український журнал нефрології та діалізу» має мету інформувати читачів з широкого кола питань практичної і експериментальної нефрології та суміжних дисциплін (імунології, біохімії, патоморфології, мікробіології і т.п.).

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

1. Точка зору
2. Проблеми організації та економіки нефрологічної допомоги
3. Оригінальні наукові роботи
4. Школа нефролога
5. Редакційна інформація, інформація про наукові форуми, коментарі, рецензії, знаменні дати.

Перший розділ. В цьому розділі друкуються статті, які відображають точку зору на конкретну проблему автора чи авторів.

Другий розділ висвітлює можливі шляхи покращення організаційної складової діяльності нефрологічної служби в Україні на всіх етапах надання спеціалізованої медичної допомоги та її економічний аналіз.

У третьому розділі розміщуються статті, які знайомлять з результатами оригінальних досліджень.

Розділ «Школа нефролога» друкує роботи, метою яких є підвищення нефрологічної грамотності читачів.

Останній розділ інформує про основні науково-практичні події, публікує рецензії, редакційну інформацію і т.п.

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

1. УДК;
2. Ініціали та прізвища авторів (мовою, якою написана стаття);
3. Назва статті (мовою, якою написана стаття);
4. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
5. Назва статті англійською мовою;
6. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто;
7. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) мовою статті та англійською;

8. Резюме російською та англійською мовами. Структура викладення резюме в оригінальних наукових роботах повинна відповідати структурі тексту статті, тобто мати підрозділи: «Вступ», «Матеріали та методи», «Результати», «Обговорення» та «Висновки», в яких стисло подається суть роботи. Об'єм реферату – до 250 слів (0,5 стор.). Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1, 2, 4, 5) оформляється довільно.

9. Текст статті;

10. Список використаних джерел під назвою «Література», оформлений за ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

11. Відомості про авторів: ПІБ, наукове звання, посада та місце роботи; e-mail (обов'язково) та робочий телефон.

Стаття повинна бути надрукована на машинці або набрана та роздрукована на комп'ютері, на одній стороні аркуша, через півтори інтервали, гарнітурою «Times New Roman», 14 пунктів, без табуляторів, з полями зліва – 3 см, справа – 1 см., зверху і знизу – по 1,5 см.

Структура викладення тексту статті 1,2,4 та 5 розділів журналу довільна.

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати слідуєчі підрозділи.

Вступ – в якому подається суть проблеми, аналіз результатів досліджень, котрим присвячується означена робота за останні 5-7 років та формулюється мета роботи. В підрозділі «Матеріали та методи» описують дизайн, об'єкти та методи дослідження (тільки авторські або суть авторської модифікації, в інших випадках подається тільки назва методики та її автор), а також використані методи статистичного аналізу. В підрозділі «Результати дослідження» подаються тільки отримані автором (чи авторами) конкретні дані. В підрозділі «Обговорення» отримані результати аналізуються або порівнюються з відомими. У «Заключенні» або «Висновках» коротко подаються результати виконаної роботи та їх узагальнення. **Назви розділів друкуються з нового абзацу жирним шрифтом.**

Обсяг оригінальних робіт, включаючи рисунки, список літератури, резюме, не повинен бути більше 12 стор., обсяг оглядів, лекцій, проблемних та дискусійних статей – не більше 15 стор., рецензій – не більше 4с. У списку літератури джерела наводяться за алфавітом – спочатку праці вітчизняних авторів, а також іноземних, опублікованих російською мовою, потім – іноземних авторів, а також вітчизняних, опублікованих іноземною мовою. Всі джерела слід пронумерувати. Обов'язковим є відповідність цифрових посилань у тексті статті та в списку літератури. В оригінальних допускається не більше 8-10 джерел, в огляді літератури – не більше 40 джерел. У посиланнях на

книгу слід указати прізвище та ініціали авторів назву книги (якщо чотири і більше авторів – назву книги, а потім за козою рисою – ініціали та прізвище авторів), місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок; у посиланнях на статтю – прізвище та ініціали авторів, назву журналу або іншого періодичного видання, збірники наукових праць, рік, номер, номер (том, випуск) і кількість сторінок (від і до); у посиланнях на автореферат кандидатської чи докторської дисертації – прізвище та ініціали автора, назву автореферату, місто, рік видання, загальну кількість сторінок.

Автори несуть відповідальність за правильність даних, наведених в списку літератури. Посилання на цитовані джерела в тексті наводяться цифрами у квадратних дужках.

