

ЮВІЛЕЙ

«УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛУ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ» 10 РОКІВ 3

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

НЕФРОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ У ШКОЛЯРІВ ЯК СКЛАДОВА РИЗИКУ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В.В. Безрук, Д.Ю. Нечитайло	5
ГОСПІТАЛЬНА ЛЕТАЛЬНІСТЬ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЬ ДІАЛІЗНОЮ НИРКОВОЮ ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ К. Законь, М. Колесник, В.Дударенко, Г. Радченко	8
УРОВЕНЬ СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА А В СЛЮНЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ДИАЛИЗЕ А. В. Климчук	14
ВПЛИВ ІМУНОКОРЕКЦІЇ НА СТАН ЦИТОКІНОВОЇ ЛАНКИ І SLPI У ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ М.О. Колесник, В.Є. Дряньська, Г.М. Драннік, Ф.З. Гайсенюк, М.Ю. Руденко, Н.М. Степанова, О.В. Лавренчук, В.С. Савченко	19
ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНДЕКСУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, Н. М. Степанова, М. О. Колесник	29
СУТОЧНИЙ ПРОФІЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ДАВЛЕННЯ У БОЛЬНИХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С СОХРАНЕНОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК О.В. Крайдашенко, М.А. Долинная	33
ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТА Р.О. Зограб'ян	37
ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ И ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК Б.С. Шейман, О.В. Бабицева, Н.А. Волошина, С.В. Мазур, А.А. Урин	42

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЇ KDIGO З ДИСЛІПІДЕМІЙ	48
АУТОСОМНО-ДОМІНАНТНИЙ ПОЛІКІСТОЗ НИРОК – СВІТЛО В КІНЦІ ТУНЕЛЮ? В.В. Дорецький, Ю.В. Дорецький	49
ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ДІАЛІЗ: ПРИЧИНИ НЕАДЕКВАТНОСТІ МЕТОДИКИ А. І. Могильник	52

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ	58
ПОВІДОМЛЕННЯ	60

10 років



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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (41) 2014

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. Дряньська
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 № 3 от 28.02.2014.)

Наклад 500 прим.

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

Здано в набір 29.11.2013. Підписано до друку 25.02.2014

Формат паперу 60×90/8. Гарнітура Ньютон С. ум. друк. арк. 8. Замовлення №280214

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

№ 1 (41) 2014

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 № 3 from 25.02.2014)

Edition 500 copies

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

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

Put in a set 20.02.2014. Signed to print 28.02.2014.

Paper size 60x90 1/8. Headset Niuton S. conventionally printed sheets 8. Order №280214

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



«УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛУ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ» 10 РОКІВ

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Нашому журналу виповнилося 10 років. За цей час він посів гідне місце у світі медичного друкованого слова, дістав високу оцінку лікарів-нефрологів України та отримав визнання медичної спільноти інших країн. За роки існування журнал став не тільки місцем подання власних спостережень і розробок, а й платформою у науковий світ для молодих вчених, трибуною дискусій та обміну досвідом.

«Український журнал нефрології та діалізу» було започатковано у квітні 2004 року (свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 8629 від 13.04.2004), з того часу у світ вийшов 41-й випуск журналу.

Засновником і незмінним головним редактором журналу є чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф. Микола Олександрович Колесник. До першого складу редакційної ради / колегії журналу входили: заступник головного редактора Н.М. Степанова, відповідальний секретар Н.І. Козлюк та члени – І.В. Багдасарова, Г.М. Драннік, В.Є. Дріянська І.О. Дудар, А.І. Дядик, Д.Д. Іванов, Ф.І. Костев, І.І. Лапчинська, В.М. Лісовий, В.Г. Майданнік, Ж.Д. Семідоцька, Г.Г. Никуліна, Л.А. Пиріг, А.М. Романенко, А.В. Руденко, Н.О. Сайдакова, О.В. Синяченко, І.І. Топчій, Б.С. Шейман, О.Ю. Щербак.

Згодом склад редколегії / ради журналу розширився та оновився провідними фахівцями у галузі нефрології далекого та ближнього зарубіжжя: W. Couser, R. Kredit, F. P. Schena, W. Schrier, M.K. Алшинбаєв, К.Я. Гуревич, Н.А. Томіліна.

Редакційна колегія постійно працює над тим, щоб зробити видання цікавим і ко-

рисним як для науковців, так і для практичних лікарів.

За 10-річний період існування в «Українському журналі нефрології та діалізу» опубліковано роботи видатних вчених України, Росії, Швеції, Грузії. Географія наукових праць, що надходять до редакції є дуже різноманітною. Так, на сторінках нашого журналу надруковано роботи більш ніж 400 авторів з різних областей нашої країни: Буковинського, Донецького, Івано-Франківського, Львівського, Київського, Кримського, Одеського, Тернопільського та Харківського національних медичних університетів, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» м. Харків, Української медичної стоматологічної академії м. Полтава, «Національного інституту хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова» м. Київ, тощо. Журнал співпрацює з дисертантами, надаючи їм можливість охарактеризувати стан проблеми, в межах якої виконується дисертація, оприлюднити отримані в науковому дослідженні результати; на сторінках видання неодноразово публікувались матеріали з'їздів нефрологів України та конференцій.

З нагоди 10-річчя нашого журналу, вважаємо за необхідне відмітити високу публікаційну активність авторських колективів під керівництвом проф. І.І. Топчія, м. Харків (1,6 наукових праць/рік), проф. І.І. Лапчинської (1,6), м. Київ, проф. І.В. Мухіна (1,4), чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф. О.В. Синяченко (1,2), чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф. Г.А. Ігнатенко (0,9) та проф. О.І. Дядик (0,8), м. Донецьк (рис. 1).

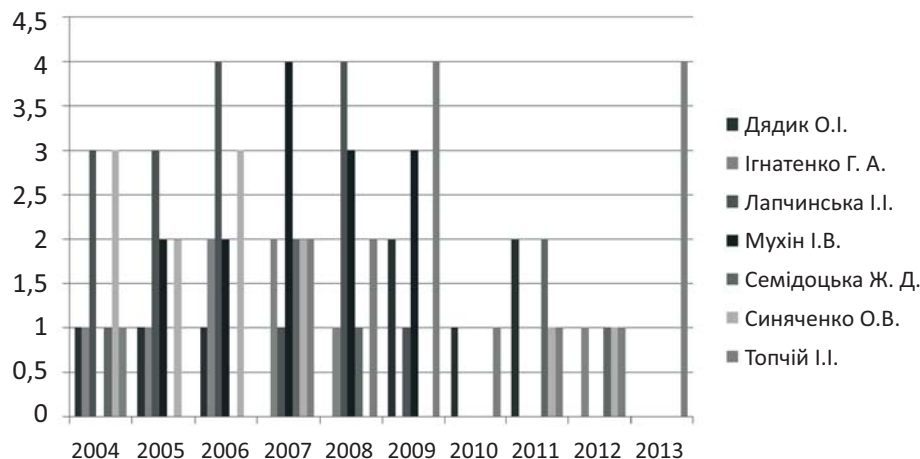


Рис. 1. Найбільш значуща 10-річна публікаційна активність регіональних авторських колективів.

Серед співробітників ДУ «Інститут нефрології НАМН України», який є співзасновником журналу, найбільшу публікаційну активність проявили М.О. Колесник (4,9 наукових праць/рік), Н.М. Степанова (4), І.О. Дудар (3,3),

В.Є. Дряньська (2,7), І.В. Багдасарова (2,5), Ю.І. Гончар (1,9), К.М. Законь (1,6), Л.В. Король (1,6), М.В. Кулизький (1,6), С.П. Фоміна (1,6) (рис. 2).

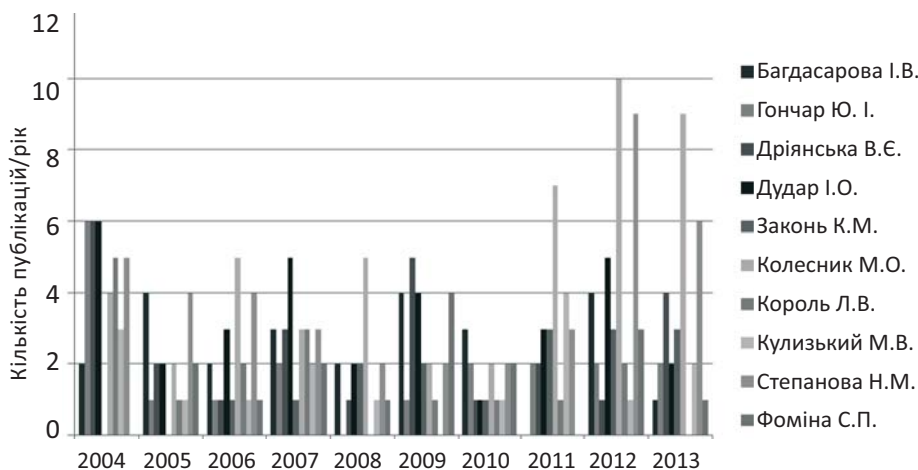


Рис. 2. Найбільш значуща 10-річна публікаційна активність співробітників ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Редакційна колегія / рада висловлює ширю подяку усім авторам, які публікують свої роботи у нашому журналі! Адже вимоги до оформлення публікацій є досить високими; кожна стаття проходить незалежне анонімне рецензування та вимагає від авторів наполегливої праці.

Проте час не стоїть на місці, аудиторія журналу розширюється: кожен номер журналу щоквартально безкоштовно отримують 365 лікарів-нефрологів України та 54 бібліотеки, з яких 5 за кордоном. Водночас сучасна медична наука висуває нові вимоги до форми та оперативності подання матеріалу, над чим постійно працює редколегія / рада нашого журналу та вже має певні досягнення:

- ✓ «Українському журналу нефрології та діалізу» присвоєно міжнародний стандартний номер серійного видання ISSN (2304-0238);
- ✓ журнал атестовано Вищою атестаційною комісією України (постанова Президії ВАК №1-05/5 від 01.07.10);
- ✓ видання 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;

- ✓ щоквартально до редакції надходять 12-15 робіт, які проходять анонімне рецензування;
- ✓ на протязі останніх 2 років журнал має власний web-сайт, на якому оперативно розміщуються усі номери видання; користувачі мають змогу вільного безкоштовного доступу до матеріалів журналу.

Підсумовуючі результати 10-річного існування, ми сподіваємось, що «Український журнал нефрології та діалізу» став гідним свого часу та своїх читачів. Адже на його шпальтах постійно розкриваються найсуттєвіші та найгостріші питання сучасної нефрології, щорічно подається інформація про сучасний стан спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні, проекти клінічних настанов та уніфікованих медичних протоколів. Разом з тим, популярність та наукове визнання журналу зумовлено, перш за все, працею редакційної колегії / ради, яка докладає усіх зусиль, щоб видання було цікавим та корисним.

Ми щиро вдячні авторам та рецензентам за плідну співпрацю, а усім читачам за зацікавленість у нашому виданні. Ваша довіра – найкраща для нас нагорода!

© Безрук В. В., Нечитайло Д. Ю., 2014

УДК 616.12-008.331.1-06:616.61-008.6]-053.2-053.67

В.В. БЕЗРУК, Д.Ю. НЕЧИТАЙЛО

НЕФРОЛОГІЧНА ПАТОЛОГІЯ У ШКОЛЯРІВ ЯК СКЛАДОВА РИЗИКУ РОЗВИТКУ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

V.V. BEZRUK, D.YU. NECHITAYLO

NEPHROLOGICAL PATHOLOGY IN SCHOOL AGE CHILDREN AS A COMPONENT
OF THE RISK OF DEVELOPMENT OF THE ARTERIAL HYPERTENSIONБуковинський державний медичний університет, м. Чернівці
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, нефрологічна патологія, мікроальбумінурія, школярі.**Key words:** arterial hypertension, nephrological pathology, microalbuminuria, school age children.**Резюме.** В Україні помічається збільшення кількості дітей з підвищеним артеріальним тиском.*Матеріали і методи.* Обстежено 194 школярів 13-15 років в Черновицькій області. Артеріальне тиском (АТ) вимірювали осцилометричним методом разових вимірювань, при виявленні передгіпертензії або артеріальної гіпертензії (АГ) дослідження АТ проводили повторно через 2 тижні ще двічі. Визначали мікроальбумінурію в мочі скрининговою тест-системою.*Результати і обговорення.* Підвищене артеріальне тиском (передгіпертензія/АГ) діагностовано у 30,93% хлопчиків і 40,2% дівочок. В 6,18% обстежених дітей передгіпертензія/АГ асоційована з захворюваннями мочевидільної системи, в 66,67% випадків у дітей, де передгіпертензія/АГ асоційована з захворюваннями мочевидільної системи, визначалась мікроальбумінурія.*Висновки.* Пацієнти, які перенесли або хворіють на захворювання мочевидільної системи, повинні входити в групу ризику розвитку артеріальної гіпертензії.**Summary.** In Ukraine the increase of amount of children registers with a hypertension.*Methods:* A total of 194 school age children aged 13-15 years in the Chernivtsi region. Blood pressure (BP) was measured by the oscilometrie single measurement, when prehypertension or hypertension (HT) were detected studies of blood pressure were performed again after 2 weeks twice. Microalbumin was detected by test-strips.*Results:* High blood pressure (prehypertension/HT) was diagnosed in 30,93% of boys and 40,2% of girls. In 6,18% the increase of children prehypertension or hypertension associated with diseases of the urinary system, in 66.67% of cases in children where prehypertension / hypertension associated with diseases of the urinary system, defined by microalbuminuria.*Conclusion:* The patients, who have suffered or suffer from diseases of the urinary system, should be included in the risk group on the development of hypertension.

ВСТУП. Артеріальна гіпертензія (АГ) - одне з найпоширеніших хронічних захворювань серед населення. Проблему поширеності АГ серед населення у світі, на думку науковців, сьогодні слід пов'язувати із станом здоров'я дітей [2, 3, 4].

В Україні та Чернівецькій області зокрема, впродовж останніх років в структурі дитячої захворюваності прослідковується чітка негативна тенденція щодо збільшення показників захворюваності та поширеності АГ і хвороб сечовидільної системи серед дітей та підлітків. Наслідки ураження серцево-судинної системи та органів сечовиділення у дитячому віці є проблемою, яка містить не лише медичну, а й соціальну складову [1, 6].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчити частоту артеріальної гіпертензії та чинники її виникнення у дітей шкільного віку.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. В рамках виконання комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету «Особливості морфофункціонального стану системи кровообігу у дітей, скринінгові методи його оцінки, фактори ризику формування серцево-судинної патології» обстежено 194 школярів, віком 13-15 років (середній вік – 13,4±0,12 року); гендерне співвідношення обстежених складало 1:1.

Діагноз встановлювали згідно за нормативними та погоджувальними документами: діагноз нефрологічної патології встановлювали за класифікацією МКХ-10 (43-тя Всесвітня Асамблея Охорони Здоров'я, 1998) та відповідно до протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія» [7, 8]. Діагноз

Безрук Володимир Володимирович
vladimirbezruk@yandex.ru

АГ встановлювали у відповідності з класифікацією первинної артеріальної гіпертензії дітей та підлітків, яка була затверджена на III-у конгресі педіатрів України (2006) [2, 4, 9, 10].

В процесі діагностики використовували стандартні методи опитування та обстеження хворих з урахуванням скарг, анамнестичних даних та результатів «легенд» родоводу, даних об'єктивного обстеження, лабораторних і інструментальних досліджень.

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали осцилометричним методом разових вимірювань автоматичними тонометрами фірми «Microlife», Швейцарія. За середній (нормальний) АТ вважали систолічний АТ (САТ) і діастолічний АТ (ДАТ), значення якого знаходилися в коридорі від 10-го до 90-го перцентилу кривої розподілу АТ в популяції відповідно віку, статі, зросту. Якщо рівень САТ і/або ДАТ вище 90-го, але нижче 95-го перцентилу кривої розподілу АТ – цей стан розцінювали як передгіпертензія.

Якщо середній рівень САТ і/або ДАТ вище 95-го перцентилу згідно із статтю, віком, зростом та визначався під час трьох або більше вимірювань з інтервалами між ними 10-14 днів – наявність у дитини АГ [2, 4].

Скринінг альбумінурії [5] проводився у ранішній сечі за допомогою тест-системи (діапазон чутливості від 0 до 1300,0 мг/дл) фірми «ARKRAY», Японія. Час експозиції тест-смужки у сечі складав 60 сек.; діагностично позитивним рівнем екскреції вважали альбумінурію більше 15 мг/дл.

Отримані дані обробляли статистично з використанням програм Excel 2007, вірогідність відмінностей визначали за допомогою χ^2 – квадрат критерієм.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Підвищений АТ (передгіпертензія/АГ) діагностовано у 30 (30,93%) обстежених хлопців та 39 (40,2%) дівчат (рис.1).



Рис. 1. Гендерний розподіл передгіпертензії/АГ у обстежених школярів та підлітків

За результатами дослідження передгіпертензія (АТ у межах 90-95 перцентилі кривої розподілу в популяції відповідно віку, статі, зросту) виявлялася у 3,09% серед дівчат та 8,25% хлопців. Показник поширеності АГ (АТ вище 95 перцентилі) у дівчат склав – 37,11% та 22,68% відповідно серед обстежених юнаків ($P < 0,01$).

Серед обстежених школярів та підлітків із передгіпертензією та АГ можлива нефрогенна причина АГ виявлялася у 17,39% випадків (12 дітей): 10 дітей хворіють на хронічний пієлонефрит (ХП), 1 дитина – цукровий діабет I типу, діабетичну нефропатію та у 1 дитини – вроджена аномалія розвитку нирки (підковоподібна нирка), правобічний гідронефроз. При аналізі анамнестичних даних («легенди» родоводів) обстежених школярів та підлітків із нефрологіч-

ною патологією отримано дані про стан здоров'я родичів першого ступеня (I ст.) спорідненості (батьки), другого ступеня (II ст.) спорідненості (бабусі, дідусі, тітки, дядьки) та третього ступеня (III ст.) спорідненості (прадіди, прабабусі, брати та сестри дідуся та бабусі) (табл.1).

Аналізуючи захворюваність на ХП серед обстежених школярів слід зазначити доволі значний ризик «генетичної детермінованості» для родичів I ст. спорідненості (батьки). Так, у 50% випадків батьки дітей хворіють на ХП та сечокам'яну хворобу; 20% випадків – ХП у матері та бабусі за лінією матері; у 10% випадків – сечокам'яна хвороба діагностувалася в обох батьків; 10% випадків – дідусь за лінією матері хворіє на сечокам'яну хворобу та у 10% випадків – на ХП хворіє дядько за лінією батька.

Таблиця 1

Генетична спорідненість нефрологічної патології у обстежених школярів та підлітків

Генеалогічні лінії	Ступінь спорідненості	Нозології		
		Хронічний пієлонефрит	Аномалії розвитку нирок	Діабетична нефропатія
за лінією матері	I	+	+	+
	II	+	+	-
	III	-	-	-
за лінією батька	I	+	-	-
	II	+	-	-
	III	-	-	-

Враховуючи дані, що наявність білку в сечі розглядається як діагностичний маркер ризику АГ та хронічного захворювання нирок [5] було проведено дослідження сечі у обстежуваних дітей. При скринінговому дослідженні сечі у 6,18% обстежених – 12 школярів (8 дівчат та 4 хлопці) виявлялась мікроальбумінурія у діапазоні від 15,0 до 45,0 мг/дл.

Серед обстежених школярів із мікроальбумінурією у 66,67% випадків спостерігалось підвищення показників АТ (у 41, 67% – показники АТ були в межах 90-95 перцентилі кривої розподілу в популяції відповідно віку, статі, зросту із середнім значенням АТ - 132/89 мм.рт.ст.; у 25,0% – показники АТ вище 95 перцентилі кривої розподілу в популяції відповідно віку, статі, зросту із середнім значенням АТ - 146/92 мм.рт.ст. Серед вище зазначених обстежених передгіпертензія/АГ асоціювалася із хворобами сечовидільної системи.

ВИСНОВКИ:

1. Артеріальна гіпертензія є актуальною проблемою і потребує постійної уваги зі сторони лікарів різного фаху, комплексного вирішення проблем, що впливають на поширеність артеріальної гіпертензії серед дитячого населення.
2. Наявна нефрологічна патологія у обстежених дітей «детермінована» хворобами сечовидільної системи родичів першого та другого ступеня спорідненості, як по материнській так і по батьківській лініях.
3. Школярі із обтяженим генеалогічним анамнезом, наявністю передгіпертензії/артеріальної гіпертензії та мікроальбумінурією повинні входити до групи ризику щодо розвитку хронічної нефрологічної патології.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Безрук В.В. Клінічна характеристика та медико-демографічні аспекти нефрологічної патології у підлітків Чернівецької області / В.В.Безрук, Т.О.Безрук // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – №1. – С. 56-59.

2. Діагностика та лікування первинної артеріальної гіпертензії дітей та підлітків: [метод. реком.] / В.Г. Майданник [та ін.]. – К., 2006. – 43 с.
3. Коренев Н.М. Артериальная гипертензия подросткового возраста: распространенность, механизмы формирования, подходы к лечению / Коренев Н.М., Богмат Л.Ф. // Тавр. мед.-биол. вестн. – 2007. – Т.10, №2. – С.83-87.
4. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків / [Майданник В.В. та ін.]; за ред. В.Г. Майданника та В.Ф. Москаленка. – К., 2007. – 390 с.
5. Петросян Э.К. Вариабельность артериального давления у подростков и микроальбуминурия: причинно-следственные связи / Э.К. Петросян, Н.А. Карпачева // Педиатрия. – 2012. – Т.91, № 5. – С. 11-16.
6. Поширеність надлишкової маси тіла та підвищеного артеріального тиску серед школярів різних регіонів України / В. Г. Майданник [та ін.] // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т.3, №1. – С.33-39.
7. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з гострим та хронічним гломерулонефритом : наказ МОЗ України № 436 від 31.08.2004 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. – Назва з екрану.
8. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до наказу: <http://www.moz.gov.ua>. – Назва з екрану.
9. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension / E. Lurbe [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 1719-1742.
10. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report / Chobanian A.V. [et al.] // JAMA – 2003 – Vol. 289. – P. 2560-2572.

Надійшла до редакції 13.01.2014

Прийнята до друку 07.02.2014

© Законь К.М., Колесник М.О., Дударенко В.Б., Радченко Г.К., 2014

УДК 616.61-001:616.12-089]-036.88-037

К. ЗАКОНЬ, М. КОЛЕСНИК, В.ДУДАРЕНКО, Г. РАДЧЕНКО

ГОСПІТАЛЬНА ЛЕТАЛЬНІСТЬ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК, ЯКІ ЛІКУВАЛИСЬ ДІАЛІЗНОЮ НИРКОВОЮ ЗАМІСНОЮ ТЕРАПІЄЮ

K. ZAKON, M. KOLESNYK, V. DUDARENKO, G. RADCHENKO

HOSPITAL MORTALITY OF CARDIAC SURGERY PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY ON RENAL REPLACEMENT THERAPY

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ
SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: кардіохірургія, гостре пошкодження нирок, гостра ниркова недостатність, діалізна ниркова замісна терапія.

Key words: cardiac surgery, acute kidney injury, acute renal failure, renal replacement therapy.

Резюме. *Цель:* сравнить влияние различных методов диализной почечной заместительной терапии (ДПЗТ) на результаты лечения кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек (ОПП).

Материалы и методы: в исследование были проспективно включены 106 пациентов кардиохирургического профиля с ОПП, требовавших лечения ДПЗТ. Пациентов случайным образом распределяли в группы гемодиализа (ГД), медленного низкоэффективного ежедневного гемодиализа (МНГД), длительной вено-венозной гемофильтрации (ДВВГФ) и высокообъемной гемофильтрации (ВОГФ). Пациенты, которых лечили с использованием ГД и ВОГФ, были объединены в группу интреммиттирующей ДПЗТ (n=57), а пациенты, получавшие лечение ДВВГФ и МНГД – группу длительной ДПЗТ (n=49). Вместе с тем, пациенты, лечившиеся ГД и МНГД (n=46), были объединены в группу диффузных методов ДПЗТ, а пациенты ДВВГФ и ВОГФ – в группу конвективных методов (n=60).

Результаты: Установлено, что применение ДВВГФ позволяет статистически достоверно снизить госпитальную летальность кардиохирургических пациентов с ОПП на 18,1% по сравнению с прогнозируемой летальность по шкале APACHE II (27,9% и 46%, соответственно, p=0,012). Применение длительных методов ДПЗТ позволяет снизить госпитальную летальность на 17,4% по сравнению с прогнозируемой (28,6% и 46%, соответственно, p=0,01).

Выводы: применение длительных методов ДПЗТ, в частности ДВВГФ, у кардиохирургических пациентов с ОПП позволяет снизить госпитальную летальность по сравнению с прогнозируемой по шкале APACHE II.

Summary. *Aims:* The purpose of this study was to compare the influence of different modalities of renal replacement therapy (RRT) on outcome of cardiac surgery patients (pts) with acute kidney injury (AKI).

Materials and methods: 106 cardiac surgery pts, who needed RRT due to AKI, were prospectively included in the study and randomly allocated to one of the following groups: hemodialysis (HD), sustained low-efficiency daily dialysis (SLEDD), continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) and high-volume hemofiltration (HVHF). Pts treated with HD and HVHF were incorporated in intermittent RRT group (n=57), and those treated with CVVH and SLEDD – in continuous RRT group (n=49). Additionally, pts treated with HD and SLEDD (n=46) compose group of diffusive RRT, and CVVH and HVHF pts – group of convective RRT (n=60).

Results: It was determined statistically significant reduction of the hospital mortality of cardiac surgery pts with AKI by 18,1% in CVVH compare to prognostic value by APACHE II scale (27,9% vs 46%, respectively, p=0,012). Continuous RRT has reduced hospital mortality by 17,4% in comparison to prognostic value by APACHE II scale (28,6% vs 46%, respectively, p=0,01).

Conclusions: Continuous RRT, especially CVVH, allows reduce hospital mortality of cardiac surgery pts with AKI in comparison with prognostic mortality by APACHE II.

ВСТУП. Гостре пошкодження нирок (ГПН) – стан, розвиток якого несе загрозу життю. Залежно від визначення ГПН, його частота може

сягати 30% серед пацієнтів після кардіотомій [1]. А частота необхідності проведення діалізної ниркової замісної терапії (ДНЗТ) у кардіохірургічних пацієнтів складає 1,1 % при ГПН RIFLE-R, 7,1% - при ГПН RIFLE-I та 55% у пацієнтів з ГПН класу RIFLE-F [6]. Разом з цим, практично відсутні роботи, які б порівнювали вплив різних методів ДНЗТ на результати лікування цієї категорії хворих.

Законь Костянтин Миколайович
knz@online.ua

З метою порівняння впливу різних методів ДНЗТ на результати лікування кардіохірургічних пацієнтів нами було проведено це дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. В проспективне дослідження включались пацієнти в до- та післяопераційному періоді віком 18 років і старші з кардіальною патологією, які мали показання до її хірургічної корекції і у яких розвинулось ГПН, яке вимагало застосування ДНЗТ. Критерії включення - вік менший 18 років і ХХН-V ст. Всі пацієнти давали інформовану згоду на участь в дослідженні. Протокол дослідження був ухвалений локальним етичним комітетом ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Показання до лікування ДНЗТ визначались локальним протоколом. Пацієнти, які лікувались тривалою вено-венозною гемофільтрацією (ТВВГФ), могли бути переведені на гемодіаліз (ГД) після 3-ї доби лікування ДНЗТ, у разі припинення введення адреноміметиків, штучної вентиляції легень (ШВЛ), діурезу близько 1 мл/кг/год., який забезпечував нульовий або негативний водний баланс.

Оперативні втручання, до- та післяопераційне лікування проводилось відповідно до локальних протоколів НІССХ ім. М.М.Амосова.

Пацієнти були розділені на 4 групи залежно від методу ДНЗТ: інтермітуючий ГД, повільний низькоєфективний щоденний гемодіаліз (ПНЩД), група, тривала вено-венозна гемофільтрація (ТВВГФ) і високооб'ємна гемофільтрація (ВОГФ).

Разом з цим пацієнти, які лікувались ГД та ВОГФ, були об'єднані в групу інтермітуючих методів ДНЗТ, а хворі, які отримували лікування ПНЩД ТВВГФ - в групу тривалих методів ДНЗТ.

Залежно від типу транспорту речовин через мембрану діалізату пацієнти, які лікувались ГД і ПНЩД, були об'єднані в групу дифузійного транспорту, а хворі на ТВВГФ і ВОГФ - в групу конвекційного.

Судинний доступ для ДНЗТ - двоходовий центральний венозний катетер для гемодіалізу 12 Fr, 20 см (Arrow International Inc., США), який встановлювався в праву або ліву яремну вену (у разі неможливості пункції яремних вен, пунктували підключичну).

ГД тривалістю 4 - 8 год./добу проводився апаратами Innova (Gambro Dasco S.p.A., Італія) або АК-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Швеція) з використанням діалізату Polyflux 17L (Gambro Dialyzatoren GmbH, Німеччина) і бікарбонатного діалізуючого розчину. Швидкість потоку крові становила 250-350 мл/хв., швидкість потоку діалізату - 500 мл/хв.

ТВВГФ тривалістю 24 год./добу проводилась на апараті Prisma (Gambro Dasco S.p.A., Італія) в режимі преділюції з використанням сету HF1000

(Gambro Dasco S.p.A., Італія) та заміщуючих розчинів Гамбросол 2 і Габросол 4 (Gambro Dasco S.p.A., Італія). Швидкість потоку крові становила 180 мл/хв., швидкість потоку заміщуючого розчину - 35 - 45 мл/кг/год.

ВОГФ проводилась в режимі преділюції з використанням апарату АК-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Швеція) тривалістю 4-8 год./добу з використанням діалізату Polyflux 14S (Gambro Dialyzatoren GmbH, Німеччина) і бікарбонатного діалізуючого розчину. Швидкість потоку крові становила 250-350 мл/хв., швидкість потоку заміщуючого розчину - 75 - 100 мл/кг/год.

ПНЩД проводився з використанням апаратів Innova (Gambro Dasco S.p.A., Італія) та АК-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Швеція) тривалістю 8 - 12 год./добу з використанням діалізату Polyflux 17L (Gambro Dialyzatoren GmbH, Німеччина) і бікарбонатного діалізуючого розчину. Швидкість потоку крові становила 100-200 мл/хв., швидкість потоку діалізату - 350 мл/хв.

Діалізуючий (заміщуючий) розчин мав наступний склад (бікарбонат (28 - 34 ммоль/л), Na^+ - 132 - 145 ммоль/л, K^+ - 2 - 4 ммоль/л, Ca^{2+} - 1,25 - 1,75 ммоль/л, Mg^{2+} - 0,5 ммоль/л, Cl^- - 109,5 - 113,5 ммоль/л, оцтова к-та/молочна к-та - 3 ммоль/л, глюкоза - 0 - 6,1 ммоль/л.

Антикоагуляція під час ГД, ВОГФ забезпечувалась гепарином, який вводився в екстракорпоральний контур (доза навантаження 10-25 МО/кг, підтримуюча 10-20 МО/кг/год.). Протягом ТВВГФ і ПНЩД антикоагуляція також здійснювалась гепарином, який вводився в екстракорпоральний контур (доза навантаження 10-25 МО/кг, підтримуюча 3-20 МО/кг/год.). Пацієнтам з активною кровотечею, МНС 4 і більше, АЧТЧ 120 с і більше ДНЗТ проводилось без використання антикоагулянтів.

