

*Державна установа “Інститут нефрології АМН України”
Національний нирковий фонд України*

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (24) 2009

Заснований 04.2004

Виходить 4 рази на рік

Головний редактор — Колесник М.О.
Заступник головного редактора — Дріянська В.Є.

Редакційна колегія — Багдасарова І.В.
Дудар І.О.
Дядик А.І.
Лапчинська І.І.
Семидоцька Ж.Д.
Синяченко О.В.
Степанова Н.М.

Редакційна рада — Драннік Г.М.
Костєв Ф.І.
Лісовий В.М.
Майданнік В.Г.
Никуліна Г.Г.
Пиріг Л.А.
Ребров Б.О.
Романенко А.М.
Руденко А.В.
Сайдакова Н.О.
Топчій І.І.
Шейман Б.С.
Щербак О.Ю.

Засновники — Державна установа “Інститут нефрології АМН України”,
Національний нирковий фонд України

Свідотство про державну реєстрацію КВ 8629 від 13.04.2004 р.

Атестовано Вищою атестаційною комісією України,
постанова Президії ВАК №2-05/5 від 8.06.05.

Видається за наукової підтримки Державної установи “Інститут нефрології АМН України”

Рекомендовано до друку Вченою радою ДУ “Інститут нефрології АМН України”
(протокол № 6 від 23.10.2009 р.)

Наклад 500 прим.

Адреса редакції: вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;
тел. 455 93 86; тел/факс: 455 93 87.

Здано в набір 04.11.2009. Підписано до друку 27.11.2009
Формат паперу 64х90 1/8. Гарнітура Ньютон С. Ум. друк. арк. 10
Наклад 500 прим. Замовлення № 27809

Друк ТОВ “Поліграф плюс”

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб’єктів видавничої справи
№ 169 (серія ДК) від 07.04.2005 р.
003062, вул. Туполєва, 8, Київ, тел: (044) 502-39-78, факс (044) 427-03-75

Матеріали друкуються мовою оригіналу
(українською, російською або англійською).
За достовірність та орфографію рекламної інформації
відповідальність несе рекламодавець.
Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© “Український журнал нефрології та діалізу”, 2009

© Абрагамович Х. Я., Бісярін Ю. В., Дудар І. О., Абрагамович Т. Н., 2009

УДК: 616.61-008.64-036.12-085.386-02:[616-018.2:616.5-009.613.7]

Х. Я. АБРАГАМОВИЧ, Ю. В. БІСЯРІН, І. О. ДУДАР, Т. Н. АБРАГАМОВИЧ
ОПАСИСТА КЛІТИНА. РОЛЬ ОПАСИСТИХ КЛІТИН У ВИНИКНЕННІ СВЕРБІЖУ ШКІРИ
ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, КОТРИ ЛІКУЮТЬСЯ
ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ

C. ABRAGAMOVICH, Y. BISIARIN, I. DUDAR*, T. ABRAGAMOVICH^
MAST CELLS. ROLE OF MAST CELLS IN THE ITCH OF THE PATIENTS WITH CKD V STAGE,
WHICH ARE TREATED BY HEMODIALYSIS

ЛНМУ ім. Д. Галицького; ЛОКЛ, відділення гемодіалізу^, Львів;
ДУ «Інститут нефрології АМН України»*, Київ

Ключові слова: тучна клітина, хронічна ниркова недостатність, свербіж.

Резюме. Тучные клетки, привлекают все большее внимание исследователей, обусловленное тем, что этот тип клеток широко представлен практически во всех органах и тканях. Они участвуют в развитии воспалительных, иммунных, аллергических реакций и многих других патологических процессов, секретируя разнообразные биологически активные вещества. Также накопились данные о том, что выделение тучными клетками некоторых биологически активных веществ стимулирует возникновение зуда кожи. Уремический зуд остаётся одним из наиболее разочаровывающих симптом, распространенных и потенциально выводящий из строя пациентов на последней стадии почечной недостаточности.

Summary. The mast cells, attract the increasing attention of the researchers caused of themes, that this type of cells is found resident in tissues throughout the body. Mast cells play a role in the inflammatory process, immune, allergic reactions and many other pathological processes, produce various biologically active substances. The data also have collected that the allocation by mast cells stimulates some biologically active substances occurrence pruritus of a skin. Uremic pruritus remains one of the most frustrating, common, and potentially disabling symptoms in patients with end-stage renal disease.

Свербіж являє собою своєрідне неприємне відчуття, яке виникає в поверхневих шарах шкіри і слизових оболонках (верхніх відділах дихальних шляхів, в кон'юнктиві, в аногенітальній зоні) і викликає бажання розчухування. Він є одним з найбільш розповсюджених чинників, які погіршують якість життя у хворих на додіалізного та діалізного етапах лікування [3].

Однією з гіпотез щодо виникнення свербіжу шкіри є «Гістамінова гіпотеза», яка припускає те, що свербіж виникає внаслідок надмірного вивільнення гістаміну опасистими клітинами в шкірі [10, 12].

Опасиста клітина вперше була описана Паулем Ерлічем в 1878 році. Він помилково назвав її «мастоцитом» (від древ. грець. masto «я годую»), так як він думав, що вона існує щоб піклуватися про оточуючі тканини [9]. Опасиста клітина (mast cell - MC) (ОК) — це клітина сполучної тканини, фізіологічна функція якої до кінця ще не з'ясована. У цитоплазмі містить багаторозмірні гранули. Ядра в ОК порівняно невеликі,

зофільні метакроматичні гранули, до складу яких входять біологічно активні речовини (рис. 1) [5].

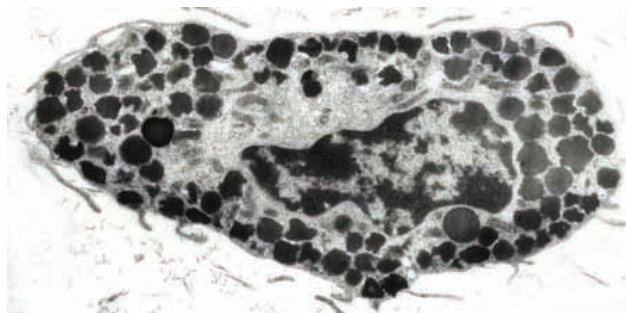


Рис. 1. Електронномікроскопічна фотографія опасистої клітини.

Форма ОК різна. Вона може бути неправильна, овальна, інколи з короткими широкими відростками, що обумовлено їх здатністю до амебоїдного пересування. В людини їх розмір коливається від 4 до 14 мкм в ширину та до 22 зазвичай округлої чи овальної форми з тісно розмішеним хроматином. В цитоплазмі розміщені багаточисленні гранули. Величина і кількість гранул змінюється. Гранули розрізняють за щільністю і складом, їх діаметр близько 0,3 – 1,0 мкм. Менша частина гранул є ортокроматично забарвлені азурофільні лізосоми. Більшість гранул відрізняються метакромазією, містять гепарин, хондріотин, сіркові кислоти за типом А і С, гіа-

Дудар Ірина Олексіївна
Тел. 512 64 74
irina_d@ukr.net

луранову кислоту, гістамін; у тварин знайдений і серотонін. Гранули мають сітчасту, пластинчасту, кристалоїдну та змішану будову [2].

Органели ОК (мітохондрії, комплекс Гольджі, цитоплазматична сітка) розвинуті слабо. В цитоплазмі знайдено різні ферменти: ліпаза, кисла і лужна фосфатаза, пероксидаза, цитохромоксидаза, АТФ — аза тощо. Але маркерним ферментом слід рахувати, гістидиндекарбоксилазу, за допомогою якої відбувається перетворення гістидину в гістамін [1].

ОК знаходяться у всіх тканинах та органах. Особливо висока концентрація цих клітин спостерігається в тканинах навколо лімфатичних та

кровоносних судин, в шкірі і слизових оболонках дихальних шляхів та шлунково — кишкового каналу. Характерною особливістю ОК є наявність на їх поверхні високо — (FcεR1) та низькоафінних (FcεR2) рецепторів до IgE. Високоафінні рецептори дозволяють клітинам зв'язувати IgE навіть при його низькій концентрації.

Процес дегрануляції опасистих клітин відбувається під впливом цілого ряду причин. Найчастіше — це фіксація на мембрані Ig E і наступна реакція фіксованого Ig E з антигеном або анти — Ig E антитілом (алергічна реакція I типу) [4] (рис. 2).



Рис. 2. Процес дегрануляції опасистої клітини.

Активатори ОК поділяються на IgE — залежні (антигени) та IgE — незалежні. До IgE — незалежних активаторів ОК відносяться міорелаксанти, опіоїди, рентгенконтрастні речовини, анафілатоксини (C3a, C4a, C5a), нейропептиди (наприклад, субстанція P), АТФ, інтерлейкін — 1, інтерлейкін — 3 (табл. 1).

ОК можуть активуватися і при дії фізичних факторів: холоду (холодова кропив'янка), механічного подразнення (уртикарний дермографізм), сонячного світла (сонячна кропив'янка), тепла та фізичного навантаження (холінергічна кропив'янка).

При IgE — залежній активації антиген має з'єднатися не менше ніж з двома молекулами IgE на поверхні ОК, тому антигени, які несуть одну ділянку зв'язування з антитілом, не активують ОК. Утворення комплексу між антигеном і кількома молекулами IgE на поверхні ОК активує ферменти, зв'язані з мембраною, в тому числі фосфоліпази С, метилтрансферази і аденілатциклазу.

Фосфоліпаза С каталізує гідроліз фосфатиділінозитол-4-5-дифосфата з утворенням

інозитол-1,4,5-трифосфата і 1,2-діацилгліцерину. Інозитол-1,4,5-трифосфат викликає накопичення кальцію всередині клітин, а 1,2-діацилгліцерин в присутності іонів кальцію активує протеїнкіназу С. Крім того, іони кальцію активують фосфоліпазу А2, під дією якої з фосфатидилхоліна утворюється арахідонова кислота і лізофосфатидилхолін. Під час підвищеної концентрації 1,2-діацилгліцерину активується ліпопротеїдліпаза, котра розщеплює 1,2-діацилгліцерин з утворенням моноацилгліцерина і лізофосфатидилової кислоти. Моноацилгліцерин, 1,2-діацилгліцерин, лізофосфатидилхолін та лізофосфатидилова кислота сприяють злиттю гранул ОК з цитоплазматичною мембраною і наступною дегрануляцією. До речовин, котрі пригнічують дегрануляцію ОК, відносять цАМФ, колхіцин і кромолін. Альфа-адреностимулятори, навпаки посилюють дегрануляцію. Кортикостероїди пригнічують дегрануляцію ОК у мишей та шурів, а на ОК легень людей не впливають. Механізми пригнічення дегрануляції ОК під дією кортикостероїдів і кромоліну до кінця ще не з'ясовані.

Під час дегрануляції ОК вивільняється гістамін. Гістамін — найважливіший медіатор болю. Основне його джерело в шкірі ОК. Гістамін вивільняється при їх дегрануляції, яка відбувається у відповідь на різні стимули. В невеликих кількостях він поступає з екзокринних шкірних залоз кров'яних судин, зони, яка оточує волосяні фолікули циркулюючих базофілів [11]. Свербіж викликається подразненням гістамінових рецепторів 1-го типу (H^1) специфічних С—волокон. Індукована гістаміном активація рецепторів є температурнозалежною. Охолодження шкіри полегшує свербіж. Гістамін є медіатором СШ при анафілаксії, більшості форм кропив'янки, реакції на укуси комах, медикаментозних висипань.

Призначення антагоністів H^1 - рецепторів пацієнтам з СШ, викликаним гістаміном (в тому числі при багатьох інфекційних захворюваннях шкіри), приносить полегшення.

В периферичних тканинах, включаючи шкіру, і в ЦНС знайдені рецептори гістаміну 3-го типу [6]. H^3 -рецептори розглядаються як ауторецептори, так як вони регулюють біосинтез і секрецію гістаміну. Вони також здатні утворювати зв'язки з іншими рецепторними системами (наприклад, серотоніною).

Під час дегрануляції ОК вивільняються ферменти — хімаза, триптаза, арилсульфатаза, калікреїн, супероксидіс — мутаза та екзоглюкозидаза [4].

Таблиця 1

Стимулятори дегрануляції опасистих клітин

Імунні стимулятори	— антигени, — аутоантитіла до IgE, — аутоантитіла до рецепторів IgE
Неімунні ендogenous	— анафілатоксини C3a, C4a, C5a, — гормони (гастрит, соматостатин, естрогени), — нейропептиди (нейротензин, субстанція Р, вазоактивний інтестинальний пептид), — цитокіни (інтерлейкін-1, АТФ)
Неімунні екogenous	— лікарські засоби (аспірин та інші НПЗ, локатори нервово — м'язового проведення, опіюди, поліміксин В, тіамін, ванкоміцин), — рентгенконтрастні речовини, — кальцієві іонофори, — деякі поліаміни, — полілізин — фізичні фактори (світло, тепло, тертя, тиск, холод, вібрація)

ОК є обов'язковим компонентом сполучної тканини. Ці клітини є особливою функціонально лабільною групою клітин, які розташовані у всіх органах і тканинах. Про значення ОК у життєдіяльності організму свідчать кількісні та якісні їх зміни при різних фізіологічних і патологічних станах організму. Виходячи з того, що в гранулах ОК достатньо велика кількість гепарину, гістаміну, простагландинів та інших біологічно активних речовин, ОК розглядаються багатьма дослідниками як головні продуценти цих сполук. Тому їх функціональне значення, насамперед, пов'язано з біологічною роллю вказаних речовин у фізіологічних і патологічних процесах. ОК є одними з ефекторних клітин, які виділяють медіатори запалення (гістамін, серотонін, простагландини та ін.) шляхом дегрануляції. Вони дуже чутливі до змін навколишнього

середовища і беруть участь у запуску локальних запальних та алергічних реакцій, а також в системній регуляції функціональної активності клітин, імунної системи і системи гомеостазу [4].