Ілюстрації (фотографії, мікрофотографії, рисунки, схеми, діаграми) надсилаються в двох екземплярах, перший – розміщується за текстом статті, другий у окремому файлі. На звороті фото- і мікрофотографії, розміром 6×9 см або 5×8 см, обов'язково необхідно вказати її номер, прізвище авторів, помітку «верх», «низ». У підписах до мікрофотографій слід зазначити метод забарвлення та імпрегнації зрізів, збільшення. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глянцевому папері, рисунки – чіткими, креслення і діаграми – виконані чорною тушшю. Графіки та схеми не повинні бути перевантажені текстовими надписами. Назва ілюстрації розміщується безпосередньо після рисунку та оформлюється: «Рис. 1....., Рис. 2..... і т.д.».

Таблиці повинні бути компактними, мати назву, їх шапка повинна чітко відповідати змісту граф. Слово «Таблиця» друкується справа, курсивом, нумерується за порядковим номером, крапка в кінці не ставиться. Назва таблиці друкується за серединним вирівнюванням, жирним шрифтом. Цифри в таблиці повинні відповідати цифрам у тексті, опрацьовані статистично.

Скорочення, що використанні в таблицях чи ілюстраціях мають бути розшифровані: «Примітки:.....». Примітки до ілюстрацій розміщуються перед їх назвою, примітки до таблиць розміщуються під таблицею.

Усі позначення різних мір, одиниці фізичних величин, результати клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної сис-

теми (МС), усі терміни мають бути уніфіковані з урахуванням Міжнародної анатомічної та Міжнародної гістологічної номенклатури, назви захворювань – з урахувань міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, лікарські засоби – з урахуванням Державної Фармакопеї (X, XI). Назви форм та апаратів необхідно наводити в оригінальній транскрипції.

В описанні експериментальних досліджень зазначити вид (згідно з Міжнародною біологічною номенклатурою), стать і число тварин, метод умертвіння або забору матеріалу для лабораторних досліджень згідно з правилами гуманного ставлення до лабораторних тварин.

У тексті загальноприйняті і ті, що часто зустрічаються терміни слід подавати аббревіатурою (перший раз обов'язково розшифрувати).

Авторський оригінал статті складається з друкованого примірника та електронної версії роботи.

Паперовий примірник статті візує керівник установи, підпис якого засвідчують круглою печаткою; підписують всі автори, вказуючи прізвища, ім'я, по батькові, посаду, вчене звання та поштову адресу (з індексом), номери телефонів (домашній, службовий) автора з яким редакція має спілкуватися. Статтю супроводжує направлення установи, в якій вона виконана та експертне заключення про можливість публікації.

Електронний варіант статті можна надсилати як на поштову адресу редакції разом з паперовим примірником (на **CD-диск**), так і на e-mail редакції: **ukrjnd@yandex.ua**. Статті мають бути набрані у редакторі Word for Windows та збережені як документ Word. На диску або ел. листі необхідно вказати ім'я файлу, за прізвищем першого автора.

У редакції здійснюється сліпе (анонімність рецензента та автора) наукове рецензування і літературне редагування статей.

Статті, оформлені без додержання правил не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії, статті не публікуються, авторам ел. поштою надсилається відгук з можливістю доопрацювання статті чи заміни її іншим матеріалом.

Публікації для членів Національного ниркового фонду України безкоштовні, для інших – 30 грн. за сторінку відправленої статті (формат А4).

КОНТАКТИ:

телефон	e-mail	відповідальна особа
У разі неотримання журналу		
(044) 484-00-40	org-metod@inephrology.kiev.ua	к.пед.н. Козлюк Надія Іванівна
За необхідності додаткової інформації та/або публікації статті		
(044) 455-93-86	ukrjnd@yandex.ua	д.мед.н. Степанова Наталя Михайлівна

ПОВІДОМЛЕННЯ

**ДО ВІДОМА ГОЛОВНИХ НЕФРОЛОГІВ УПРАВЛІНЬ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я ОБЛАСНИХ ДЕРЖАВНИХ АДМІНІСТРАЦІЙ, УПРАВЛІНЬ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я КИЇВСЬКОЇ ТА СЕВАСТОПОЛЬСЬКОЇ МІСЬКИХ
ДЕРЖАВНИХ АДМІНІСТРАЦІЙ**

**(КЕРІВНИКАМ РЕГІОНАЛЬНИХ ОСЕРЕДКІВ НАЦІОНАЛЬНОГО
НИРКОВОГО ФОНДУ УКРАЇНИ) ТА ВСІХ БАЖАЮЧИХ СТАТИ
ЧЛЕНАМИ НАЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО ФОНДУ**

До 15.01.2014 р. просимо здійснити перереєстрацію членів Національного ниркового фонду України.

Членство у Національному нирковому фонді України надасть Вам змогу безкоштовно друкувати статті в «Українському журналі нефрології та діалізу» і отримувати його протягом року, мати 50% знижку при оплаті реєстраційних внесків на будь-які заходи, що проводитимуться у 2014 році за участю фонду.