Статистичний аналіз здійснювався за допомогою SPSS for Windows v. 17.0.0 і включав описові статистики, Т-тест порівняння середніх, непараметричні тести (критерій Мана-Уїтні, Крускал-Уолісс) і аналіз виживання за Каплан-Майер.

РЕЗУЛЬТАТИ. В дослідження було включено 106 пацієнтів (74 (69,8%) - чоловіки, 32 (30,2%) - жінки). Характеристики пацієнтів наведені у таблиці 1.

Була виявлена статистично достовірна різниця між групами за статтю (жінок - 47,5%, 16,7%, 20,9% і 17,6%, відповідно, $p < 0,05$), частоті штучної вентиляції легень (ШВЛ) на початку ДНЗТ (30%, 16,7%, 58,1% і 35,3%, відповідно, $p = 0,032$), частоті дихальної недостатності (ДН) на початку ДНЗТ (27,5%, 100%, 62,8% і 35,3%, відповідно, $p < 0,001$) і кількістю балів за шкалою SOFA на початку ДНЗТ ($6,8 \pm 4,1$, 10 ± 3 , $8,6 \pm 4$ і $7 \pm 4,2$, відповідно, $p = 0,042$).

Таблиця 1

Клінічна та лабораторна характеристика пацієнтів на початку лікування

	ГД (n=40)	ПНЩД (n=6)	ТВВГФ (n=43)	ВОГФ (n=17)	P
Стать, n(%)					
чоловіча	21 (52,5)	5 (83,3)	34 (79,1)	14 (82,4)	0,027
жіноча	19 (47,5)	1 (16,7)	9 (20,9)	3 (17,6)	
Вік, років (Сер±СВ)	56,3±13,3	54,8±12	51,4±15,9	58,8±13,6	0,305
Вага, кг (Сер±СВ)	77,4±13,9	86,7±16	78,3±20,2	79,7±17,6	0,477
Зріст, см (Сер±СВ)	168,3±10,2	175,3±10	171,1±8,6	173,1±9,8	0,283
ІМТ (Сер±СВ)	27,1±4	28,1±4,1	26,5±5,8	26,6±5,4	0,560
ППТ, м ² (Сер±СВ)	1,91±0,2	2,06±0,24	1,93±0,3	1,96±0,25	0,406
ХХН					
I ст., n(%)	0	0	2 (4,7)	1 (5,9)	0,480
II ст., n(%)	3 (7,5)	1 (16,7)	5 (11,6)	0	0,480
III ст., n(%)	9 (22,5)	0	2 (4,7)	2 (11,8)	0,480
ЦД, n(%)	6 (15)	0	8 (18,6)	1 (5,9)	0,404
СПОН, n(%)	24 (60)	6 (100)	34 (79,1)	10 (58,8)	0,069
Сепсис, n(%)	7 (17,5)	2 (33,3)	15 (34,9)	1 (5,9)	0,070
Оліго-, анурія, n(%)	29 (72,5)	6 (100)	34 (79,1)	11 (64,7)	0,324
Необхідність ШВЛ, n(%)	12 (30)	1 (16,7)	25 (58,1)	6 (35,3)	0,032
ССН на початку ДНЗТ, n(%)	20 (50)	4 (66,7)	28 (65,1)	9 (52,9)	0,518
ДН на початку ДНЗТ, n(%)	11 (27,5)	6 (100)	27 (62,8)	6 (35,3)	<0,001
Порушення функції ЦНС, n(%)	5 (12,5)	2 (33,3)	10 (23,3)	2 (11,8)	0,390
Печінкова недостатність, n(%)	2 (5)	1 (16,7)	7 (16,3)	1 (5,9)	0,328
Порушення коагуляції, n(%)	2 (5)	1 (16,7)	1 (2,3)	2 (11,8)	0,328
Необхідність в добутаміні на початку ДНЗТ, n(%)	15 (37,5)	2 (33,3)	17 (39,5)	5 (29,4)	0,903
Необхідність в адреноміметиках на початку ДНЗТ, n(%)	11 (27,5)	2 (33,3)	21 (48,8)	8 (47,1)	0,218
APACHE II (Сер±СВ)	20,6±5,9	24,8±5,4	22,9±6,1	21,2±5,2	0,160
MODS (Сер±СВ)	5,9±3,5	8,8±2,5	6,7±3,4	5,7±2,9	0,065
SOFA (Сер±СВ)	6,8±4,1	10±3	8,6±4	7±4,2	0,042
ШКФ на початку ДНЗТ (Сер±СВ)	13,8±5	14,6±4,2	15,8±6,6	15,3±4,6	0,552
Сечовина на початку ДНЗТ, ммоль/л (Сер±СВ)	30,0±8,4	29,2±19,3	30,9±9,7	34,1±14,3	0,596
Креатинін на початку ДНЗТ, мкмоль/л (Сер±СВ)	398,6±180,2	405±122,6	375±139,5	427,3±306,1	0,932
Діурез на початку ДНЗТ, мл/кг/год. (Сер±СВ)	0,5±0,5	0,3±0,2	0,4±0,4	0,5±0,4	0,297

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла, ППТ – площа поверхні тіла, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет, СПОН – синдром поліорганної недостатності, ССН – серцево-судинна недостатність, ДН - дихальна недостатність, ЦНС – центральна нервова система, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації. P – між усіма групами.

ДНЗТ до оперативного втручання була розпочата 41 пацієнтові (38,7%). Групи статистично достовірно відрізнялись за частотою початку ДНЗТ до операції (табл. 2) Серед хворих, яким ДНЗТ була розпочата до операції, 6 (14,6%) - померли до проведення оперативного втручання, а 17 (41,5%) оперативне втручання через протипоказання, не пов'язані з патологією нирок, не було виконане. Хірургічна активність серед пацієнтів, яким ДНЗТ було розпочато до операції, становила 43,9% (18 хворих).

Оперативні втручання були виконані у 83 (78,3%) пацієнтів. Коронарне шунтування (КШ) - 11 (13,3%), через шкірне коронарне втручання (ЧШКВ) - у 4 (4,8%), втручання на клапанах серця (КС) - у 32 (38,6%), на аорті (Ао) - 9 (10,8%). 23 операції (27,7%) були комбінованими, а у 11 хворих (13,3%) - повторними. 15 операцій (18,1%) супроводжувались втручанням на камерах серця. Не було виявлено статистично достовірної різниці між групами в частоті, типах і характеристиках оперативних втручань (див. табл. 2).

Таблиця 2

Оперативні втручання у пацієнтів кардіохірургічного профілю з ГПН, які лікувались ДНЗТ

	ГД (n=40)	ПНЩД (n=6)	ТВВГФ (n=43)	ВОГФ (n=17)	P
ДНЗТ до операції	16 (40)	3 (50%)	11 (25,6%)	11 (64,7)	0,041
Смерть до операції	1 (6,3)	1 (16,7)	1 (9,1)	3 (27,3)	н/д
Прооперовано	34 (85)	4 (66,6)	35 (81,4)	10 (58,8)	н/д
КШ	5 (14,7)	0	5 (14,3)	1 (10)	н/д
Втручання на Ао	2 (5,8)	1 (25)	4 (11,4)	2 (20)	н/д
Втручання на КС	15 (44,1)	1 (25)	11 (31,4)	5 (50)	н/д
ЧШКВ	2(5,8)	0	2 (5,7)	0	н/д
Комбіновані втручання	10 (29,4)	2 (50)	9 (25,7)	2 (20)	н/д
Ао+КС	4 (11,8)	1 (25)	5 (14,3)	1 (10)	н/д
КС+КШ	5 (14,7)	1 (25)	2 (5,7)	1 (10)	н/д
Ао+КШ	1 (2,9)	0	0	0	н/д
Ао+КС+КШ	0	0	2 (5,7)	0	н/д
Корекція вродженої вади серця	0	0	3 (8,6)	0	н/д
Видалення міксоми	0	0	1 (2,9)	0	н/д
Повторні оперативні втручання	4 (11,8)	0	6 (17,1)	1 (10)	н/д
Втручання на камерах серця	6 (17,6)	1 (25)	8 (22,9)	0	н/д
Пл ЛП	1 (2,9)	1 (25)	0	0	н/д
Пл ЛШ	4 (11,8)	0	4 (11,4)	0	н/д
Пл ПП	1 (2,9)	0	3 (8,6)	0	н/д
Пл ПШ	0	0	1 (2,9)	0	н/д

Примітки: Пл – пластика, ЛП – ліве пересердя, ЛШ – лівий шлуночок, ПП – праве передсердя, ПШ – правий шлуночок. P – між усіма групами.

Госпітальна летальність серед пацієнтів кардіохірургічного профілю з ГПН, які потребували лікування ДНЗТ становила 35,8% (38 пацієнтів) і статистично достовірно не відрізнялась від прогнозованої летальності за шкалою APACHE II (22 бали – 42%, $p=0,192$).

Причинами смерті були: гостра серцево-судинна недостатність (ГССН) – 26,3% (10 пацієнтів), гостре порушення мозкового кровообігу

(ГПМК) – 21,1% (8 пацієнтів), сепсис – 21,1% (8 пацієнтів), пневмонія – 10,5% (4 пацієнти), гострий інфаркт міокарду (ГІМ) – 4 пацієнта (10,5%), панкреонекроз – 2 пацієнта (5,3%), тромбоемболія гілок легеневої артерії (ТЕГЛА) – 1 пацієнт (2,6%) і шлунково-кишкова кровотеча (ШКК) – 1 пацієнт (2,6%). Не було виявлено статистично достовірної різниці між групами в причинах смерті пацієнтів.

Госпітальна летальність серед пацієнтів, які лікувались ГД, становила 40%, 33,3% – в групі ПНЩД, в групі ТВВГФ – 27,9% і 47,1% в групі ВОГФ. Госпітальна летальність статистично достовірно не відрізнялась між групами (рис. 1).

Летальність пацієнтів, які лікувались ТВВГФ, була статистично достовірно нижче прогнозованої за шкалою APACHE II (27,9% і 46%, відповідно, $p=0,012$). В інших групах не було виявлено статистично достовірної різниці між прогнозованою летальністю та летальністю, що спостерігалась (табл. 3).

Таблиця 3

Прогнозована госпітальна летальність і госпітальна летальність, що спостерігали у дослідженні

	APACHE II, бали	Прогнозована летальність, %	Летальність, що спостерігали, %	P
ГД	21	39	40%	0,613
ПНЩД	25	53	33,3%	0,465
ТВВГФ	23	46	27,9%	0,012
ВОГФ	21	39	47,1%	0,389

Госпітальна летальність пацієнтів, яких лікували дифузійним методами ДНЗТ, статистично достовірно не відрізнялась від такої пацієнтів, яких лікували конвективними методами ДНЗТ (39,1% і 33%, відповідно, $p=0,755$) (рис. 2).

Також не було виявлено статистично достовірної різниці між показниками прогнозованої госпітальної летальності і госпітальною летальністю, що спостерігали (табл. 4).

Таблиця 4

Прогнозована госпітальна летальність і госпітальна летальність, що спостерігалась

Типи методик лікування	APACHE II, бали	Прогнозована летальність, %	Летальність, що спостерігалась, %	P
Тривалі	23	46	28,6	0,01
Інтермітуючі	21	39	42,1	н/д
Конвективні	22	42	33,3	н/д
Дифузійні	21	39	39,1	н/д

Госпітальна летальність пацієнтів, яких лікували тривалими методами ДНЗТ, статистично достовірно не відрізнялась від такої пацієнтів, яких лікували інтермітуючою ДНЗТ, (28,6% і 42,1%, відповідно, $p=0,249$) (рис. 3).

Разом з цим, госпітальна летальність серед пацієнтів, які лікувались тривалими методами ДНЗТ, була статистично достовірно нижче, ніж прогнозована (28,6 і 46%, відповідно, $p=0,01$; див. табл. 4).

ОБГОВОРЕННЯ. С. Hobson et al. встановили, що госпітальна летальність серед кардіохірургічних пацієнтів з ГПН класу RIFLE-F складала 62% [4]. А за даними М. Naase et al. госпітальна летальність серед кардіохірургічних хворих з ГПН, які потребували ДНЗТ, складала 55,6% [3]. У двоцентровому дослідженні Р. Кнарік et al. госпітальна летальність серед кардіохірургічних пацієнтів з ГПП, які отримували лікування ДНЗТ, становила 47 і 76% [5]. За даними дослідження Perez-Valdivieso і співав. хворі з ГПН, яке вимагало застосування ДНЗТ після кардіохірургічних операцій, мали вищу госпітальну летальність порівняно з пацієнтами

без ГПН (65,5%, і 3,5%, відповідно, $p < 0,001$) [7]. Ретроспективний аналіз 2690 пацієнтів після кардіохірургічних втручань, проведений Rahmanian і співав., продемонстрував, що госпітальна летальність хворих з ГПН, які потребували лікування ДНЗТ, становила 50% [8].

Результати нашого дослідження в цілому відповідають даним літератури. Так, загальна госпітальна летальність становила 35,8%. При цьому, найнижчий показник спостерігався в групі ТВВГФ – 27,9%, а найвищий в групі ВОГФ – 47,1%.

В нашому дослідженні госпітальна летальність пацієнтів, які лікувались ТВВГФ, була статистично достовірно нижче від прогнозованої за шкалою APACHE II (27,9% і 46%, відповідно, $p=0,012$). Схожі результати були отримані Vent і співав. при застосування ранньої інтенсивної тривалої вено-венозної гемофільтрації у пацієнтів з ГПН після кардіохірургічних втручань. Застосування ТВВГФ (2л/год.) призвело до зниження госпітальної летальності до 40% порівняно з 66% прогнозованої летальності за специфічною шкалою ($p = 0,003$) [2].

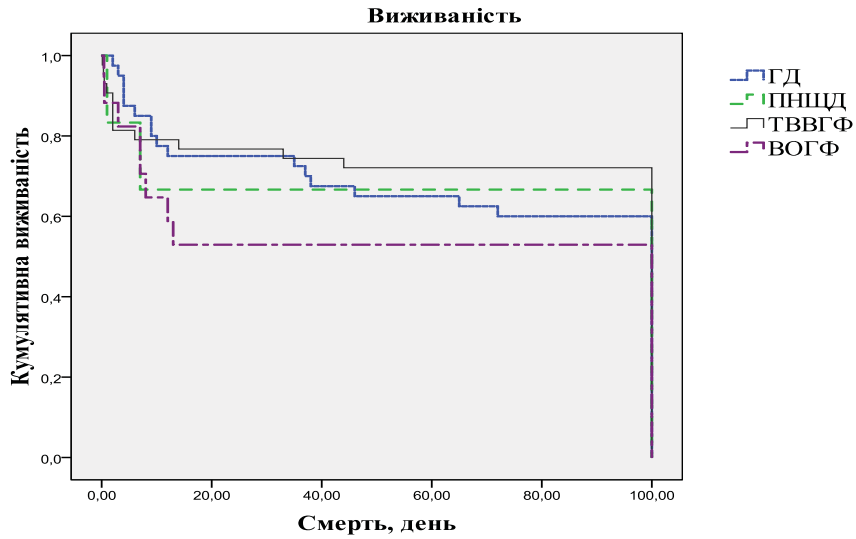


Рис. 1. Госпітальна виживаність пацієнтів залежно від методу ДНЗТ ($p=0,567$).

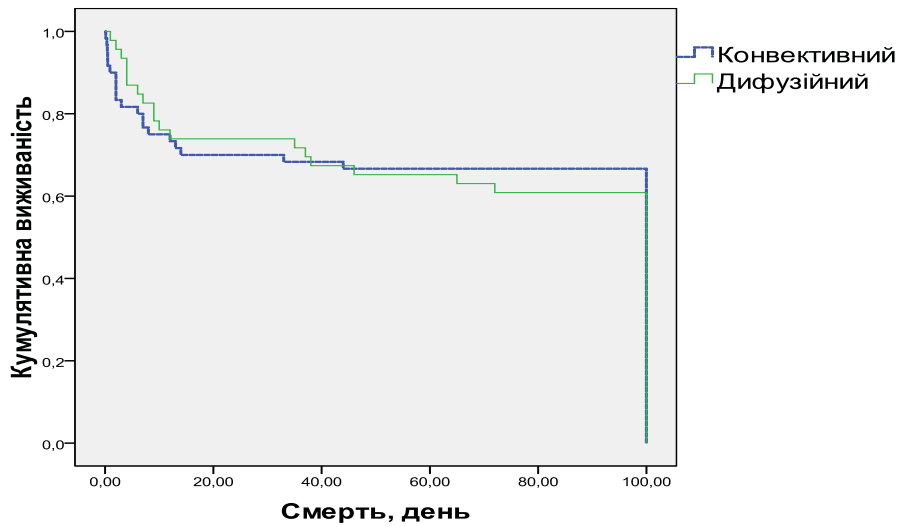


Рис. 2. Госпітальна виживаність пацієнтів залежно від типу транспорту при ДНЗТ ($p=0,755$).

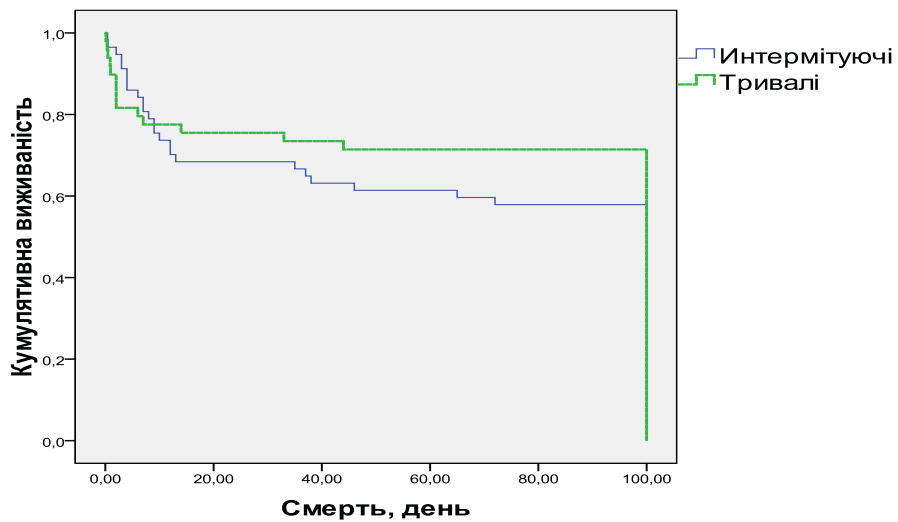


Рис. 3. Госпітальна виживаність кардіохірургічних пацієнтів залежно від тривалості ДНЗТ ($p=0,249$).

Достовірне зниження госпітальної летальності кардіохірургічних пацієнтів порівняно з прогнозованою за шкалою APACHE II при застосуванні тривалих методів ДНЗТ пояснюється тим, що саме тривалі методи дозволяють забезпечити негативний рідинний баланс при меншій швидкості ультрафільтрації, що надзвичайно важливо саме для кардіохірургічних пацієнтів, гемодинаміка яких особливо чутлива до різких коливань волемії.

ВИСНОВКИ:

1) не виявлено статистично достовірної різниці в госпітальній летальності пацієнтів кардіохірургічного профілю з ГПН, які лікувались різними методами ДНЗТ (ІГД, ПНЩД, ТВВГФ або ВОГФ);

2) застосування ТВВГФ у кардіохірургічних пацієнтів з ГПН, які потребують проведення ДНЗТ, дозволяє статистично достовірно знизити госпітальну летальність порівняно з прогнозованою за шкалою APACHE II на 18,1%.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Anderson R.* Mild renal failure is associated with adverse outcome after cardiac valve surgery / R. J. Anderson, M. O'Brien, S. MaWhinney, C. B. VillaNueva, T. E. Moritz, G. K. Sethi, W. G. Henderson, K. E. Hammermeister, F. L. Grover, A. L. Shroyer // *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1127–34.
2. *Bent P.* Early and intensive continuous hemofiltration for severe renal failure after cardiac surgery / P. Bent, H. K. Tan, R. Bellomo, J. Buckmaster, L. Doolan, G. Hart, W. Silvester, G. Gutteridge, G. Matalanis, J. Raman, A. Rosalion, B. Buxton // *Ann Thorac Surg.* – 2001. – Vol. 71. – P. 832–7.

3. *Haase M.* A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classification for cardiac surgery-associated acute kidney injury: A prospective cohort study / M. Haase, R. Bellomo, G. Matalanis, P. Calzavacca, D. Dragun, A. Haase-Fielitz // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2009. – Vol. 138. – P. 1370-1376.
4. *Hobson C. E.*, Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Long-Term Mortality After Cardiothoracic Surgery / C. E. Hobson, S. Yavas, M. S. Segal, J. D. Schold, C. G. Tribble, A. J. Layon, A. Bihorac // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2444-2453.
5. *Knapik P.* Retrospective cross-validation of simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery / P. Knapik, P. Rozentryt, P. Nadziakiewicz, L. Polonski, M. Zembala // *Interact CardioVasc Thorac Surg.* – 2008. – Vol. 7. – P. 1101-1106.
6. *Kuitunen A.* Acute Renal Failure After Cardiac Surgery: Evaluation of the RIFLE Classification / Kuitunen, Vento, Suojaranta-Ylinen, Pettila // *Ann Thorac Surg.* – 2006. – Vol. 81. – P. 81:542– 6.
7. *Perez-Valdivieso J.* Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study / Jose Ramon Pablo Monedero Perez-Valdivieso, Marc Vives, Nuria Garcia-Fernandez, Maira Bes-Rastrollo for the GEDRCC (Grupo Espanol de Disfuncion Renal en Cirugia Cardiaca) // *BMC Nephrology.* – 2009. – Vol. 10. – P. 27.
8. *Rahmanian P.* Predicting postoperative renal failure requiring dialysis, and a analysis of long-term outcome in patients undergoing valve surgery / P. B. Rahmanian, F. Filsoofi, J. G. Castillo et al. // *The Journal of Heart Valve Disease.* – 2008. – Vol. 17. – P. 657-665.

Надійшла до редакції 19.12.2013

Прийнята до друку 14.01.2014

© Климчук А.В., 2014

УДК: 616.61.008.64:616.316-008.6:616-07:616-092.

А. В. КЛИМЧУК

УРОВЕНЬ СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА А В СЛЮНЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ДИАЛИЗЕ

A.V. KLIMCHUK

SECRETORY IMMUNOGLOBULIN A LEVEL IN SALIVA OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS ON DIALYSIS

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

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

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, перитониальный диализ, гемодиализ, хроническое воспаление, эндотоксин, секреторный иммуноглобулин А, секреторный антиэндотоксиновый иммуноглобулин А.

Климчук Анастасия Васильевна
anastasiya-klim@mail.ru

Keywords: chronic kidney disease, peritoneal dialysis, hemodialysis, chronic inflammation, endotoxin, secretory immunoglobulin A, antiendotoxin secretory immunoglobulin A.

Резюме. Пациенты с хронической болезнью почек, находящиеся на диализе имеют, повышенный уровень маркеров системного воспаления. Эндотоксин грамотрицательных бактерий – один из мощнейших индукторов воспаления и при транслокации из кишечника в крови может запускать провоспалительные реакции. Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) на слизистых оболочках нейтрализует действие бактериальных токсинов и препятствует их транслокации, если иммунный ответ адекватен.

Материалы и методы: Обследовано 12 больных с хронической болезнью почек V стадии на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе в возрасте от 23 до 54 лет, 8 женщин и 4 мужчин. Также было обследовано 68 пациентов с хронической болезнью почек V стадии, находящихся на программном гемодиализе, в возрасте от 20 до 72 лет, 29 женщин и 39 мужчин. Был изучен уровень общего sIgA, а также антиэндотоксинового sIgA в слюне этих больных методом твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА). Контрольную группу составили 33 практически здоровых человека.

Результаты: Уровень общего sIgA у пациентов на гемодиализе и перитонеальном диализе не отличался от показателей нормы. Уровень антиэндотоксинового sIgA в этой группе больных был значительно повышен: в 8,7 раз у пациентов на гемодиализе, Me (25% - 75%)=0,277 (0,174 - 0,564); в 7,3 раза у пациентов на перитонеальном диализе, Me (25% - 75%)=0,233 (0,122- 0,364) по сравнению с показателями нормы. Уровни общего sIgA и антиэндотоксинового sIgA в обеих группах диализных больных между собой достоверно не отличались.

Выводы: Уровень sIgA у пациентов на гемодиализе и перитонеальном диализе не отличается от показателей нормы. Уровень антиэндотоксинового sIgA значительно повышен у пациентов на диализе: в 8,7 раз у пациентов на гемодиализе и в 7,3 раза у пациентов на перитонеальном диализе выше показателей нормы. Межгрупповых отличий уровня антиэндотоксинового sIgA в слюне не выявлено.

Summary. Dialysis patients have elevated levels of markers of inflammation. Endotoxin of gram negative bacteria is one of the most potent inducers of inflammation. Endotoxin translocation from the gut into the blood can trigger proinflammatory response. Secretory immunoglobulin A (sIgA) in the mucous membranes can neutralize bacterial toxins and prevent their translocation, if the immune response is adequate.

Materials and Methods. It was examined 12 patients with CKD stage V on ambulatory peritoneal dialysis patients aged 23 to 54 years, 8 women and 4 men. It was also examined 68 patients with CKD stage V on hemodialysis, aged 20 to 72 years 29 women and 39 men. We studied the levels of total sIgA, and antiendotoxin sIgA in saliva these patient by ELISA. Control group consisted of 33 healthy individuals.

Results. The level of total sIgA in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis did not differ from that of the norm. Antiendotoxin sIgA level in this group of patients was significantly increased: 8.7 times in hemodialysis patients, 7.3 times in patients on peritoneal dialysis as compared with the norm. Levels of total sIgA and antiendotoxin sIgA in both groups of dialysis patients between them were not significantly different.

Conclusions. sIgA levels in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis patients is not different from that of the norm. Antiendotoxin sIgA level elevated in patients on dialysis: 8.7 times in hemodialysis patients and 7.3 times in patients on peritoneal dialysis, higher than normal. Intergroup differences in the level of antiendotoxin sIgA in the saliva is not revealed.

ВВЕДЕНИЕ. Лечение больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) в XXI веке по-прежнему остается одним из актуальных вопросов современной медицины, серьезной социальной и экономической проблемой [3]. В настоящее время основным компонентом комплексной терапии больных ТХПН является диализ. Не смотря на многочисленные технологические достижения в области гемодиализа (ГД) и перитонеального диализа (ПД) и на технические различия этих методов, на протяжении многих лет, смертность пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), которые находятся на диализе, остается удручающе высокой [16]. Общепринятым фактором является то, что основной причиной смерти больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) на любой ее стадии, в том числе и среди пациентов на ГД и ПД, в различных странах являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [8]. Хотя существует много традиционных сердечно-сосудистых факторов риска для паци-

ента, находящегося на диализе, (в том числе курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертрофия левого желудочка) существуют также и специфичные для ХБП, такие как анемия, гиперфосфатемия и гипергомоцистеинемия, системное воспаление и др. [6]. Известно, что 30-50% пациентов на диализе имеют высокий уровень системного воспаления [17,11], которое может приводить к дестабилизации атеросклеротических поражений [15,12]. Однако, этиопатогенетические факторы его формирования у данной категории больных остаются не до конца изученными.

Роль мощного провоспалительного фактора может играть эндотоксин (ЭТ) грамотрицательной флоры. ЭТ или липополисахарид (ЛПС) – наибольший гликопептидный компонент клеточной стенки грамотрицательной бактерии и потенциальный индуктор воспалительных цитокинов с помощью сигнального пути, инициированного стимуляцией Toll-like рецепторов 4 типа (TLR4) [4]. Его высвобождение происходит при разруше-

нии бактериальной клетки или самообновлении пула. Эндотоксинемия и её последствия могут возникнуть даже при таких заболеваниях и состояниях как травма, ожоги, повышение кишечной проницаемости, попадание в порталный кровоток ЭТ из толстой кишки, которая обильно колонизирована грамотрицательными бактериями. Наличие ЭТ в крови часто является следствием лечения антибиотиками уже существующей бактериальной инфекции [20,21]. Уровень плазменного ЭТ коррелирует с уровнями маркеров воспаления и атеросклероза как в общей популяции [14], так и среди пациентов на диализе [18]. Экспериментальные модели продемонстрировали, что инъекция низких доз ЭТ приводит к значительному снижению эндотелиальных клеток предшественников, что ведет к развитию ССЗ [9].

Секреторный IgA (sIgA), преобладающий в слюне, слезах, секретах желудка и кишечника, желчи, в содержимом легких, бронхов, мочеполовых путей, на слизистых оболочках нейтрализует бактериальные токсины и локализует вирусы, а также стимулирует фагоцитоз, обеспечивая тем самым местную резистентность к инфекции. Таким образом, sIgA является важным элементом местного иммунитета, защищает слизистые оболочки как от поселения на них патогенных микроорганизмов, так и от проникновения последних во внутреннюю среду организма, а также служит барьером для транслокации ЭТ кишечного происхождения [19].

Целью нашего исследования явилось изучение общего sIgA, а также секреторного анти-эндотоксинового иммуноглобулина А (анти-ЛПС-sIgA) в слюне больных на гемодиализе и перитонеальном диализе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. В условиях отделения интенсивной нефрологии и диализа Крымского Республиканского Учреждения «КТМО Университетская клиника» было обследовано 12 больных с ХБП V стадии на постоянном амбулаторном ПД в возрасте от 23 до 54 лет, 8 женщин и 4 мужчин. Пациенты получали ПД 3-4 раза в день. Также было

обследовано 68 пациентов с ХБП V стадии, находящихся на программном ГД, в возрасте от 20 до 72 лет, 29 женщин и 39 мужчин. Все пациенты получали сеансы программного гемодиализа 3 раза в неделю, длительность сеанса составляла 4-5 часов. Диализ проводился на аппаратах «искусственная почка» АК-95 (Швеция) и «TINA» (США) с использованием бикарбонатного буфера. Использовался диализатор GFS-16, мембрана – гемофан фирмы «Gambro» (Швеция).

Общий sIgA и анти-ЛПС-sIgA в ротовой жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА) по протоколам, разработанным в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ ГУ «Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского» [2]. В качестве антигена использовали коммерческий препарат ЛПС Escherichia coli K235 (Sigma Chem.Co., USA). Специфическим реагентом для выявления анти-ЛПС-sIgA, связавшихся с поверхностью твердой фазы, предварительно сенсibilизированной ЛПС, служил иммунопероксидазный конъюгат овецьих антител, специфичных к sIgA человека (анти-sIgA*HRP). Оптическую плотность конечного продукта ферментативной реакции определяли с помощью иммуноферментного анализатора Stat Fax 2100 (Awareness Tech.Inc., USA) при длине волны 492 нм. Результаты измерений выражали в условных единицах оптической плотности, соответствующих значениям экстинкции конечного продукта ферментативной реакции для разведения тестируемой ротовой жидкости 1:10. Контрольную группу составили 33 практически здоровых человека, соответствующих больным ХБП по возрастному диапазону и половому распределению.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионной программы «MedStat» (серийный №MS0011 ДНПП ТОВ «Альфа», г. Донецк) для параметрических и непараметрических критериев.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Данные наших исследований представлены в таблице 1.