Відомості щодо ОК при ниркових хворобах різні [7, 8, 13]. Накопичення ОК були описані в кількох імунних ниркових порушеннях, таких як IgA нефропатія, мембранна нефропатія. В неімунних ниркових хворобах збільшення числа ОК відомо при діабетичній і гіпертензивній нефропатії [7, 15].

ОК зацікавилися в нефрологічному світі не так давно. Існують три типи ОК людини, МС (Т) — містять тільки триптазу, МС (С) — містять тільки хімазу та МС (ТС) — містять і триптазу і хімазу. Знання цього полегшило вивчення ОК в нирках. Багато імунногістохімічних досліджень проводилися за допомогою ниркових екземплярів

біопсії. В результаті виявилось, що при багатьох ниркових захворюваннях, включно з різними гломерулонефритами та пієлонефритами, відбувається збільшення числа ОК в кірковому шарі нирок, особливо в зоні фіброзу. Функціонально ОК нирок подібні до ОК легень.

В нашій роботі ми вирішили дослідити активність опасистих клітин шкіри у хворих хронічною нирковою недостатністю, котрі лікуються програмним гемодіалізом. До досліджень залучились десять хворих хронічною нирковою недостатністю, котрі лікуються програмним гемодіалізом у відділенні хронічного гемодіалізу ЛОКЛ, більше 6 місяців. Усім хворим було проведено комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Усі обстежені хворі отримували адекватне етіотропне, патогенетичне та симптоматичне комплексне лікування. На момент обстеження загальний стан хворих оцінювався як стан середньої важкості.

Для виявлення опасистих клітин в шкірі та можливої їх дегрануляції лікар хірург проводить біопсію шкіри, після чого проводять гістологічні та гістохімічні дослідження. Взятую шкіру заморожують вуглекислотою, розділяють на зрізи товщиною 4,0–6,0 μ в кріостаті при температурі – 18 °C і монтують на предметні шкельця. Зафарбовують зрізи у 6,0 % глютароновому альдегіді в буферному розчині рН – 7,2–7,4. Після промивання в дистильованій воді зрізи зафарбовують толуїдиновим синім рН – 0,5–2,0. Після зафарбування зрізи споліскують тим же розчинником чи буферним розчином для видалення надлишків фарби і вивчають під мікроскопом [14]. При потребі також роблять мікрофотографії зрізів. Ще використовують традиційну гістологічну техніку: фіксація в 10,0% нейтральному формаліні, парафінові зрізи фарбують гематоксин – еозином та

толуїдиновим синім. Остання методика дозволяє ефективно виявити гранули ОК.

Отже, дослідній групі (5-ть хворих зі свербіжем шкіри) та групі порівняння (5-ть хворих без свербіжу шкіри) були проведені гістологічні та гістохімічні дослідження на наявність у них в шкірі та активність ОК. Гістологічні та гістохімічні дослідження біопсії шкіри, а також мікрофотографії були зроблені на кафедрі патологічної анатомії ЛНМУ ім. Д. Галицького.

Мікроскопові описи для пацієнтів дослідної групи були подібні, характерно для кожного з них було те, що навколо дрібних судин, переважно сосочкового шару дерми та у деяких випадках і у всіх шарах дерми, розміщувались клітини інфільтрату, що переважно складалися з лімфоцитів, плазматичних клітин та клітин кругло – овальної форми, з еозинофільною цитоплазмою, що оточені чітко візуальною мембраною, ядра круглі, хроматин гомогенний власне ОК. Вказані клітини розміщувались поодинокі або групами навколо судин або ці клітини вільно розташовувались в речовині дерми. Цитоплазма ОК клітин інтенсивно зафарбовувалась толуїдиновим синім, цитоплазма містила дрібні гранули, гранули зафарбовувались з фіолетовим відтінком, в середньому до третини з них мали ознаки дегрануляції з позаклітинним розміщенням гранул. Власне, що і свідчить про вивільнення опасистими клітинами біологічно активних речовин. На рисунку 3 зображений електронно-мікроскопічний знімок шкіри дослідженого гістологічним методом (кількісна характеристика ОК), а на рисунку 4 цей же електронно-мікроскопічний знімок шкіри забарвлений тулуїдиновим синім (якісна характеристика ОК – ознаки дегрануляції). У групі порівняння ми спостерігали поодинокі ОК, без ознак дегрануляції.

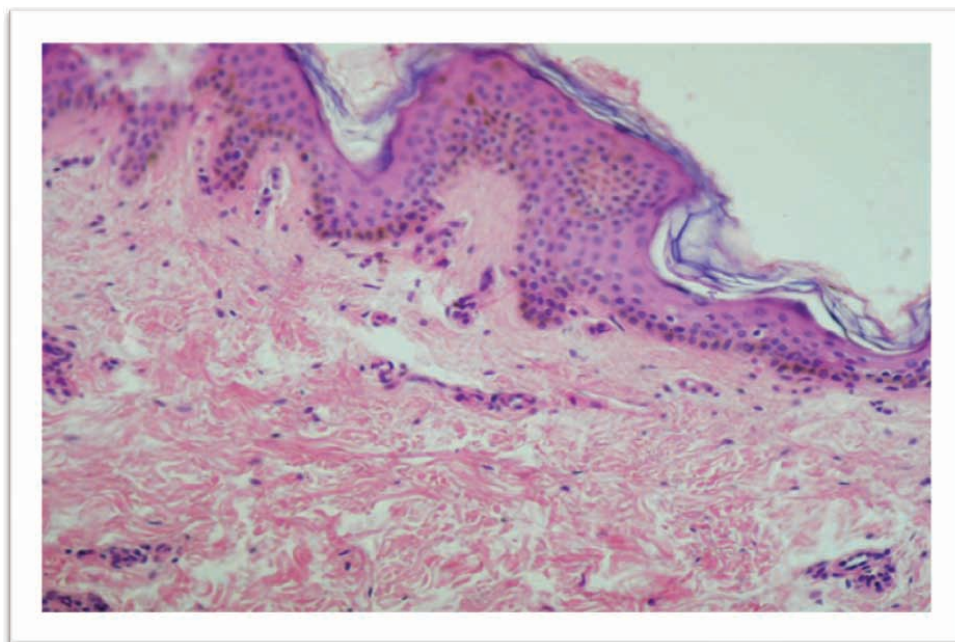


Рис. 3. Електронномікроскопічна фотографія гістологічного дослідження опасистих клітин шкіри.

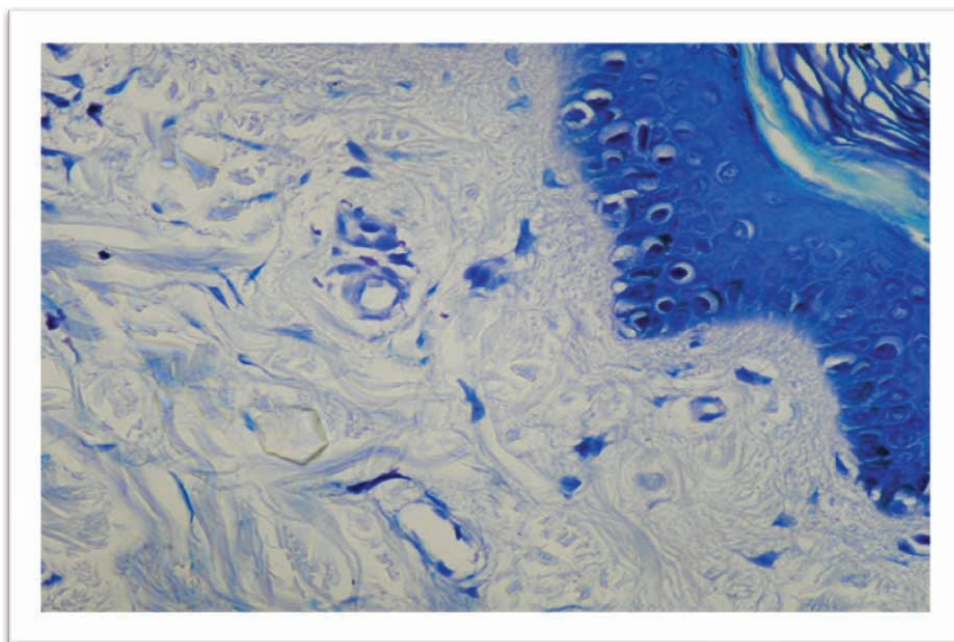


Рис. 4. Електронномікроскопічна фотографія гістохімічного дослідження активності опасистих клітин шкіри.

ВИСНОВКИ:

1. У всіх хворих, котрі лікуються ПГД, кількість ОК більша, ніж у нормі.
2. У пацієнтів зі СШ кількість ОК клітин достовірно перевищує кількість опасистих клітин у групі порівняння (без свербіжу шкіри).
3. За наявності свербіжу шкіри змінюється і якісна характеристика опасистих клітин (дегранульовані), що може непрямо свідчити про їх підвищену активність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афанасьєва Ю. И. Гистология / Ю. И. Афанасьєва, Н. А. Юрина. - Москва «Медицина», 1989. - 194 с.
2. Пол Е. Иммунология / Пер. з англ. под. ред. Е. Пола. - Т. 3 «Мир», 1989. - 200 с.
3. Дудар І. О. Свербіж шкіри та якість життя у хворих на гемо діалізі / І. О. Дудар, Ю. І. Гончар, Х. Я. Абрагамович // Український журнал нефрології та діалізу. - 2007. - № 3 (15). - С. 33-35.
4. Осипова Л. Кропив'янка / Л. Осипова, О. Назар, Л. Кузнецова, В. Літус // Бібліотека сімейного лікаря та сімейної медсестри. - 2007. - № 1 - С. 1-11.
5. Дорланд Г. Українсько-Англійський ілюстрований медичний словник. Львів, «НАУТІЛУС», 2007. - 844 с.
6. Azzang. I. M. Autoinhibition of bran histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor/ Azzang I. M., Garbarg M., Schwartz I. C. // Nature. - 1983. - Vol. 302. - P. 832-837.
7. Eddy A. A. Mast cells find their way to the kidney // Kidney Int. - 2001. - 60 : P. 375-377.
8. Ehara T. Mast cells in the kidney / T. Ehara, H. Shigematsu // Nephrology. - 2003. - № 8. - P. 130-138.
9. Ehrlich P. Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Dissertation at Leipzig University. - 1878.
10. Cerwenka A. Fas- and activation-induced apoptosis are reduced in human T cell preactivated in the presence of TGF- β / A. Cerwenka, H. Kovar, Majdic O., Holter W. // J. Immunol. - 1998. - Vol. 156. - P. 459-464.
11. Krajnik M. Understanding pruritus in systemic disease / M. Krajnik, Z. Zylicz Z // J. Pain Symptom Manage. - 2001. - Vol. 21. - P. 151-168.
12. Letterio J. J. Regulation of immune responses by TGF- β / J. J. Letterio, A. B. Roberts // Annu. Rev. Immunol. - 1998. - Vol. 16. - P. 137-161.
13. Rangan G. K. A blast from the mast / G. K. Rangan, D. C. Harris // Kidney Int. - 2003. - 64. - P. 1134-1135.
14. Silverberg G. Silverberg's Principles and Practice of surgical Pathology and Cytopathology / G. Silverberg [et al.] // 2006. - Т. 1. - 321 с.
15. Welker P. Mast cell infiltration in human hypertensive nephropathy (abstract) / P. Welker, S. Kramer, H. Neumayer [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2005. - 16. - P. 614A.

Надійшла до редакції 21.09.2009
Прийнята до друку 23.10.2009

© Лобода О. М., Дудар І. О., Дріянська В. Є., Алексєєва В. В.,
Савчук В. І., Артеменко А. А., Маріненко М. І., 2009

УДК: 616.61:616.379-008.64-071:612.017

**О. М. ЛОБОДА, І. О. ДУДАР, В. Є. ДРІЯНСЬКА, В. В. АЛЕКСЄЄВА,
В. М. САВЧУК, А. А. АРТЕМЕНКО, М. І. МАРІНЕНКО
ПРОГРЕСУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК:
КЛІНІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ**

**O. M. LOBODA, I. O. DUDAR, V. E. DRIYANSKA, V. V. ALEKSEEVA,
V. M. SAVCHUK, A. A. ARTEMENKO, M. I. MARINENKO
THE PROGRESSION OF DIABETIC KIDNEY DISEASE:
CLINICAL AND IMMUNOLOGIC ASPECTS**

ДУ "Інститут нефрології АМН України"

Ключові слова: діабетична хвороба нирок, хронічна хвороба нирок, цукровий діабет 2 типу, діабетична нефропатія, цитокіни, прогресування.