РЕКВІЗИТИ ФОНДУ:

ЗАТ КБ «Приват Банк» філія «Розрахунковий центр»

- Р/р № 26000060402072
- МФО 320649
- ЄДРПОУ 26476541

Добровільні членські внески (150 грн.) просимо перерахувати на рахунок фонду. Крім цього одночасно надайте списки членів регіональних філій Фонду, вказавши П.І.Б. та домашню адресу (обов'язково вказати поштовий індекс) і контактний телефон до відділу науково-організаційної роботи:

Адреса:

04050, м. Київ, вул. Дегтярівська 17-В.

Національний нирковий фонд України

Контакти:

(044) 484-00-40; (e-mail: org-metod@inephrology.kiev.ua) – *Козлюк Надія Іванівна*

(044) 455-93-77; тел/факс 455-93-87 – *Кравченко Лариса Василівна.*



ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!
ERA-EDTA затвердив освітню програму
на 2014 рік,
з якою можна ознайомитись за адресою:

<http://www.ndt-educational.org/page-23-0-0-641--educationalcourses2014.php>

Запрошуємо Вас прийняти участь у СМЕ-курсі ERA-EDTA
«ОСНОВИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ»

Дата проведення

31 жовтня-1 листопада 2014 р.

Місце проведення

Ярославів Вал 22, Radisson Blu Hotel, Київ, Україна

Офіційна мова

англійська

Організатори

ERA-EDTA

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Українська асоціація нефрологів

Контактна інформація

Наталія Степанова (локальний координатор)	palalo@yandex.ru;	тел: +38 044 455 93 77; F: 38 044 455 93 87
Marlies Noordzij (ERA-EDTA Registry)	m.noordzij@amc.uva.nl;	P: +31 20 5667873; F: +31 20 6919840

Короткий опис

Метою цього епідеміологічного курсу є навчання лікарів-нефрологів, молодих вчених та дослідників основним принципам епідеміологічних й статистичних досліджень (SPSS) та впровадження цих навиків у практичну діяльність. Заплановано лекційний курс, практичні тренінги та дискусія. Отримані знання та навички дозволять поліпшити якість нефрологічних досліджень.

Грант на подорож

Комітет ERA-EDTA надає можливість грошової компенсації витрат на подорож для участі у СМЕ-курсі молодих вчених, віком 35 років та молодших з розрахунку:

500 € - 1000 (і більше) км
350 € - у межах 750 км
250 € - у межах 500 км
100 € - у межах 300 км.

Он-лайн подача заявки для отримання Travel Grant буде доступна найближчим часом на сайті
<http://www.ndt-educational.org/page-23-641-0-683--introductorycourseonepidemiology.php>

З програмою можна ознайомитись за адресою:

https://www.era-edta.org/cme2014/Programme_Introductory-Course-on-Epidemiology.pdf

Заявки на участь у СМЕ-курсі надсилайте до 15 травня 2014 року
на e-mail palalo@yandex.ru (контактна особа *Степанова Наталія Михайлівна*).

Кількість учасників 30.



DEAR COLLEAGUES AND FRIENDS,

**WITH GREAT PLEASURE WE INVITE
YOU TO PARTICIPATE IN THE**



INTRODUCTORY COURSE ON EPIDEMIOLOGY

Date

October 31 - November 1, 2014

Location

Yaroslaviv Val Str. 22, Radisson Blu Hotel, Kiev, Ukraine

Organisers

ERA-EDTA

State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Science of Ukraine», Ukrainian Association of Nephrologists

Local Coordinator/Contact Person for information

Natalia Stepanova (local organizer)	palalo@yandex.ru	P: +38 (044) 455-93-77 F: +38 (044) 455-93-87
Marlies Noordzij (ERA-EDTA Registry)	m.noordzij@amc.uva.nl	P: +31 20 5667873; F: +31 20 6919840

Short Description

Many nephrologists perform some kind of research in addition to their clinical duties. The aim of this epidemiology course is to teach nephrologists and nephrology researchers basic epidemiology principles and to let them practice their new skills in hands-on sessions (exercises, discussions, SPSS software). The knowledge and skills obtained will help the participants to improve the quality of their nephrology research.

Travel Grant

The ERA-EDTA offers EURO 1,000 for Travel Grants for young participants (35 years and younger). The amount of the Travel Grant is calculated taking into consideration the distance of the participant's actual country of residence from the country where the CME-course is to be held:

- 500 € - within 1000 (and over) km
- 350 € - within 750 km
- 250 € - within 500 km
- 100 € - within 300 km

Young persons who are interested in receiving this Grant should apply through the NDT Educational Website soon.

<http://www.ndt-educational.org/page-23-641-0-683--introductorycourseonepidemiology.php>

The program is available at

https://www.era-edta.org/cme2014/Programme_Introductory-Course-on-Epidemiology.pdf

To participate in the *Introductory Course on Epidemiology* you should send the Registration Form to palalo@yandex.ru before May 15 (contact person Natalia Stepanova).

The number of participants limited to 30.