Таблица

Уровень общего sIgA и анти-ЛПС-sIgA у больных ХБП на диализе. Ме (25% - 75%).

Показатель	Норма (n=33)	Больные ХБП на ПД	Больные ХБП на ГД
sIgA мг/л	145,8 (89,4- 183,1)	156,1 (89,3 -249,2) n=12 p=0,842	162,9 (83,4 - 264,8) n=68 p=0,341 p1=0,666
анти-ЛПС-sIgA усл.ед.опт.плот	0,032 (0,022 -0,063)	0,233(0,122-0,364) n=10 p<0,001	0,277 (0,174 -0,564) n=63 p<0,001 p1=0,191

Примечание: p – достоверность различий с нормой (p<0,05), p₁ – достоверность различий между соответствующим показателем больных на ПД и на ГД по W-критерию Вилкоксона для двух независимых выборок (p<0,05), n – количество пациентов.

Как видно из таблицы 1, общий sIgA достоверно не отличается от показателей нормы ни у больных ХБП на ГД, ни у больных ХБП на ПД. Однако, мы наблюдаем у этих пациентов значительное достоверное увеличение анти-ЛПС-sIgA по сравнению с нормой, что констатирует факт о существующей повышенной нагрузке ЭТ на слизистые организма, в том числе и кишечника, в этой категории больных, не зависимо от вида диализа. У пациентов на ГД анти-ЛПС-sIgA Me (25% - 75%)=0,277 (0,174 - 0,564) – увеличен в 8,7 раза, а у больных на ПД анти-ЛПС-sIgA Me (25% - 75%)=0,233 (0,122- 0,364) – увеличен в 7,3 раза по сравнению с группой здоровых доноров. Уровни общего sIgA и анти-ЛПС-sIgA в обеих группах больных на диализе между собой достоверно не отличаются.

ОБСУЖДЕНИЕ. Согласно полученным нами данным у больных с ТХПН на ГД и ПД имеет место повышение анти-ЛПС-sIgA на фоне общего sIgA, не выходящего за диапазон нормы. Как трактовать такие выявленные изменения мукозального иммунитета? Являются ли они адекватными для данной категории больных? Последние исследования показали, что циркуляторная эндотоксинемия увеличивается с ростом стадии ХБП и её резкий подъем наблюдается у пациентов с ТХПН при начале ГД. Известно, что ультрафильтрация во время ГД индуцирует системный циркуляторный стресс и рецидивирующую мукозальную и мезентериальную ишемию, что ведет к увеличению транслокации ЭТ из кишечника [10]. Эндотоксинемия распространена и среди пациентов на ПД, а степень эндотоксинемии связана с тяжестью системного воспаления и развитием атеросклеротических поражений [5]. Кроме этого, о нарушении мукозального барьера у этой категории больных свидетельствует развитие перитонитов, вызванных транслокацией грамотрицательной флоры из кишечника [13]. Развитие мезентериальной ишемии у больных на ПД и ГД, и, как следствие, нарушение эпителиального пласта кишечника и повышение его проницаемости, происходит на фоне дисбиотических процессов чрезмерного бактериального роста грамотрицательных микроорганизмов, наблюдающихся у больных с уремией.

Выявленные нами изменения мукозального иммунитета в виде повышения анти-ЛПС-sIgA, по нашему мнению, являются ответом на повышенный эндотоксиновый стимул, вызванный иммунными структурами, ассоциированными со слизистыми оболочками (MALT). Принимая во внимание наличие при этом циркуляторной эндотоксинемии, описанной многими авторами у больных ТХПН, гуморальный анти-эндотоксиновый иммунный ответ не является в функциональном отношении полноценным. Наши предыдущие исследования показали, что

у больных ХБП на ГД в сыворотке крови повышен антиэндотоксиновый IgG [1], что также является отражением чрезмерной транслокации ЭТ в портальную кровь и системную циркуляцию. Почему повышенный анти-ЛПС-sIgA не препятствует чрезмерной транслокации ЭТ во внутренние среды организма? Объяснение этому может быть как в структуре самой молекулы анти-ЛПС-sIgA, так и в возможной низкой аффинности к ЭТ. Бесспорным является то обстоятельство, что повышение анти-ЛПС-sIgA не может адекватно нивелировать повышение проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта по отношению к ЭТ. При этом, обращает на себя внимание зарегистрированный факт «нормального» уровня общего sIgA на фоне значительного повышения анти-ЛПС-sIgA, что может свидетельствовать о том, что для организма больного ТХПН приоритетной является именно защита от транслокации ЭТ, который может играть ключевую роль в индукции системного и локального воспаления.

Эти явления требуют дальнейших научных исследований. Безусловно, насущной потребностью для пациентов на ГД и ПД является разработка доказательных методов, способных уменьшить воздействие ЭТ на организм больного с ТХПН.

ВЫВОДЫ:

1. Уровень sIgA в слюне у пациентов с ХБП на ГД и ПД не отличается от показателей нормы.
2. Уровень анти-ЛПС-sIgA значительно повышен у пациентов с ХБП на диализе: в 8,7 раз у пациентов на ГД и в 7,3 раза у пациентов на ПД выше показателей нормы, что функционально не предотвращает эндотоксемию у данной категории больных. Существенных межгрупповых отличий уровня анти-ЛПС-sIgA в слюне не выявлено.
3. Учитывая факт циркуляторной эндотоксинемии у больных ТХПН, целью дальнейших научных исследований является консолидация мукозального барьера и разработка методов уменьшающих воздействие ЭТ на организм больного ХБП.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Белоглазов В.А.* Антиэндотоксиновый иммунный статус и уровень С-реактивного белка у больных хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе. / Белоглазов В.А., Климчук А.В., Гордиенко А.И. // Украинський журнал нефрології та діалізу. - 2012. – додаток №1 до №1(33). – С. 87-89.
2. *Гордієнко А.І.* Патент 70193 А. Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій. / Гордієнко А.І., Білоглазов В.О. // Заявл. 29.12. 2003; Опубл. 15.09. 2004. - Бюл. №9.

3. Колесник М.О. Замісна ниркова терапія в Україні. / Колесник М.О., Сайдакова Н.О. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2004. – №2.- С. 6-10.
4. Beutler B. Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. / Beutler B, Rietschel ET. // Nat Rev Immunol. – 2003. - Feb №3(2). – P.169-176.
5. Cheuk-Chun Szeto. Endotoxemia is Related to Systemic Inflammation and Atherosclerosis in Peritoneal Dialysis Patients. / Cheuk-Chun Szeto, Bonnie Ching-Ha Kwan, Kai-Ming Chow Clin [et al]. // J Am Soc Nephrol. – 2008. - №3. – P.431-436.
6. Eugenia Papakrivopoulou. Comparison of Volume Status in Asymptomatic Haemodialysis and Peritoneal Dialysis Outpatients. / Eugenia Papakrivopoulou, John Booth Jennifer Pinney, Andrew Davenport. // Nephron Extra. – 2012. – №2. – P.48–54.
7. Hanson L.A. The discovery of secretory IgA and the mucosal immune system. / Hanson LA, Brandtzaeg P. // Immunol Today. – 1993. - №14. – P.416-417.
8. Levey A.S. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Where do we start? / Levey A.S. // Am J Kidney Dis. – 1998. - №32(5). - P. 5-13.
9. Mayr F.B. Effects of low dose endotoxaemia on endothelial progenitor cells in humans. / Mayr F.B., Spiel A.O., Leitner J.M., [et al]. // Atherosclerosis. – 2007. – № 191. – P. e202–e206.
10. McIntyre CW. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. / McIntyre CW, Harrison LE, Eldehni MT [et al]. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. - Jan;6(1). - P.133-141.
11. Owen W.F. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. / Owen W.F., Lowrie E.G. // Kidney Int. – 1998. - № 54. – P.627–636.
12. Paul M Ridker. Inflammation, C-Reactive Protein and Atherothrombosis. / Paul M. Ridker, Josh D. Silvertown. // J Periodontol. - August 2008 (Suppl.). – Volume 79. – P.1544-1551.
13. Peter Libby. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. / Peter Libby. // Am J Clin Nutr. – 2006. – 83(suppl). – p.456S– 460S.
14. Rao. Inflammatory biomarkers and cardiovascular risk: association or cause and effect? / Rao M., Jaber B.L., Balakrishnan V.S. // Semin Dial. – 2006. - №19(2). – P.129-135.
15. René R. S. Packard. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. / René R. S. Packard, Peter Libby. // Clinical Chemistry. – 2008. - №54:1. - P.24–38.
16. Robinson B.M. International haemodialysis patient outcomes comparisons revisited: the role of practice patterns and other factors. / Robinson B.M., Port F. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2009. - 4(suppl 1). – P.S12–S17.
17. Stenvinkel P. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. / Stenvinkel P., Heimbürger O., Paultre F., [et al]. // Kidney Int. – 1999. - № 55. – P.1899–1911.
18. Szeto C. C. Endotoxemia is related to systemic inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. / Szeto C.C., Kwan B.C., Chow K.M. [et al]. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. - №3(2). –P.431-436.
- Tomasi T.B. Characteristics of an immune system common to certain external secretions. / Tomasi T.B., Tan E.M., Solomon A., [et al]. // J Exp Med. – 1965. – № 121. – P.101-124.
19. Wiedermann C.J. Association of endotoxaemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: Prospective results from the Bruneck Study. / Wiedermann C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S., [et al]. // J Am Coll Cardiol. – 1998. - №34. – P.1975–1981.
20. Xiaoyuan Wang. Endotoxins: Structure, Function and Recognition. / Xiaoyuan Wang, Peter J. Quinn. // Springer Science+Business Media B.V., 2010. – 415 p.

Надійшла до редакції 16.12.2013

Прийнята до друку 18.01.2014

© Колесник М.О., Дряньська В.Є., Драннік Г.М., Гайсенюк Ф.З.,
Руденко М.Ю., Степанова Н.М., Лавренчук О.В., Савченко В.С., 2014

УДК 616.61-002.3:615.37

М.О. КОЛЕСНИК¹, В.Є. ДРЯНСЬКА¹, Г.М. ДРАННИК², Ф.З. ГАЙСЕНЮК³,
М.Ю. РУДЕНКО, Н.М. СТЕПАНОВА¹, О.В. ЛАВРЕНЧУК¹, В.С. САВЧЕНКО²

**ВПЛИВ ІМУНОКОРЕКЦІЇ НА СТАН ЦИТОКІНОВОЇ
ЛАНКИ І SLPI У ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ**

*M. KOLESNYK¹, V. DRYANSKA¹, G. DRANNIK², F. GAYSENYUK³,
M. RUDENKO, N. STEPANOVA¹, O. LAVRECHUK¹, V. SAVCHENKO².*

**EFFECTS OF IMMUNOCORRECTION ON THE STATE OF CYTOKINES AND SLPI
IN PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»¹; ДУ «Інститут урології НАМН України»²;
НМАПО ім. П.Л. Шупика³

*SI «Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine», SI «Institute of Urology of NAMS of Ukraine»
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education*

Ключевые слова: пиелонефрит, провоспалительные цитокины, секреторные ингибиторы лейкопротеаз, иммунокоррекция.

Key words: pyelonephritis, proinflammatory cytokines, SLPI, immunocorrection.

Резюме. Вступление. Про- и противовоспалительные цитокины, SLPI принимают участие в реализации противоинфекционного иммунитета. Поэтому целесообразно изучение их особенностей для определения роли в иммунопатогенезе пиелонефрита и эффективности лечения.

Цель работы – определить особенности уровней цитокинов крови и SLPI как участников иммуногенеза пиелонефрита и обосновать целесообразность использования иммуномодулирующих препаратов у больных пиелонефритом.

Материалы и методы исследования. Исследовали уровни цитокинов крови и SLPI в крови и моче с помощью иммуноферментного метода ELISA и соответствующих тест-систем.

Результаты. У пациентов с ОПН/обострением ХПН показаны особенности цитокинов как составляющих его иммуногенеза. Сочетание антибактериальной терапии с Нуклеином и Галавитом приводит к позитивным изменениям цитокин-продуцирующей способности иммунокомпетентных клеток и снижению уровня провоспалительных цитокинов в крови и моче, а также SLPI в моче. У детей с ПН и взрослых с диагностическим повышением титров антител (IgG) к ВПГ, ЦМВ продемонстрированы позитивные эффекты, соответственно, Канефрона и Протефлазида.

Заключение. Клинико-иммунологические эффекты иммуномодуляторов свидетельствуют о целесообразности их использования в комплексной терапии пиелонефрита с целью модуляции цитокинового звена иммунитета для повышения эффективности лечения ОПН и предупреждения ухудшения функции почек при ХПН.

Summary. Introduction. The pro- and antiinflammatory cytokines, SLPI participate in antiinfective immunity, that is why it is necessary study their peculiarities in determination of the role in the immunopathogenesis of pyelonephritis and efficiency of treatment.

The purpose of the work is to study the levels of pro- and antiinflammatory blood cytokines, SLPI as the participant of immunogenesis and to prove expediency of immunotherapy in the patients with pyelonephritis.

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

Results. The peculiarities of cytokines as compounds of immunogenesis are shown in the patients having acute (A) and chronic (Ch) pyelonephritis (PN). The combination of antibacterial therapy with Nukleinat and Galavit promotes the positive changes of cytokin-producing ability of immunocompetent cells and decrease in the level of proinflammation cytokines in blood and urine, SLPI in urine. In children with PN and adult patients with diagnostically elevated titres of antibodies (IgG) to Herpes simplex virus, Cytomegalovirus are shown the positive effects of Kanephron and Proteflazidum, accordingly.

Conclusion. Clinico-immunological effects of immunomodulators testify to the expediency of this usage in complex therapy with the aim to modulate the cytokine link of immunity for improvement of the effective treatment in APN and the protection against aggravation of kidney functioning in ChPN.

Колесник М.О.
director@inephrology.kiev.ua

ВСТУП. Поширеність інфекцій сечової системи (ІСС) є провідною медичною проблемою у більшості країн світу [18, 27, 39]. Серед них найбільшу увагу привертає гострий пієлонефрит (ГПН), який часто ускладнюється загрозливими станами (абсцес, сепсис) і хронічним перебігом з розви-

тком хронічної хвороби нирок (ХХН), що призводить з часом до хронічної ниркової недостатності, і це є важливою медико-соціальною проблемою [10, 25, 29].

Найбільш частою мікробіологічною причиною виникнення неускладненого пієлонефриту (ПН) вважають *E.coli* – приблизно 85% серед усіх збудників, у 12 % випадків етіологічним фактором може бути *Staph. saprophyticus*; інші ентеробактерії та ентерококи складають лише 5%; за ускладненого пієлонефриту частота виявлення *E. coli* із сечі хворих знижується до 52%, а етіологічна роль інших ентеробактерій підвищується до 28% [8]. Суттєвим фактором, що ускладнює перебіг пієлонефриту, є наявність у хворого, крім бактеріальних, супутніх вірусних інфекцій, токсоплазмозу та хламідіозу. Взагалі, в розвитку захворювань сечової системи велике значення надається латентній вірусній інфекції, особливо віруси простого герпесу (ВПГ) та цитомегаловіруси (ЦМВ), завдяки їх здатності до персистенції [9, 19]. Багато людей є носіями декількох вірусів протягом усього життя; інфікування ВПГ відбувається у ранньому дитинстві або пренатальному періоді, гостра герпетична інфекція переходить до латентної фази з періодичними рецидивами, описано розвиток гострої ниркової недостатності при герпетичній інфекції та підтверджено можливість ураження нирок вірусом герпесу [9].

Проведені вітчизняними імунологами дослідження продемонстрували відхилення від норми показників імунітету у мешканців ряду регіонів України, навіть у здорових; на цьому фоні зростає кількість хворих на запальні захворювання, в тому числі сечостатевої системи.

В імуногенезі багатьох захворювань, в тому числі запальних, важливу роль грають цитокіни, які відповідають за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на втручання патогену, забезпечення його локалізації та знищення, відновлення ушкодженої структури тканин. Вони регулюють розвиток місцевих захисних реакцій в тканинах з участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини та епітелію. Захист на місцевому рівні розвивається шляхом формування запальної реакції у відповідь на проникнення в тканини патогенів за участю прозапальних цитокінів, які синтезуються у вогнищі запалення, головним чином, макрофагальними клітинами, активованими компонентами клітинної стінки патогенів, а також у відповідь на пошкодження тканин [8, 25]. Вони посилюють міграцію лейкоцитів у вогнище запалення та підвищують їх функціональну активність: фагоцитоз і продукцію кисневих

радикалів, спрямовану на елімінацію патогену [23, 33].

Відомо, що на інвазію мікроорганізмів організм реагує запальною реакцією, важливою частиною якої є поліморфноядерні гранулоцити, що продукують протеази, які знищують патогени. Їх активність регулюється секреторними інгібіторами лейкоцитарних протеаз - secretory leucocyte protease inhibitor (SLPI), які експресуються на слизових та захищають от небажаного впливу тканини хазяїна. SLPI являються ендогенними антимікробними пептидами – важливими складовими захисної системи, які викликають лізіс мікроорганізмів і ефективні проти широкого спектру бактерій, грибів і вірусів. Вони експресуються на слизових різними епітеліальними клітинами, включаючи респіраторні, кишкові, амніотичні, та продукуються, головним чином, нейтрофілами, макрофагами, кератиноцитами [32, 34].

Відомо, що SLPI – 11,7 кД неглікозильований протеїн, що включає 107 амінокислот [36]. В епітеліальних клітинах їх продукція підвищується під впливом LPS, ІЛ-1, ФНП, епідермального фактору росту, нейтрофільної еластази; в мієлоїдних клітинах може бути так, що LPS індукує SLPI в макрофагах, а ІЛ-1 та ФНП – ні; протизапальний ІЛ-10 здатний викликати продукцію SLPI в макрофагах, але більш повільно, ніж LPS [30]. Ці фактори можуть представляти інтерес як маркери системної активації, в тому числі для моніторингу за перебігом інфекції від впливом терапії.

Основою лікування пацієнтів з інфекціями сечової системи, в тому числі пієлонефритів, є використання антибактеріальних лікарських засобів, які не завжди ефективні [16, 31, 38]. Неefективність терапії таких хворих пов'язана, насамперед, з розвитком резистентності етіопатогенів або наявністю L-форм бактерій [35]. До того ж, дослідники виявили аміноглікозиди, що частіше використовуються для лікування запалення в органах сечової системи, навіть в малих дозах, мають значний проапоптозний ефект, ускладнюючи процес репарації ниркової тканини та збільшення вірогідності розвитку нефросклерозу [26]. Найбільш явними побічними діями відрізнявся гентаміцин, а найменш загрозливим з позицій стимуляції апоптозу був нетроміцин [12, 20].

Використання імуностимулюючих засобів в практичній медицині визнають особливо доцільним за умов рецидивуючих бактеріальних та вірусних інфекцій [1, 17]. Використанню імунокорекції у хворих на ІСС, в тому числі пієлонефрит, присвячено чимало робіт [4, 7, 15,

22]. До її задач можна віднести стимуляцію фагоцитарної активності, нормалізацію балансу Т-клітинної ланки імунітету, стимуляцію інтерфероноутворення та синтезу неспецифічних факторів захисту та ін. Включення до комплексної терапії інтерферонів (ІФ) обумовлено тим, що персистуюча бактеріальна інфекція ушкоджує клітини уроепітелію і перешкоджає синтезу власних ІФ. В терапії ІСС використовуються препарати ІФ-альфа, серед яких показаний позитивний вплив віферону – це комплексний препарат ІФ-альфа 2, токоферола ацетату і аскорбінової кислоти [5]. Мікробіологами Узбекистану розроблений препарат Імуномодулін, який з успіхом використовувався для лікування пієлонефриту у жінок [7].

В останні роки розроблена нова група препаратів – екстрактів клітинної мембрани бактеріальних клітин – найбільш значущих штамів, що викликають запалення сечових шляхів (*E. Coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*): лікопід, солкоуровак, уро-ваксом. Показано, що такі бактеріальні екстракти здатні індукувати антигенспецифічну відповідь. Препарати стимулюють функціональну активність макрофагів, продукуючих неспецифічні гуморальні фактори імунітету (ІФ, комплемент, лізоцим), а це призводить до посилення фагоцитозу, цитотоксичної активності макрофагів і Т-лімфоцитів. Препарати цієї групи дозволяють подолати ятрогенну імуносупресію, що викликана антибіотиками, підвищувати ефективність антибактеріальних і протівірусних препаратів [15]. Аналіз даних літератури свідчить про те, що у хворих на пієлонефрит при використанні імунотропних препаратів відбуваються зміни у системі клітинного та гуморального імунітету, які корелюють із позитивним клінічним ефектом.

Таким чином, імунологи мають позитивний досвід використання імуномодуляторів, хоча даних щодо механізмів їх позитивної дії, в тому числі на цитокінову ланку імунітету недостатньо [3, 17, 24].

Серед лікарських засобів нас зацікавив препарат Нуклеїнат, який, за даними розробників, стимулює лейкопоез у кістковому мозку, нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності; позитивний клінічний ефект його використання показаний при пневмоніях, бронхіальній астмі, колітах та ін. [2].

Дослідженнями останніх років продемонстровані позитивні клінічні ефекти нового лікарського засобу Галавіт (похідне амінофталгідрозиду) при лікуванні гострих та хронічних інфекцій, сепсису, бешихи, фурункульозу, герпесу та ін. [6, 11, 21, 22], ефективність якого обумовлена його здатністю знижувати надмірну

активність моноцитів/макрофагів і продукцію ними прозапальних цитокінів, а також вільнорадикальних сполук [6]; разом з цим, Галавіт здатен відновити пригнічену фагоцитарну функцію макрофагів і нейтрофілів як важливу складову протинфекційного захисту. Одночасно відновлюється антиген-презентуюча функція макрофагів, активуються процеси репарації ушкоджених тканин [6, 11].

У зв'язку з високою частотою вірусінфікованості хворих на ПН (ВПГ, ЦМВ та ін.) привертає увагу вітчизняний препарат рослинного походження Протефлазід. До його складу входять флавоноїдні глікозиди, що утримуються в *Deschampsia caespitosa* L. і *Calamagrostis epigeios* L., які здатні пригнічувати вірусспецифічні ферменти ДНК-полімерази та тимідинкінази у вірусінфікованих клітинах. Це призводить до зниження здатності або повної блокади реплікації вірусної ДНК і, як наслідок, перешкоджає розмноженню вірусів. Протефлазід викликає збільшення продукції ендогенних б- і γ-інтерферонів, що збільшує неспецифічну резистентність організму до вірусної і бактеріальної інфекції та має антиоксидантні властивості [14].

МЕТА РОБОТИ – визначити особливості рівнів цитокінів крові і SLPI як учасників імуногенезу пієлонефриту та обґрунтувати доцільність використання імунотропних препаратів у хворих на пієлонефрит.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Обстежено 83 дорослих пацієнти з гострим (ГПН) або загостренням хронічного пієлонефриту (ХПН) (відповідно, 36 та 47 хворих) віком від 19 до 45 ($32,5 \pm 2,1$), а також 53 дитини віком $7,9 \pm 0,8$ років.

Пацієнти лікувалися в Інститутах нефрології та урології НАМНУ, НМАПО ім. П.Л. Шупика. Діагноз пієлонефриту базувався на традиційних критеріях, що передбачало в кожному випадку збирання анамнезу, клінічної симптоматики, використання лабораторних, рентгенрадіонуклідних, ультразвукових, реносцинтиграфічних, мікробіологічних методів дослідження.

Всі пацієнти мали ознаки гострого (або загострення хронічного) необструктивного пієлонефриту, що було підтверджено стандартними клініко-лабораторними і інструментальними методами. Критеріями активного запального процесу в нирках служили болі в попереку, підвищення температури тіла, загальна кваліть, нездужання, біль в області нирок при пальпації, в аналізах сечі - лейкоцитурія, мікрогематурія, протеїнурія, бактеріурія; крові – лейкоцитоз, підвищення ШОЕ. Особлива увага в процесі відбору хворих для лікування, консервативного чи оперативного, приділялась диференціації серозної та гнійної стадій запального процесу. З цією метою поряд з клінічними критеріями велике значення приділя-

лось даним ультразвукового, рентгенологічного, радіонуклідного дослідження.

Представники класичних бактерій виділено у 75 (90%) обстежених пацієнтів, молекули у 28 (34 %) хворих, гриби роду *Candida* – лише у 8 (9,6%). За видовим спектром найбільшу частину серед виділених бактерій склали представники кишкової групи, тобто ентеробактерії. Так, наприклад, *Escherichia coli* було виділено у 41 (49%) хворих. Другими за кількістю були представники роду ентерококів – 16 (18%). Стафілококи склали третю за кількістю групу, де найчастіше виділяли *Staphylococcus haemolyticus* – у 12 (13%) хворих.

Майже у половини обстежених були рецидиви герпетичної інфекції; діагностично значущий рівень Ig G до ВПГ встановлено у 25%, до ЦМВ – у 34% хворих, для їх виявлення використовували тест-системи виробництва “Orgenics” (Ізраїль) та “Вектор-Бест” (Росія). Тестування цитокінів до та після курсу терапії проводилось за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі Stat Fax 303 Plus; тест-системи “Diacclone” (Франція), “DRG” (Німеччина), “Invitrogen” та “Bender Medsystems” (США), а SLPI – “Nucult biotechnology” Human SLPI (Нідерланди); межі нормальних значень (референтний діапазон) були отримані на основі результатів дослідження 25 умовно здорових осіб (для SLPI – 15).

Традиційна схема консервативного лікування, яку застосовують у клініці, передбачала проведення антибактеріальної, дезінтоксикаційної та десенсибілізуючої терапії. 20 пацієнтів, які отримували антибактеріальну терапію відповідно результатам бактеріального посіву сечі (фторхінолони, цефалоспорини, нітрофурані), склали групу порівняння (1 гр). На фоні антибактеріальної терапії в 2 гр. (23 хворих) призначали Нуклеїнат 4 рази на добу у дозі 0,25 г 21 день; в 3 гр. (20 хворих) – Галавіт внутрішньом’язево по 0,1 г (2 мл) на добу через день № 10. В 4 гр. (20 пацієнтів з діагностично значущими титрами антитіл до ВПГ та/або ЦМВ) разом з антимікробною терапією додатково застосовували розчин Протефлазиду 3 рази на день за наступною схемою: на 1-й тиждень лікування по 5 крапель (0,2 мл), нанесеними на грудочку цукру або хліба, на 2 та 3-й тиждень – по 10 крапель (0,4 мл), на 4-й тиждень – по 8 крапель (0,3 мл). У 53 дітей з ПН (5 гр.) використовували Канефрон відповідно рекомендованим віковим дозам протягом 30 днів.

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп’ютері за допомогою пакета програм “SPSS for Windows. Версія 11” та “MedStat”. Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики – тест Ст’юдента або непараметричний – критерій Уїлкоксона; для кореляційного аналізу – коефі-

цієнт Кендала. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Дослідження показали достовірне підвищення в крові хворих рівнів досліджених прозапальних цитокінів ($p < 0,05$) (за винятком ІЛ-18), найбільш вираженим (в 4 рази) був зріст середніх рівнів моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (MCP-1) (рис. 1). Рівень ТФР- β був підвищеним як в сироватці крові – $88,3 \pm 4,7$ в порівнянні з $56,6 \pm 4,3$ пг/мл ($p < 0,001$), так і в 1,5 рази за даними спонтанної та індукованої секреції ($p < 0,05$).

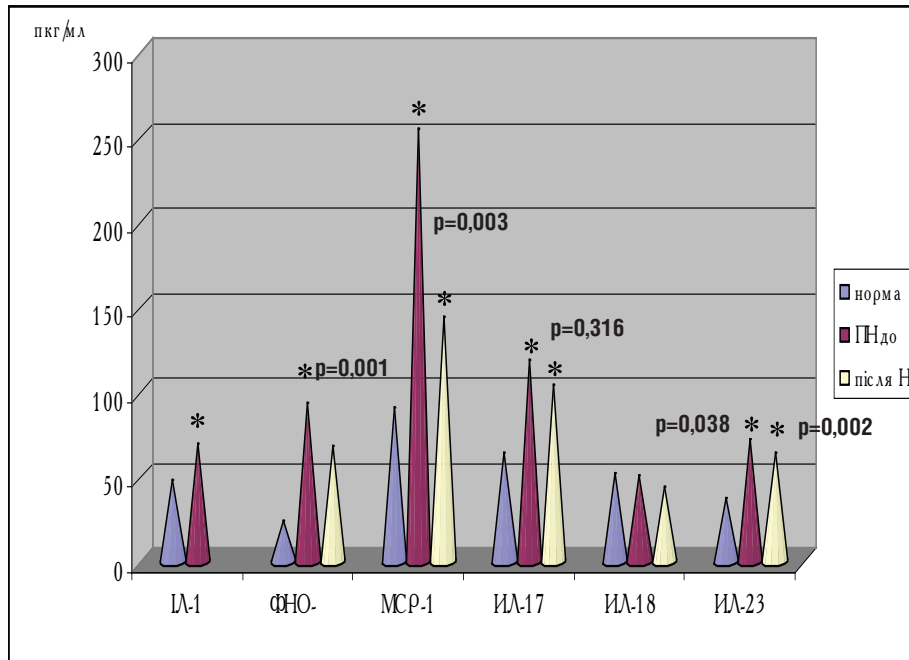
Не виявлено достовірної різниці рівнів цитокінів ($p \geq 0,05$) залежно від того, чи це гострий ПН або клініко-лабораторні ознаки загострення хронічного запалення, за винятком MCP-1 та SLPI, які у разі гострого ПН були найбільш високими (відповідно, $p < 0,001$ і $< 0,05$), тому аналіз в групах проводили незалежно від відносної кількості пацієнтів залежно від діагнозу (ГПН/ХПН).

Дослідження групи порівняння (1 гр) показали, що антибактеріальна терапія не призвела до достовірних змін досліджених цитокінів ($p > 0,05$), за винятком ІЛ-1 (від 60 [45; 75] до 21 [14,5; 25,3] пкг/мл, $p = 0,001$).

Використання Нуклеїнату (2 гр) в комплексній терапії сприяло достовірному зниженню рівнів прозапальних цитокінів, хоча і не до норми, різниця з якою зберігалась для всіх показників ($p < 0,001$), за винятком ІЛ-18 (який і до лікування був нормальним), що оцінюємо як позитивні наслідки дії цього препарату (рис. 1).