Резюме. В статье представлены данные об изменениях уровня цитокинов в сыворотке крови с прогрессированием хронической болезни почек, возникшей на фоне сахарного диабета 2 типа. Изучена роль про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), γ -интерферона (γ -ИФ), трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и ИЛ-10) в развитии и прогрессировании диабетической нефропатии. Рассмотрено изменение соотношения γ -ИФ/ИЛ-10 при прогрессировании заболевания.

Summary. The data of changes of cytokines activity in the blood serum during progression of chronic kidney disease caused type 2 diabetes are presented in the article. The role of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , γ -interferon (IF- γ), TGF- β and IL-10) in development and progress of diabetic nephropathy was studied. Changes of betweenness relation by IF- γ and IL-10 in the course of the disease were estimated.

На даний час залишається багато питань, пов'язаних з механізмами розвитку уражень нирок при цукровому діабеті (ЦД) та подальшим їх прогресуванням. Вважається, що цитокіни мають важливу роль у ініціюванні та прогресуванні діабетичної нефропатії (ДН) [1, 2]. Аналіз публікацій за даною проблемою показав, що залишається багато суперечливих поглядів на вклад цитокінів в патогенез ДН та її прогресування, відсутні єдині погляди на прогностичну роль та клінічне значення цитокінів при ДН [2, 3].

Прозапальні цитокіни, особливо інтерлейкіни (ІЛ) 1, -6 та -18 також сприяють розвитку ДН, а підвищений рівень деяких з них, зокрема ІЛ-1, корелює з подальшим прогресуванням нефропатії [2]. При адекватній запальній відповіді прозапальні цитокіни грають локальну захисну роль, проте надмірна і генералізована їхня продукція призводить до розвитку органних дисфункцій. Одночасно за принципом зворотнього зв'язку відбувається активація синтезу протизапальних цитокінів. Різні за своїм походженням цитокіни взаємопов'язані та взаємодіють між собою [4]. Тому одночасна оцінка рівня декількох цитокінів може бути дуже інформативною.

Мета роботи: оцінити активність про- та протизапальних цитокінів у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) I-III ст., що виникла на тлі ЦД 2 типу.

Матеріали та методи дослідження: Обстежено 75 хворих на ДН та ХХН I-III ст. (20 хворих з ХХН I ст., 27 — з ХХН II ст., 28 з ХХН III ст.), вивчено наступні показники: рівень в сироватці крові трансформуючого фактору росту-бета 1 (ТФР- β 1), гама-інтерферону (γ -ІФ), ІЛ-1 β та ІЛ-10. Результати порівнювалися з контрольними даними, отриманими при обстеженні репрезентативної групи з 30 осіб (група контролю), що в результаті проведених клінічних і додаткових досліджень були визнані практично здоровими.

Визначення рівня цитокінів проводили імуноферментним методом у відповідності з інструкцією виробника. Використовували тест-системи виробництва „ПроКон” (Росія), «Immunotech» (Франція), «Diacclone» (Франція) і „DRG” (USA). Оптичну щільність визначали при 405-620 нм на спектрофотометрі STAT FAX. На підставі показників оптичної щільності стандартів з відомими концентраціями речовини автоматично проводився перерахунок показників у одиниці концентрації. Результати виражали в одиницях маси (пг) на одиницю об'єму (мл).

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програмного пакету SPSS 16. Значення досліджуваних показників представлені як середні $\pm$ стандартне відхилення. Різниця вважалася достовірною при рівнях $P < 0,05$.

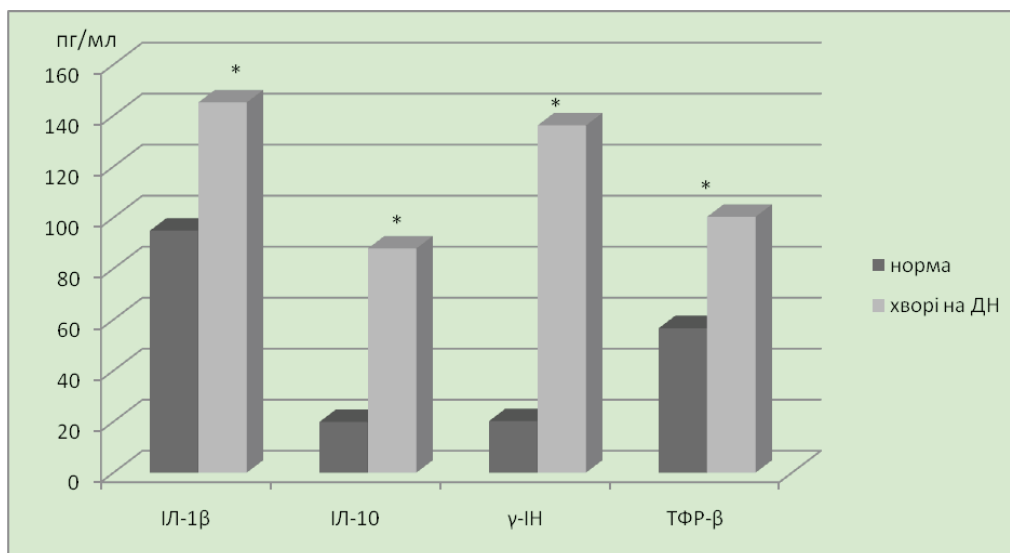
Лобода Олена Миколаївна
Тел. 512 64 74
doctor_yelena@ukr.net

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що рівень прозапальних ІЛ-1 β та γ -ІФ в сироватці крові у всіх досліджуваних (100%) хворих був високим; коливання значень було, відповідно, від 110,4 до 174 пг/мл та від 101,8 до 187,2 пг/мл.

Показники протизапального ІЛ-10 в сироватці крові також був підвищеними у 100% хворих; коливання значень - від 31 до 116,9 пг/

мл. Рівень протизапального просклеротичного ТФР- β 1, що продукується Т-регуляторними клітинами, був підвищений у 69 (92 %) хворих та у 6 (8%) не відрізнявся від норми; коливання значень - від 55,8 до 147,3 пг/мл.

Середній вміст ТФР- β 1, γ -ІФ, ІЛ-1 β та ІЛ-10 у хворих на ДН, який був достовірно підвищений від відповідних значень в групі контролю, представлений на рисунку 1.



Примітка: * - різниця з нормою достовірна ($p < 0,001$)

Рис. 1. Рівень цитокінів в крові хворих на ДН, ХХН I-III ст.

Показники рівня цитокінів в залежності від стадії ХХН представлені в таблиці 1.

Рівень ТФР- β 1 в крові хворих на ДН та ХХН I-III ст. перевищує нормальні показники майже вдвічі — $100,3 \pm 24,2$ пг/мл проти $56,6 \pm 4,3$ пг/мл ($t=15,7$, $p < 0,001$). Як бачимо з табл. 1 середня кон-

центрація ТФР- β була достовірно підвищеною порівняно з нормою в усіх групах хворих ($P < 0,05$). Достовірної різниці між показником ТФР- β у хворих з ХХН I, II та III ст. не було ($F=1,8$, $P=0,167$), але мала місце тенденція до підвищення показнику з прогресуванням ХХН.

Таблиця 1

Рівень цитокінів в крові хворих на ДН в залежності від стадії ХХН

Рівень цитокінів в сироватці крові, пг/мл	Група хворих				Відмінність
	ХХН I ст. (n=20)	ХХН II ст. (n=27)	ХХН III ст. (n=28)	Норма (n=30)	
γ -ІФ	$113,1 \pm 8,6$ * $t=48,2$, $P < 0,001$	$138,0 \pm 18,9$ * $t=32,4$, $P < 0,001$	$150,9 \pm 21,9$ * $t=31,5$, $P < 0,001$	$20,2 \pm 2,2$	** $F=25,6$, $P < 0,001$
ІЛ-1 β	$124,6 \pm 11,8$ * $t=11,3$, $P < 0,001$	$142,4 \pm 17,1$ * $t=14,4$, $P < 0,001$	$162,5 \pm 9,3$ * $t=38,6$, $P < 0,001$	$94,9 \pm 2,8$	** $F=48,8$, $P < 0,001$
ТФР- β	$91,9 \pm 26,7$ * $t=5,9$, $P < 0,001$	$101,8 \pm 21,1$ * $t=11,1$, $P < 0,001$	$105,0 \pm 24,3$ * $t=10,5$, $P < 0,001$	$56,6 \pm 4,3$	** $F=1,8$, $P=0,167$
ІЛ-10	$101,6 \pm 16,1$ * $t=22,6$, $P < 0,001$	$87,4 \pm 17,6$ * $t=19,9$, $P < 0,001$	$78,6 \pm 21,6$ * $t=14,4$, $P < 0,001$	$19,9 \pm 3,1$	** $F=8,6$, $P < 0,001$

Примітка. Дані представлені як $M \pm SD$

* - порівняно з нормою

** - відмінність між групами ХХН I, II та III — визначалася за допомогою дисперсійного аналізу

Такі зміни слід вважати негативним фактором, який може погіршувати функціональний стан нирок та негативно впливати на стан інших органів. В експерименті показано, що ТФР- β 1 безпосередньо стимулює синтез білків міжклітинного матриксу (колагенів I, II, V типів, а також фібронектину та протеогліканів). Також під його впливом посилюється синтез інгібіторів протеаз та знижується секреція самих протеаз, що сприяють деградації матриксу [5]. Рівень ТФР- β 1 у сироватці крові також корелює зі ступенем фіброзу нирки при експериментальній ХНН [6].

Достовірно підвищений рівень ІЛ-1 β та γ -ІФ в сироватці крові — $145,2 \pm 20,0$ та $136,1 \pm 23,4$ пг/мл проти $94,9 \pm 2,8$ та $20,2 \pm 2,2$ пг/мл відповідно ($t=21,8$ та $t=42,9$, $P<0,001$ для обох цитокінів) свідчить про високу активність клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-хелперів 1 типу у досліджуваних хворих. Це підтримує процес хронічного запалення та, до того ж, може бути додатковим фактором розвитку апоптозу клітин [7-9]. Крім того, відмічено достовірне збільшення активності цих цитокінів в залежності від стадії ХНН. При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця є достовірною не тільки порівняно з нормою, але й між групами ХНН I ст., ХНН II ст. та ХНН III ст. ($P<0,05$). Тобто з прогресуванням ХНН на тлі ЦД 2 типу відбувається подальша активація клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-хелперів 1 типу.

Прозапальний вплив підвищеного рівню ІЛ-1 β реалізується через стимуляцію синтезу простагландинів, активацію фагоцитозу та дегрануляцію тучних клітин, генерацію супероксид-радикалів, збільшення прокоагулянтної активності крові. ІЛ-1 β активує посилення транскрипції молекул міжклітинної адгезії ICAM-1, VCAM-1, LFA-1, MAC-1, які сприяють інфільтрації клубочків моноцитами, лімфоцитами і стимулюють мезангіальну проліферацію [10]. В цьому процесі також беруть участь інші прозапальні цитокіни: фактор нерозу пухлин-6, γ -ІФ, ІЛ-6, продукцію яких посилює ІЛ-1 β . Позитивна кореляційна залежність цих цитокінів з посиленням експресії ICAM-1 і діяльністю гломерулярних моноцитів/макрофагів була доведена експериментально [11]. ІЛ-1 β також полегшує тромбоутворення завдяки індукції прокоагулянтної активності, інгібує тромбомодулін/протеїн С антикоагулянтний шлях і блокує розчинення фібрину завдяки стимуляції інгібітора I типу активатора плазміногену (uPAI-1) [9]. Також ІЛ-1 β і γ -ІФ різко посилюють продукцію ендотеліальними клітинами PGI₂ і нитрооксидних радикалів (NO), які служать медіаторами вазодилатації [12]. Встановлено, що найбільш виражене посилення продукції NO ендотеліальними клітинами викликається поєднаним впливом прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і γ -ІФ

[13]. Важливо також відмітити, що прозапальні цитокіни також приймають участь в ушкодженні самих ендотеліальних клітин завдяки посиленню цитотоксичної активності нейтрофілів, опосередкованою NO [14]. Все це призводить до розвитку запальної реакції та підтримує в подальшому процес хронічного запалення, що в свою чергу сприяє прогресуванню хвороби.

Дослідження активності протизапального ІЛ-10 в сироватці крові продемонструвало підвищення середніх показників у хворих в порівнянні з здоровими донорами — до $87,9 \pm 20,7$ пг/мл ($t=28,4$, $P<0,001$). Відомо, що прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-1 β та γ -ІФ, за принципом негативного зворотнього зв'язку через підвищення експресії рецепторів до ІЛ-2 запускає синтез Т-хелперами 2 типу протизапального цитокіну ІЛ-10, що є універсальним інгібітором усіх цитокінів. [15]. ІЛ-10 також інгібує антигенпрезентуючу функцію макрофагів, що пригнічує клітинний та стимулює гуморальний імунітет [16, 17]. Аналізуючи активність ІЛ-10 з прогресуванням ХНН при ДН відмічено, що найбільші значення відповідають ХНН I ст., при ХНН II та III стадій вміст ІЛ-10 залишається достовірно підвищеним порівняно з нормою, але при цьому зменшується відносно значень при ХНН I ст. (табл. 1). При цьому різниця між значеннями активності ІЛ-10 при стадіях ХНН є достовірною ($F = 8,6$, $P<0,001$). При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця стосується показників при ХНН I ст та при ХНН II-III ст. ($P<0,05$) (різниця між показниками активності ІЛ-10 при ХНН II та III ст. недостовірною).

Підвищення рівня ІЛ-10 є захисною реакцією, направленою на зменшення пошкоджувальної дії прозапальних цитокінів на клубочок. Проте при надмірній та пролонгованій продукції цитокінів захисний механізм активації змінюється та набуває руйнівний вплив, оскільки цитокіни займають одне з провідних місць в регуляції проліферації як гломерулярних клітин, так і компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) [18]. Важливу роль в розвитку і прогресуванні нефросклерозу грає баланс між накопиченням компонентів ЕЦМ та його деградацією [19]. ІЛ-1 β запускає і підтримує проліферацію мезангіальних клітин клубочка [4], а також активує у вогнищі запалення синтез колагену III і IV типів (невластивих нормальному мезангіуму) та фібронектина, що супроводжується посиленням продукції ЕЦМ.

ІЛ-10, навпаки, пригнічує клітинну проліферацію і в клубочку, і в інтерстиції за рахунок зменшення синтезу ІЛ-1 β моноцитами/макрофагами [20], проте ІЛ-10 може пригнічувати вивільнення металопротеїнази з макрофагів, а також стимулювати синтез тканинного інгібітору металопротеїнази-1 моноцитами, що уповільнює деградацію ЕЦМ [21].

Таким чином, зменшення синтезу ІЛ-10 Т-хелперами 2 типу на тлі підвищеного синтезу прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1 β та ІН- γ , не тільки клітинами інфільтрату, але і фібробластами, створює умови для склерозування клубочка, що і підтверджується виявленими нами тенденціями до зміни рівня цитокінів при прогресуванні ДН та ХХН.

Вважається, що цитокіни, які продукуються Т-хелперами 1 і 2 типів, взаємодіють як взаємопригнічуючі чинники. ІЛ-1 через посилення продукції ІЛ-2 та ІЛ-12 активує Т-хелпери 1 типу, які продукують γ -ІФ, регулюють клітинну імунну відповідь. ІЛ-10 продукується, головним чином, Т-хелперами 2 типу, які забезпечують гуморальний імунітет, і пригнічує функцію Т-хелперів 1 типу. Дисбаланс між цитокінами визначає переважаючу спрямованість розвитку патологічного процесу [22]. Проведена оцінка активності Т-хелперів 1 та 2 типів за показниками активності γ -ІФ та ІЛ-10 сироватки крові, що продукуються цими клітинами (табл. 2). Виявлене реципрокне

взаємовідношення про- та протизапальних цитокінів у хворих на ДН та ХХН І-ІІІ ст. Показано достовірне збільшення середніх значень γ -ІФ у пацієнтів з більш вираженою стадією ХХН на тлі достовірного зменшення середніх значень ІЛ-10 у цих же пацієнтів – коефіцієнт співвідношення ІН- γ /ІЛ-10 збільшується з прогресуванням ХХН: $1,16 \pm 0,34$ при ХХН І ст. ($t=1,8$, $P=0,092$) – різниця порівняно з нормою недостовірна, але є тенденція до переважання впливу протизапального цитокіну; $1,71 \pm 0,69$ при ХХН ІІ ст. ($t=3,1$, $P=0,005$) – різниця порівняно з нормою достовірна, переважає вплив прозапального цитокіну; $2,17 \pm 1,0$ при ХХН ІІІ ст. ($t=4,6$, $P<0,001$) – різниця порівняно з нормою достовірна, переважає вплив прозапального цитокіну. Різниця між коефіцієнтами співвідношення γ -ІФ/ІЛ-10 при ХХН І, ІІ та ІІІ стадій є також достовірною ($F=10,4$, $P<0,001$). Тобто з прогресуванням ХХН на тлі ЦД 2 типу відбувається подальша активація клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-хелперів 1 типу на тлі зниження активності Т-хелперів 2 типу.

Таблиця 2

Активність цитокінів в сироватці крові та коефіцієнт співвідношення γ -ІФ/ІЛ-10 у хворих на ДН

Стадія ХХН	Активність цитокінів, пг/мл		γ -ІФ/ІЛ-10
	γ -ІФ	ІЛ-10	
І ст.	$113,1 \pm 8,6$	$101,6 \pm 16,1$	$1,16 \pm 0,34$
ІІ ст.	$138,0 \pm 18,9$	$87,4 \pm 17,6$	$1,71 \pm 0,69$
ІІІ ст.	$150,9 \pm 21,9$	$78,6 \pm 21,6$	$2,17 \pm 1,0$
Норма	$20,2 \pm 2,2$	$19,9 \pm 3,1$	$1,3 \pm 0,14$

Примітка. Активність цитокінів представлена як $M \pm SD$

Таким чином, виявлене нами збільшення γ -ІФ/ІЛ-10 з прогресуванням ХХН дозволяє припустити, що провідну роль в розвитку склерозу клубочків грають клітинні механізми імунітету.

Для оцінки взаємозв'язку між досліджувани-

ми цитокінами був проведений кореляційний аналіз, який виявив достовірні позитивні кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-1 β і γ -ІФ ($r=0,6$, $P<0,001$) (рис. 2); ІЛ-1 β і ТФР- β ($r=0,4$, $P<0,001$) (рис. 3) та γ -ІФ і ТФР- β ($r=0,28$, $P=0,014$) (рис. 4);

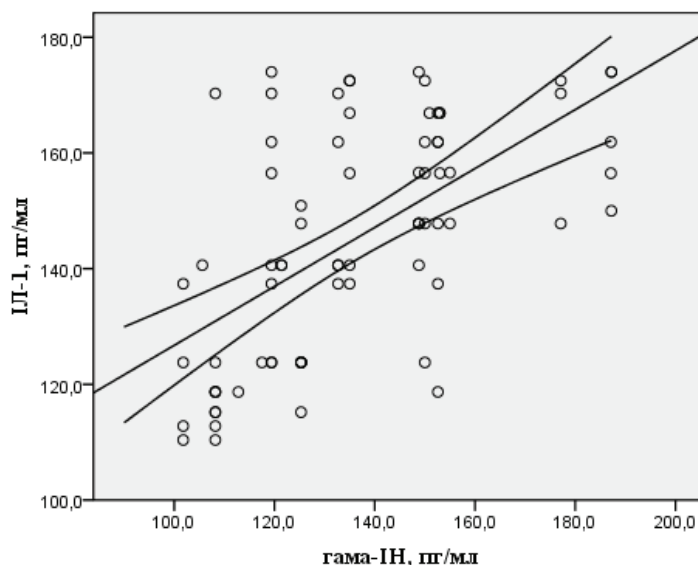


Рис. 2. Кореляційна залежність між рівнями ІЛ-1 β та γ -ІФ у хворих на ДН та ХХН І-ІІІ ст.

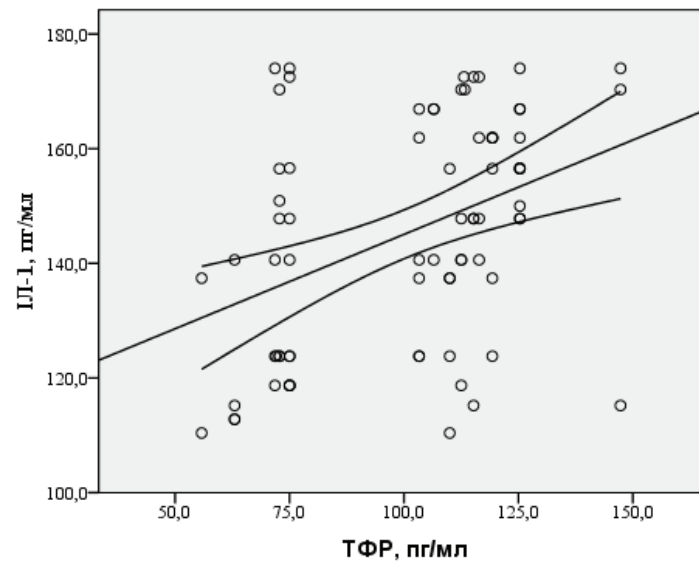


Рис. 3. Кореляційна залежність між рівнями ІЛ-1 β та ТФР-в у хворих на ДН та ХХН І-ІІІ ст.

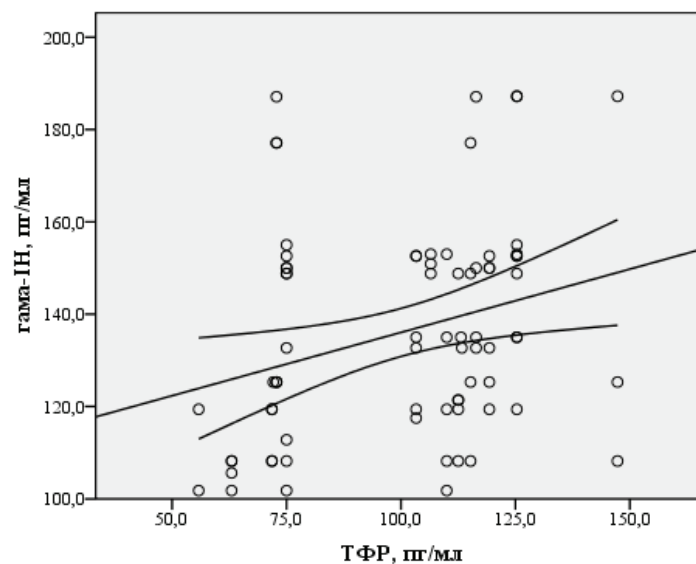


Рис. 4. Кореляційна залежність між рівнями γ -ІФ та ТФР-в у хворих на ДН та ХХН І-ІІІ ст.

Показано достовірні негативні кореляційні зв'язки між рівнями ІЛ-10 та γ -ІФ ($r = -0,46$, $P < 0,001$) (рис. 5), ІЛ-10 та ІЛ-1 β ($r = -0,41$, $P < 0,001$) (рис. 6), а також ІЛ-10 та ТФР-в ($r = -0,5$, $P < 0,001$) (рис. 7).

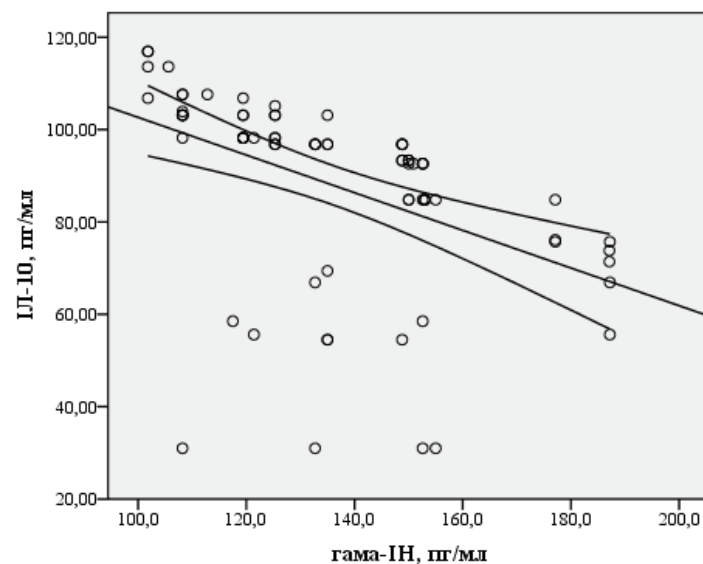


Рис. 5. Кореляційна залежність між рівнями ІЛ-10 та γ -ІФ у хворих на ДН та ХХН І-ІІІ ст.

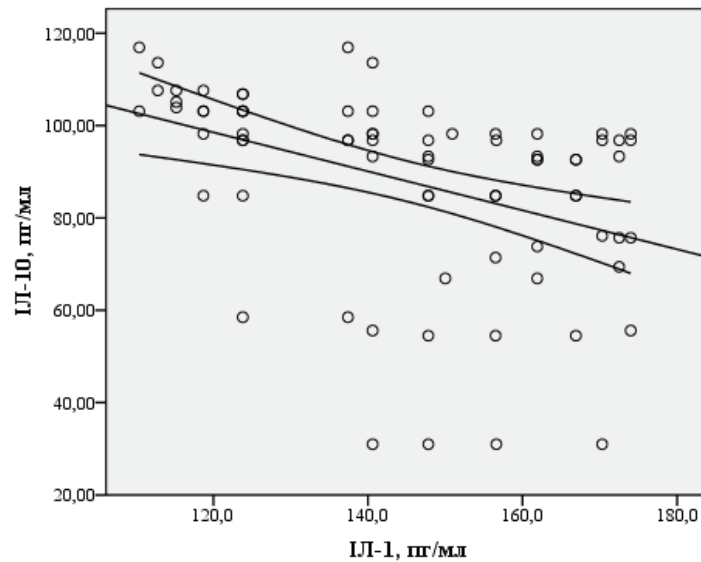
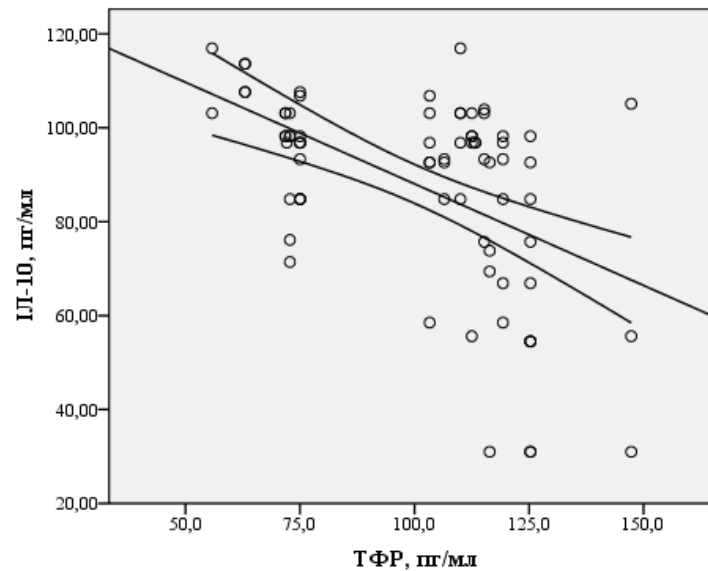
Рис. 6. Кореляційна залежність між рівнями ІЛ-10 та ІЛ-1 β у хворих на ДН та ХХН І-ІІІ ст.