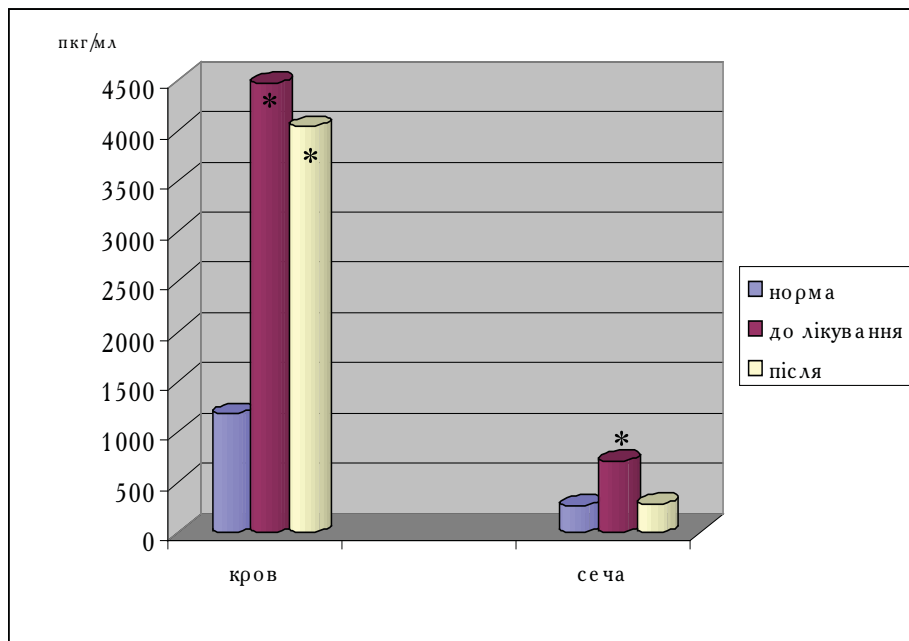
Дослідження SLPI, підвищених в крові і сечі, показали, на відміну від групи порівняння (рис. 4), достовірне зниження після використання Нуклеїнату цих показників в сечі; зміни в крові, так само як і в 1 гр., були недостовірними (рис. 2).

Дослідження клініко-імунологічних ефектів препарату Галавіт в схемі комплексного лікування хворих на ПН показало, що у 7 (30%) хворих відмічались нормалізація t, покращення самопочуття та збільшення сил і працездатності вже на 5-й, тоді як в 1 гр – через 7 днів. Через тиждень лікування скарги на дизурію, ніктурію та часте сечовипускання хворі 2 гр. не мали, на відміну від групи порівняння, в якій у 4 (20%) жінок ці скарги зберігалися. Крім того, у 3 (15%) пацієнток групи порівняння, при дослідженні сечі і зішкрябів з слизової оболонки уретри та цервікального каналу після лікування, було виявлено *U. urealyticum*, тоді як усі хворі, які отримували Галавіт, позбавились інфікування.



* - різниця достовірна порівняно з нормою

Рис. 1. Середні рівні прозапальних цитокінів крові у здорових донорів та хворих на ПН до та після лікування в 2 гр. з використанням Нуклеїнату (Н).



*- різниця достовірна порівняно з нормою, # - до та після лікування

Рис. 2. Рівень SLPI у здорових донорів і хворих 2 гр. до та після лікування з використанням Нуклеїнату

Для аналізу ефектів Галавіту та Протефлазиду додатководосліджували рівні ИЛ-8, γ -ИФ та ТФР- β не тільки в крові, але й в сечі; вони перевищували показники у здорових донорів ($p < 0,001$), які в сечі були низькими (близько до нижньої межі методики). Після лікування Галавітом у хворих достовірно знижувались сироваткові рівні про-

запальних ИЛ-1 в (достовірно знизився і в 1 гр.), γ -ИФ ($p = 0,001$), ФНП- β і ИЛ-8 (рис. 3), а також протизапального, але просклеротичного ТФР- β в 2 рази в крові ($p = 0,003$) (більш виражено ніж в 1 гр) та в 2,5 – в сечі ($p < 0,05$) (в 1 гр динаміки не виявлено).

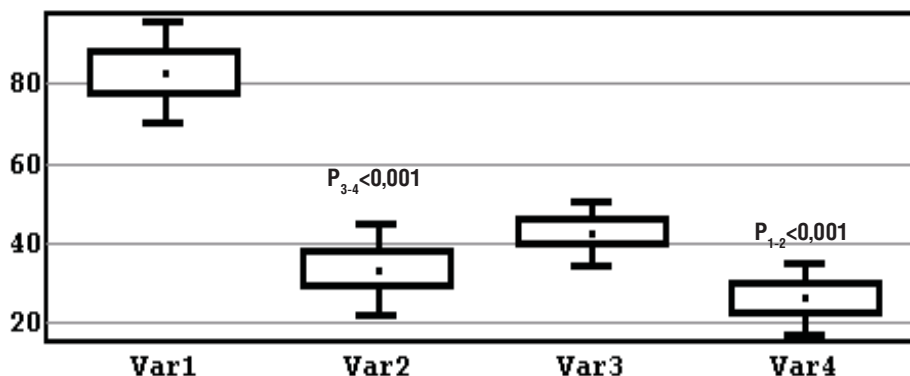


Рис. 3. Динаміка рівнів в крові прозапальних ФНП-6 і ІЛ-8 до (1 і 3) і після лікування з використанням Галавіту (2 і 4).

Дослідження SLPI, підвищених у хворих в крові і сечі, не виявило достовірних змін після лікування в 1 групі (рис. 4), але після Галавіту їх рівень достовірно знизився в крові ($p=0,023$) і сечі ($p=0,039$) (рис. 5). Через рік після лікування середні показники SLPI в крові в 1 групі не відрізнялися від показників як до лікування, так і після курсу терапії ($p>0,05$); рівень в сечі достовірно знизився в порівнянні з вихідними даними ($p<0,05$) (рис. 4).

Через рік після лікування з використанням Галавіту відбувалося достовірне зниження рівня SLPI як в крові, так і в сечі в порівнянні з такими показниками до ($p=0,017$ та $p=0,048$) і відразу після лікування ($p=0,012$ та $p=0,012$) (рис. 5).

Таким чином, дослідження показали, що використання Галавіту в комплексній терапії хворих на ПН сприяє достовірному зниженню рівня SLPI в крові і сечі, тоді як у хворих 1 гр. показники не змінювались після лікування. Обстеження хворих 3 гр. через 1 рік показало зниження рівня SLPI в сироватці крові та сечі в порівнянні з даними до та після курсу лікування, тоді як в групі порівняння за цей час відбулося зниження цього показника тільки в сечі, що є позитивним ефектом використання Галавіту у хворих на ПН.

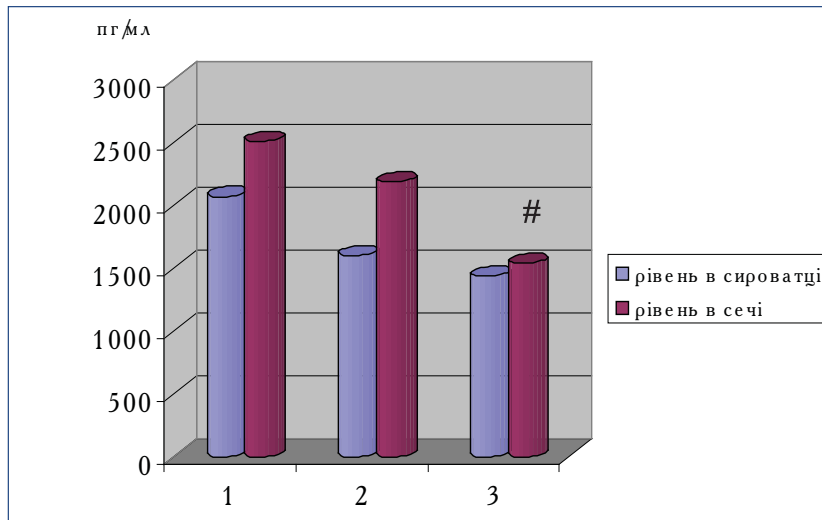
Попередній індивідуальний аналіз причин неефективної терапії 402 хворих на ПН довів, що не досягнуто ерадикації патогенного збудника після антибіотикотерапії у тих, що мали супутній сечостатевиий уреоплазмоз та/або підвищені титри Ig G до певних вірусів (14%). Після етіотропного лікування з використанням Протефлазиду (60) ерадикацію мікроорганізмів як в сечі, так і в зішкрябах з уретри та цервікального каналу досягнуто у всіх хворих, тоді як в групі порівняння (90) *U. urealyticum* не вдалося видалити у 6 (7%) жінок. Частота визначення діагностично-значущих титрів Ig G до певних вірусів мала тенденцію до зменшення в обох групах жінок, але у хворих основної групи частота визначення була

достовірно рідшою ($p=0,05$). Тобто використання Протефлазиду сприяло елімінації *Herpes simplex virus* та *U. Urealyticum*.

Дослідження цитокінової ланки у частини цих пацієнтів (4 гр.) показали, що підвищений більш ніж в 3 рази до лікування рівень прозапального ІЛ-8 достовірно знижувався в групі хворих, що приймали Протефлазид, від $38\pm 2,3$ до $28,8\pm 3,1$ пкг/мл ($p<0,05$); високий рівень цього цитокіну в сечі після лікування знижувався в 2 рази ($p<0,05$), в 1 гр достовірних відмінностей не встановлено. Рівень ФНП- β достовірно не змінювався після курсу лікування як в крові ($p>0,05$), так і сечі, тільки через рік в сечі відмічено достовірне зниження показника у хворих, що приймали Протефлазид, але різниці з аналогічними показниками контрольної групи не було ($p>0,05$).

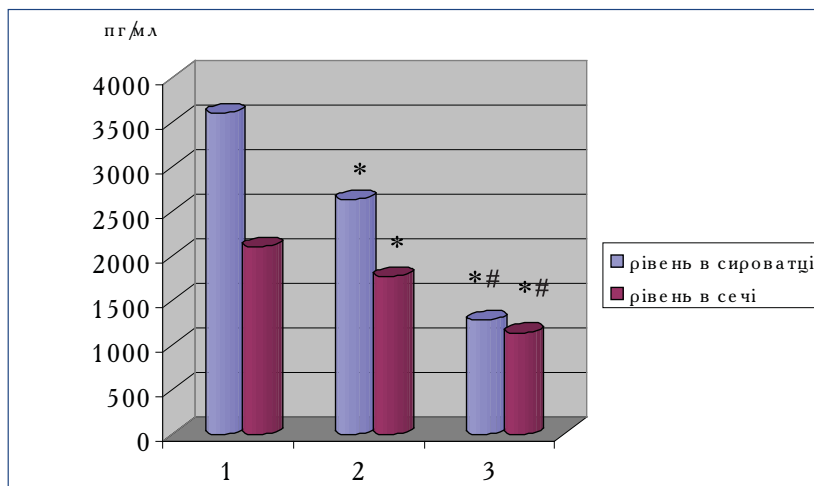
Особливий інтерес викликало дослідження інтерференової ланки, тому визначали не тільки рівень в крові, але й спонтанну та індуквану продукцію γ -ІФ in vitro. Дослідження продемонстрували більш високий рівень лімфокіну в крові у хворих на ПН (в 4 гр. – тенденція до зниження, $p<0,1$); спонтанна продукція клітинами не відрізняється від норми, тоді як індукована достовірно знижена ($38,5\pm 3,0$ та $67,4\pm 6,0$ пг/мл, $p<0,05$), що може бути наслідком тривалого запального процесу в нирках, а також того, що майже третина хворих мала діагностично значущий рівень антитіл до вірусів.

Після лікування спонтанна секреція γ -ІФ була знижена як в 4 гр., так і в 1 гр., але у пацієнтів, що отримували Протефлазид, цей показник достовірно вище ($p<0,05$); індукована продукція, яка була знижена до лікування, після терапії знижувалась ще більше в обох групах (рис. 6). Високий рівень цього лімфокіну в сечі знижувався після терапії в обох групах, але в 4 гр. був майже в 6 разів нижче ($p<0,01$), ніж при використанні лише антибіотикотерапії.



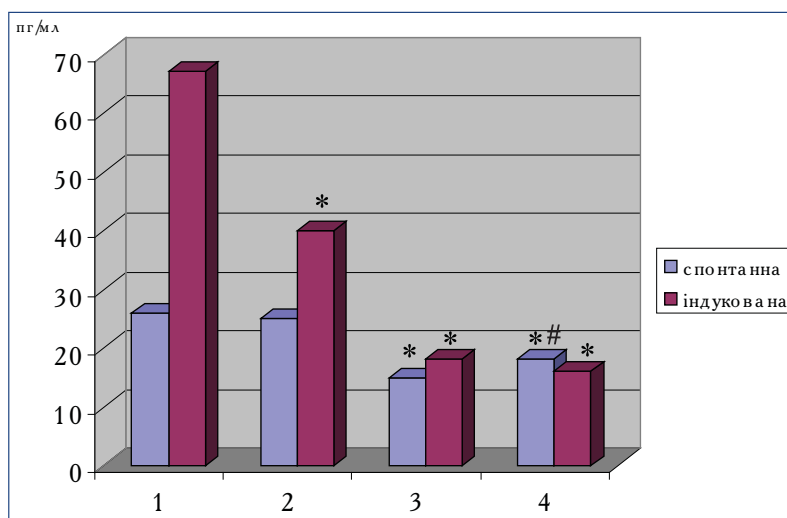
- різниця достовірна в порівнянні з даними до лікування

Рис. 4. Рівень SLPI в сироватці крові та сечі хворих 1 гр. до лікування (1), після курсу лікування (2) і через 1 рік (3).



* - різниця достовірна в порівнянні з даними до лікування; # - з даними після курсу лікування

Рис. 5. Рівень SLPI в сироватці крові та сечі хворих 3 гр. до лікування (1), після курсу лікування (2) і через 1 рік (3).



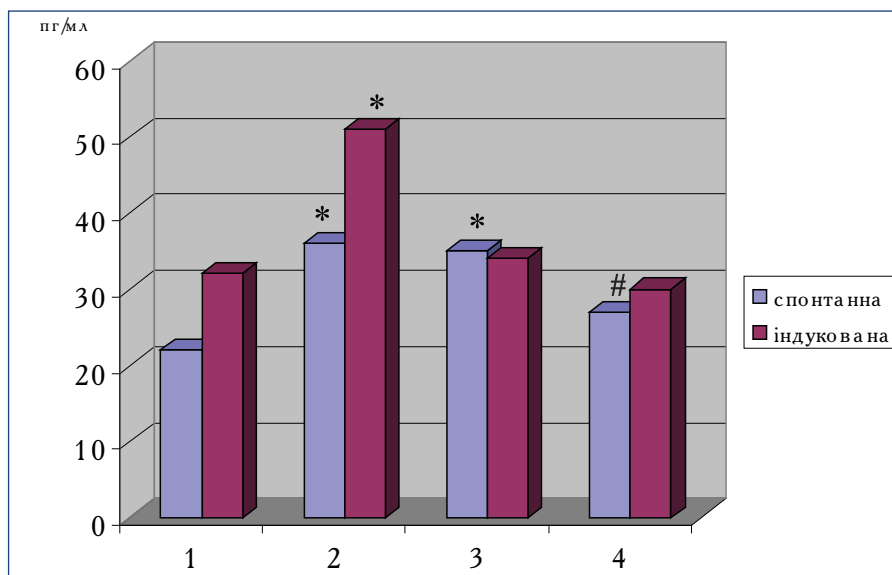
* - різниця достовірна в порівнянні з нормою; # - різниця достовірна при порівнянні груп 1 і 4 після лікування

Рис. 6. Продукція г-ІФ у здорових донорів (1), хворих на ПН до лікування (2), після лікування в 1 гр. (3) та 4 гр. (4).

Зниження в обох групах спонтанної продукції г-ІФ імунокомпетентними клітинами можна вважати результатом впливу антибіотикотерапії, але використання Протефлазиду сприяло меншому зниженню продукції цього прозапального цитокіну, що також є позитивним ефектом. Важливим ефектом лікування з використанням Протефлазиду можна вважати більш низьку, в порівнянні з контрольною гру-

пою, активність прозапальних цитокінів г-ІФ та ІЛ-8 в сечі, що вказує на зменшення запалення в сечовій системі.

У хворих 4 гр. відмічено зниження спонтанної продукції ТФР- β ($p < 0,05$), тоді як в 1 гр. не відбувалось достовірних змін і продукція цього ростового фактору залишалась високою; індукована продукція ТФР- β знижувалась після лікування в обох групах до норми (рис. 7).



* - різниця достовірна в порівнянні з нормою; # - різниця достовірна при порівнянні груп після лікування

Рис. 7. Продукція ТФР- β у здорових донорів (1), хворих на ПН до лікування (2), після лікування в 1 гр. (3) та 4 гр. (4).

Дослідження SLPI не виявили достовірної динаміки в цій групі ($p = 0,136$ для крові та $p = 0,717$ для сечі), через 1 рік після лікування рівень SLPI в крові пацієнтів, що приймали

Протефлазид, достовірно знижувався ($p = 0,038$) і не відрізнявся від норми ($p > 0,05$), а в сечі не змінювався ($p = 0,280$) і залишався високим (рис. 8).

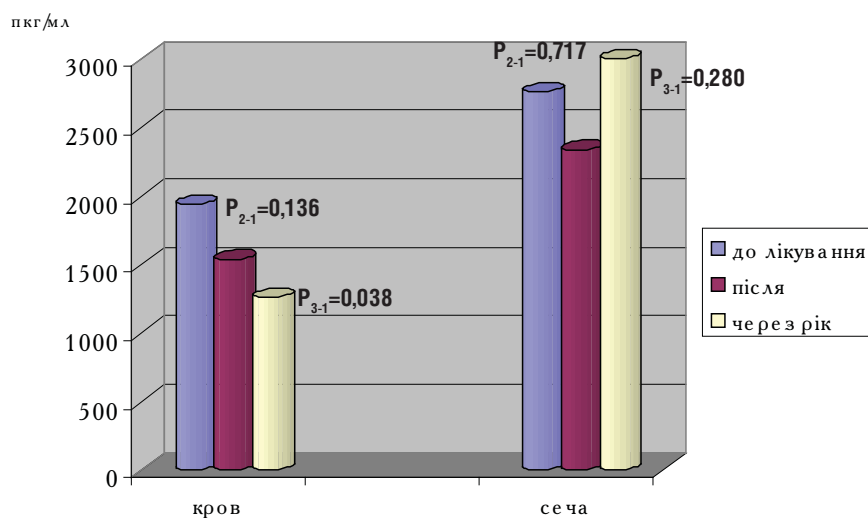


Рис. 8. Рис. 5. Рівень SLPI в сироватці крові та сечі хворих 4 гр. до лікування (1), після курсу лікування (2) і через 1 рік (3).

Терапія з використанням Канефрону у дітей призводила до покращення загального стану хворих та достовірного зниження після 1-місячного курсу препарату прозапальних МСР-1 та ІЛ-23 від 192,7 [116,3; 264,3] до 152 [90,4; 195,9] ($p=0,01$) та 89,2 [72,4; 104,2] до 72,1 [57,2; 82,5] ($p<0,001$). Підрозділ на групи - ГПН (22) та ХПН (31 дитина) - показав, що рівень цитокінів знизився в обох групах, але тільки в останній МСР-1 після терапії з Канефроном не відрізнявся від показника у здорових — $127,1 \pm 15,7$ порівняно з $90,5 \pm 7,9$ ($p=0,064$), тоді як у дітей з ГПН цей показник складав $160,4 \pm 15$ пкг/мл і перевищував норму ($p<0,001$). До норми рівень МСР-1 при ГПН знизився тільки після 3-х місяців використання препарату, і рецидивів захворювання не було, на відміну від групи порівняння, де рецидив ПН документовано в 20,0% випадків ($p<0,05$), а серед пацієнтів, що отримували Канефрон 1 місяць (20 дітей), рецидиви ПН спостерігались в 15,0%.

Таким чином, у хворих на гострий і загострення хронічного пієлонефриту відмічено високий рівень в крові прозапальних медіаторів імунітету — ІЛ-1 β , -8, -17, -23, ФНП- β , МСР-1, γ -ІФ, а також протизапального, але профіброгенного ТФР- β та SLPI, що свідчить про високу активність клітин моноцитарно-макрофагальної системи і Т-хелперів (-1, -17, -регуляторних) по їх продукції.

Використання Нуклеїнату (2 гр) і Галавіту (3 гр) в комплексній терапії сприяло більш вираженому і швидкому клінічному ефекту, достовірному зниженню (на відміну від групи порівняння) сироваткових рівнів прозапальних цитокінів ФНП- β , ІЛ-17, -23, МСР-1 в 2 гр. та ФНП- β , ІЛ-8, γ -ІФ, а також ТФР- β не тільки в крові, але й у сечі пацієнтів 3 гр.

Після курсу лікування цими препаратами зафіксовано достовірне зниження рівнів SLPI в сечі, які були нижче фонових (так само як і показники в крові) при обстеженні через 1 рік, тоді як у хворих після антибактеріальної терапії через 1 рік знижувався цей показник в сечі, а в крові залишався високим.

Вважаємо, що використання Нуклеїнату і Галавіту, які за даними розробників стимулюють фагоцитоз та відновлюють функції клітин моноцитарно-макрофагальної ланки (в тому числі у разі їх високої активності з ризиком зниження резервного потенціалу), забезпечило більш ефективний протиінфекційний захист, результатом чого вважаємо зниження в сечі рівнів деяких цитокінів і SLPI як маркерів запалення.

Лікування з використанням Протефлазиду сприяло більш вираженій ерадикації мікроорганізмів, особливо ВПГ та *U. Urealyticum*, що супроводжувалось зниженням діагностично-значущих титрів Ig G до вірусів, рівнів проза-

пального ІЛ-8 в крові і сечі; на відміну від групи порівняння, відбувалась корекція γ -ІФ ланки в бік підвищення продукції лімфокіну імункомпетентними клітинами та зниження його рівнів в сечі, що свідчить про зменшення запалення в нирках. Про позитивну дію цього препарату на стану імунітету хворих на ПН може свідчити достовірне зниження, на відміну від групи порівняння, рівнів SLPI в крові через рік після лікування.

Використання Канефрону в комплексній терапії дітей сприяло зниженню в крові рівнів МСР-1 і ІЛ-23, що, на нашу думку, відбивало успішну ерадикацію збудників ПН та зменшення ступеня запалення, а прийом цього препарату протягом 3 місяців після антибактеріальної терапії є доцільним при активній стадії ПН та антирецидивним заходом в стадії ремісії у всіх хворих з ПН.

Спостереження хворих протягом 12 місяців довело зменшення рецидивів хронічного та випадків хронізації гострого ПН у пацієнтів досліджених груп (2-5 гр.) порівняно з 1 групою.

ВИСНОВКИ. Отримані дані дозволяють рекомендувати використання Нуклеїнату та Галавіту в схемі комплексного лікування гострого/загострення хронічного ПН. Використання Галавіту, який достовірно знижує продукцію клітинами і рівень в сечі ТФР- β , доцільно і у разі тривалого хронічного запалення нирок для зниження профіброгенних ефектів цього фактору росту та гальмування погіршення функції нирок. Протефлазид вважаємо необхідною складовою терапії пацієнтів з наявністю бактеріальної інфекції на фоні частих рецидивів герпетичної інфекції, а також діагностично-значущих рівнів Ig G до ВПГ, ЦМВ. Для імунореабілітації та запобігання рецидивуванню, особливо для дітей з ПН, вважаємо доцільним використання Канефрону, найбільший протизапальний ефект якого зареєстровано при хронічному ПН.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Авдеева Ж. И. Препараты системы цитокинов / Ж. И. Авдеева, И. А. Алпатова, Н. В. Медуницин // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 33.
2. Андріюк Л. В. Від нуклеїнових кислот до препарату Нуклеїнат / Л. В. Андріюк // Новости медицины и фармации. — 2007. — 14 (220). — С. 16-20.
3. Бережная Н. М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса / Н. М. Бережная // Иммунология. — 2006. - № 1. — С. 18-23.
4. Бычковских В. А. Цитокиновый статус больных хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем послеоперационном периоде при использовании в комплексной терапии иммуномодулятора Бестим / В. А. Бычковских // Цитокины и воспаление. - 2011. - Т. 10, № 1. - С. 60-64.

5. *Вербицкий В. И.* Особенности течения, клиники, диагностики и лечения некоторых заболеваний органов мочевой системы у детей раннего возраста / В. И. Вербицкий // Педиатрия. - 2002. - № 2. - С. 4-9.
6. Галавит. Клиническое использование и механизмы действия. - М. : Внешторгиздат, 2002. - 98 с.
7. *Дадабаева А. К.* Коррекция иммуномодулином нарушенной иммунитета у женщин фертильного возраста, больных хроническим пиелонефритом / А. К. Дадабаева // www.tetamedica.spb.ru /1_2005 / smirnova. Htm.
8. *Дядык А. И.* Инфекции почек и мочевыводящих путей / А. И. Дядык, Н. А. Колесник. - Д.: КП «Регион», 2003. - 400 с. - ISBN 966-7696-63-4.
9. *Каримова И. М.* Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение / И. М. Каримова - М. : Мед. информ. агентство, 2004. - 120 с.
10. *Колесник М. О.* Діагностика та лікування інфекцій сечової системи з позицій доказової медицини / М. О. Колесник, Н. М. Степанова // Український журнал нефрології та діалізу. - 2006. - № 2 (10). - С. 45-49.
11. *Латышева Т. В.* Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит» / Т. В. Латышева, О. А. Щербакова // Российский аллергологический журнал. - 2004. - № 1. - С. 77-81.
12. *Лопаткин Н. А.* Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых / Н. А. Лопаткин, И. И. Деревянко, Л. С. Страчунский // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. - 2000. - № 1. - С. 69-76.
13. *Малащицкий Д. А.* Состояние иммунной системы у больных острым пиелонефритом / Д. А. Малащицкий [и др.] // Медицинские новости. - 2003. - № 4. - С. 18-21.
14. *Малевиц М. П.* Интерферонмодулююча та апоптозомодулююча активність препарату Протефлазід / М. П. Малевиц, С. Т. Дюдюн, С. Л. Рибалко [та ін.] // Вісн. Вінницького державного медичного університету. - 2002. - № 6 (2). - С. 281-284.
15. *Пак Л. Г.* Уро-Ваксом в профилактике и лечении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы) / Л. Г. Пак, Л. А. Лурье // Русский мед. ж. - 2004. - Т. 12, № 8. - С. 541-547.
16. Протокол надання медичної допомоги хворим на піелонефрит // Український журнал нефрології та діалізу. - 2005. - № 2 (5). - С. 19-26.
17. *Сепиашвили Р. И.* Основные принципы классификации и применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. Значение для иммунореабилитологии / Р. И. Сепиашвили // International Journal on Immunorehabilitation. - 2002. - № 4. - С. 209-213.
18. *Синякова Л. А.* Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): дисс ... докт. мед. наук / Л. А. Синякова - М., 2002. - 213 с.
19. *Скворцов В. В.* Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней / В. В. Скворцов, Р. Г. Мязин, Д. Н. Емельянов // Лечащий врач. - 2004. - № 9. - С. 8-11.
20. *Страчунский Л. С.* Антибактериальная терапия. Практическое руководство / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов - М.: «Фармединфо». - 2000. - 56 с.
21. *Стрижаков А. Н.* Патогенетическое обоснование иммунокорригирующей терапии больных острым воспалением придатков матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Ж. А. Каграманова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2005. - Т. 3, № 2. - С. 34-37.
22. *Усовецкий И. А.* Применение нового иммуномодулятора Галавита в лечении урогенитальных инфекций / И. А. Усовецкий // Terra Medica. - 2004. - № 2. - С. 45-47.
23. *Хворостов И. Н.* Цитокины и факторы роста в патогенезе обструктивных уропатий у детей / И. Н. Хворостов [и др.] // http://www.nczd.ru/tez12pr.htm.
24. *Чернушенко Е. Ф.* Иммунокоррегирующая терапия / Е. Ф. Чернушенко // Журнал практического врача. - 2001. - № 1. - С. 2-4.
25. *Alos J. I.* Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance / J. I. Alos // Enferm Infec Microbiol Clin. - 2005. - Vol. 23, Suppl. - P. 3-8.
26. *Aronoff G. R.* The Bennett Tables - Drug Prescribing in Renal Failure / G. R. Aronoff, M. E. Brier, J. S. Bems. - Philadelphia, 2001. - 56 p.
27. *Cohn E. B., Schaeffer A. J.* Urinary tract infections in adults // ScientificWorldJournal. - 2004. - Vol. 4, Suppl 1. - P. 76-88.
28. *Cooper A. C.* Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, IL-13) by T-cells in patients exhibiting a poor prognosis of EPO therapy / A. C. Cooper // JASN. - 2003. - V. 14, N 7. - P. 1776-1784.
29. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe [et al.] // European Association of Urology. - 2012. - P. 110.
30. *Jin F.* Lipopolysaccharide-related stimuli induce expression of the secretory leukocyte protease inhibitor, a macrophage-derived lipopolysaccharide inhibitor / F. Jin [et al.] // Infect. Immunol. - 2005. - V. 66. - P. 2447-2452.
31. *Kahan N. R.* Physician speciality and adherence to guidelines for the treatment of unsubstantiated uncomplicated urinary tract infection among women / N. R. Kahan, N. L. Friedman, Y. Lomnicki [et al.] // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. - 2005. - Vol. 14. - P. 357-361.
32. *Levy O.* Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes / O. Levy // J. Leukocyte Biol. - 2004. - Vol. 76. - P. 909-925.
33. *Liang S. C.* Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides / S. C. Liang [et al.] // J. Exp. Med. - 2006. - V. 203. - P. 2271-2279.

34. *Mihaila A.* Human alveolar macrophages express elafin and secretory leukocyte protease inhibitor / A. Mihaila, G. M. Tremblay // *Z. Naturforsch.* – 2005. – Vol. 56. – P. 291-297.
35. *Miller L. G.* Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance / L. G. Miller, A. W. Tang // *Mayo Clin Proc.* – 2004. – Vol. 79. – P. 1048-1053.
36. SLPI and elafin: one glove, many fingers / S. E. Williams, Th. I. Brown, A. Roghanian, J.-M. Sallenave // *Clinical Science.* – 2006. – Vol. 110. – P. 21-35.
37. *Sugama S.* Interleukin-18 and stress / S. Sugama, B. Conti // *Brain research reviews.* – 2008. – 58 (1). – P. 85 – 95.
38. *Tamaki K.* Chronic pyelonephritis : Pathogenesis, pathophysiology, and therapy / K. Tamaki, T. Kusumoto, S. Okuda // *Nippon Rinsho.* – 2006. – Vol. 64, Suppl 2. – P. 485-488.
39. *Wilson M.* Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients / M. Wilson, L. Gaido // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – 38. – P. 1150-1158.

Надійшла до редакції 11.11.2013
Прийнята до друку 08.01.2014

© Король Л.В., Мигаль Л.Я., Степанова Н.М., Колесник М.О., 2014

УДК 577.158: 616.15: 616.61 – 002.3 – 055.2

Л. В. КОРОЛЬ, Л. Я. МИГАЛЬ, Н. М. СТЕПАНОВА, М. О. КОЛЕСНИК

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ІНДЕКСУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ

L. KOROL, L. MYGAL, N. STEPANOVA, M. KOLESNYK

PREDICTICAL VALUE OF DETERMINING THE OXIDATIV STRESS INDEX IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, Київ
SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”, Kyiv

Ключові слова: *індекс оксидативного стресу, прогностичний маркер, рецидивуючий пієлонефрит.*

Key words: *oxidative stress index, prognostic marker, recurrent pyelonephritis.*

Резюме. *Цель работы – оценить возможность определения индекса оксидативного стресса (ИОС) в сыворотке крови женщин с пиелонефритом как прогностического маркера развития рецидивирующего течения болезни.*

Материалы и методы. Мы обследовали 59 женщин с пиелонефритом в возрасте от 18 до 63 лет ($36 \pm 7,7$) и 30 практически здоровых лиц (контроль). У 44 пациенток диагностирован рецидивирующий пиелонефрит (группа 1), у 15 – нерезидивирующий ПН (группа 2). До начала терапии в сыворотке крови больных определяли малоновый диальдегид, церулоплазмин, трансферрин и сульфгидрильные группы, после чего рассчитывали индекс оксидативного стресса – интегральный показатель, объективно характеризующий взаимосвязь между процессами пероксидации и антиоксидантным ответом индивидуально у каждой больной.