Рис. 7. Кореляційна залежність між рівнями ІЛ-10 та ТФР у хворих на ДН та ХХН І-ІІІ ст.

Позитивний кореляційний зв'язок між про-запальними цитокінами та ТФР-в вказує на односпрямованість дії цих цитокінів в патогенезі ДН. З іншого боку, негативний кореляційний зв'язок між ІЛ-10 та іншими досліджуваними цитокінами співпадає з літературними даними щодо антагоністичного взаємозв'язку ІЛ-10 та інших цитокінів [4, 16, 17].

Визначення кореляційної залежності між рівнями добової протеїнурії та ШКФ з одного боку та досліджуваними цитокінами з іншого дозволило отримати наступні результати.

Виявлені достовірні негативні кореляційні зв'язки між рівнями ШКФ та γ -ІФ ($r=-0,73$, $P<0,001$) (рис. 8), ШКФ та ІЛ-1 β ($r=-0,81$, $P<0,001$) (рис. 9), а також ШКФ та ТФР- β ($r=-0,31$, $P=0,008$) (рис. 10).

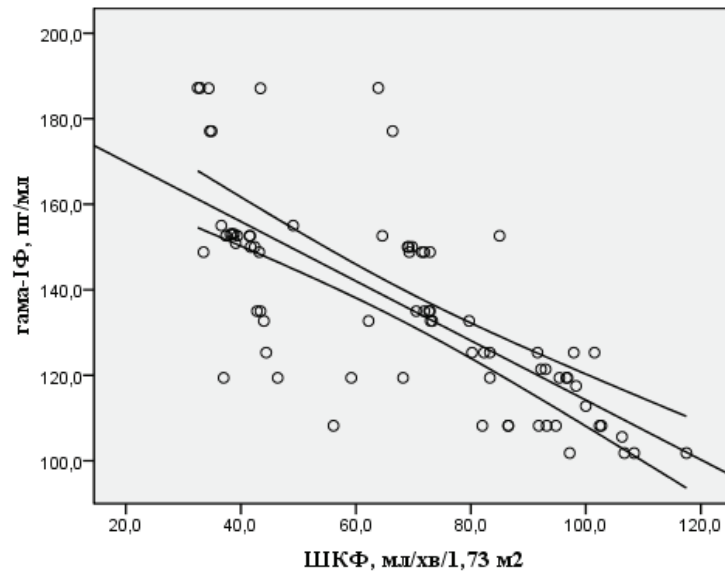


Рис. 8. Кореляційна залежність між рівнями γ -ІФ та ШКФ у хворих на ДН та ХХН I-III ст.

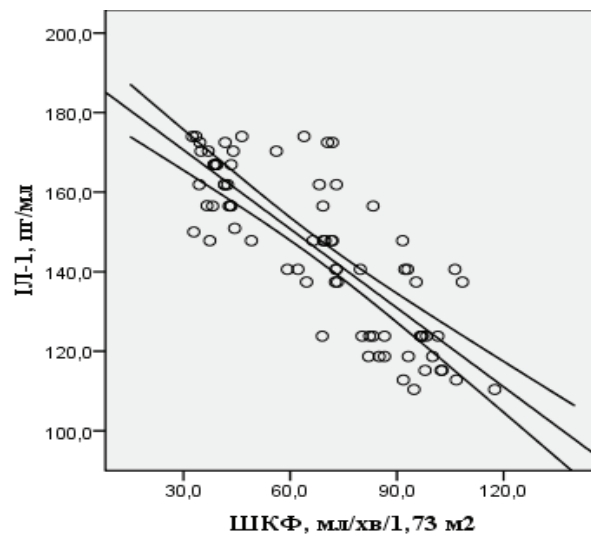


Рис. 9. Кореляційна залежність між рівнями ІЛ-1 β та ШКФ у хворих на ДН та ХХН I-III ст.

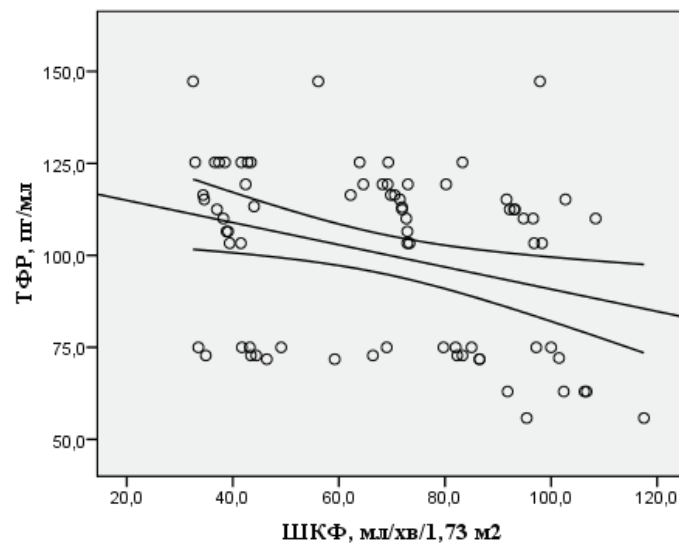


Рис. 10. Кореляційна залежність між рівнями ТФР- β та ШКФ у хворих на ДН та ХХН I-III ст.

Виявлені достовірні позитивні кореляційні зв'язки між рівнями ШКФ та ІЛ-10 ($r=0,5, P<0,001$) (рис. 11), а також рівнями добової протеїнурії та γ -ІФ ($r=0,42, P<0,001$) (рис. 12), ІЛ-1 β ($r=0,42, P<0,001$) (рис. 13) та ТФР- β ($r=0,45, P<0,001$) (рис. 14).

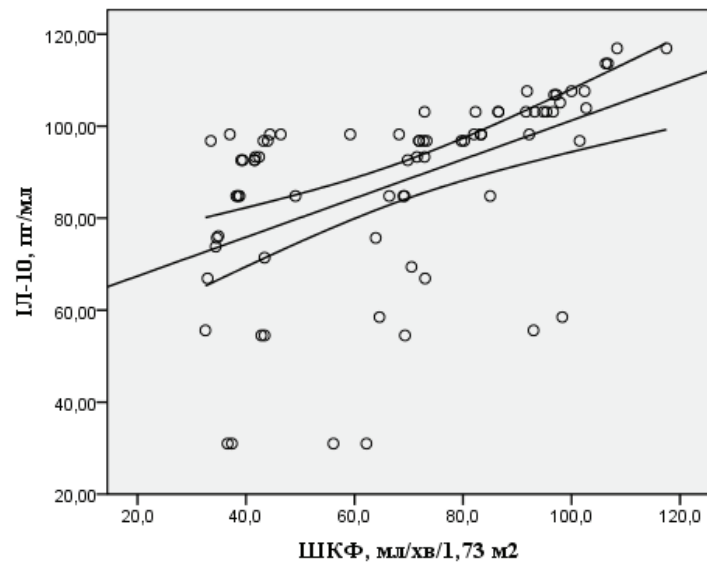
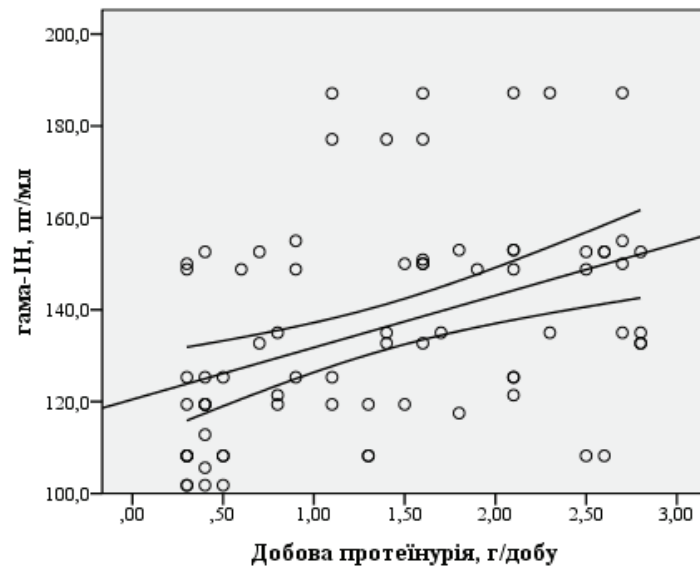
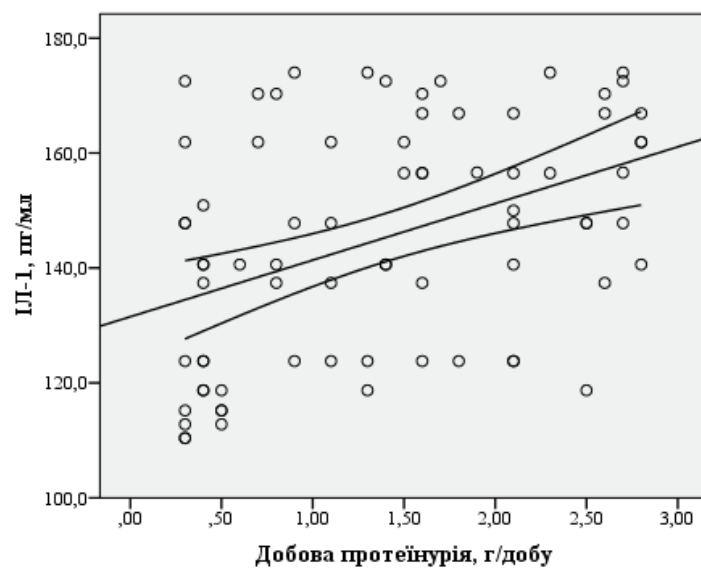


Рис.11. Кореляційна залежність між рівнями ІЛ-10 та ШКФ у хворих на ДН та ХХН І-ІІІ ст.

Рис. 12. Кореляційна залежність між рівнями γ -ІФ та добової протеїнурії у хворих на ДН та ХХН І-ІІІ ст.Рис. 13. Кореляційна залежність між рівнями ІЛ-1 β та добової протеїнурії у хворих на ДН та ХХН І-ІІІ ст.

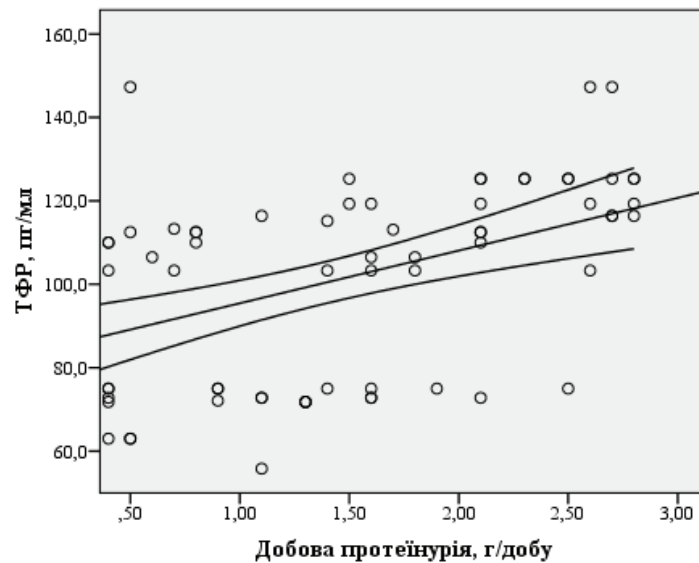


Рис. 14 Кореляційна залежність між рівнями ТФР-β та добової протеїнурії у хворих на ДН та ХХН I-III ст.

Виявлений достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями добової протеїнурії та ІЛ-10 ($r=-0,7$, $P<0,001$) (рис. 15), що може свідчити про позитивний протизапальний вплив цього цитокіну у хворих.