Результаты. Показано, что величины ИОС в группе 1 статистически достоверно превышают этот показатель в группе 2 ($4,39 \pm 0,18$ ед. против $2,31 \pm 0,14$ ед., $p < 0,001$). Кроме того, величины ИОС в группе 2 статистически достоверно превышают этот показатель в контрольной группе ($2,31 \pm 0,14$ ед. против $1,036 \pm 0,04$ ед., $p < 0,001$). Индивидуальный анализ результатов расчета ИОС отдельно в каждой из исследуемых групп показал, что в группе 1 величины ИОС регистрируются выше 2,5 ед. у 93% больных. В группе 2, напротив, величины ИОС регистрируются ниже 2,5 ед.

Заключение. Итак, величины ИОС целесообразно учитывать для прогнозирования рецидивирующего течения ПН для оптимизации программы реабилитации пациенток и предупреждения рецидивов заболевания. Если величины ИОС выше 2,5 ед., то вероятность прогнозирования рецидивирующего течения ПН составляет 93%.

Summary. *Aim of the work was to evaluate the possibility of determining the oxidative stress index (OSI) in blood serum of women with pyelonephritis as prognostic marker of recurrent pyelonephritis.*

Materials and methods. We investigated 59 women with pyelonephritis, aged 18 to 63 years (mean $36 \pm 7,7$ years) and 30 conventionally healthy donors (control). 44 of patients had the recurrent pyelonephritis (group 1), 15 of patients had the nonrecurring PN (group 2). In the complex research before treatment of patients

Король Леся Вікторівна
lesyakorol@meta.ua

were included malonic dialdehyde, ceruloplasmin, transferrin and number of sulfhydryl groups in blood serum, which allowed to calculate of OSI – the integral index which objectively characterizes the relationship between the processes of peroxidation and antioxidant response individually for each patient.

Results. It is shown that sizes of OSI in group 1 statistically plausibly exceed this index in group 2 ($4,39 \pm 0,18$ units as compared with $2,31 \pm 0,14$, $p < 0,001$). In addition, sizes of OSI in group 2 statistically plausibly exceed this index in control group ($2,31 \pm 0,14$ units as compared with $1,036 \pm 0,04$, $p < 0,001$). Individual analysis of results of calculation of OSI separately in each of the investigated groups showed that in the group 1 sizes of OSI register oneself higher 2,5 units at 93% patients. In the group 2 sizes of OSI register oneself below 2,5 units.

Conclusion. So, the sizes of OSI it is necessary to take for prognostication of recurrent pyelonephritis for optimization of the program of the rehabilitation of patients and warning of recurrence of disease. If sizes of OSI are higher 2,5 un., then probability of prognostication of recurrent pyelonephritis is 93%.

ВСТУП. Піелонефрит (ПН) – неспецифічне інфекційно-запальне захворювання ниркового інтерстицію з послідовним ураженням усіх ниркових структур, є одним з найпоширеніших інфекційних захворювань та становить серйозну економіко-соціальну проблему як в Україні, так і у всьому світі. Незначна ефективність традиційної антибактеріальної терапії ПН на сьогодні в багатьох випадках призводить до його рецидивування. Так, більш ніж у 30% хворих, які перенесли гострий ПН, розвивається рецидивуючий перебіг захворювання (більше 3 епізодів за рік або більше двох рецидивів впродовж півроку), що з часом може привести до стійкої втрати функції нирок [4, 10, 11]. Найбільш розповсюдженим ПН є серед жінок, що, як відомо, зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями їх сечовивідних шляхів. Необхідність визначення предикторів хронізації запального процесу в нирках, тобто предикторів рецидивування ПН, є надзвичайно актуальною.

Згідно сучасним уявленням, у патогенезі багатьох захворювань, зокрема ПН, важлива роль належить оксидативному стресу (ОС), який розвивається в результаті порушення рівноваги між швидкістю процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та активністю антиоксидантної системи (АОС) захисту. Підсилення процесів ПОЛ внаслідок дисбалансу в системі “оксиданти-антиоксиданти (О/А)” є неспецифічним процесом та супроводжується накопиченням у крові та тканинах високих концентрацій продуктів пероксидації [3, 6, 12, 13]. На сьогодні активно ведеться пошук нових біомаркерів для оцінки дисбалансу О/А системи. З огляду на вищенаведене нами було запропоновано розрахунок у сироватці крові індексу ОС (ІОС) як інтегрального показника, що характеризує стан ОС та складової метаболічної відповіді організму на патологічний процес [1, 9].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: оцінити прогностичні можливості визначення ІОС у сироватці крові хворих на ПН.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Для вивчення даної проблеми було обстежено 59 жінок, хворих на ПН, віком від 18 до 63 років (у середньому

$36 \pm 7,7$ років), які надали письмову інформативну згоду на участь у дослідженні, та 30 практично здорових осіб віком від 18 до 57 років з нормальними аналізами крові та сечі та без захворювань нирок в анамнезі (контроль). Рецидивуючий перебіг хвороби констатовано у 44 жінок (група 1), 15 жінок мали загострення ПН до 2 разів на рік (група 2).

Комплекс обстеження, окрім загальноприйнятих методик, включав дослідження компонентів О/А системи сироватки крові: визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА), вмісту церулоплазміну (ЦП), вмісту трансферину (Тр) та вмісту сульфгідрильних (SH) груп [1,8]. Розрахунок ІОС у сироватці крові жінок, хворих на ПН, проводили до призначення хворим проти-запальної терапії за наступною формулою: $ІОС = \frac{МДА_x}{МДА_k} : [(\frac{ЦП_x}{ЦП_k} + \frac{Тр_x}{Тр_k} + \frac{SH_x}{SH_k}) : 3]$, де ІОС – індекс оксидативного стресу; $МДА_x$ – вміст МДА у хворого; $МДА_k$ – вміст МДА контролю (середнє значення); $ЦП_x$ – вміст ЦП у хворого; $ЦП_k$ – вміст ЦП контролю (середнє значення); $Тр_x$ – вміст Тр у хворого; $Тр_k$ – вміст Тр контролю (середнє значення); SH_x – вміст SH-груп у хворого; SH_k – вміст SH-груп контролю (середнє значення); 3 – кількість доданків [1, 8].

Розраховували середню арифметичну величину та її похибку ($M \pm m$). Статистичну вірогідність результатів досліджень оцінювали за t-критерієм Стюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 8.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Результати визначення показників ПОЛ-АОС та ІОС у сироватці крові хворих на ПН з рецидивуючим та нерцидивуючим перебігом, а також у сироватці крові групи контролю наведені у таблиці 1.

Як свідчать наведені у таблиці дані, величини ІОС у сироватці крові хворих 1 групи вірогідно перевищують аналогічні показники як контрольної групи ($p < 0,001$), так і показники хворих 2 групи ($p < 0,001$). Крім того, середні значення величин ІОС у жінок зі спорадичним перебігом ПН також вірогідно перевищують середні значення ІОС групи контролю.

Таблиця 1

Вміст малонового діальдегіду (МДА), церулоплазміну (ЦП), трансферину (Тр), сульфгідрильних (SH) груп та індексу оксидативного стресу (ІОС) у сироватці крові хворих на ПН з рецидивуючим (група 1) та спорадичним (група 2) перебігом хвороби (M ± m)

Хворі на ПН	Показники				
	МДА (мкмоль/л)	ЦП (г/л)	Тр (ум. од)	SH групи (ммоль/л)	ІОС (од.)
Група 1 (n = 44)	433,6 ± 15,8	0,203 ± 0,03	3,61 ± 0,11	1,82 ± 0,05	4,49 ± 0,18
Група 2 (n = 15)	292,5 ± 21,2	0,232 ± 0,02	4,21 ± 0,23	2,08 ± 0,065	2,31 ± 0,14
Група 3 (контроль) (n = 30)	119,0 ± 35,0	0,218 ± 0,011	5,2 ± 1,0	2,22 ± 0,02	1,036 ± 0,04
p1-2 <	0,001	—	0,02	0,01	0,001
p2-3 <	0,001	—	—	0,05	0,001
p1-3 <	0,001	—	—	0,001	0,001

Звертає на себе увагу, що підвищення ІОС у хворих на ПН (ди. табл. 1) здійснюється за рахунок підвищення вмісту МДА у сироватці крові (майже у 2 рази у пацієток з 2-ї групи та майже у 4 рази у пацієток з 1-ї групи) та за рахунок суттєвих змін показників АОС, особливо це стосується пацієток з рецидивуючим перебігом захворювання, що свідчить про зростання процесів пероксидації та про напруженість механізмів АОЗ, що узгоджується з даними літератури та з результатами наших власних досліджень [3, 6, 10, 11].

Отже, проведений аналіз величин ІОС у сироватці крові хворих на ПН залежно від особливостей перебігу хвороби наочно та статистично доказово підтвердив доцільність вибраного підходу до інформативного та об'єктивного прогнозування подальшого перебігу хвороби ще на долікувальному етапі.

Індивідуальний аналіз отриманих результатів дослідження ІОС у сироватці крові хворих на ПН дозволяє встановити крапку розподілу поміж показниками ІОС, яка дорівнює 2,5 од.,

залежно від перебігу хвороби. Відмітимо, що у групі з рецидивуючим перебігом хвороби величини ІОС, що визначаються більше ніж 2,5 од. реєструють у 93% випадків (у 41 хворої із 44) У групі хворих зі спорадичним перебігом ПН, навпаки, величини ІОС у сироватці крові реєструють нижчими ніж 2,5 од. Тобто, якщо величини ІОС у сироватці крові хворих на ПН реєструють більше ніж 2,5 од., ймовірність розвитку рецидивуючого перебігу ПН прогнозують у 93% випадків [9]. А встановлена крапка розподілу поміж групами з рецидивуючим та нерцидивуючим перебігом хвороби, що дорівнює величині ІОС в 2,5 од., є оптимальною і відповідає мінімуму діагностичних помилок, що на загал свідчить про високу діагностичну інформативність даного прогностичного показника [2]. Коливання ІОС у хворих на рецидивуючий ПН порівняно з середніми даними групи контролю, а також групи пацієток з нерцидивуючим перебігом хвороби продемонстровано на рис. 1. Точність способу, тобто помилка у двох паралельних визначеннях ІОС, не перевищує ± 5,9 %.

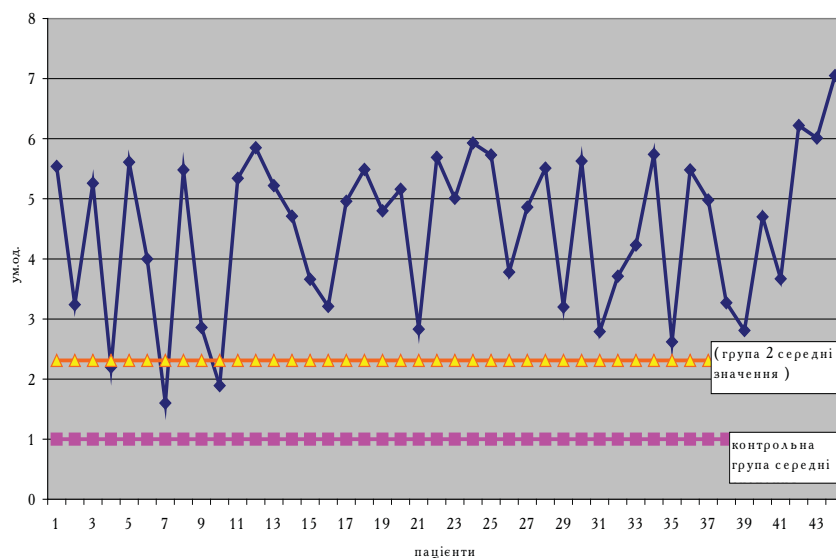


Рис. 1. Коливання величин ІОС у крові хворих на ПН.

Із літературних джерел відомо, що використання інтегральних показників, що характеризують той чи інший патологічний стан, зокрема стан ПОЛ-АОС у хворих із різними нозологіями, у тому числі і з хворобами нирок пропонуються також і іншими авторами [5, 7]. Отже, наші дослідження співпадають із роботами інших дослідників.

Зазначимо, що у обстежених пацієнток за допомогою тільки клініко-лабораторних показників (дизурія, нудота, загальна слабкість, підвищення температури тіла, лейкоцитурія, лейкоцитоз тощо), які характеризують загальну відповідь організму на мікробно-запальний процес в нирках, здійснити прогнозування подальшого перебігу хвороби (рецидивуючого чи нерезидивуючого) до початку застосування лікувальних засобів не уявляється можливим. Застосування ж методу, що пропонується, дозволяє за допомогою визначення індивідуально у кожної хворої ще до початку комплексної протизапальної терапії величини ІОС, який як інтегральний показник надає об'єктивну оцінку О/А балансу у сироватці крові, здійснити прогнозування подальшого перебігу хвороби і таким чином завчасно провести корекцію протоколу терапії та попередити можливий несприятливий перебіг (хронізацію) ПН. До переваг методу також належить доступність устаткування та необхідних реактивів вітчизняного виробництва, що сприяє можливості його використання у будь-якій клініко-діагностичній лабораторії. Крім того, використання відносного показника усуває залежність кінцевого результату показників, що досліджуються, від методів та умов визначення, одиниць виміру тощо. Звісно, метод, що пропонується, не може бути єдиним та вичерпним щодо оцінки порушень О/А рівноваги та прогнозування рецидивів у перебігу хвороби та її хронізації у хворих на таку непросту патологію як ПН, однак інформативність та нескладність виконання роблять його застосування цілком виправданим та доцільним.

ВИСНОВКИ. Таким чином, метод прогнозування розвитку рецидивуючого перебігу ПН шляхом визначення ще до початку лікування ІОС – інтегрального показника О/А балансу у сироватці крові, є доступним, інформативним, нескладним у виконанні, необтяжливим для хворого, потребує невеликої кількості біологічного матеріалу, дає об'єктивну оцінку отриманих результатів за рахунок обчислення запропонованого індексу у відносних одиницях, дозволяє підвищити точність діагностики та прогнозування – коефіцієнт варіабельності методу не перевищує $\pm 5,9\%$.

Визначення ІОС надає можливість прогнозувати ймовірність розвитку рецидивуючого перебігу захворювання у 93% хворих на

ПН. Подальші дослідження щодо поглибленого вивчення стану ПОЛ-АОС у хворих на ПН, на нашу думку, потрібно продовжити, зокрема продовжити дослідження інтегральних показників О/А балансу не тільки в позаклітинному просторі, але й на рівні клітини з метою упередження виникнення рецидивів та прогресування хвороби.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Біохімічні методи оцінки оксидативного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок: метод. рекомендації / уклад. Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, Г. Г. Нікуліна, М. О. Колесник; Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Український Центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – К.: [б. в.], 2013. – 30 с.
2. *Власов В.В.* Эффективность диагностических исследований. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
3. *Дудар І. О.* Прогресування хронічної хвороби нирок: стан оксидативного стресу на різних стадіях ХХН / І. О. Дудар, О. М. Лобода, Л. В. Король, В. В. Алексеева // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2012. – N 2 (34). – С. 18-24.
4. *Колесник М.* Патогенез піелонефриту: що ми знаємо і що ні / М. Колесник, Н. Степанова, В. Дряньська, А. Руденко, Н. Калініна, В. Кругліков, Л. Лебідь // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2011. – N 3 (31). – С. 34-46.
5. *Кубашко А. В.* Антиоксидантні ензими в механізмах радіоіндукованого окисного стресу (ранній та віддалений періоди після опромінення) / А. В. Кубашко, Л. М. Овсяннікова, А. А. Чумак, О. В. Носач, С. М. Альохіна, О. С. Ільчук // Лаб. діагностика. – 2011. – N 4 (58). – С. 64-71.
6. *Нагорная Н. В.* Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2 (23). – С. 31-35.
7. Пат. № 2436101 C1 RU. МПК G01N 33/573 (2006.01). Способ диагностики нарушений метаболизма в организме в условиях окислительного стресса / Басов А. А., Павлюченко И. И., Быков И. М., Федосов С. Р., Губарева Е. А.; ГОУ ВПО КГМУ (RU); № 2010126241/15; 26.06.2010; опуб. 10. 12. 2011, Бюл. № 34. – 19 с.
8. Пат. № 102192 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб інтегральної оцінки оксидантно-антиоксидантного балансу у сироватці крові / Король Л. В., Мигаль Л. Я.; ДУ "ІННАМНУ"; № а 201205647; 08.05.2012; опуб. 10. 06. 2013, Бюл. № 11. – 4 с.
9. Пат. № 83553 UA, МПК G01N 33/50 (2006.01). Спосіб прогнозування розвитку рецидивуючого перебігу піелонефриту / Колесник М. О., Король Л. В., Мигаль Л. Я., Степанова Н. М., Романенко О. А.; ДУ "ІННАМНУ"; № у 201305418; 26.04.2013; опуб. 10. 09. 2013, Бюл. № 17. – 5 с.
10. *Степанова Н. М.* Оксидативні процеси у хворих на піелонефрит з рецидивуючим перебігом та їх взаємозв'язок з вогнищами склерозу нирко-

- вої паренхіми / Н. М. Степанова, Л. В. Король, В. Ю. Кундін, Л. Я. Мигаль, О. А. Романенко // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2012. – № 3 (35). – С. 12-17.
11. Яцишин Р. І. Вивчення рівня цинку і антиоксидантного захисту у хворих на хронічний пієло-нефрит / Р. І. Яцишин, І. С. Ліснянська І. С. // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2012. – № 2(34). – С. 43-47.
12. Као М. Р. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options [Текст] / М. Р. Као, D. S., Ang, A. Pall, A. D. Struthers // J. Hum. Hypertens. – 2010. – Vol. 24. – № 1. – P. 1-8.
13. Puchades Montesa M. J. Study of oxidative stress in advanced kidney disease [Текст] / M. J. Puchades Montesa, M. A. González Rico, M. A. Solís Salguero [et al.] // Nefrología. – 2009. – Vol. 29. – № 5. – P. 464-473.

Надійшла до редакції 21.01.2013

Прийнята до друку 12.01.2014

© Крайдашенко О.В., Долинная М.А., 2014

УДК: 616.12-008.33,,34 :616.611-002-036.1]-07

О.В. КРАЙДАШЕНКО, М.А. ДОЛИННАЯ

СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С СОХРАНЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

O. V. KRAYDASHENKO, M. A. DOLINNAYA

DAILY BLOOD PRESSURE RHYTHM IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND NORMAL RENAL FUNCTION

Запорожский государственный медицинский университет
Zaporozhye State Medical University

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, суточный профиль артериального давления, сохраненная функция почек.

Key words: chronic glomerulonephritis, daily blood pressure rhythm, normal renal function.

Резюме. Цель исследования. Оценить показатели суточного профиля артериального давления (АД) у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с сохраненной функцией почек.

Материалы и методы исследования. Обследовано 46 больных ХГН. Средний возраст пациентов составил $35,6 \pm 10,2$ лет с длительностью заболевания 54 (24:150) мес. Артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 80 % больных, ее длительность составила 36 (12:72) мес. Все пациенты имели сохраненную функцию почек. У всех больных проводился анализ показателей суточного профиля АД.

Результаты исследования. У больных ХГН выявлен нормотензивный суточный профиль АД. Для больных ХГН характерно нарушение суточного ритма АД с его недостаточным снижением ночью (non-dipper) за счет систолического АД.

Выводы. Несмотря на выявленный нормотензивный профиль АД у больных ХГН с сохраненной функцией почек, необходимо раннее проведение суточного мониторинга АД у данной группы пациентов для определения прогностически неблагоприятных типов суточного ритма и показателей АД.

Summary. Aim. To investigate indexes of daily blood pressure (BP) in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) and normal renal function.

Materials and methods. We examined 46 patients with CGN. The average age of the patients was $35,6 \pm 10,2$ years with disease duration of 54 (24:150) months. Arterial hypertension was observed in 80 % of patients, the duration was equal to 36 (12:72) months. All patients had normal renal function. Analyze of daily blood pressure rhythm was investigated in all patients.

Results. Normotensive daily blood pressure rhythm was diagnosed in CGN patients. It was typical for patients with CGN to have "non-dipper" daily blood pressure rhythm.

Conclusions. Despite the identified normotensive blood pressure profile in patients with CGN with normal renal function, we recommend to conduct early ambulatory blood pressure monitoring in this group of patients to determine the types of prognostically adverse rhythms and indexes of daily blood pressure.

Долинная Мария Александровна
mdolinnaya@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ. Среди паренхиматозных заболеваний почек гломерулонефрит занимает ведущее место. Углубленное изучение хронического гломерулонефрита (ХГН) обусловлено тем, что он является основной причиной развития терминальной почечной недостаточности (ТПН). Именно поэтому особое место среди актуальных вопросов нефрологии принадлежит проблеме изучения прогрессирования ХГН.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов прогрессирования ХГН. Ренопаренхиматозная АГ составляет более 90 % среди вторичных гипертензий [9]. У больных ХГН АГ встречается в 60 % случаев [5,8,9], а частота ее резко возрастает по мере снижения функции почек, достигая 85-92 % в стадии ТПН [9].

По мнению ряда авторов, показатели суточного мониторирования АД (СМАД) теснее коррелируют с прогнозом заболевания по сравнению с клиническим АД [4]. При этом сведения о суточном профиле АД у больных ХГН единичны. Большинство работ с использованием СМАД посвящено гипертонической болезни и АГ при развитии хронической почечной недостаточности.

Анализ результатов исследований показателей СМАД у больных ХГН с сохраненной функцией почек показал, что мнения авторов разнятся. Одни считают, что у этих больных имеет место лишь недостаточное снижение АД ночью. Другие находят нормотензивный суточный ритм АД у гипертензивных больных ХГН, а нарушение его отмечают лишь в случае снижения функции почек [5]. Недостаточно изученными остаются и отдельные показатели суточного профиля АД у больных ХГН, несмотря на их клиническую и прогностическую важность.

ЦЕЛЬ: оценить показатели суточного профиля АД у больных ХГН с сохраненной функцией почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 46 больных ХГН. Диагноз ХГН был верифицирован на основании клинических, лабораторных данных и прижизненного морфологического исследования биоптатов почки. При морфологическом исследовании 88% случаев составил мезангиопролиферативный гломерулонефрит, 7% – мембранозный, 5% – мембранопролиферативный. Средний возраст больных ХГН (33 мужчины и 13 женщин) составил $35,6 \pm 10,2$ лет с длительностью заболевания 54 (24:150) мес. АГ наблюдалась у 80% больных, ее длительность составила 36 (12:72) мес. Мочевой синдром в виде низкой протеинурии и разной степени выраженности эритроцитурии выявлен у 89% пациентов, протеинурия выше 1 г/сут. наблюдалась у 11 % пациентов. Средний уровень креатинина составил 99 ± 28 мкмоль/л. СКФ у больных ХГН, рассчитанная по формуле Cockcroft-Gault, составляла в среднем не менее 90 мл/мин/1,73 м².

Пациенты были обследованы на базе нефрологического отделения Запорожской областной клинической больницы.

Всем больным с ХГН проведено СМАД на мониторе CARDIOTENS, (Meditech, Венгрия) по стандартной схеме с измерением АД в дневное и ночное время с интервалом 15 и 30 мин. соответственно. Рассчитывали средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), степень ночного снижения АД или суточный индекс (СИ) САД и ДАД, показатель «нагрузки давлением» – индекс времени (ИВ) САД и ДАД в дневные и ночные часы, вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время. При обследовании все пациенты не получали постоянной антигипертензивной терапии или она была отменена за 48 часов до включения в исследование.

Полученные данные исследования были статистически обработаны. Использовались параметрические (t-тест для выборок с попарно связанными вариантами) и непараметрические (метод Манна-Уитни, тест Уилкоксона) методы, применялись тест хи-квадрат (χ^2) Пирсона; корреляционный анализ. Разница считалась достоверной при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде средней арифметической (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медианы (25:75 перцентиль). Полученные в результате исследований цифровые данные обрабатывались на персональном компьютере с помощью прикладных компьютерных программ: Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0 и стандартной версии SPSS 16.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. При анализе средних значений САД и ДАД по данным СМАД при ХГН был выявлен нормотензивный суточный ритм АД (табл. 1) [7]. Нами обнаружена положительная корреляционная связь между возрастом пациентов с ХГН и уровнем дневного ДАД ($r=0,4$; $p=0,007$), уровнем ночного ДАД ($r=0,38$; $p=0,008$). В исследуемой группе больных имела значение длительность АГ – определена корреляция между продолжительностью АГ и дневным ДАД ($r=0,38$; $p=0,001$), ночным ДАД ($r=0,32$; $p=0,03$) (рис. 1). Среднесуточное ПАД у больных ХГН составило $48,8 \pm 5,4$ мм рт. ст.

Таблица 1

Показатели средних значений АД по данным СМАД

Показатель, мм рт. ст.	Больные ХГН
САД день	$135,1 \pm 9,8$
САД ночь	$122,6 \pm 10,4$
ДАД день	$84,9 \pm 8,7$
ДАД ночь	$73,5 \pm 9,4$

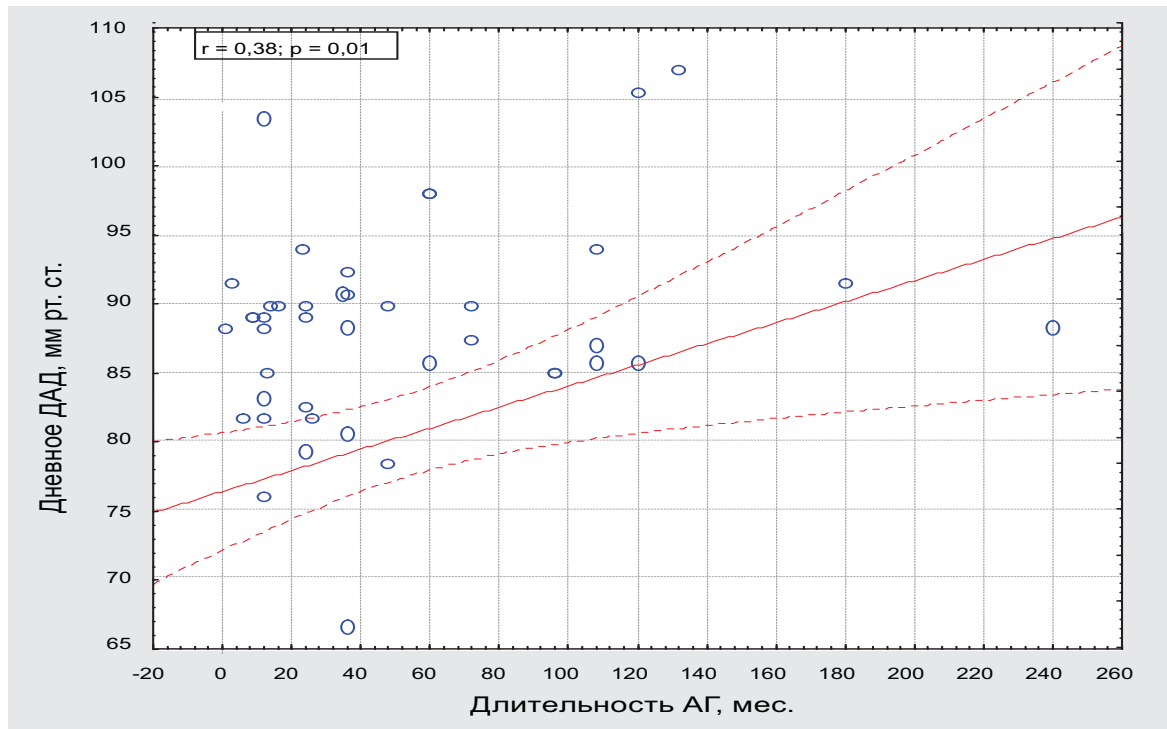


Рис. 1. Корреляционная связь между длительностью АГ и дневным ДАО у больных с ХГН.

Для количественной оценки времени, в течение которого регистрируется повышенное АД, используются показатели «нагрузки давлением». Анализ ИВ у больных ХГН показал его достоверное увеличение (выше 30 %), что говорит о несомненной АГ (табл. 2) [7]. Также нами обнаружена корреляционная связь между продолжительностью АГ и ИВ дневного ДАО ($r=0,46$; $p=0,01$).

Таблица 2

Показатели средних значений ИВ САД и ДАО по данным СМАД

Показатель, %	Больные ХГН
ИВ САД день	42 (20:67,5)
ИВ САД ночь	37 (12:60)
ИВ ДАО день	38 (20,5:52,5)
ИВ ДАО ночь	46 (18,5:73)

Вариабельность АД – это среднеквадратическое отклонение значений АД от среднего за день и ночь. При ХГН средние значения вариабельности АД не превышали нормальных значений (табл. 3). Однако нами установлена положительная средней силы корреляционная связь между длительностью болезни и вариабельностью ночного САД ($r=0,48$; $p=0,005$).

Таблица 3

Показатели средних значений вариабельности САД и ДАО по данным СМАД

Показатель, %	Больные ХГН
САД день	12 (10:14)
САД ночь	10 (9:13,5)
ДАО день	10 (8,5:13)
ДАО ночь	9 (8:11)

Важным показателем суточной динамики АД при АГ является СИ, с помощью которого оценивается различие между дневным и ночным АД или степень ночного снижения АД. При анализе средних показателей СИ у больных ХГН было выявлено нарушение суточного ритма АД с его недостаточным снижением ночью. У больных ХГН нарушение суточного ритма АД касалось в основном САД (СИ САД – 8 (5:13) %), а уровень СИ ДАО не изменялся (СИ ДАО – 11 (9:15) %).

По данным литературы, повышенная вариабельность АД коррелирует с поражением органов-мишеней, в частности с развитием ТПН и является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных с АГ, а СИ САД является маркером прогрессирования по-

раження почек [1]. Ряд авторов считают, что развитие ТПН ассоциируется с уровнем САД в ночное время [10]. Другие утверждают, что в прогрессировании поражения почек определяющую роль играет повышение ДАД [3]. Несмотря на различные данные, становится очевидным, что проблема нефропротекции заключается не только в достижении целевого уровня АД, но и нормализации показателей суточного профиля АД.

ВЫВОДЫ:

1. У больных ХГН выявлен нормотензивный суточный профиль АД.
2. Для больных ХГН характерно нарушение суточного ритма АД с его недостаточным снижением ночью (non-dipper) за счет САД.
3. Выявлена корреляционная связь между показателями дневного, ночного ДАД и возрастом пациентов с ХГН, продолжительностью АГ.
4. Показатель «нагрузки давлением» у пациентов с ХГН – ИВ дневного и ночного САД и ДАД был достоверно выше 30 %.
5. Несмотря на выявленный нормотензивный профиль АД у больных ХГН с сохраненной функцией почек, необходимо раннее проведение СМАД у данной группы пациентов для определения прогностически неблагоприятных типов суточного ритма и показателей АД.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Безродний В. Б.* Особливості впливу антигіпертензивної терапії на стан нирок у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від добового ритму артеріального тиску / В. Б. Безродний, Є. П. Свіщенко, Л. А. Міщенко // *Сімейна медицина* – 2010. – №3. – С. 30-34.
2. *Головач И. Ю.* Гипертрофия левого желудочка: новые патогенетические и терапевтические концепции // *Новости медицины и фармации*. – 2013. – №9 (460). – С. 3-5.

3. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [М. О. Колесник, І. І. Лапчинська, В. К. Ташук и др.]. – Київ, 2010. – 224 с.
4. *Ахметзянова Э. Х.* Суточный профиль артериального давления, гипертрофия миокарда у больных нефрогенной артериальной гипертензией / Э. Х. Ахметзянова, Г. Р. Алтынбаева, А. С. Ахметзянов, Ю. М. Латышев // *Рос. кард. журнал* – 2007. – №1 (63). – С. 16-20.
5. *Боровкова Н. Ю.* Суточная динамика артериального давления у больных ХГН с артериальной гипертонией и сохранной функцией почек / Н. Ю. Боровкова // *Клиническая медицина* – 2009. – №6. – С. 19-22.
6. *Дударь М.М.* Особенности ремоделирования и состояния диастолической функции левого желудочка у больных с кардиоренальной патологией и хронической почечной недостаточностью / М.М. Дударь, А.В. Фендрикова, А. К. Арутюнов [и др.] // *Рос. кард. журнал* – 2006. – №3. – С. 26-29.
7. *Кобалова Ж. Д.* Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению / Ж. Д. Кобалова, Ю. В. Котовская, В. С. Моисеев // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.
8. *Кутырина И. М.* Артериальная гипертония при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения / И. М. Кутырина, С. А. Мартынов, М. И. Швецов [и др.] // *Тер. архив* – 2004. – №9. – С. 10-15.
9. *Мухин Н. А.* Руководство по артериальной гипертонии / Н. А. Мухин, В. В. Фомин. – М.; 2005.
10. *Rendon J.* Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4 / J. Rendon, E. Plancha, P. A. Swift [et al.] // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28 (3). – P. 602-607.

Надійшла до редакції 19.12.2013

Прийнята до друку 14.02.2014

© Зограб'ян Р.О., 2014

УДК 616.6-085-089.843

Р.О. ЗОГРАБ'ЯН

**ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ
НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТА**

R. O. ZOGRABIAN

ANTIOXIDANTS IN TREATMENT OF CHRONIC RENAL ALLOGRAFT DYSFUNCTIONДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, Київ
SI "National Institute of Surgery and Transplantology named after
A. Shalimov" NAMS of Ukraine, Kyiv**Ключові слова:** хронічна дисфункція ниркового алотрансплантата, перекісне окислення ліпідів, антиоксидантна система, антиоксиданти**Key words:** chronic renal allograft dysfunction, lipid peroxidation, antioxidant system, antioxidants**Резюме.** Вступ. Лечение хронической дисфункции почечного аллотрансплантата (ХДПА) остается сложной и нерешенной проблемой современной трансплантологии, поэтому уточнение механизмов развития и усовершенствование методов лечения этого осложнения является актуальным.**Матеріали і методи.** Проведен сравнительный анализ состояния свободно-радикального окисления у 15 реципиентов с ХДПА и 10 реципиентов со стабильно нормальной функцией трансплантата.**Результати.** В отличие от пациентов с нормальной функцией трансплантата у реципиентов с ХДПА выявлена активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне снижения активности системы антиоксидантной защиты (АОЗ), что дало основание предположить важную роль этих процессов в механизме повреждения трансплантированной почки. Включение препаратов антиоксидантного действия липина и корвитина в комплексную терапию этого состояния у 30 реципиентов способствовало снижению активности процессов ПОЛ, увеличению потенциала системы АОЗ, а также оказывало выраженный ренопротекторный эффект, заключавшийся в улучшении показателей функции почечного трансплантата.**Висновки.** Назначение антиоксидантов липина и корвитина способствует замедлению темпов прогрессирования ХДПА.**Summary.** Background. Treatment of chronic renal allograft dysfunction (CRAD) presents a serious challenge for modern transplantology, therefore clarifying the mechanisms of development and improving treatment modalities of this complication is of great importance.**Methods.** Comparative analysis of peroxidation process activity was carried out in 15 recipients with CRAD and 10 recipients with normal graft function.**Results.** Unlike patients with normal graft function an increased activity of lipid peroxidation (LP) and decreased activity of antioxidant system (AOS) were revealed in CRAD recipients. These findings suggest the increased activity of peroxidation process to play an important role in the mechanism of renal allograft damage. Inclusion of antioxidant drugs Lipin and Corvitin in the combined treatment regimen of this condition contributed to reduced activity of LP, increased the capacity of AOS and improved renal allograft function.**Conclusion.** Antioxidant drugs Lipin and Corvitin contribute to slowing the progression of CRAD.**ВСТУП.** Розвиток хронічної дисфункції є одною з головних причин втрати ниркового алотрансплантата (НАТ) у віддаленому післятрансплантаційному періоді. Основними причинами цього ускладнення є хронічне відторгнення, токсичність інгібіторів кальциневрину, оборотній і de novo гломерулонефрити. Можливим є також розвиток так званої хронічної нефропатії трансплантата (ХНА), яка характеризується на-

явністю інтерстиціального фіброзу та каналцевої атрофії при відсутності інших специфічних уражень нирки (2).

Результати декількох досліджень свідчать про можливу участь активації процесів перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) в виникненні патології нирок, в тому числі і НАТ (1). Було показано, що розвиток ХНА асоціювався з ростом вільно-радикального окислення, що дозволило припустити значення оксидативного стресу в розвитку та прогресуванні цього патологічного стану [3–8]. Показано, що посилення процесів ПОЛ сприяє потовщенню інтими та медії артеріальних судин, тобто розвитку артеріопатії у реципієнтів НАТ [9]. Ряд досліджень свідчить про перспективність застосування антиоксидантів з метою кардіо- та ренопротекції. Однак, переконливих клінічних

Зограб'ян Рубен Овакимович
rubenz@mail.ru

даних щодо їх ефективності при лікуванні хронічної дисфункції ниркового алотрансплантата (ХДНА) в літературі немає [1, 10–11].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ. Визначити роль процесів вільно-радикального окислення та стану системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у механізмі розвитку та прогресування хронічної дисфункції ниркового алотрансплантата, оцінити ефективність їх корекції з застосуванням препаратів антиоксидантної дії ліпіну і корвітину в комплексній терапії ХДНА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. З метою вивчення значення процесів ПОЛ та АОЗ в механізмах розвитку та прогресування ХДНА, ми проаналізували напруженість цих процесів у 15 пацієнтів з ХДНА, яка розвинулася через 12–48 міс після алотрансплантації нирки. Групою порівняння були 10 реципієнтів з стабільно нормальною функцією НАТ у строки після операції, співставні з такими у групі дослідження. Склад груп реципієнтів також практично не відрізнявся за віком і статтю.

Активність процесів ПОЛ оцінювали за концентрацією кінцевого продукту – малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові і еритроцитах. Про стан системи антиоксидантного захисту судили за вмістом церулоплазміна (ЦП) та трансферіна (Тр), активністю основних ферментів антирадикального та антиперекисного захисту: супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ), загальної пероксидазної активності (ЗПА) еритроцитів та вмістом сульфгідрильних груп.

Функцію НАТ оцінювали за величиною діурезу, рівнем креатиніну крові та клубочкової фільтрації.

Також нами проведена оцінка ефективності застосування антиоксидантів в комплексній терапії ХДНА. Для цього використовували препарати з вираженою антиоксидантною дією: ліпін у 15 пацієнтів з ХДНА (група 1А) та корвітин у 15 пацієнтів з ХДНА (група 1Б). Групою порівняння були 30 пацієнтів з ХДНА, яким лікування антиоксидантами не проводилося (2 група).

Склад груп реципієнтів НАТ практично не відрізнявся за структурою причин виникнення ХДНА, віком, статтю, рівнем креатинінемії та імуносупресивною терапією. Термін діагности-

ки ХДНА, частота і вираженість АГ в основній і порівняльній групах також вірогідно не відрізнялись.

Ліпін призначали в дозі 30 мг/кг, корвітин в дозі 15–20 мг/кг. Препарати вводили довенно, крапельно 1 раз на добу. Тривалість лікування становила 10–14 днів, при погіршенні показників функції НАТ курс лікування повторювали. Період спостереження склав 12 міс.

Усі хворі отримували трикомпонентну імуносупресію: мікроемульсійна форма циклоспорину А (мінімальна концентрація препарату в крові підтримувалася на рівні 70–130 нг/мл), метилпреднізолон (4 мг/доб), мофетіла мікофенолат (1–2 г/доб). Основним діагностичним критерієм ХДНА була стійка тенденція до підвищення рівня креатиніну сироватки крові, обструктивні причини дисфункції виключалися. У 24 пацієнтів спостерігалася артеріальна гіпертензія різного ступеня важкості, з приводу якої застосовували антигіпертензивні препарати. Протеїнурія більше 0,3 г/доб спостерігалася у більшості пацієнтів.

Усі хворі проходили клініко-лабораторне обстеження: оцінювали скарги хворих, загальний аналіз крові та сечі, концентрацію креатиніну та сечовини сироватки крові, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), рівень артеріального тиску (АТ), добовий діурез.

Ефект антиоксидантів оцінювали за динамікою креатиніну крові, ШКФ, впливом на АТ та динамікою показників ПОЛ та АОС. Про швидкість прогресування ХДНА судили за терміном подвоєння креатиніну в плазмі крові (кінцева точка дослідження) з моменту його першого незворотного підвищення (початкова точка дослідження).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження стану пероксидації в організмі реципієнтів з ХДНА показало (табл. 1), що у реципієнтів з ХДНА спостерігалася підвищення рівня МДА в сироватці крові майже в 2,7 рази, а в еритроцитах у 1,47 рази порівняно з нормою. У пацієнтів без ХДНА показники пероксидації статистично достовірно від норми не відрізнялися, однак були значно нижчими від таких у пацієнтів з ХДНА. Отримані дані свідчать, що ХДНА розвивається на фоні підвищеної напруженості процесів ПОЛ.

Таблиця 1

Концентрація МДА в крові реципієнтів НАТ у віддаленому післятрансплантаційному періоді залежно від розвитку ХДНА (М ± m)

Група обстеження	Концентрація МДА	
	Сироватка крові (мкмоль/л)	Еритроцити (мкмоль/л)
Контрольна група (n = 22)	128 ± 5	549 ± 30
Реципієнти НАТ з ХДНА (n = 15)	351 ± 31 p1 < 0,05	811 ± 44 p1 < 0,05
Реципієнти НАТ без ХДНА (n = 10)	172 ± 32 p2 < 0,05	618 ± 32 p2 < 0,05

Примітка: p₁ – статистична достовірність різниці у порівнянні з нормою; p₂ – статистична достовірність різниці у порівнянні з реципієнтами з ХДНА.

Активність ферментів антирадикального та антиперекисного захисту в крові реципієнтів НАТ залежно від розвитку ХДНА подана у табл. 2.

Таблиця 2

Активність ферментів антирадикального та антиперекисного захисту в крові реципієнтів НАТ (M ± m)

Показники	Сироватка крові		Еритроцити
	СОД ум.од./хв x 1 мг білка	КТ мкат/л	ЗПА мкмоль/ хв x 1 мг Нв
Контрольна група (n = 22)	0,173 ± 0,009	16,8 ± 6,2	485 ± 24
Реципієнти НАТ з ХДНА (n = 15)	0,111 ± 0,015 p ₁ < 0,05	26,3 ± 8,6 p ₁ > 0,05	348 ± 18 p ₁ < 0,05
Реципієнти НАТ без ХДНА (n = 10)	0,156 ± 0,007 p ₂ < 0,05	24,3 ± 7,2 p ₂ > 0,05	465 ± 12 p ₂ < 0,05

Примітка: p₁ – статистична достовірність різниці у порівнянні з нормою; p₂ – статистична достовірність різниці у порівнянні з реципієнтами з ХДНА.

У реципієнтів з ХДНА активність СОД в порівнянні з нормою знижувалася на 55%, а ЗПА – на 39%. У реципієнтів без ХДНА показники активності ферментів антирадикального та антиперекисного захисту статистично не відрізнялися від контрольних значень, однак, істотно відрізнялися від таких у пацієнтів з ХДНА, так активність СОД та ЗПА еритроцитів були вірогідно більшими в порівнянні з реципієнтами з ХДНА.

Отримані дані показали, що виникнення та прогресування ХДНА у реципієнтів НАТ супроводжується активізацією процесів ПОЛ, що призводить до накопичення токсичних вторинних продуктів ПОЛ в сироватці крові та клітинах. На фоні активації процесів ВРО відбувається зниження активності системи АОЗ, що призводить до гальмування процесів утилізації

та знешкодження продуктів ВРО. В той же час у реципієнтів без ХДНА процеси ПОЛ та стан системи АОЗ суттєво не відрізнялися від норми.

Виявлена нами у пацієнтів з ХДНА активація процесів ПОЛ на фоні пригнічення АОС, а також дані про позитивний вплив антиоксидантів на перебіг хронічних захворювань нирок [1, 10], стало теоретичним підґрунтям для застосування цих препаратів в комплексній терапії ХДНА.

Лікування ХДНА необхідно проводити після морфологічної верифікації патологічного процесу (за даними пункційної біопсії), який став причиною дисфункції НАТ, та відповідної корекції імуносупресивної терапії.

У табл. 3 наведено динаміку показників сечовини, креатиніну та ШКФ у процесі лікування антиоксидантами.

Таблиця 3

Динаміка креатиніну, сечовини крові та ШКФ у пацієнтів з ХДНА при лікуванні ліпіном та корвітіном

Показники	Група 1А		Група 1Б	
	До Лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Сечовина	14,60 ± 0,26	11,80 ± 0,35*	15,20 ± 0,13	12,20 ± 0,41*
Креатинін	0,261 ± 0,031	0,168 ± 0,019*	0,242 ± 0,021	0,171 ± 0,019*
ШКФ	37,40 ± 1,11	45,60 ± 1,82*	41,40 ± 1,03	48,60 ± 1,22*

Примітка: * – різниця між показниками до- та після лікування достовірною, p < 0,05.

Отримані дані свідчать, що застосування ліпіну та корвітіну у пацієнтів з ХДНА сприяло покращенню функції трансплантата: в групі 1А зниження рівнів сечовини і креатиніну після лікування склало 19,2 і 35,6% відповідно, а ШКФ зросла на 22,0%. В групі 1Б ці показники склали відповідно 19,7; 29,3 і 17,4%.

Нами була визначена динаміка ШКФ щомісяця через 1–12 міс після встановлення діагнозу ХДНА. Отримані нами дані показали, що досягнутий внаслідок застосування ліпіну та корвітіну позитивний вплив на ШКФ зберіга-

ється тільки в межах 2–6 міс: поступово ШКФ знижується і через 2–6 міс її рівні досягають вихідного рівня, в той час як у групі порівняння ШКФ за 6 міс знижується на 4 мл/хв. Отримані нами дані стали підґрунтям для призначення повторних курсів антиоксидантів через 2–6 міс.

Подвоєння рівня креатиніну за 12 міс спостереження було констатовано у трьох хворих групи 1А (20,0%) та чотирьох хворих групи 1Б (25,0%) і у 12 реципієнтів НАТ порівняльної групи (40,0%, p < 0,05).

Таким чином, можна констатувати виражений ренопротекторний ефект корвітину та ліпіну у комплексній терапії ХДНА.

Вивчення динаміки АТ у пацієнтів трьох груп (табл. 4) показало, що лікування корвіти-

ном супроводжується тенденцією до зниження АТ, в той час як гіпотензивної дії ліпіну констатовано не було.

Таблиця 4

Динаміка середнього АТ у пацієнтів з ХДНА при застосуванні ліпіну та корвітину

Підгрупи реципієнтів	АТ середній, мм рт. ст.		
	До лікування	Після лікування	P
ІА (n = 15)	112,3 ± 1,3	111,7 ± 2,2	> 0,05
ІБ (n = 15)	112,1 ± 2,8	104,2 ± 2,3	> 0,05
Гр. порівняння (n = 30)	111,4 ± 3,7	112,8 ± 3,5	> 0,05

Таким чином, отримані дані показали, що застосування ліпіну та корвітину в комплексній терапії ХДНА дає можливість загальмувати її прогресування, стабілізувати ШКФ та АТ.

Ми також оцінили вплив корвітину та ліпіну на активність процесів ПОЛ та стан АОС (табл. 5).

Таблиця 5

Концентрація МДА в крові реципієнтів НАТ до- та після лікування АО (M ± m)

Група обстеження	Концентрація МДА	
	Сироватка крові, мкмоль/л	Еритроцити, мкмоль/л
Реципієнти НАТ з ХДНА до лікування (n = 18)	351 ± 31	811 ± 44
Реципієнти НАТ з ХДНА після лікування ліпіном (n = 8)	180 ± 42 p < 0,05	600 ± 30 p < 0,05
Реципієнти НАТ з ХДНА після лікування корвітином (n = 10)	160 ± 17 p < 0,05	580 ± 42 p < 0,05

Примітка: p – статистична достовірність різниці у порівнянні з рівнем до лікування.

Отримані дані показали, що проведене лікування антиоксидантами позитивно впливає на напруженість процесів ПОЛ. Зміни, які відбуваються, є статистично вірогідними. Показники ПОЛ наближаються до норми та вірогідно не

відрізняються від неї.

Активність ферментів антирадикального та антиперекисного захисту в крові реципієнтів НАТ з ХДНА до- та після лікування антиоксидантами подана у табл. 6.

Таблиця 6

Активність ферментів антирадикального та антиперекисного захисту в крові реципієнтів НАТ в динаміці лікування антиоксидантами (M ± m)

Показники	Сироватка крові		Еритроцити
	СОД ум.од./хв x 1мг білка	КТ мкат/л	ЗПА мкмоль/хв x 1мг Нв
Реципієнти НАТ з ХДНА до лікування (n = 18)	0,111 ± 0,015	26,33 ± 8,60	348 ± 18
Реципієнти НАТ з ХДНА після лікування ліпіном (n = 8)	0,165 ± 0,017 p < 0,05	20,5 ± 8,4 p > 0,05	420 ± 17 p < 0,05
Реципієнти НАТ з ХДНА після лікування корвітином (n = 10)	0,150 ± 0,011 p < 0,05	29,3 ± 9,6 p > 0,05	443 ± 14 p < 0,05

Примітка: p – статистична достовірність різниці у порівнянні з показниками до лікування.

Наші дані свідчать про істотне покращення усіх показників активності ферментів антирадикального та антиперекисного захисту в крові після проведеного курсу лікування ліпіном та корвітином.

ВИСНОВКИ. Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що активація процесів вільно-радикального окислення може відігравати суттєву роль в розвитку ХДНА. Застосування препаратів антиоксидантної дії ліпіну і корвітину в комплексній терапії цього ускладнення зменшує напруженість процесів ПОЛ, збільшує потенціал системи антиоксидантного захисту, покращує показники функції НАТ: ШКФ зростала на 17,4–22,0%, знижувалися рівні сечовини (на 19,2–19,7%) та креатиніну (на 29,3–35,6%).

Корвітин також сприяє нормалізації артеріального тиску. Нажаль, позитивний ефект антиоксидантів носить лише тимчасовий характер і зберігається тільки в межах 6 міс: поступово ШКФ знижується і через 2–6 міс досягає рівня до лікування. Тобто доцільно призначати повторні курси антиоксидантів не рідше ніж один раз у 6 місяців. Отримані нами результати показали також здатність ліпіну та корвітину уповільнювати темпи прогресування ХДНА. Таким чином, можна констатувати виражений ренопротекторний ефект корвітину та ліпіну у комплексній терапії ХДНА.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Король Л. В.* Оксидативные процессы в пораженных клеточных мембран при гломерулонефрите и их коррекция с помощью липосомального препарата «Липин» / Л. В. Король, Г. Г. Никулина // Український журнал нефрології та діалізу. – 2005. – № 3. – С. 31 – 33.
2. *Fadili W.* Chronic renal allograft dysfunction: risk factors, immunology and prevention / W. Fadili, A.M. Habib, I. Laouad // Arab Journal of Nephrology and Transplantation. – 2013. – V. 6. – N 1. – P. 45-50.
3. Oxidative Stress and chronic allograft nephropathy / H. Ha, J. Park, Y. S. Kim, H. Endou // Yonsei Medical Journal. – 2004. – Vol. 45, N 6. – P. 1049 – 1052.
4. Advanced glycation end products and oxidative stress are increased in chronic allograft nephropathy / D. S. C. Raj, C. Lim, M. Levi [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 43. – P. 154 – 160.
5. Oxidative Stress and chronic allograft nephropathy / H. Ha, J. Park, Y. S. Kim, H. Endou // Yonsei Medical Journal. – 2004. – Vol. 45, N 6. – P. 1049 – 1052.
6. Advanced glycation end products and oxidative stress are increased in chronic allograft nephropathy / D. S. C. Raj, C. Lim, M. Levi [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 43. – P. 154 – 160.
7. Oxidative stress and inflammation in long-term renal transplanted hypertensives / S. Cottone, A. Palermo, F. Vaccaro [et al.] // Clin. Nephrol. – 2006. – Vol. 66, N 1. – P. 32 – 38.
8. *Ramos L. F.* Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD / L. F. Ramos, A. Shintani, T. A. Ikizler // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – V. 19. – P. 593 – 599.
9. Prediabetic states, subclinical atheromatosis, and oxidative stress in renal transplant patients / J. M. Osorio, C. Ferreyra, A. Perez [et al.] // Transplant Proc. – 2009. – Vol. 41, N 6. – P. 2148 – 2150.
10. *Joo D. J.* Change in serum lipid peroxide as an oxidative stress marker and its effects on kidney function after successful kidney transplantation / D. J. Joo, K. H. Huh, Y. Cho // Transplant. Proc. – 2010. – Vol. 42, N 3. – P. 729 – 732.
11. *Loong C. C.* Antioxidant supplementation may improve renal transplant function: a preliminary report / C. C. Loong, Y. H. Chang, T. H. Wu // Transplant. Proc. – 2004. – Vol. 36, N 8. – P. 2438 – 2439.
12. Mitochondria-targeted antioxidant peptide SS31 prevents hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis by down-regulating p66Shc in renal tubular epithelial cells / W.Y. Zhao, S. Han, L. Zhang [et al.] // Cell. Physiol. Biochem. – 2013. – 32, N 3. – P. 591-600.

Надійшла до редакції 04.02.2013

Прийнята до друку 14.02.2014

© Шейман Б.С., Бабичева О.В., Волошина Н.А., Мазур С.В., Урин А.А., 2014

УДК: 616.61-085.38-073.27-058

ШЕЙМАН Б.С., БАБИЧЕВА О.В., ВОЛОШИНА Н.А., МАЗУР С.В., УРИН А.А.

**ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ И ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ
ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК**

B.S.SHEYMAN, O.V.BABICHEVA, N.A.VOLOSHINA, S.V.MAZUR, A.A.URIN

**AGE-RELATED ASPECTS AND FEATURES OF THE USE OF METHODS OF EXTRACORPORAL
THERAPY FOR CHILDREN WITH ACUTE RENAL FAILURE**

Национальная детская специализированная больница “ОХМАТДЕТ” МЗ Украины, г. Киев

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, г. Киев

ДП “Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности

имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины”, г. Киев

Center of metabolic diseases, National Specialized Children Hospital “OHMATDYT”

Bogomolets National Medical University

State Enterprise “L.I. Medved’s Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine”

Ключевые слова: острое повреждение почек у детей, острая почечная недостаточность, экстракорпоральные технологии лечения.

Keywords: acute damage of kidneys for children, acute renal insufficiency, extracorporeal technologies of treatment.

Резюме. Цель работы было провести анализ частоты и показаний к применению вспомогательных технологий экстракорпорального лечения детей с ОПП, ОПН различных возрастных групп.

Материалы и методы. Нами были проведены исследования у 182 детей с ОПП, ОПН, которые получали лечение в Украинском центре детской токсикологии НДСБ “ОХМАТДЕТ” МЗ Украины за период 2010–2013 гг. Все дети были систематизированы в группы в зависимости от возраста (рис. 1). Всем пациентам, в соответствии со шкалой pRIFLE, проводили методы ЗПТ, с использованием гемо- (75 детей) или перитонеального (107 детей) диализа. Всего за курс лечения пациентам различных возрастных групп было проведено 557 интермиттирующих и пролонгированных вспомогательных технологий экстракорпорального лечения.

Результаты: Полученные результаты указывают на то, что выбор и сочетанное использование ВЭТ и их модальности обусловлен характеристиками основной мишени эндотоксемии, наличием и степенью выраженности гидратационных нарушений. При этом, в условиях гипергидратации не превышающей 5% сухой массы тела преимущество в выборе ВЭТ отдавали методу IUF; от 5 до 10% - методу IUF (при E/I: 0,65-0,85 и >0.85) и SCUF (при E/I <0.65); более 10% - SCUF, наличием и степенью выраженности нутритивных нарушений. При этом, в условиях легкой степени нарушения нутритивного статуса проводится парентеральное питание во время сеанса IUF; в условиях средней и тяжелой степени - SCUF.

Выводы: Наличие полного арсенала экстракорпоральных технологий лечения позволило снизить показатель летальности у детей с ОПП, ОПН с 48,6% (2012 г.) до 15,7% (2013 г.).

Summary. Aim of work it was to conduct the analysis of frequency and testimonies to application of auxiliary technologies of экстракорпорального treatment of children with ARF of the different age-related groups.

Materials and methods. We conducted researches for 182 children with ARF, that got treatment in the Ukrainian center of child’s toxicology of NChSH “OHMATDET” of MH of Ukraine for period 2010-2013. All children were systematized in groups depending on age. To all patients, in accordance with the scale of pRIFLE, conducted the methods of RRT, with the use of hemo- (75 children) or peritoneal (107 children) dialysis. In all in track of treatment to the patients of the different age-related groups 557 intermittent and prolonged extracorporeal technologies (ET) of treatment were conducted.

Results: the Got results specify on that a choice and simultaneous use of extracorporeal technologies and their modality are conditioned by descriptions of basic target of endotoxemia, presence and degree of expressed of hydration violations. Thus, in the conditions of overhydration of not exceeding 5% of dry mass of body advantage in the choice of ET was given to the method of IUF; from 5 to 10% - to the method of IUF (at E/I: 0,65-0,85 and >0.85) and SCUF (at E/I <0.65); more than 10% - SCUF, by a presence and degree of expressed of nutritions violations. Thus, in the conditions of easy degree of violation of nutritions status a parenterally feed is conducted during the session of IUF; in the conditions of middle and heavy degree - SCUF.

Шейман Борис Семенович
toxicon@ukr.net

Conclusions: Presence of complete arsenal of extracorporeal technologies of treatment allowed to bring down the index of lethality for children with ARF with 48,6% (2012) to 15,7% (2013).

ВСТУПЛЕНИЕ. О высокой актуальности изучаемой проблемы свидетельствуют данные эпидемиологических исследований: частота возникновения острого почечного повреждения (ОПП) у больных с тяжелым течением различных заболеваний составляет 10-25%. При этом, частота ОПП в стадии острой почечной недостаточности (ОПН), нуждающихся в ЗПТ, составляет 3-5% от общего количества пациентов с ОПП [3, 4, 5]. Показатели смертности у пациентов с ОПП, которые получали лечение в отделениях интенсивной терапии, составила 23-80%; у пациентов с ОПП в стадии ОПН с использованием методов ЗПТ - 57-80%. Летальность при ОПП, ОПН в сочетании со СПОН колеблется от 36% до 95%; установлены высокие риски возникновения смерти у пациентов в течение первых 5 лет после перенесенного септического эпизода. От 15% до 32% выживших пациентов после ОПП остаются зависимыми от методов ЗПТ после выписки из больницы [1].

Разработка новых методов и подходов к терапии ОПП связана с 2-10 кратным увеличением смертности больных с ОПП, независимо от этиологии заболевания [2].

В Украине в 2012-2013 гг. зарегистрировано более 80 случаев ОПП ОПН у детей. Показатель летальности составил в 2012 году - 48,6%, в 2013 году - 15,7%. Снижение уровня летальности за последние 2 года более, чем в 2 раза, явилось поводом для детального анализа потенциально возможных причин, повлиявших на повышение эффективности лечения детей с ОПП, ОПН. При условии, что в 2013 году никоим образом не изменились показания и противопоказания к назначению методов заместительной почечной терапии - ЗПТ (в соответствии с приказом МЗ Украины № 816 от 23.11.2011 г. "Про утверждение Клинических рекомендаций

по использованию методов диализной терапии для лечения детей с почечной недостаточностью"), существенно не произошло изменений и в базисной этиопатогенетической терапии острой почечной недостаточности клинического материала, мы обратили внимание на тот факт, что принципиальные различия в 2013 году коснулись только лишь в использовании максимального спектра вспомогательных экстракорпоральных технологий лечения (не заместительной почечной терапии).

Следует указать на то, что в 2013 году, кроме базисных методов ЗПТ (гемодиализ, перитонеальный диализ), детям с ОПП, ОПН по индивидуализированным показаниям были использованы методы интермитирующей и пролонгированной детоксикации (ультрафильтрация - IUF, SCUF; гемофильтрация - IHF, CVVHF; гемодиофильтрация - IHDF, CVVHDF; альбуминовый гемодиализ - FPSA; обменный плазмаферез - TPF).

Именно анализу частоты и показаниям к использованию дополнительных технологий экстракорпоральной детоксикации в лечении детей с ОПП, ОПН и посвящена настоящая работа.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: провести анализ частоты и показаний к применению вспомогательных технологий экстракорпорального лечения детей с ОПП, ОПН различных возрастных групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находились 182 ребенка с ОПП, ОПН, которые получали лечение в Украинском центре детской токсикологии НДСБ "ОХМАТДЕТ" МЗ Украины за период 2010-2013 гг. Все дети были систематизированы в группы в зависимости от возраста (рис. 1). Всем пациентам, в соответствии со шкалой pRIFLE, проводили методы ЗПТ, с использованием гемо- (75 детей) или перитонеального (107 детей) диализа.



Рис. 1. Распределение детей с ОПП, ОПН по возрастным группам (n=182; %).

Всего за курс лечения пациентам различных возрастных групп было проведено 557 интермиттирующих и пролонгированных вспомогательных технологий экстракорпорального лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Полученные результаты проведенного анализа были систематизированы нами в группы, отражаю-

щие показания к использованию экстракорпоральных технологий у пациентов различных возрастных групп.

1. Показания к вспомогательным экстракорпоральным технологиям (ВЭТ), которые были использованы в лечении детей с ОПП, ОПН различных возрастных групп для коррекции токсикокинетического статуса (табл. 1, 2).

Таблица 1

Токсикокинетические параметры основной мишени эндотоксемии у детей с ОПП, ОПН и селективные механизмы ее детоксикации (n=182)

Размеры молекул/частиц основного звена эндотоксемии	Количество детей		Основной механизм элиминации эндотоксина из русла
	абс.	%	
<10 нм	9	4,95	HD и/или UF
10-200 нм	77	42,31	HF и/или HDF
>200 нм	96	52,74	HDF и/или TPA и/или FPSA

Установлено, что у 4,95% детей наиболее выраженный повреждающий потенциал токсин-индуцированной цитолитической активности плазмы демонстрировали эндотоксины с раз-

мером молекул <10 нм (основная мишень эндотоксемии); у 42,31% детей – с размером частиц 10-200 нм; у 52,74% детей – с размером частиц >200 нм.

Таблица 2

Возрастные группы детей с ОПП, ОПН и экстракорпоральные технологии, использованные для коррекции токсикокинетического статуса (n=182)

Возрастная группа	Кол-во детей		Модальности технологий			Кол-во технологий (всего)	
	абс.	%	IHF/CVVHF	IHDF/CVVHDF	FPSA	абс.	%
до 1 мес.	5	2,6	0	0	0	0	0
1 мес. - 1 год	56	30,8	0	1	0	1	0,4
1-3 года	56	30,8	5	74	0	79	32,9
4-7 лет	33	17,9	5	32	0	37	15,4
8-10 лет	5	2,6	22	13	5	40	16,7
11-14 лет	14	7,7	16	15	6	37	15,4
>14 лет	14	7,7	41	1	4	46	19,2
ВСЕГО:			89	136	15	240	100,00

Установлено, что для коррекции эндотоксемии, кроме базисных методов ЗПТ, пациентам с ОПП, ОПН были дополнительно проведены 240 ВЭТ. При этом, наибольшее количество ВЭТ было востребовано в возрастной группе детей от 1 до 3 лет (32,9%) и более 14 лет (19,2%).

Полученные результаты указывают на то, что выбор и сочетанное использование ВЭТ и

их модальности обусловлен характеристиками основной мишени эндотоксемии на день исследования.

2. Показания к ВЭТ, которые были использованы в лечении детей с ОПП, ОПН различных возрастных групп для коррекции гидратационного статуса (табл. 3, 4).

Таблиця 3

Гидратационные нарушения у детей с ОПП, ОПН (n=182)

Индекс распределения жидкости	Количество детей		Степень гипергидратации и модальность технологий		
	абс.	%	<5%	5-10%	>10%
E/I: 0,65-0,85	79	43,4		IUF	
E/I: >0.85	95	52,2	IUF	IUF	SCUF
E/I: <0.65	8	4,6		SCUF	

Установлено, что в 43,4% случаев гипергидратация была обусловлена равномерным накоплением жидкости как в экстра-, так и в интрацеллюлярных секторах. В 52,2% случаев гипергидратация была обусловлена преимуще-

ственным накоплением жидкости в экстрацеллюлярном секторе. В 4,6% случаев гипергидратация была обусловлена преимущественным накоплением жидкости в интрацеллюлярном секторе.

Таблиця 4

Возрастные группы детей с ОПП, ОПН и экстракорпоральные технологии, использованные для коррекции гидратационного статуса (n=182)

Возрастная группа	Кол-во детей		Модальности технологий		Кол-во технологий (всего)	
	абс.	%	IUF	SCUF	абс.	%
до 1 мес.	5	2,6	0	0	0	0
1 мес. - 1 год	56	30,8	5	3	8	12,50
1-3 года	56	30,8	4	19	23	35,94
4-7 лет	33	17,9	2	21	23	35,94
8-10 лет	5	2,6	0	8	8	12,50
11-14 лет	14	7,7	0	2	2	3,13
>14 лет	14	7,7	0	0	0	0,00
ВСЕГО:	182	100,0	11	53	64	100,00

Установлено, что для коррекции гидратационных нарушений, кроме базисных методов ЗПТ, пациентам с ОПП, ОПН были дополнительно проведены 64 ВЭТ. При этом, наибольшее количество ВЭТ было востребовано в возрастной группе детей 1 - 3 года (35,94%) и 4-7 лет (35,94%).

Полученные результаты указывают на то, что выбор и сочетанное использование ВЭТ и их модальности обусловлен наличием и степенью

выраженности гидратационных нарушений. При этом, в условиях гипергидратации не превышающей 5% сухой массы тела преимущество в выборе ВЭТ отдавали методу IUF; от 5 до 10% - методу IUF (при E/I: 0,65-0,85 и >0.85) и SCUF (при E/I <0.65); более 10% - SCUF.

3. Показания к ВЭТ, которые были использованы в лечении детей с ОПП, ОПН различных возрастных групп для коррекции нутритивного статуса (табл. 5, 6).

Таблиця 5

Нутритивные нарушения у детей с ОПП, ОПН (n=182)

Степень нарушения нутритивного статуса	Количество детей		Модальность технологий
	абс.	%	
Норма	82	45,1	-
Легкая	50	27,5	IUF
Средняя	25	13,7	SCUF
Тяжелая	25	13,7	

Установлено, що в 45,1% випадків у пацієнтів не спостерігалися відхилення в нутритивному статусі (НС); в 27,5% - легка ступінь дефіци-

та НС; в 13,7% - середня ступінь дефіцита НС; в 13,7% - тяжка ступінь дефіцита НС.

Таблиця 6

Возрастные группы детей с ОПП, ОПН и экстракорпоральные технологии, использованные для коррекции нутритивного статуса (n=182)

Возрастная группа	Кол-во детей		Модальности технологий		Кол-во технологий (всего)	
	абс.	%	IUF	SCUF	абс.	%
до 1 мес.	5	2,6	0	0	0	0
1 мес. - 1 год	56	30,8	0	91	91	41,18
1-3 года	56	30,8	4	64	68	30,77
4-7 лет	33	17,9	2	19	21	9,50
8-10 лет	5	2,6	26	0	26	11,76
11-14 лет	14	7,7	8	2	10	4,52
>14 лет	14	7,7	5	0	5	2,26
ВСЕГО:	182	100,0	11	176	221	100,00

Установлено, что для коррекции нутритивных нарушений, кроме базисных методов ЗПТ, пациентам с ОПП, ОПН были дополнительно проведены 221 ВЭТ. При этом, наибольшее количество ВЭТ было востребовано в возрастной группе детей 1 мес. 1 год (41,18%) и 1-3 года (30,77%).

Полученные результаты указывают на то, что выбор и сочетанное использование ВЭТ и их модальности обусловлен наличием и степенью

выраженности нутритивных нарушений. При этом, в условиях легкой степени нарушения нутритивного статуса проводится парентеральное питание во время сеанса IUF; в условиях средней и тяжелой степени - SCUF.

4. Показания к ВЭТ, которые были использованы в лечении детей с ОПП, ОПН различных возрастных групп для коррекции иммунного статуса (табл. 7).

Таблиця 7

Возрастные группы детей с ОПП, ОПН и экстракорпоральные технологии, использованные для коррекции иммунного статуса

Возрастная группа	Кол-во детей		Модальности технологий	Кол-во технологий (всего)	
	абс.	%	TRF	абс.	%
до 1 мес.	5	2,6	0	0	0
1 мес. - 1 год	56	30,8	1	1	3,13
1-3 года	56	30,8	14	14	43,75
4-7 лет	33	17,9	7	7	21,88
8-10 лет	5	2,6	3	3	9,38
11-14 лет	14	7,7	3	3	9,38
>14 лет	14	7,7	4	4	12,50
ВСЕГО (абс.):	182	100,0	32	32	100,00

Установлено, что для коррекции иммунных нарушений, кроме базисных методов ЗПТ, пациентам с ОПП, ОПН были дополнительно проведены 32 ВЭТ. При этом, наибольшее количество ВЭТ было востребовано в возраст-

ной группе детей 1 - 3 года (43,75%) и 4 - 7 лет (21,88%).

5. Сводная таблица использования ВЭТ в лечении детей с ОПП, ОПН различных возрастных по различным показаниям (табл. 8).

Таблиця 8

ВЭТ в лечении детей с ОПП, ОПН различных возрастных групп

Технология	до 1 мес.	1 мес. - 1 год	1-3 года	4-7 лет	8-10 лет	11-14 лет	>14 лет	Всего (абс.)	Всего (%)
IHD/ IHF	0	0	5	5	22	16	41	89	16,0
CVVHDF/ CVVHF	0	1	74	32	13	15	1	136	24,4
FPSA	0	0	0	0	5	6	4	15	2,7
IUF	0	5	8	4	26	8	5	56	10,1
SCUF	0	94	83	40	8	4	0	229	41,1
TPF	0	1	14	7	3	3	4	32	5,7
ВСЕГО (абс.):	0	101	184	88	77	52	55	557	
ВСЕГО (%):	0	18,1	33,0	15,8	13,8	9,3	9,9		

Установлено, что в комплексном лечении для коррекции гомеостатических нарушений, кроме базисных методов ЗПТ, пациентам с ОПП, ОПН были дополнительно проведены 557 ВЭТ. При этом, наибольшее количество было востребованы SCUF (41,1%) и CVVHDF/ CVVHF (24,4%) преимущественно в возрастных группах детей от 1 мес. до 7 лет.

ВЫВОДЫ:

1. На сегодняшний день, с высокой степенью доказательности определены параметры выбора вида, модальности и режимов проведения РТ-технологий у детей.
2. Соблюдение всех положений клинических протоколов использования экстракорпоральных технологий в роли базисной заместительной почечной терапии и дополнительной терапии для коррекции токсикокинетического, гидратационного, нутритивного и иммунологического статуса является залогом эффективного лечения детей с ОПП, ОПН.
3. При этом, многогранность этиопатогенеза ОПП, сопровождение СПОН и другие особенности обуславливают показания к индивидуализированному и сочетанному использованию методов не только замещения, но и поддержания функций других органов, что требует разнопрофильных знаний у врача.

4. Наличие полного арсенала экстракорпоральных технологий лечения позволило снизить показатель летальности у детей с ОПП, ОПН с 48,6% (2012 г.) до 15,7% (2013 г.).

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Bagshaw S. M.* Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation / Bagshaw S. M., George C., Bellomo R. // *Crit Care.* – 2008. – V. 12 : R 47.
2. *Hoste E. A.* RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis / Hoste E. A., Clermont G., Kersten A., [et al.] // *Crit Care.* – 2006. – V. 10: R 73.
3. *Uchino S.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study / Uchino S., Kellum J. A., Bellomo R., Doig G. S., [et al.] // *JAMA.* – 2005. – V. 294. – P. 813-818.
4. *Uchino S.* The epidemiology of acute renal failure in the world / Uchino S. // *Curr. Opin. Crit. Care* – V. 6. – P. 538-543.
5. *Uchino S.* An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients / Uchino S., Bellomo R., Goldsmith D., Bates S., Ronco C. // *Crit Care Med.* – 2006. – V. 34. – P.1913-1917.

Надійшла до редакції 02.08.2013

Прийнята до друку 16.08.2013

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЇ KDIGO З ДИСЛІПІДЕМІЙ

[Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. // Kidney inter. – 2013. - Suppl. 3. – P. 259–305.]

ГЛАВА 1. ОЦІНКА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ З ХХН.

- 1.1. У дорослих пацієнтів з вперше діагностованою ХХН (враховуючи хворих на діалізі та з трансплантованою ниркою) ми рекомендуємо дослідження ліпідного профілю (загальний холестерин, холестерин ЛПНЩ, холестерин ЛПВЩ, тригліцериди). (1С)
- 1.2. У дорослих пацієнтів із ХХН (враховуючи хворих на діалізі з трансплантованою ниркою) повторні дослідження ліпідного профілю не потрібні у більшості хворих. (Без ступеня)

ГЛАВА 2. ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ У ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ З ХХН.

- 2.1.1. У дорослих пацієнтів старше 50 років і рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², які не знаходяться на програмному діалізі і не мають функціонуючого ниркового трансплантата (категорії ШКФ G3A - G5), ми рекомендуємо лікування статинами або комбінацією статин/ezetімб. (1А)
- 2.1.2. У дорослих пацієнтів з ХХН старше 50 років і рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² (категорії ШКФ G1 - G2) ми рекомендуємо лікування статинами. (1В)
- 2.2. У дорослих пацієнтів з ХХН у віці 18–49 років, які не перебувають на програмному діалізі і не мають функціонуючого ниркового трансплантата, ми пропонуємо призначення статинів при наявності одного або більше наступних станів (2А):
 - доведена ішемічна хвороба серця (інфаркт міокарда або коронарна реваскуляризація в анамнезі);
 - цукровий діабет;
 - ішемічний інсульт в анамнезі;
 - розрахований 10-річний ризик розвитку коронарної смерті або нефатального інфаркту міокарда >10 %.
- 2.3.1. У пацієнтів, що знаходяться на програмному діалізі, ми пропонуємо не починати прийом статинів або комбінацію статин/ezetімб. (2А)
- 2.3.2. У пацієнтів, які вже отримують статин або комбінацію статин/ezetімб на момент початку програмного діалізу, ми пропонуємо продовжувати їх прийом на діалізі. (2С)

- 2.4. У дорослих реципієнтів донорської нирки ми пропонуємо проводити лікування статинами. (2В)

ГЛАВА 3. ОЦІНКА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ З ХХН.

- 3.1. У дітей з вперше діагностованою ХХН (враховуючи хворих на діалізі та з трансплантованою ниркою) ми рекомендуємо дослідження ліпідного профілю (загальний холестерин, холестерин ЛПНЩ, холестерин ЛПВЩ, тригліцериди). (1С)
- 3.2. У дітей з ХХН (враховуючи хворих на діалізі та з трансплантованою ниркою) ми пропонуємо проводити щорічні повторні дослідження ліпідного профілю натще. (Без ступеня)

ГЛАВА 4. ЗАСТОСУВАННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ У ДІТЕЙ З ХХН.

- 4.1. У дітей молодше 18 років з ХХН (враховуючи хворих на діалізі та з трансплантованою ниркою) ми пропонуємо не починати лікування статинами або комбінацією статин/ezetімб. (2С)

ГЛАВА 5. ТЕРАПІЯ, СПРЯМОВАНА НА ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ТРИГЛІЦЕРИДІВ У ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ НА ХХН.

- 5.1. У дорослих пацієнтів з ХХН (враховуючи хворих на діалізі та з трансплантованою ниркою) і гіпертригліцеридемією ми пропонуємо дати рекомендації щодо зміни способу життя. (2Д)

ГЛАВА 6. ТЕРАПІЯ, СПРЯМОВАНА НА ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ТРИГЛІЦЕРИДІВ У ДІТЕЙ З ХХН.

- 6.1. У дітей з ХХН (враховуючи хворих на діалізі та з трансплантованою ниркою) і гіпертригліцеридемією ми пропонуємо дати рекомендації щодо зміни способу життя. (2Д)

Більш докладні роз'яснення кожного з положень можна знайти в англійських рекомендаціях на офіційному сайті KDIGO: <http://kdigo.org>

Переклад О.М. Лобода

© Дорецький В. В., Дорецький Ю. В., 2014

УДК: 616.61-003.4

В.В. ДОРЕЦЬКИЙ, Ю.В. ДОРЕЦЬКИЙ

АУТОСОМНО - ДОМІНАНТНИЙ ПОЛІКІСТОЗ НИРОК – СВІТЛО В КІНЦІ ТУНЕЛЮ?

V.V. DORETSKYI, Y.V. DORETSKYI

AUTOSOMAL - DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE – A GLEAM OF HOPE?

Львівський Національний медичний університет ім. Д. Галицького
Волинська філія кафедри сімейної медицини ФПДО
Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky
Volyn Department of Family Medicine**Ключові слова:** аутосомно-домінантний полікістоз нирок, лікування**Keywords:** autosomal-dominant polycystic kidney disease, treatment**Резюме:** в даному огляді наведено сучасні дані про аутосомно-домінантний полікістоз нирок, його генетику, епідеміологію, патогенез, перебіг, клініку та результати останніх клінічних досліджень.**Summary:** The review contains information about modern conception of autosomal-dominant polycystic kidney disease, its genetics, epidemiology, pathogenesis, course, clinical presentation and the results of recent clinical studies.

Полікістоз нирок – генетичне захворювання, що проявляється кістозним переродженням паренхіми органу.

Для полікістозу характерна наявність множинних кіст в обох нирках. Кісти утворюються за рахунок підвищеної проліферації та диференціації фільтруючого епітелію нефрону. В результаті замість нормальних ниркових каналців утворюються наповнені рідиною пухирі-кісти, що призводить до значного збільшення об'єму нирок (маса нирки хворого може досягати 1-2 кг). За рахунок неповного та неправильного злиття прямих та звивистих каналців нефрону, відбувається утруднення відтоку сечі та утворення в кіст. Кісти в нирках виникають фокально, не більше ніж у 2-5% нефронів, та через збільшення об'єму кіст відбувається здавлення сусідніх здорових нефронів і поступово нирка втрачає здатність фільтрувати.

Вперше термін «полікістоз нирок» запропонував в 1888 р. Felix Lejars (1863–1932). Він встановив двосторонній характер ураження нирок та описав клінічну симптоматику, що дало змогу діагностувати хворобу прижиттєво. Майже до кінця ХІХ ст. діагноз кістозних нирок був виключно анатомічним.

Розрізняють 2 форми захворювання:

- I. Аутосомно-рецесивну полікістозну хворобу нирок (характерна для дитячого віку);
- II. Аутосомно-домінантну полікістозну хворобу нирок (АДПН) (найчастіше починає проявлятися у віці 30-40 років).

Обидві патології відносяться до циліопатій – групи захворювань, для яких характерне порушення нормальної роботи війок на поверхні ряду клітин, за рахунок яких забезпечується «прийм» сигналів із позаклітинного середовища.

Встановлено, що гени, відповідальні за розвиток АДПН, можуть локалізуватись на короткому плечі 16-ї хромосоми (тип 1, зустрічається у 90% випадків) та на довгому плечі 4-ї хромосоми (тип 2, при цьому варіанті термінальна ниркова недостатність (ТНН) може розвинути після 70 років).

АДПН зустрічається в людській популяції з частотою 1/400 - 1/1000. Чоловіки та жінки хворіють однаково часто (ЧІ:ЖІ). Загальна кількість хворих на АДПН у світі нараховує до 10-12 млн. осіб.

АДПН у 90% випадків передається генетично від батьків.

АДПН у 10% випадків – результат спонтанних мутацій гену.

У світі серед ниркових захворювань АДПН займає від 0,17% до 16,5%. Середня тривалість життя хворих становить 50 років.

При полікістозі нирок часто розвиваються кісти у: печінці (38%-65%), підшлунковій залозі, яйниках, щитоподібній залозі, сім'яних міхурцях. Паралельно можуть розвинути пролапс мітрального клапану (25%), дивертикульоз товстого кишківника, аневризми судин головного мозку та аорти (8% -10%).

В стадії компенсації (як правило у віці старшому 10-15 років) може відмічатись загальна слабкість, головний біль, біль у попереку та животі, підвищення АТ (60%). Можлива гематурія. Нирки збільшені в об'ємі, не болючі.

В стадії субкомпенсації з'являються ознаки хронічної ниркової недостатності (ХНН): спра-

Дорецький Віктор Васильович
doreckiy@mail.ru

га, сухість в роті, посилення головного болю, підвищення та стійкість АТ, гіпо- та ізостенурія, гематурія, лейкоцитурія (піелонефрит), протеїнурія (до 1г/л). Можлива ниркова колька, якщо розвивається нефролітіаз.

Стадія декомпенсації проявляється клінічною термінальною уремією.

У 20% довгий час захворювання ніяк не проявляється і кісти можуть бути виявлені випадково при ультразвуковому дослідженні (УЗД), комп'ютерній томографії (КТ), магнітно-резонансній томографії (МРТ), при оперативному втручанні.

Допомагають у встановленні діагнозу також екскреторна урографія та ретроградна пієлографія.

Під час УЗД в нирці візуалізуються множинні анехогенні структури, що відповідають кістам.

Захворювання протікає повільно, роками, з поступовим формуванням ХНН. Різке погіршення стану відбувається при приєднанні вторинної інфекції. Діагноз, як правило, встановлюється у віці 30-40 років. Тривалість життя хворого після встановлення діагнозу зазвичай становить 10 – 15 років.

Полікістоз може призводити до таких ускладнень: хронічний піелонефрит, нагноєння кіст, нефрогенна гіпертонія, уролітіаз, ХНН, онкопатологія, туберкульоз.

Прогноз захворювання несприятливий у молодому віці (у зв'язку з раннім розвитком ускладнень) та відносно сприятливий після 40 років.

Специфічного лікування на даний час не розроблено.

Використовуються:

- ренопротекція;
- гіпотензивна терапія;
- лікування інфекційних ускладнень;
- замісна ниркова терапія;
- ігніпунктура (декомпресія ПН), якщо кіста більша 6-8 см.

Проф. Olivier Devuyst з Інституту фізіології у м. Цюріху очолював клінічне дослідження, результати якого були опубліковані недавно у журналі «New England Journal of Medicine» [9]. В центрі дослідження стояло питання чи зможе Толваптан призупинити розвиток полікістозу нирок шляхом зменшення розміру кіст та їх росту. Толваптан (Samsca) – селективний блокатор рецепторів V2-вазопресину, що знижує дію антидіуритичного гормону вазопресину та сприяє посиленому сечовиділенню. Як тільки виникає кіста, відбувається секреція рідини, розширення кісти і фіброз, які проходять паралельно. Ця рідина містить кілька різних факторів росту і один із них-вазопресин.

Протягом 3 років 1400 пацієнтів у 129 медичних центрах в різних точках планети приймали препарат Толваптан.

В цій групі, порівняно з групою плацебо:

- зменшився загальний об'єм нирок;
- зменшилась частота ускладнень;
- зменшився больовий синдром;
- сповільнився розвиток ниркової недостатності.

Разом з тим встановлено, що Samsca (Толваптан) має побічну дію: посилення сечовиділення, спраги, збільшення рівня ферментів печінки та натрію в крові. У 22 хворих з 1400 було відмічено підвищення трансаміназ та білірубину майже у три рази. Відмічались також наступні симптоми: слабкість, анорексія, дискомфорт у верхній, правій частині живота, темна сеча, жовтяниці. Після відміни препарату Толваптан загальний стан хворих покращувався.

За словами дослідників, побічна дія препарату проявляється уже в перші 18 міс. терапії. В такому разі слід припинити вживати Толваптан (Samsca) і ніколи не повертатися до повторного прийому.

12 квітня 2013 р. японська фармацевтична компанія Оцука Фармасьютікал (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) заявила, що Управління контролю якості продуктів та лікарських препаратів США (Food and Drug Administration, FDA) прийняло для розгляду її заявку на реєстрацію нового препарату Толваптан (tolvaptan) в якості потенціального препарату для лікування аутосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок (ПХН).

Керівник нового дослідження Томас Веймбс (Thomas Weimbs), професор кафедри молекулярної та клітинної біології і біології розвитку із Каліфорнійського Університету в Санта-Барбарі, більше 10 р займався вивченням полікістозної хвороби нирок.

В 2006 р. співробітники лабораторії Веймбса встановили, що лікарський препарат рапаміцин, що протягом багатьох років застосовується в якості імуносупресивного препарату, ефективно запобігає прогресуванню полікістозної хвороби нирок на моделі захворювання у мишей [7].

Рапаміцин (Сіролімус) – антибіотик, імунодепресант, що застосовується для боротьби з відторгненням трансплантованих органів та тканин, особливо нирок.

Механізм дії рапаміцину полягає в інгібуванні клітинної відповіді на інтерлейкін-2 і блокуванні таким чином активації Т- і В-клітин. В клітині Сіролімус зв'язується з цитозольним білком FKBP12, після чого комплекс сіролімус- FKBP12 зв'язується з серин-треоніновою кіназою mTOR та блокує її сигнальний шлях, що регулює ріст, проліферацію та діяльність клітини.

mTOR- серин-треонінова протеїнкіназа, білок який регулює ріст, проліферацію, виживання клітин, синтез білка, транскрипцію.

Присутність поліцистину контролює дію mTOR.

При АДПН поліцистин не може блокувати діяльність mTOR. Це призводить до проліферації клітин - утворення кісти і її збільшення. Рапаміцин - один з найспецифічніших лікарських препаратів, що діє на молекулярному рівні, оскільки він впливає лише на білок mTOR. Проблема полягає в тому, що білок mTOR функціонує у багатьох тканинах і органах, і застосування рапаміцину, таким чином, викликає побічну дію з боку цих структур. При проведенні великого клінічного дослідження у країнах Європи, виявилось, що безпечна доза Рапаміцину, що не викликає побічних дій у хворого ПХН, надто мала для того, щоб знищити кісти в нирках.

Вчені із Каліфорнійського Університету в Санта-Барбарі (UC Santa Barbara, UCSB, США) та біотехнологічної компанії Endocyte Inc. в лабораторних умовах продемонстрували ефективність застосування нового лікарського препарату для лікування хворих на АДПН.

Крістофер П. Лимон (Christopher P. Leamon), віце-президент по питанням досліджень біотехнологічної компанії Endocyte Inc., яка займається розробкою протипухлинних лікарських препаратів, пояснив, що багато злоякісних пухлин мають високу афінність до солей фолієвої кислоти. Його компанія успішно втілює направлену дію на ракові клітини шляхом зв'язування фолатів з відповідними протипухлинними лікарськими препаратами.

Лимон та Веймбс встановили, що у тканинах кіст мишей та людей з полікістозною хворобою нирок дійсно експресуються рецептори до фолатів. Спеціалісти компанії Endocyte Inc. синтезували новий варіант рапаміцину, який називається фолат-кон'югований рапаміцин (folate-conjugated rapamycin, FC-para). Новий лікарський препарат був протестований в лабораторії Веймбса, і виявилось, що він з високою ефективністю запобігає росту ниркових кіст на моделі ПХН у мишей. Препарат FC-para доставляє рапаміцин переважно в нирки, що дозволяє побороти проблему з виникненням побічних дій [6].

Проте клінічне випробовування препарату буде можливим через кілька років.

Дослідження HALT Progression of Polycystic Kidney Diseases (рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване), що здійснювалось впродовж 2006-2011 рр. показало, що інгібітори АПФ при АДПН знижують АТ, зменшують протеїнурію, але не впливають на результати даного захворювання [2].

Дослідження Effect of Statin Therapy on Disease Progression in ADPKD (рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо контрольоване), що здійснювалось в ті ж терміни, засвідчило, що призначення статинів виправдане, оскільки вони корегують гіперліпідемію, яка прискорює прогресування ХНН, та мають, таким чином,

гальмуючий вплив на проліферацію [5].

Дослідження Somatostatin in ADPKD (одноцентрове, подвійне сліпе, плацебо контрольоване), що проводилось протягом 2006-2009 рр. показало: загальний об'єм нирок залишився практично незмінним у хворих, що отримували Октреотид ЛАР (соматостатин) ($+0,25 \pm 7,53 \%$) і значно збільшився у тих, що отримували плацебо ($+8,61 \pm 10,07 \%$). Октреотид ЛАР добре переносився і приводив до зменшення больового синдрому та збільшенні фізичної активності хворих [1,3].

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Caroli A.* Effect of longacting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentre trial / *Caroli A., Perico N., Perna A., Antiga L., Brambilla P., Pisani A., Visciano B., [et al.] // The Lancet.* – 2013. – V. 382. – Issue 9903. – P. 1485 -1495.
2. *Chapman A.B.* The HALT Polycystic Kidney Disease Trials: Design and Implementation / *Chapman A. B., Torres V. E., Perrone R. et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology* – 2010. – Vol.5. – P.102-109.
3. *Hogan M.C.* Randomized Clinical Trial of Long-Acting Somatostatin for Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver / *Hogan M. C., Masyuk T. V., Page L. J., [et al.] // Disease J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 1052-1061.
4. *Schrier R.W.* Optimal care of autosomal dominant polycystic kidney disease patients/ *Schrier R.W. // Nephrology (Carlton).* – 2006. - V. 1(2). – P.124-130.
5. *Schrier R. W.* Lipids and renal cystic disease / *Schrier R. W., Levi M. // Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – V. 25(11). – P. 3490-3492.
6. *Shillingford J. M.* Folate-Conjugated Rapamycin Slows Progression of Polycystic Kidney Disease / *Shillingford J. M., Leamon C. P., Vlahov I. R., Weimbs T. // J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – V. 23(10). – P.1674-1681.
7. *Shillingford J. M.* Rapamycin Ameliorates PKD Resulting from Conditional Inactivation of Pkd1 / *Shillingford J. M., Piontek K. B., Germino G.G., Weimbs T. // J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – V. 21(3). - P. 489-497.
8. *Torres V.E.* Analysis of baseline parameters in the HALT polycystic kidney disease trials / *Torres V. E., Chapman A. B., Perrone R. D., [et al.] // Kidney Int.* – 2012. – V. – 81(6). – P. 577-585.
9. *Torres V. E.* Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease / *Torres V. E., Chapman A. B., Devuyst O., [et al.] // N. Engl. J. of Med.* – 2012. – V. – 367. – P. 2407-2418.

Надійшла до редакції 20.01.2014

Прийнята до друку 27.01.2014

© Могильник А. І., 2014

УДК: 616.61–78

А. І. МОГИЛЬНИК

ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ДІАЛІЗ: ПРИЧИНИ НЕАДЕКВАТНОСТІ МЕТОДИКИ

A. I. MOGYLNYK

PERITONEAL DIALYSIS: CAUSES OF INADEQUACY OF THE TECHNIQUE

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

Higher Medical Educational Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy"

Ключевые слова: перитонеальный диализ, физиология, перитонеальный транспорт, проницаемость мембраны, ультрафильтрация, несостоятельность методики.

Keywords: peritoneal dialysis, physiology, peritoneal transport, membrane permeability, ultrafiltration, technique failure.

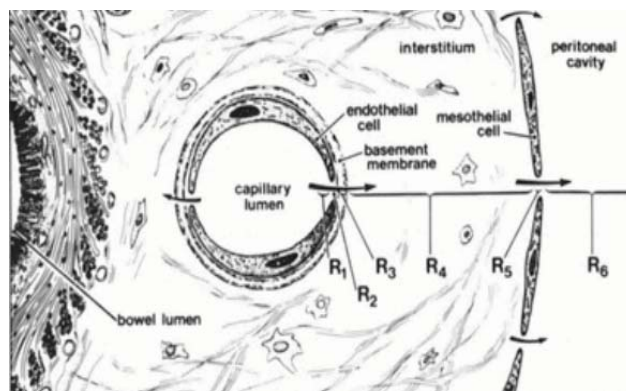
Резюме. В последние годы всё большую распространенность в лечении больных хронической болезнью почек V стадии получает перитонеальный диализ. Возможность многолетнего использования этой методики почечной заместительной терапии остается ограниченной. В статье рассматриваются возможные причины несостоятельности методики перитонеального диализа в лечении пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

Summary. In recent years peritoneal dialysis is gaining an increasing prevalence in the treatment of patients with chronic stage V kidney disease. The possibility of long-term use of this technique of renal replacement therapy remains limited. This article provides insight onto possible causes of peritoneal dialysis failure in patients with terminal renal insufficiency.

Замісна діалізна терапія залишається основним методом лікування хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V стадії. Останніми роками все більшу розповсюдженість отримує перитонеальний діаліз (ПД). Питання про причини обмеженої можливості багаторічного використання цієї методики ниркової замісної терапії (НЗТ) широко обговорюється в сучасній літературі [9, 32].

Аналізуючи причини припинення ПД, більшість дослідників виділяють три основних – психологічне неприйняття лікування, інфекційні ускладнення [10, 60] і втрату здатності очеревини забезпечувати ультрафільтрацію або адекватний діаліз [28, 29]. Саме ця, третя причина привертає основну увагу дослідників [23, 58]. На думку більшості з них, ключову роль у відносній недовговічності ПД грають зміни морфофункціональних властивостей очеревини, як діалізної мембрани й пов'язані із ними зміни перитонеального транспорту [25, 45].

Бар'єр для перитонеального транспорту являє собою комплексну систему, утворену ендотелієм, мезотелієм і сполучною тканиною, їх розділяючою (рис. 1) [40].