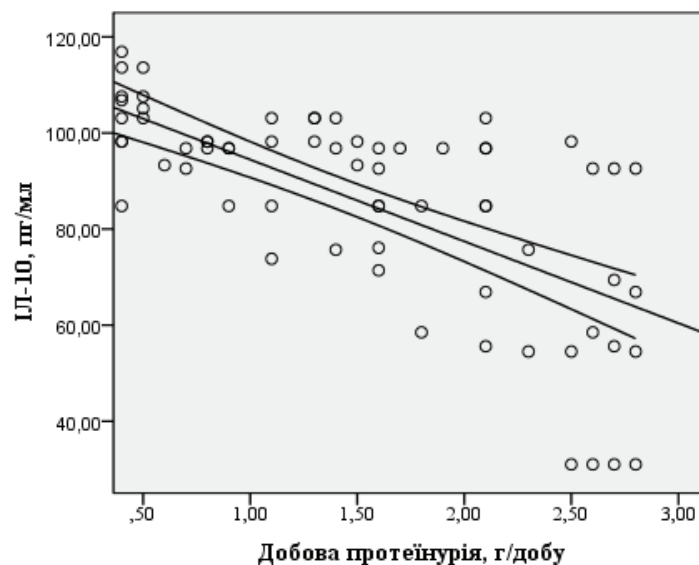


Рис. 15. Кореляційна залежність між рівнями ІЛ-10 та добової протеїнурії у хворих на ДН та ХХН I-III ст.

ВИСНОВКИ:

- У хворих на ДН в крові виявлено високий рівень прозапальних (ІЛ-1β та γ-ІФ) та проти-запальних (ІЛ-10 та ТФР-β) цитокінів.
- При прогресуванні ДН спостерігається достовірне ($P<0,001$) збільшення синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1β та γ-ІФ), продукція протизапального ІЛ-10 з часом зменшується. Коефіцієнт співвідношення γ-ІФ/ІЛ-10 збільшується з прогресуванням ХХН на тлі ЦД 2, що свідчить про превалювання активації клітин моноцитарно-макрофагального

- ряду та Т-хелперів 1 типу над активністю Т-хелперів 2 типу.
- Виявлені позитивна кореляційна залежність між рівнями ІЛ-1β та γ-ІФ між собою та кожного з них і ТФР-β; негативна – між рівнями ІЛ-10 та γ-ІФ, ІЛ-1β, та ТФР-β ($P<0,05$). Позитивний кореляційний зв'язок між прозапальними цитокінами та ТФР-β вказує на односпрямованість дії цих цитокінів в патогенезі ДН; негативний кореляційний зв'язок між ІЛ-10 та іншими досліджуваними цитокінами підтверджує пригнічуючий вплив ІЛ-10 на інші прозапальні цитокіни.

- Виявлена негативна кореляційна залежність між показниками ШКФ та рівнями γ -ІФ, ІЛ-1 α та ТФР- β і позитивна – між ШКФ та ІЛ-10 ($P<0,05$). Виявлена позитивна кореляційна залежність рівня протеїнурії від рівнів в сироватці крові γ -ІФ, ІЛ-1 β , ТФР- β і негативна – від рівню ІЛ-10 ($P<0,05$).
- Визначені напрямки кореляційного зв'язку між досліджуваними цитокинами та ШКФ і протеїнурією свідчать про те, що імунні механізми приймають участь в розвитку та подальшому прогресуванні ДН через посилення процесів запалення (про що свідчать високі рівні прозапальних цитокинів ІЛ-1 β і γ -ІФ, просклеротичного ТФР- β та виснаження при прогресуванні хвороби резервних можливостей клітин по продукції протизапального цитокину ІЛ-10), посилення процесів фіброгенезу та склерозування клубочків (шляхом складної взаємодії досліджуваних цитокинів між собою та компонентами нефрону).

ЛІТЕРАТУРА

1. Паунова С. С. Патогенетические основы нефросклероза (Обзор литературы) / С. С. Паунова // Нефрология и диализ – 2005. - № 2. - С. 130-135.
2. Navarro-Gonzalez J. F. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy / J. F. Navarro-Gonzalez, C. Mora-Fernandez // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 433–442.
3. Kanwar Y. S. Diabetic nephropathy : mechanisms of renal disease progression / Y. S. Kanwar, J. Wada, L. Sun et al. // Exp. Biol. Med. – 2008. – Vol. 233. – P. 4–11.
4. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А. А. Ярилин // Иммунология. – 1997. - № 5. – С. 7-13.
5. Картамышева Н. Н. Некоторые механизмы формирования тубулоинтерстициального компонента при хронических заболеваниях почек / Н. Н. Картамышева, О. В. Чумакова, А. Г. Кучеренко // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2002. - № 6. – С. 176-187.
6. Petrishchev N. N. Study of functional properties of microvessels of the rat mesentery / N. N. Petrishchev, N. A. Gavrisheva, T. D. Vlasov et al. // Ross. Fiziol. Zh. im. I. M. Sechenova. – 2000. – № 86 (3). – P. 358-361.
7. Фрейдлин И. С. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и продуцентов цитокинов / И. С. Фрейдлин, Ю. А. Шейкин // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 499-514.
8. Creagh E. M. Caspase-activation pathways in apoptosis and immunity / E. M. Creagh, H. Conroy, J. Martin Seamus // Immunological Reviews. – 2003. - Vol. 193 (1). - P. 10.
9. Hajjar K. A. New concepts in fibrinolysis and angiogenesis / K. A. Hajjar, A. Deora // Curr. Atheroscler. Rep. – 2000. – Vol. 2. – P. 417-421.
10. Landray M. J. Inflammation, endothelial dysfunction and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) Study / M. J. Landray, D. C. Wheeler // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – № 43 (2). – P. 244-253.
11. Fujinaka H. Crucial role of CD-8 positive lymphocytes in glomerular expression ICAM-1 and cytokines in crescentic glomerulonephritides of WKY rats / H. Fujinaka, T. Yamamoto, L. Feng et al. // Immunol. – 1997. – Vol. 10. – P. 4978-4983.
12. Mantovani A. Regulation of endothelial cell function by pro- and anti-inflammatory cytokines / A. Mantovani, C. Garlanda, M. Introna et al. // Transplant. Proc. – 1998. – Vol. 30. – P. 4239-4243.
13. Oeckler R. A. New concepts in vascular nitric oxide signaling / R. A. Oeckler, M. S. Wolin // Curr. Atheroscler. Rep. – 2000. – Vol. 2. – P. 437-444.
14. Lewis A. J. New targets for anti-inflammatory drugs / A. J. Lewis, A. M. Manning // Curr. Opin. Chem. Biol. – 1999. – Vol. 3. – P. 489-494.
15. El-Shemi A. G. Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by interleukin-10 gene transfer / A. G. El-Shemi, H. Fujinaka, A. Matsuki et al. // Kidney Int. – 2004. – Vol. 65, № 4. – P. 1280-1289.
16. Abbas A. K. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. – 2nd ed. / A. K. Abbas, A. H. Lichtman. – Saunders, Elsevier Inc., 2004 – 323 p.
17. Змушко Е. И. Клиническая иммунология: Руководство для врачей / Е. И. Змушко, Е. Е. Белозеров, Ю. А. Митин – СПб.: Питер, 2001. – 576 с.
18. Schocklmann H. O. Regulation of mesangial cell proliferation / H. O. Schocklmann, S. Lang, B. Sterzel // Kidney Int. – 1999. – Vol. 56, № 4. – P. 1199-1207.
19. Sterzel R. B. Elastic fiber proteins in the glomerular mesangium in vivo and in cell culture / R. B. Sterzel, A. Hartner, U. Schlotzer-Schrehardt // Kidney Int. – 2000. – Vol. 58, № 4. – P. 1588-1602.
20. Ковальчук Л. В. Система цитокинов, компонента и современные методы иммунного анализа / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. В. Хорева и др. – М. : Российский государственный медицинский университет, 2001. – 81 с.
21. Marti H. P. Role of matrix metalloproteinases in the progression of renal lesions / H. P. Marti // Press. Med. – 2000. – Vol. 29, № 14. – P. 811-817.
22. Chun Soo Lim Th1/Th2 predominance and proinflammatory cytokines determine the clinicopathological severity of IgA nephropathy / Chun Soo Lim, Shouhuan Zheng et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – № 16. – P. 269-275.

Надійшла до редакції 05.10.2009

Прийнята до друку 23.10.2009

© Зуб Л. О., Акентьева М. С., 2009

УДК 616.61-002:379 – 008.64-085.272.4]: 577. 125.33

Л. О. ЗУБ, М. С. АКЕНТЬЄВА

**ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ
ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ**

L. ZUB, M. AKENTYEVA

**THE INFLUENCE OF ATORVASTATIN ON THE INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS
WITH DIABETIC NEPHROPATHY**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: діабетична нефропатія, аторвастатин, перекисне окислення ліпідів.

Резюме. Проміжні та кінцеві продукти перекисного окислення ліпідів у крові та сечі є маркерами активності процесу у пацієнтів з діабетичною нефропатією (їх вміст в сечі значно вищий, ніж у плазмі). Автором наводяться результати дослідження цих показників у хворих в динаміці лікування аторвастатином.

Summary. Intermediate and ultimate product of lipid peroxidation in the blood and urine (their content in urine being essentially higher than in the plasma) can be markers of the activity process in patient with diabetic nephropathy. The results of the research of these parameters in dynamics of treatment in patients with diabetic nephropathy.

Вступ. На сьогодні більш як 4% від загальної кількості населення – це хворі на цукровий діабет (ЦД). Кількість даних хворих має чітку тенденцію до зростання [6]. Серйозність прогнозу при прогресуючому перебігу діабетичної нефропатії зумовлює інтерес до цієї проблеми з боку нефрологів усього світу [6]. Велику роль відіграють інформативні методи оцінки прогнозу, які активно розробляються та обговорюються в літературі. Ці методи відрізняються за значимістю та складністю виконання, що часто є предметом наукових дискусій [1,4].

При визначенні коефіцієнта інформативності методів оцінки перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) виявлено, що вони переважають рутинні параметри активності процесів в нирках, у багатьох випадках дозволяють контролювати ефективність терапії, є порівняно простими у виконанні, не поступаються ефективністю та специфічністю [1, 2].

Не зважаючи на повідомлення про позитивний вплив статинів на перебіг діабетичної нефропатії, неліпідні ефекти цієї групи препаратів, що проявляються, зокрема, впливом на процеси ПОЛ та білків [3, 4], патогенетичні механізми ренопротекторної дії даних препаратів у цьому напрямку потребують подальшого дослідження, уточнення їх впливу на динаміку вищевказаних показників у пацієнтів з ЦД I та II типу, а та-

кож визначення можливості прогнозування активності прогресування діабетичної нефропатії [5, 6].

Мета дослідження - визначити ефективність впливу аторвастатину на активність процесів перекисного окислення ліпідів у хворих на діабетичну нефропатію.

Матеріал та методи.

Для дослідження відібрано 44 хворих на діабетичну нефропатію, які знаходились на лікуванні або обстеженні у нефрологічному відділенні обласної клінічної лікарні протягом 2004-2009 років. З них 11 мали ЦД I типу, а 33 – ЦД II типу. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у всіх обстежених хворих становила 60 - 90 мл/хв. Вік хворих коливався у межах 28-52 роки. Всі пацієнти характеризувалися підвищеним рівнем артеріального тиску: систолічного 135 ± 15 та діастолічного 95 ± 10 мм рт. ст. Ліпідний статус характеризувався дисліпідемією змішаного типу [5, 6]. Хворих було розподілено на групи. До I групи увійшли пацієнти (25 осіб, з них 7 хворих з ЦД I типу та 18 з ЦД II типу), в комплексну терапію яких було додано аторвастатин у дозі 40 мг/добу до досягнення цільового рівня ліпопротеїдів низької щільності $\leq 2,5$ ммоль/л, після чого дозу аторвастатину знижували до 10 мг/добу та застосовували протягом 3 місяців. II групу склали хворі (19 осіб, з них 6 з ЦД I типу та 13 з ЦД II типу), яких лікували без застосування аторвастатину. У лікування пацієнтів обох груп обов'язково були включені інгібітори АПФ. Групою контролю вважали 20 здорових осіб відповідних вікових меж. Дослідження проводили у динаміці (до лікування та через 3 місяці після початку терапії із застосуванням аторвастатину).

Зуб Лілія Олексіївна
Тел. +38063 3079646
e-mail: zublili@yandex.ru

У плазмі крові та сечі визначали рівень проміжних продуктів ПОЛ — дієнових кон'югатів (ДК) та малонового диальдегіду (МДА), оскільки патогномонічним для активного хронічного процесу є невідповідність між інтенсивністю реакцій ПОЛ у плазмі та сечі (значно більший вміст кінцевих та проміжних продуктів ПОЛ в сечі та відносно низький, що наближається до нормальних значень, їх рівень у плазмі крові) []. ДК визначалися спектрофотометрично з розрахунку на 1 мл крові за методикою І.А. Волчегорського та ін.. (1989). Вміст МДА визначався за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою (Гончаренко М.С., Латинова А.М., 1985) в модифікації І.Ф. Мещишена, Н.В. Васильєвої (1997). Перед дослідженням сечі проводили її центрифугування при 3000 об./хв. Протягом 15 хв., а потім на досадову сечу пропускали через діалізатор.

Поряд з цим у відповідній динаміці лікування оцінювали показники протеїнурії та ШКФ (за формулою MDRD).

Матеріали дослідження були статистично оброблені з використанням програми BioStat. Показники, які виявлені у процесі дослідження, представлені як середні $\pm$ стандартне відхилення. Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Виявлено певні закономірності екскреції ДК та МДА з сечею (їх зниження у процесі терапії), що відображує динаміку захворювання. Виявлено тісний взаємозв'язок між інтенсивністю реакцій ПОЛ та активністю патологічного процесу в нирках, що спричиняє прогресування діабетичної нефропатії (таблиця 1).

Таблиця 1

Динаміка показників ПОЛ крові та сечі у хворих на діабетичну нефропатію під впливом аторвастатину

Показники ПОЛ	Контроль (n=20)	Хворі на діабетичну нефропатію		
		До лікування (n=44)	В динаміці лікування	
			I група (n=25)	II група (n=19)
ДК крові (Од/мл крові)	1,12 $\pm$ 0,01	1,88 $\pm$ 0,03*	1,57 $\pm$ 0,04* [^] p>0,05	1,80 $\pm$ 0,04* p>0,05
ДК сечі (Од/ммоль)	0,21 $\pm$ 0,01	4,43 $\pm$ 0,02*	2,54 $\pm$ 0,04* [^] p<0,05	4,39 $\pm$ 0,03* p>0,05
МДА крові (мкмоль/л)	20,37 $\pm$ 0,28	39,47 $\pm$ 0,66*	24,55 $\pm$ 0,78* [^] p<0,05	37,99 $\pm$ 0,87* p>0,05
МДА сечі (Од/ммоль)	8,11 $\pm$ 0,02	47,75 $\pm$ 0,43*	20,06 $\pm$ 0,12* [^] p<0,05	33,41 $\pm$ 0,13* p<0,05

Примітка: * - вірогідні показники стосовно контрольної групи;

p - вірогідність між показниками хворих до лікування та в динаміці лікування;

[^] - вірогідність між показниками хворих I та II груп

Отже, вміст МДА та ДК вірогідно зростав в крові та сечі хворих на діабетичну нефропатію у порівнянні з групою контролю. Слід відмітити, що вміст цих продуктів в сечі значно перевищує їх вміст в крові. У динаміці лікування з включенням аторвастатину виявлено вірогідне зниження вищевказаних показників в крові та сечі хворих I групи, у II групі зміни були менш вагомими, що видно при порівнянні I та II груп між собою. Необхідно вказати на те, що зміни показників ПОЛ у крові та сечі не є відповідними так, як у динаміці лікування зниження їх у сечі є більш значним, ніж у крові, хоча в обох випадках дані є вірогідними.

В результаті дослідження виявлено пряму лінійну кореляцію між зниженням рівнів добової протеїнурії та вмісту МДА крові у пацієнтів обох груп дослідження протягом 3 місяців ($r_1 = 0,81$; $r_2 = 0,74$), що показано на рис. 1. Рівні протеїнурії знижувалися відповідно, але їх значення у пацієнтів, які приймали аторвастатин, були значно нижчими. Подібні співвідношення виявлені і з боку вмісту МДА в сечі ($r_1 = 0,72$; $r_2 = 0,68$). Зміни проміжних продуктів ПОЛ в крові та сечі хворих I та II груп беззаперечно відповідали динаміці кінцевих продуктів ПОЛ, що продемонстровано вище.

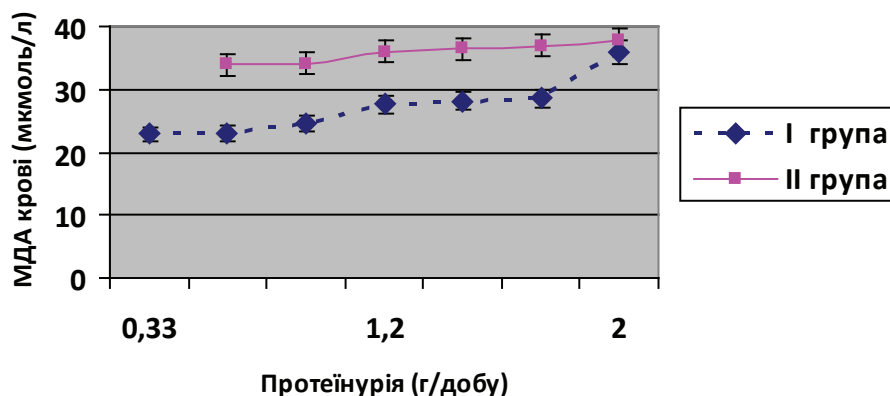


Рис. 1. Залежність значень добової протеїнурії від рівнів МДА крові у хворих на діабетичну нефропатію.

Вірогідних відхилень з боку ШКФ у I та II групах хворих не визначалося. Тільки у окремих пацієнтів (2 особи) II групи ШКФ протягом 3 місяців знизилась до 55 мл/хв.

Артеріальний тиск, як систолічний, так і діастолічний, знижувався протягом 3-місячної терапії в обох групах хворих на 15-20 мм рт. ст., що не мало істотної різниці в групах дослідження.

Результати та їх обговорення.

Виявлено певні закономірності екскреції ДК та МДА з сечею (їх зниження в процесі терапії), що відображує динаміку захворювання. Виявлено тісний взаємозв'язок між інтенсивністю реакцій ПОЛ та активністю патологічного процесу.

Отже, вміст МДА та ДК в крові та сечі хворих на діабетичну нефропатію вірогідно зростає у хворих на діабетичну нефропатію порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Слід відмітити, що вміст цих продуктів в сечі значно перевищував їх вміст у крові, що свідчить про наявність активного процесу в нирках. У динаміці лікування виявлено вірогідне зниження цих продуктів в крові та сечі хворих обох груп дослідження. При порівнянні показників I та II групи виявлено вірогідно значиме зниження продуктів ПОЛ в крові та сечі у пацієнтів, яким у терапію було включено аторвастатин. Звертає на себе увагу, що у динаміці лікування показники ПОЛ в сечі знижувалися більш вагомо, ніж у крові, що вказує на їх невідповідність та доводить позитивний вплив лікування, особливо у хворих I групи, на антиокисні процеси у нирках. Це підтверджено наявністю позитивної кореляції між показниками добової протеїнурії та МДА, що може вказувати на зниження темпів прогресування діабетичної нефропатії під впливом статинів. Відсутність негативної динаміки з боку ШКФ у пацієнтів I групи підтверджує вищевказане припущення.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на діабетичну нефропатію спостерігається значне підвищення вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у крові та сечі.

2. В результаті тримісячної терапії аторвастатином виявлено вагоме зниження вмісту ДК та МДА в крові та сечі хворих на діабетичну нефропатію.
3. Виявлено позитивну кореляцію між зниженням показників МДА крові та рівнів добової протеїнурії у хворих, яким у терапію було включено аторвастатин, що може вказувати на зниження темпів прогресування діабетичної нефропатії під впливом статинів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Пробл. Эндокринологии. - 2000. - № 6. - С. 29-34.
2. Граніна О. В. Вплив порушення перекисного окислення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та біоелементного балансу на формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет / О. В. Граніна // Врачебная практика. - 2007. - № 2. - С. 46-50.
3. Davi Giovanni. Lipid peroxidation in diabetes mellitus / Giovanni Davi, Falco Angela, Patrono Carlo // Antioxidants & redox signaling. - 2005. - № 7 (1-2). - P. 256.
4. Masaya Sugiyama. Effects of atorvastatin on inflammation and oxidative stress / Sugiyama Masaya, Masuo Ohashi, Hiroyuki Takase, Koichi Sato, Ryuzo Ueda and Yasuaki Dohi // Heart and Vessels. - 2005. - № 4. - С. 20.
5. Juan F. Navarro Effects of Atorvastatin on Lipid Profile and Non-Traditional Cardiovascular Risk Factors in Diabetic Patients on Hemodialysis / Navarro Juan F., Carmen Mora, Mercedes Muros, Gabriela Garc a-Idoate // Nephron Clinical Practice. - 2003. - № 4. - P. 128-135.
6. Taskinen M. R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice / M. R Taskinen // Diabetologia. - 2003. - Vol. 46 (6). - P. 733-749.

Надійшла до редакції 21.09.2009
Прийнята до друку 23.10.2009

© Гоженко А. І., Мисула І. Р., Сусла О. Б., 2009

УДК 616.126.3+616.61-78]-06:611.018.74

А. І. ГОЖЕНКО¹, І. Р. МИСУЛА², О. Б. СУСЛА²**ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ ІЗ КАЛЬЦИНОЗОМ КЛАПАНІВ
СЕРЦЯ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ**A. I. GOZHENKO¹, I. R. MYSULA², O. B. SUSLA²**THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH HEART VALVE CALCINOSIS
ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS**¹Одеський державний медичний університет;²Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Ключові слова: гемодіаліз, кальциноз клапанів серця, дисфункція ендотелію, оксид азоту, циркулюючі ендотеліоцити.

Резюме. В статті приведені дані досліджень показателів функціональної активності ендотелію у больних з кальцинозом клапанів серця на програмному гемодіалізі. Показано, що клапанна кальцифікація в умовах діалітичної стадії хронічної хвороби нирок поєднується з порушенням судинодвигальної функції ендотелію, зниженням пула нітритів і одночасним зростанням кількості десквамированих ендотеліоцитів, що вказує на пошкодження ендотелію і певну роль дефекту системи оксиду азоту в механізмах вказаних уражень серця.

Summary. The investigation data of indexes of functional activity of the endothelium in patients with heart valve calcinosis on maintenance hemodialysis have been presented in the article. It has been shown that a valvular calcification in the conditions of the dialysis stage of chronic kidney disease combines with disturbances of vasomotor function of endothelium, decrease of nitrites pool and simultaneous increase of the desquamated endotheliocytes, that point to endothelial lesion, and also on certain role of the defect of nitric oxide system in the process of indicated damages of the heart.

Вступ

З'ясування патогенетичних основ формування кальцифікації серцево-судинної системи і, зокрема кальцинозу клапанів серця (ККС), у хворих на програмному гемодіалізі (ГД) є одним із актуальних напрямків сучасної нефрології. Актуальність проблематики ККС зумовлена тим, що останній відіграє особливу роль у формуванні, перебігу серцево-судинної патології і виникненні фатальних подій – розвитку тяжких серцевих дисфункцій, порушень серцевого ритму, серцевої недостатності, артеріальних емболій і раптової смерті [14]. Відповідно до сучасних тенденцій, ендотеліальна дисфункція (ЕД), яка характерна для термінальної ниркової недостатності (ТНН), є ключовим компонентом кардіоваскулярних ускладнень і реалізує свій вплив, головним чином, через механізми атерогенезу, кальцинозу [6]. Проте, повідомлення щодо характеру зв'язку клапанної кальцифікації і функціональної активності ендотелію поодинокі і стосуються загальної популяції [10].

Неабияку роль в ініціації і розгортанні дисфункції ендотелію відіграють порушення в системі оксиду азоту (NO), що є предметом особливої уваги дослідників останніх років. Справді, окрім вазорегулюючої функції, NO як універсальна сигнальна молекула справляє значний вплив на багато типів клітин – інгібує агрегацію тромбоцитів і адгезію лейкоцитів до ендотелію, регулює синтез і розпад внутріклітинного матриксу, контролює експресію генів. Більше того, NO діє як вторинний месенджер для ефектів багатьох ростових факторів, пептидів, факторів згортання крові і гормонів, а, згідно з останніми даними, контролює трансендотеліальну міграцію попередників ендотеліальних клітин [6, 8]. Дослідження циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) як маркера пошкодження ендотелію у хворих із ТНН викликає надзвичайний інтерес [11], проте даних про характер змін останніх у гемодіалітичних пацієнтів із ККС ми не зустріли.

Мета дослідження – оцінити структурно-функціональний стан ендотелію у хворих на програмному ГД за результатами дослідження його судинорухової функції, вмісту стабільних метаболітів NO, кількості ЦЕК, а також визначити за цих умов роль дисфункції ендотелію в механізмах ККС.

Матеріали та методи

У дослідження включено 74 хворих (чоловіків – 41, жінок – 33), які знаходились на лікуванні хронічним ГД у відділенні гемодіалі-

Сусла Олександр Богданович
0352273348 (роб.)
0352233230 (дом.)

зу Тернопільської обласної клінічної лікарні. Середній вік пацієнтів становив 47 [40; 56] років (24-66), тривалість ГД – 23,5 [7; 50] міс. (3-110). Хворих хронічним гломерулонефритом було 51,4 %, хронічним пієлонефритом – 18,9 %, діабетичною нефропатією – 17,6 %, полікістозом нирок – 12,2 %. Стан мітрального, аортального клапанів (норма, ущільнення, кальциноз), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні параметри серця вивчали доплер-ЕхоКС дослідженням на апараті “Aloka SSD 2000”. Залежно від наявності/відсутності ККС було сформовано дві групи: 1-а група – кальцинозу немає – (n=41); 2-а – кальциноз є – (n=33).

Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження, включаючи вивчення анамнезу, клінічної симптоматики, стандартні лабораторні і інструментальні тести. Продукцію монооксида азоту в організмі оцінювали за вмістом його стабільних метаболітів – нітритів (NO_2^-) і нітратів (NO_3^-). Їх визначали в безбілкових аліквотах плазми крові спектрофотометричним методом: нітрити – методом Гріна з використанням реактиву Гріса (Green L.C. et al., 1982), нітрати – після їх відновлення в нітрити (Орлова Е.А., 2002) і виражали в ммоль/л. Кількість ЦЕК плазми крові хворих вивчали за методикою, що базується на ізоляції клітин ендотелію разом із тромбоцитами з наступним осадженням кров'яних пластинок за допомогою АДФ (Hladovec J. et al., 1978). Вміст десквамованих ендотеліоцитів підраховували у двох сітках камери Горяєва методом фазово-контрасної мікроскопії, результат перемножували на $10^4/\text{л}$.