- R₁ – шар рідини у перитонеальному капілярі,
R₂ – ендотелій перитонеального капіляра,
R₃ – базальна мембрана перитонеального капіляра,
R₄ – інтерстицій очеревини,
R₅ – мезотелій очеревини,
R₆ – шар рідини в черевній порожнині.

Рис. 1. Бар'єр перитонеального транспорту

(From Karl D. Nolph, *Peritoneal Anatomy and Transport Physiology in Replacement of Renal Function by Dialysis* Editor-in-chief: Winchester, J.F. Jacobs, C.; Kjellstrand, Carl; Koch, Karl-Martin (Eds.) 4th ed. 1996, - P. 441.)

При цьому основною перешкодою на шляху трансперитонеального транспорту рідини й розчинених у ній речовин є ендотелій мезентеріальних і перитонеальних капілярів [49, 55]. Як уважають на даний час, він містить 3 типи пор (рис. 2). Малі пори (радіусом 40 - 50 Å) локалізуються між ендотеліальними клітинами й утво-

Могильник Антон Ігорович
тел. 066-146-0-186

рюють основний шлях, через який здійснюється транскапілярний обмін рідини з розчиненими в ній низькомолекулярними речовинами. Ці пори непроникні для великих молекул, але деяка дифузія через них альбуміну все ж можлива. Більш великі білки проникають у черевну порожнину через великі пори (радіусом 200 - 300 Å), на долю яких припадає лише 0,01% від загальної кількості пор. Як і малі пори, вони локалізуються й відрізняються від останніх лише розміром, що дозволяє характеризувати їх як модифіковані й розширені міжендотеліальні проміжки [48].

Третій тип представлений надмалими порами, що були предметом інтенсивного вивчення протягом останнього десятиріччя [12]. На даний час встановлено, що вони складають лише 2% від загальної кількості пор перитонеальної ендотелію і являють собою трансмембранні трансцелюлярні водні канали, утворені вбудованим у мембрану ендотелію білком, що відноситься до сімейства аквапоринів і називається аквапорином-I, [15]. Останній широко представлений в ендотелії безперервного типу й, на відміну від аквапорину-II, не регулюється вазопресинном. Через трансцелюлярні водні пори здійснюється трансендотеліальний транспорт води без супутнього транспорту електролітів [59].

Участь кожного із цих типів пор у трансперитонеальній ультрафільтрації різна (рис. 3).

Не зважаючи на те, що малі пори кількісно різко переважають, у нормальних умовах вони не грають істотної ролі в цьому процесі. Останнє пояснюється тим, що обабіч малих пор гідравлічний і колоїдно-осмотичний тиск урівноважуються відповідно до балансу так званих сил Старлінга. Транспорт через великі пори, на думку більшості дослідників, визначається, головним чином, фільтрацією, у той час як дія на нього колоїдно-осмотичних сил мізерно. Проходження через великі пори рідини й макромолекул спрямоване переважно в один бік – із крові в черевну порожнину, тому хоча кількість цих пор і складає лише малу частину від загальної їх кількості, фільтрація через них плазми робить великий внесок у транскапілярну ультрафільтрацію [49].

Аквапорини, через які здійснюється лише трансендотеліальний транспорт води, відіграють важливу роль в умовах кристалоїдного осмосу [22], зокрема, створюваного глюкозою [15, 17]. Складаючи лише 2% від загальної кількості пор перитонеальної ендотелію, вони забезпечують майже половину кристалоїдіндукованого транспорту води, тобто ультрафільтрації, що створюється гіперосмолярними розчинами глюкози [21].

На теперішній час стало очевидним, що ПД неминуче пов'язаний із хронічним пошкодженням очеревини. Загальноновизнаним є те, що це

обумовлено насамперед постійним впливом на перитонеальну мембрану сучасних, усе ще недостатньо фізіологічних діалізуючих розчинів [8, 34, 54]. Зокрема, патогенний ефект спричиняють низький рН [19, 20] і гіперосмолярність діалізуючого розчину [19, 20, 41], високий уміст у ньому глюкози, продукти деградації глюкози, присутність лактату в якості буферу [3, 5, 7, 45].

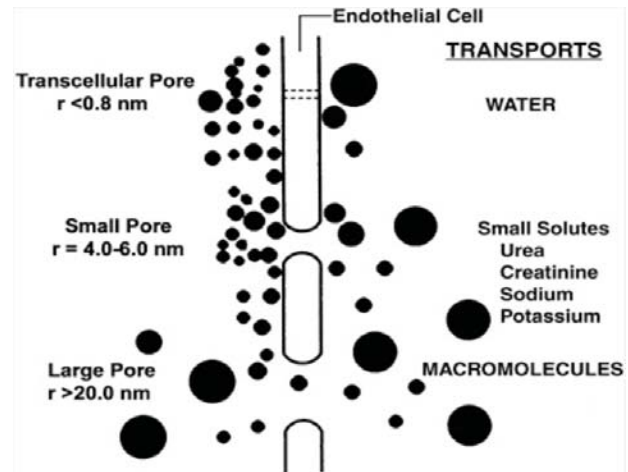


Рис. 2 . Схема трьохпорової моделі перитонеального транспорту.

(From M. F. Flessner, J. Am. Soc. Nephrol, 1991, Vol. 2, P. 125.)

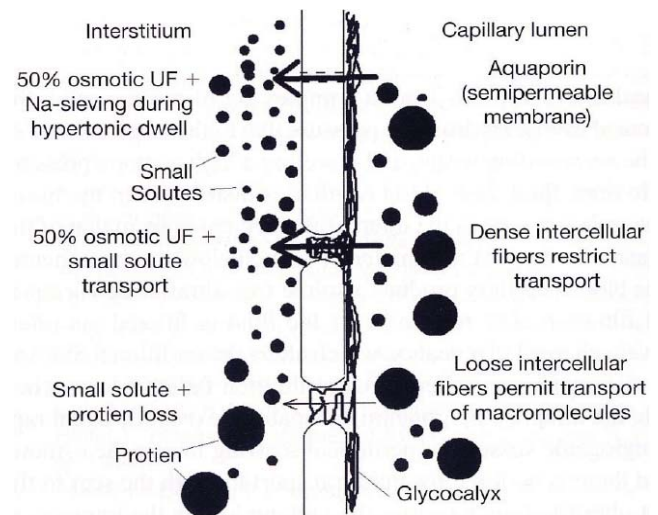


Рис. 3. Фізіологія та порушення перитонеальної ультрафільтрації.

(From Flessner M. F., Ronco C., Crepaldi C., Cruz D.N. (eds): Peritoneal Dialysis – From Basic Concepts to Clinical Excellence. Contrib. Nephrol., 2009, Vol. 163, P. 7-14.)

Спеціальні експериментальні дослідження показали, що вплив глюкози, низького рН і лактату, а ще в більшій мірі ацетату, не тільки пригнічує функцію мезотеліальних клітин, але й може викликати їх зморщування, пікноз ядер і злущування [27, 33]. Крім того, висококонцентровані розчини глюкози володіють також ді-

бетогенною дією, що призводить до порушення структури й транспортних властивостей перитонеальної мембрани [3, 11, 36, 56].

Установлено, що постійний контакт очеревини з діалізуючими розчинами призводить до морфологічних змін усіх її структурних елементів. Мезотелій частково злущується. Він виглядає як реактивний, зі зменшеною кількістю мікрівійок, а також з ознаками дегенерації, посилення метаболічної активності й активації мембранних і цитоплазматичних ензимів [50, 52]. Розподіл колагенових пучків у інтерстиції стає нерівномірним. Виявляється дифузна або осередкова експресія основної речовини сполучної тканини [16]. Можливий фіброз інтерстицію. У капілярах виникають зміни, подібні до тих, що спостерігаються при цукровому діабеті [42]. У важких випадках можливий гіаліноз медії венул [26, 45].

На думку більшості дослідників, наслідком перерахованих хронічних ушкоджуючих впливів є функціональна недостатність очеревини, як діалізної мембрани (рис. 4). Суть цієї недостатності складається в порушенні транспортних властивостей очеревини та втраті її здатності до ультрафільтрації [2, 4].

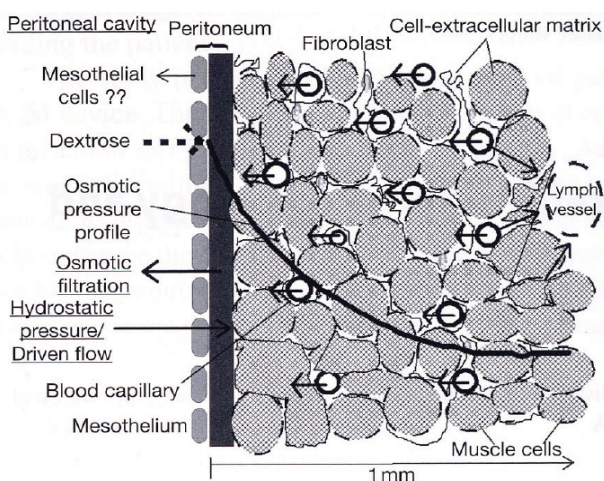


Рис. 4. Схема залежності величини ультрафільтрації від розташування перитонеальних капілярів в глибині екстрацелюлярного матрикса (концепція розподільчої моделі).

(From Flessner M. F., Ronco C., Crepaldi C., Cruz D.N. (eds): *Peritoneal Dialysis – From Basic Concepts to Clinical Excellence*. Contrib. Nephrol., 2009, Vol. 163, P. 7-14.)

У спеціальних дослідженнях був продемонстрований зв'язок між транспортними характеристиками очеревини, що визначаються в тесті перитонеальної рівноваги (ТПР) [4, 53], і результатами ПД [28, 29, 57]. Зокрема, було встановлено, що висока проникність очеревини для низькомолекулярних речовин сполучена з підвищеною ймовірністю негативних результатів лікування [57]. Результати багатоцентрових (об'єднаних канадсько-американських, CAN-

USA Churchill, 1998) та одноцентрових досліджень, що охоплюють значні матеріали клінічних спостережень (680, 210 і 303 хворих відповідно), привели до висновку про те, що висока проникність очеревини для низькомолекулярних речовин дозволяє прогнозувати підвищену ймовірність неспроможності методики ПД і летальності, причому негативне прогностичне значення цього фактора не залежить від кліренсу цих речовин, рівня альбуміну крові, віку пацієнта й супутніх захворювань [28, 57].

Вочевидь головним негативним наслідком такого посилення є висока швидкість абсорбції глюкози й пов'язане із цим швидке зникнення осмотичного градієнту, індукуючого ультрафільтрацію [13, 25, 49]. Втрата здатності до ультрафільтрації й виникаючі в зв'язку із цим проблеми контролю водного балансу й гіпергідратації і є, по загальному визнанню, головною причиною неспроможності ПД, як методу НЗТ [13, 25, 28, 31, 57].

Як інші причини втрати здатності до ультрафільтрації обговорюються також зниження ефективності колоїдно-осмотичного градієнта внаслідок порушення трансцелюлярного транспорту води [14, 17, 35, 49], зменшення ефективної перитонеальної поверхні в зв'язку з фіброзуючим процесом у черевній порожнині [46], а також підвищене всмоктування перитонеальної рідини обумовлене як посиленням лімфатичної абсорбції [47] (рис. 5), так і збільшенням проникності перитонеального інтерстицію [4, 44].

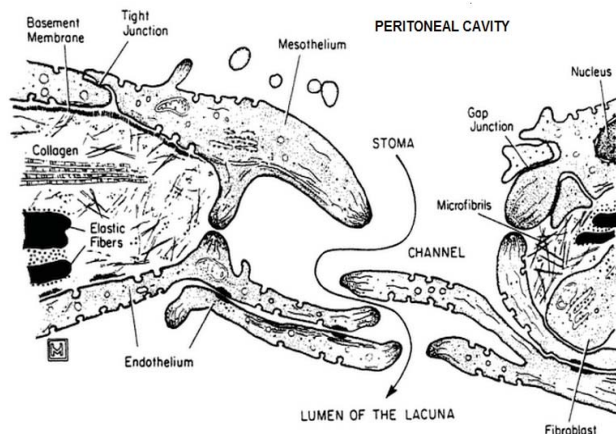


Рис. 5. Схема лімфатичної абсорбції діалізуючого розчину з черевної порожнини.

(From R. A. Matier and R. Khanna. *Peritoneal lymphatics in Gokal R., Khanna R., Krediet R.T., Nolph K.D. (eds). Textbook of Peritoneal Dialysis (ed. 2), 2000, Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers. P. 176.*)

Природа цього порушення і його зв'язок із тривалістю ПД є предметом заглибленого вивчення [18, 24, 38, 51]. Дослідження Krediet et al. показали, що тривалий постійний амбулаторний ПД може призводити до гіперваскуляризації пе-

ритонеальної мембрани, а отже, і до збільшення її ефективної поверхні. Вочевидь, наслідком такого збільшення, навіть при незмінному коефіцієнті дифузійного транспорту, є результуюче підвищення перитонеального транспорту через малі пори, що повинно призводити до прискореного вимивання осмотичного градієнту, індукованого глюкозою [26, 37, 39, 47, 53]. Уважають також, що додатковими, посилюючими факторами порушення здатності до ультрафільтрації можуть бути ушкодження трансцелюлярних водних пор [1, 14, 17, 35].

Як фактор, що підвищує проникність перитонеальної мембрани, обговорюються перитоніти [184]. Однак думки із цього приводу суперечливі. У той час, як одні автори констатують зв'язок між епізодами перитоніту й підвищенням показників транспортних характеристик очеревини із супутньою втратою здатності до ультрафільтрації [6, 30, 38, 43, 45], інші заперечують значення цього фактора [47]. Останніми роками важлива роль у механізмі посилення перитонеального транспорту низькомолекулярних речовин і втрати здатності очеревини до ультрафільтрації надається її діабетогенним змінам у зв'язку з високою концентрацією глюкози в діалізуючому розчині. До таких змін відносять гіперваскуляризацію очеревини, а також подвоєння базальної мембрани мезотелію й мікроциркуляторної мережі субмезотеліальної сполучної тканини. При цьому як у мезотелії, так і в субмезотеліальному просторі виявляються кінцеві продукти глікозилювання (КПГ), підвищене утворення яких властиве для цукрового діабету й розглядається як найважливіший фактор підвищення судинної проникності при цьому захворюванні [45].

На даний момент показано, що нагромадження цих продуктів навіть у більшій мірі, ніж при цукровому діабеті, властиво уремії, причому в цьому випадку воно не залежить ні від їх затримки в зв'язку з різким зниженням функції нирок, ані від порушень вуглеводного обміну, а обумовлене властивими уремії оксидативним і карбонільним стресами, що супроводжуються посиленням реакцій неферментативного глікозилювання та окислення, і підвищенням утворенням КПГ [11, 56]. Установлено також, що в умовах ПД нагромадження КПГ в очеревині збільшується високою концентрацією глюкози в діалізуючому розчині [45, 56].

Спеціальні морфологічні дослідження показали, що інтенсивність нагромадження КПГ в очеревині прямо залежить від тривалості ПД. Імуногістохімічно вони вперше виявлялися через 3 місяці після початку лікування, давали помірне фарбування через 3 роки та виражене – через 7 років лікування ПД [45].

Важливим аргументом на користь патологічного значення нагромадження КПГ

в очеревині є пряма кореляція між їх умістом і інтенсивністю транспорту низькомолекулярних речовин [45]. Уважають також, що в механізмі порушення ультрафільтрації при тривалому ПД може відігравати роль ушкодження трансцелюлярних водних пор у зв'язку глікозилюванням аквапорина-1 [17].

Одним словом, питання причин неспроможності методики перитонеального діалізу в лікування хворих з нирковою недостатністю, а відповідно і спроб їх корекції залишається відкритим, і потребує подальшого вивчення.

ЛІТЕРАТУРА:

1. 39-year-old man with loss of ultrafiltration / J. W. Dobbie, R. T. Krediet, Z. J. Twardowski, W. K. Nichols // *Perit. Dial. Int.* – 1994. – Vol.14. – P. 384 – 394.
2. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis: association with clinical outcomes / Canada - USA Peritoneal Dialysis Study Group // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 198 – 207.
3. Analysis of non enzymatic glycosylation in vivo: impact of different dialysis solutions / M. M. Ho-Dac-Pannekeet, M. F. Weiss, D. R. de Waart, P. Erhard [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, suppl. 2 – P. 68 – 74.
4. Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis / M. M. Ho-dac-Pannekeet, B. Atasever, D. G. Struijk [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 1997. – Vol. 17, Issue 2. – P. 144 – 150.
5. Animal models for peritoneal dialysis / K. Wieczorowska-Tobis, A. Breborowicz, K. Pawlaczyk, M. Kuzlan-Pawlaczyk [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, suppl. 2. – P. 189–192.
6. Are phospholipase A2 and nitric oxide involved in the alterations in peritoneal transport during CAPD peritonitis? / C. E. Douma, D. R. de Waart, D. G. Struijk, R. T. Krediet / *J. Lab. Clin. Med.* – 1998. – Vol. 132. – P. 329 – 340.
7. Biocompatibility of a glucose-free, acidic lactated solution for peritoneal dialysis evaluated by population analysis of mesothelium / V. Wajsbrot, A. Shostak, L. Gotloib [et al.] // *Nephron.* – 1998. – Vol. 79. – P. 322 – 332.
8. Biocompatibility of peritoneal dialysis treatment / N. Paolo, G. Garosi, G. Monaci [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – Vol. 12, Issue 1. – P. 78 – 83.
9. *Bistrup C.* Technique survival and complication rates in a newly started CAPD centre (five years of experience) / C. Bistrup, A. Holm-Nielsen, R. S. Pedersen // *Perit. Dial. Int.* – 1996. – Vol. 16, Issue 1. – P. 90 – 91.
10. *Burkart J.M.* Significance, epidemiology and prevention of peritoneal dialysis catheter infections / J.M. Burkart // *Perit. Dial. Int.* – 1996. – Vol. 16. – P. 340 – 346.
11. Carbonyl stress: increased carbonyl modification of tissue and cellular proteins in uremia / T. Miyata, Y. Izuohara, H. Sakai, K. Kurokawa // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, suppl. 2. – P. 58 – 61.

12. *Conolly D. L.* The aquaporins. A family of water channel proteins / D. L. Conolly, C. M. Shahan, P. L. Weissberg // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 30. – P. 169 – 172.
13. Daily exposure to dialysis fluid results in changes in peritoneal transport / T. Wang, A. R. Qureshi, O. Heimbürger, J. Waniewski [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 1997. – Vol. 17. – P. 379 – 386.
14. *Davies S. J.* Monitoring of long-term peritoneal membrane function / S. J. Davies // *Perit. Dial. Int.* – 2000. – Vol. 21. – P. 225 – 230.
15. Demonstration of aquaporin-CHIP in peritoneal tissue of uremic and CAPD patients / M. M. Pannekeet, J. B. Mulder, J. J. Weening, D. G. Struijk, M. M. Zweers, R. T. Krediet // *Perit. Dial. Int.* – 1996. – Vol. 16, suppl. 1. – P. 54 – 57.
16. *Dobbie J. W.* Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis / J. W. Dobbie // *Perit. Dial. Int.* – 1992. – Vol. 12. – P. 14 – 27.
17. Expression of aquaporin-1 (AQP1) in a long-term peritoneal dialysis patient with impaired transcellular water transport / E. Goffin, S. Combet, F. Jama, J. Cosyns, O. Devuyst // *Am. J. Kidney. Dis.* – 1999. – Vol. 33. – P. 383 – 388.
18. *Faller B.* Evolution of clinical parameters and peritoneal function in a cohort of CAPD patients followed over 7 years / B. Faller, N. Lameire // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1994. – Vol. 9. – P. 286 – 296.
19. *Gotloib L.* Population analysis of mesothelium in situ and in vivo exposed to bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluid / L. Gotloib, V. Wajsbrot, A. Shostak, // *Nephron.* – 1996. – V. 73. – P. 219 - 227.
20. *Gotloib L.* Acute and long-term changes observed in imprints of mouse mesothelium exposed to glucose-enriched, lactated, buffered dialysis solutions / L. Gotloib, V. Wajsbrot, A. Shostak // *Nephron.* – *Nephron* 1995. – V. 70. – P. 466 - 477.
21. *Ho-dac-Pannekeet M. M.* Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate / M. M. Ho-dac-Pannekeet, N. Schouten, M. J. Langendijk [et al.] // *Kidney. Int.* – 1996. – Vol. 50. – P. 979 – 986.
22. *Ho-dac-Pannekeet M. M.* Water channels in the peritoneum / M. M. Ho-dac-Pannekeet, R. T. Krediet // *Perit. Dial. Int.* – 1996. – Vol. 16. – P. 255 – 259.
23. Icodextrin instead of glucose during the daytime dwell in CCPD increases ultrafiltration and 24-h dialysate creatinine clearance / N. Posthuma, P. M. ter Wee, H. A. Verbrugh [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – Vol. 12, Issue 3. – P. 550 – 553.
24. Icodextrin use in CCPD patients during peritonitis: ultrafiltration and serum disaccharide concentrations / N. Posthuma, P. M. Weel, A. J. M. Donnker, E. M. Peers, P. L. Oe, H. A. Vergrugh // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13. – P. 2341 – 2344.
25. Impact of peritoneal membrane function on long-term clinical outcome in peritoneal dialysis patients / S. J. Davies, L. Phillips, A. M. Griffiths, L. H. Russel [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, Issue 2. – P. 91 – 94.
26. Impact of surface area and permeability on solute clearances / R. T. Krediet, D. Zemel, A. L. T. Imholz, D. G. Struijk // *Perit. Dial. Int.* – 1994. – Vol. 14, suppl. 3. – P. 70 – 77.
27. In vitro testing a potentially biocompatible continuous ambulatory peritoneal dialysis fluid / N. Topley, R. K. Mackenzie, M. M. Peterson [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 6. – P. 574 – 581.
28. Increased peritoneal membrane transport is associated with decreased patient and technique survival for continuous peritoneal dialysis patients / D. N. Churchill, K. E. Thorpe, K. D. Nolph [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 1285 – 1292.
29. Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small solute removal and higher mortality in CAPD patients / T. Wang, O. Heimbürger, J. Waniewski, G. Bergstrom [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13. – P. 1279 – 1289.
30. Inhibition of nitric oxide synthase reverses changes in peritoneal permeability in a rat model of acute peritonitis / M. L. Ferrier, S. Combet, M. M. van Landschoot, M. S. Stoenoiu [et al.] // *Kidney. Int.* – 2001 – Vol. 60. – P. 2343 – 2350.
31. Issues affecting the longevity of the continuous peritoneal dialysis therapy / Y. Kawaguchi, T. Hasegawa, M. Nakayama, H. Kubo [et al.] // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 62. – P. 105 – 107.
32. *Jindal K. K.* Excellent technique survival on home peritoneal dialysis: results of a regional program / K. K. Jindal, D. J. Hirsch // *Perit. Dial. Int.* – 1994. – Vol. 14. – P. 324 – 326.
33. *Jorres A.* Peritoneal dialysis: a biological membrane with a nonbiological fluid / A. Jorres, J. Witowski // *Contrib. Nephrol.* – 2009. – Vol. 163. – P. 27 – 34.
34. *Jorres A.* Peritoneal dialysis solution biocompatibility: inhibitory mechanisms and recent studies with bicarbonate-buffered solutions / A. Jorres, J. D. Williams, N. Topley // *Perit. Dial. Int.* – 1997. – Vol. 17, suppl. 2. – P. 42 – 46.
35. *Krediet R. T.* Pathophysiology of peritoneal membrane failure / R. T. Krediet, B. Lindholm, B. Rippe // *Perit. Dial. Int.* – 2000. – Vol. 20, Issue 4. – P. 2242.
36. *Krediet R. T.* Preservation of peritoneal membrane function / R. T. Krediet, M. M. Ho-Dac-Pannekeet, D. G. Struijk // *Kidney. Int.* – 1996. – Vol. 50, Issue 56. – P. 62 – 68.
37. *Krediet R. T.* Prevention and treatment of peritoneal dialysis membrane failure / Krediet R. T. // *Adv. Renal. Repl. Ther.* – 1998. – Vol. 5. – P. 211 – 213.
38. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effect of peritoneal dialysis and peritonitis / S. J. Davies, J. Bryan, L. Phillips [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1996. – Vol. 11. – P. 506 – 556.
39. Longitudinal follow-up of CA 125 in peritoneal effluent / M. M. Ho-dac-Pannekeet, J. K. Hiralall, D. G. Struijk, R. T. Krediet // *Kidney. Int.* – 1997. – Vol. 51. – P. 888 – 893.
40. *Mitic L. L.* Molecular architecture of tight junctions / L. L. Mitic, J. M. Anderson // *Annu. Rev. Physiol.* – 1998. – Vol. 60. – P. 121 – 142.
41. Morphological and morphometric changes in mesothelial cells during peritoneal dialysis in the rabbit

- / N. Di. Paolo, G. Garosi, G. Petrini, G. Monaci // *Nephron*. – 1996. – Vol. 74. – P. 594 – 599.
42. Morphological changes in the peritoneal vasculature of patients on CAPD with ultrafiltration failure / K. Honda, K. Nitta, S. Horita, W. Yumura, H. Nihei // *Nephron*. – 1996. – Vol. 72. – P. 171 – 176.
43. Nitrate in stable CAPD patients and during peritonitis / C. E. Douma, D. R. de Waart, D. Zemel, A. L. Imholz, G. C. Koomen, D. G. Struijk [et al.] // *Adv. Perit. Dial.* – 1995. – Vol. 1. – P. 36 – 40.
44. Osmotic conductance of the peritoneum in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity / J. Waniewski, O. Heimbürger, A. Werynski, B. Lindholm // *Perit. Dial. Int.* – 1996. – Vol.16. – P. 488 – 496.
45. *Park M. S.* AGE accumulation in peritoneal membrane and cavity during peritoneal dialysis and its effect on peritoneal structure and function / M. S. Park, H. B. Lee // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, Issue 2. – P. 53 – 57.
46. Peritoneal sclerosis in chronic peritoneal dialysis patients: analysis of clinical presentation, risk factors and peritoneal transport kinetics / P.M.E.M. Hendriks, M.M. Ho-dac-Pannekeet, T.M. van Gulik [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 1997. – Vol. 17. – P. 143 – 144.
47. Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity / O. Heimbürger, J. Waniewski, A. Werynski [et al.] // *Kidney Int.* – 1990. – Vol. 38. – P. 495 – 506.
48. *Rippe B.* Clinical implications of a three-pore model of peritoneal transport / B. Rippe, O. Simonsen, G. Stelin // *Peritoneal Dialysis Bulletin*. – 1991. – Vol. 7. – P. 3 – 9.
49. *Rippe B.* Role of transcellular water channels in peritoneal dialysis / B. Rippe, O. Carlson // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, Issue 2. – P. 95 – 101.
50. *Shostak A.* Daily short exposure of cultured mesothelial cells to lactated, high-glucose, low pH peritoneal dialysis fluid induces a low-profile regenerative steady state / A. Shostak, K. Pivnik, L. Gotloib L. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1996. – Vol. 11. – P. 608 – 613.
51. Stability of the peritoneal dialysis patients / R. Selgas, M. A. Bajo, A. Paiva [et al.] // *Adv. Renal Repl. Ther.* – 1998. – Vol. 5. – P. 168 – 178.
52. Superinduction of IL-6 synthesis in human peritoneal mesothelial cells is related to the induction and stabilization of IL-6 mRNA / J. Witowski, A. Jorres, G. A. Coles, J. D. Williams, N. Topley // *Kidney. Int.* – 1996. – Vol. 50. – P. 1212 – 1223.
53. The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients / M.M. Pannekeet, A.L.T. Imholz, D.G. Struijk [et al.] // *Kidney Int.* – 1995. – Vol. 48. – P. 866 – 875.
54. *Topley N.* In vitro biocompatibility of bicarbonate-based peritoneal dialysis solutions / N. Topley // *Perit. Dial. Int.* – 1997. – Vol. 17. – P. 42 – 47.
55. *Waniewski J.* Mathematical models for peritoneal transport characteristics / J. Waniewski // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, Issue 2. – P. 193 – 201.
56. Weiss M. F. Pathogenic role of advanced glycation end-products (AGEs): an overview / M. F. Weiss // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, suppl. 2. – P. 47 – 52.
57. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? / S. J. Davies, L. Phillips, A. M. Griffiths, L. H. Russell [et al.] // *Kidney. Int.* – 1998. – Vol. 54. – P. 2207 – 2217.
58. *Wilkie M.E.* Icodextrin 7.5% dialysate solution (glucose polymer) in patients with ultrafiltration failure: extension of CAPD technique survival / M.E. Wilkie, M.J. Plant, L. Edwards, C. B. Brown // *Perit. Dial. Int.* – 1997. – Vol. 17. – P. 84-87.
59. *Wintour E. M.* Water channels and urea transporters / E. M. Wintour // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1997. – Vol.24. – P. 1 – 9.
60. *Woodrow G.* Technique failure in peritoneal dialysis and its impact on patient survival / G. Woodrow, J. H. Turney, M. Bownjohn // *Perit. Dial. Int.* – 1997. – Vol. 17. – P. 360 – 364.

Надійшла до редакції 05.12.2013

Прийнята до друку 27.01.2014

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 спеціалізовані 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



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.

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

**Запрошуємо Вас взяти участь у науково-практичних конференціях,
запланованих на 2014 рік**

№ з/п	Назва заходу, тема	Місто та дата проведення форуму (число, місяць)	Кількість учасників		Перелік країн-учасниць	УСТАНОВА-Організація відповідальна за проведення заходу (повна поштова адреса; код міста та телефон оргкомітету), відповідальна особа (посада, прізвище, ім'я, по батькові)
			всього	у т.ч. з інших міст		
1	Науково-практична конференція присвячена Всесвітньому дню нирки: «Хронічна хвороба нирок: попередження і сповільнення темпів прогресування»	13 березня 2014 р. м. Київ	90	30		Державна установа « Інститут нефрології НАМН України»; Українська асоціація нефрологів вул. Дегтярівська, 17-В м. Київ 04050 (044) 455-93-77 Ф (044) 455-93-87 Колесник Микола Олексійович
2	Науково-практична конференція «Немедикаментозні методи лікування в нефрології» в рамках міжнародного медичного форуму	15 квітня 2014 р. м. Київ	70	30		Державна установа « Інститут нефрології НАМН України»; Українська асоціація нефрологів вул. Дегтярівська, 17-В м. Київ 04050 (044) 285-36-44 Ф (044) 455-93-87 Багдасарова Інгретта Варганівна
3	Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні аспекти ниркової замісної терапії»	29-30 травня м. Ялта	60	50	Україна, Росія, Німеччина	Державна установа « Інститут нефрології НАМН України»; Національний нирковий фонд вул. Дегтярівська, 17-В м. Київ 04050 (044) 455-93-77 Ф (044) 455-93-87 Колесник Микола Олексійович
4	Науково-практична конференція з міжнародною участю «Хронічна хвороба нирок: стан проблеми в Україні та перспективи її вирішення» і СМЕ курс: «Медична епідеміологія та планування наукових досліджень»	31 жовтня - 1 листопада м. Київ	100	50	Україна, Нідерланди, Молдова, Казахстан, Грузія	Державна установа « Інститут нефрології НАМН України»; Національний нирковий фонд Українська асоціація нефрологів, Асоціація нефрологів нових незалежних держав. вул. Дегтярівська, 17-В м. Київ 04050 (044) 455-93-77 Ф (044) 455-93-87 Колесник Микола Олексійович