Судинорухову функцію плечової артерії (ПА) визначали шляхом дуплексного ультразвукового сканування, застосовуючи пробу з реактивною гіперемією (РГ) (ендотеліязалежна вазодилатація – ЕЗВД) на ультразвуковій системі “ESAOTE Megas CVX” з використанням датчика 7,5 МГц (Celermajer D.S. et al., 1992). ПА локували в поздовжньому розрізі на 2-15 см вище локтевого згину, зображення синхронізували з ЕКГ. У вихідному стані вимірювали діаметр ПА і швидкість кровотоку. Далі, навколо плеча накладали манжету сфігмоманометра і нагнітали її до тиску, який на 50 мм рт. ст. перевищував систолічний артеріальний тиск. Тривалість фази оклюзії становила 5 хвилин. Відразу після декомпресії вимірювали швидкість кровотоку і впродовж 60 с визначали діаметр артерії. Зміни діаметра судини через 60 с (час максимальної дилатації артерії) під час РГ (ЕЗВД) оцінювали в процентному відношенні до вихідного рівня. Нормою вважався приріст діаметра ПА на фоні РГ 10 % і більше. Менше значення дилатації, вазоконстрикцію або ж відсутність динаміки показників ЕЗВД розцінювали як патологічну реакцію.

Напругу зсуву на ендотелії (τ) вираховували по формулі:

$$\tau = 4\eta V/D,$$

де η – в'язкість крові (в середньому 0,05 пуаз), V – швидкість кровотоку в артерії в см/с, D – діаметр судини в см (Іванова О.В. и соавт., 1998). Вираховували вихідну напругу зсуву на ендотелії (τ_0), напругу зсуву на ендотелії при РГ (τ_1) (V і D вимірювали впродовж перших секунд декомпресії). Знаючи зміну напруги зсуву ($\Delta\tau$) і зміну діаметра ПА (ΔD), визначали чутливість ПА до напруги зсуву, тобто здатність останньої до вазодилатації (K): $K = (\Delta D/D_0)/(\Delta\tau/\tau_0)$. Чим більше значення K , тим краща регуляція тонуса артерії залежно від зміни стимулу.

ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4 – 4,5 години) на апаратах “Штучна нирка” фірми “Gambro” (Швеція) з використанням напівсинтетичних діалізаторів і бікарбонатного буферу. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт Kt/V), розрахована за логарифмічною формулою (Daugirdas J.T., 1993), складала не менше 1,25.

Дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах, χ^2 -критерій Пірсона з поправкою Йетса для порівняння частотних величин. Статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описанні кількісних ознак були представлені медіани і межі інтерквартильного відрізка [25; 75 %], якісних – проценти.

Результати дослідження та їх обговорення

ККС виявлено в 44,6 % хворих: ізольований кальциноз мітрального клапана – у 23,0 %, аортального – у 4,1 %, обох клапанів – у 17,6 %. Проведення тесту Целермайера-Соренсена виявило значні порушення судинорухової функції ендотелію у гемодіалізних пацієнтів (n=74). Встановлено, що лише у 13,5 % хворих на програмному ГД спостерігалась адекватна вазодилатація, а у 86,5 % відмічалась ЕД. З числа хворих із порушеною вазодилатаційною відповіддю у 17,6 % відмічалась парадоксальна вазоконстрикція ($\text{ЕЗВД} < 0$), у 8,1 % була відсутня динаміка показників ЕЗВД під час РГ ($\text{ЕЗВД} = 0$), у 60,8 % – неадекватна вазодилатація ($\text{ЕЗВД} 0-9,9 \%$). Зазначений характер параметрів ендотеліальної функції за результатами проби з РГ узгоджується з даними [9, 13], однак глибина ураження ендотелію була більш виражена у гемодіалізних хворих із клапанною кальцифікацією (табл.1), що підтверджувалось також динамікою вазокон-

стрикторних і адилаторних реакцій. Так, частота останніх у групі пацієнтів із ККС складала 42,5%, у групі без кальцинозу – 12,2 %, що значимо відрізнялось ($\chi^2=7,24$, $p=0,007$).

Імовірно, висока частота вазоконстрикторних і адилаторних реакцій у хворих із клапанним кальцинозом за умов ТНН пояснюється виснаженням і спотворенням компенсаторної “дилатуючої” реактивності ендотелію на звичайні стимули, дисбалансом між синтезом судинорозширюючих і судинозвужуючих субстанцій, на користь останніх, або ж повною втратою регуляції діаметра артерії по відношенню до напруги зсуву [1]. Цікавим є те, що при зіставних наростаннях величин τ_1 , $\Delta\tau$ у пацієнтів обох груп, показник К у хворих із клапанною кальцифікацією був значимо нижчим відносно

хворих без кальцинозу (табл. 2), що опосередковано вказує на порушений синтез ендотелієм молекули NO [3].

Зниження генерації NO в ендотелії за вмістом нітритів у гемодіалітичних пацієнтів із ККС (табл. 1), очевидно, зумовлено як недостатньою його продукцією, так і надмірною інактивацією. До розвитку перших причин може призводити порушення експресії/транскрипції ендотеліальної NO-синтази (eNOS) шляхом накопичення у крові хворих з ТНН ендогенного інгібітора NO – асиметричного диметиларгініну і модифікованих ліпопротеїдів низької щільності [15], зниження доступності запасів L-аргініну для eNOS через зниження синтезу і втрату останнього під час ГД [5], до других – розвиток оксидативного стресу [4].

Таблиця 1

Параметри структурно-функціонального стану ендотелію у гемодіалітичних хворих залежно від наявності/відсутності кальцинозу клапанів серця, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Параметр	Кальцинозу немає (n=41)	Кальциноз є (n=33)	Z (для U-критерію)	p
D артерії плеча вихідний, мм	4,3 [3,9; 4,8]	4,6 [4,1; 5,0]	Z=1,373	0,170
Швидкість кровотоку вихідна, см/с	67 [56; 78]	76 [64; 79]	Z=1,586	0,113
Потікзалежна дилатація, %	6,00 [3,92; 8,82]	3,39 [-2,13; 5,56]	Z=2,894	0,004
Гіперемія, % збільшення швидкості	225,0 [188,3; 306,9]	216,3 [188,6; 339,3]	Z=0,141	0,888
NO ₂ ⁻ , ммоль/л	0,078 [0,070; 0,096]	0,068 [0,062; 0,076]	Z=3,527	<0,001
NO ₃ ⁻ , ммоль/л	1,34 [1,14; 1,44]	1,24 [1,12; 1,34]	Z=1,444	0,149
ЦЕК, x104/л	15 [13; 17]	19 [16; 22]	Z=4,832	<0,001

Таблиця 2

Чутливість плечової артерії до напруги зсуву у гемодіалітичних хворих залежно від наявності/відсутності кальцинозу клапанів серця, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Параметр	Кальцинозу немає (n=41)	Кальциноз є (n=33)	Z (для U-критерію)	p
τ_0 , дПа	30,53 [23,64; 38,50]	31,67 [26,80; 35,45]	Z=0,479	0,632
τ_1 , дПа	70,00 [63,04; 82,79]	70,00 [61,70; 87,22]	Z=0,517	0,605
$\Delta\tau$, дПа	41,54 [25,83; 49,59]	40,75 [27,42; 52,70]	Z=0,451	0,651
ΔD , см	0,02 [0,01; 0,03]	0,01 [-0,01; 0,02]	Z=2,804	0,005
K, ум. од.	0,034 [0,022; 0,055]	0,012 [-0,015; 0,037]	Z=2,807	0,005

Про системний характер пошкодження ендотелію у хворих із клапанним кальцинозом на програмному ГД свідчить наростання кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів (табл.1), які є показником кінцевого етапу життєдіяльності клітин ендотелію і відображають ступінь їх деструкції, причому збільшення кількості ЦЕК супроводжувалось дефіцитом NO. Формується замкнене коло: пошкодження ендотелію → кальциноз клапанів → пошкодження ендотелію. Роль кальцинозу в пошкодженні ендотелію серцевих клапанів показана в [2]. Імовірно, що мінералізація макрофагів і гладком'язових клітин за цих умов відбувається не без участі системи NO [7, 12].

ВИСНОВКИ

1. Кальциноз клапанів серця у хворих на програмному гемодіалізі поєднується з порушенням судинорухової функції ендотелію, частим розвитком вазоконстрикторних і адилаторних реакцій та зниженням чутливості плечової артерії до напруги зсуву.
2. Клапанний кальциноз тісно пов'язаний із пошкодженням ендотелію та зниженням секреції оксиду азоту, що виявляється у збільшенні кількості циркулюючих ендотеліальних клітин і зменшенні вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту – нітриту відповідно.
3. Дефект системи оксиду може бути фактором формування клапанної кальцифікації.

Перспективи подальших досліджень – патогенетичне обґрунтування, розробка та вивчення ефективності медикаментозної корекції порушень функції ендотелію у хворих із кальцинозом клапанів серця на програмному гемодіалізі.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Беленков Ю. Н.* Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 100-104.
2. *Доценко Н. Я.* Пороки сердца у пожилых – преобладание дегенеративного кальцинированного стеноза аортального клапана / Н. Я. Доценко, С. С. Боев, И. А. Шехунова // Therapia. – 2008. – № 11. – Р. 49-52.
3. Кардиоренальный синдром при сахарном диабета 1-го типа : роль дисфункции эндотелия / М. В. Шестакова, И. Р. Ярек-Мартынова, Н. С. Иванишина [и др.] / Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 35-41.
4. Метаболічна складова кальцифікації клапанного апарату серця у хворих на хронічному гемодіалізі / А. І. Гоженко, І. Р. Мисула,

- О. Б. Сусли [та ін.] // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 15-19.
5. *Николаев А. Ю.* Лечение почечной недостаточности / А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов. – М. : Медицина. – 1999. – 362 с.
6. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные / И. Ю. Панина, А. Ш. Румянцев, М. А. Меншутина [и др.] // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 28-46.
7. Роль экстраклеточного и внутриклеточного оксида азота в регуляции клеточных ответов макрофагов / Е. В. Малышева, С. В. Круглов, И. П. Хоменко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 141, № 4. – С. 386-388.
8. *Руда М. М.* Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения / М. М. Руда, Е. В. Парфенова, Ю. А. Карпов // Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 66-73.
9. *Хайкал Д. У.* Стан кардіогемодинаміки і функції ендотелію судин у хворих із хронічною нирковою недостатністю, які знаходяться на програмному гемодіалізі / Д.У. Хайкал // Урологія. – 2005. – № 1. – С. 49-54.
10. Endothelin-1 and nitric oxide levels in patients with mitral annulus calcification / A. Camsari, H. Pekdemir, D. Cicek [et al.] // Jpn. Heart J. – 2004. – Vol. 45, № 3. – P. 487-495.
11. *Кос М.* Circulating endothelial cells as potential markers of the state of the endothelium in hemodialysis patients / М. Кос, А. Bihorac, M.S. Segal // Am. J. Kidney Dis. – 2003. – Vol. 42, № 4. – P. 704-712.
12. Nitric oxide regulates vascular calcification by interfering with TGF-signalling / Y. Kanno, T. Into, C.J. Lowenstein [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 77, № 1. – P. 221-230.
13. *Sahin G.* Effect of N-acetylcysteine on endothelial dysfunction in dialysis patients / G. Sahin, A. U. Yalcin, N. Akcar // Blood Purif. – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 309-315.
14. *Strozecki P.* Cardiac valve calcification and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients / P. Strozecki, G. Odrowaz-Sypniewska, J. Manitus // Ren. Fail. – 2005. – Vol. 27, № 6. – P. 733-738.
15. The effects of renal replacement therapy on plasma, asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and C-reactive protein levels / H. Uzun, D. Konukoglu, M. Besler [et al.] // Clin. Invest. Med. – 2008. – Vol. 31, № 1. – P. E1-E7.

Надійшла до редакції 21.09.2009
Прийнята до друку 23.10.2009

© Колесник М. О., Законь К. М., 2009

УДК: 616.61-008.6:616.12-008

М. О. КОЛЕСНИК, К. М. ЗАКОНЬ
КАРДІО-РЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ : НОВИЙ ПІДХІД ДО СТАРОЇ ПРОБЛЕМИ**М. О. KOLESNYK, K. M. ZAKON**
CARDIO-RENAL SYNDROME : NEW APPROACH TO THE OLD PROBLEM

ДУ “Інститут нефрології АМН України”

Ключові слова: кардіо-ренальний синдром, гостра серцева недостатність, хронічна серцева недостатність, гостре пошкодження нирок, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, перитонеальний діаліз.**Резюме:** Представлены определение, классификация и патогенез кардио-ренального синдрома, а также подходы к его лечению.**Summary:** Definition, classification pathogenesis and management of cardio-renal syndrome are presented.

Значна кількість пацієнтів мають одночасне порушення функції серця і нирок [13]. Первинне порушення одного з цих органів може викликати дисфункцію іншого. Функціональні і структурні зміни нирок внаслідок серцевої недостатності (ren cardiacum, ren cyanoticum – серцева або застійна нирка) вперше були виділені з групи брайтової хвороби L. Traube у 1874 році [2]. Клініко-лабораторно застійна нирка проявляється олігоурією, ніктурією, високою питою вагою і кислою реакцією сечі, протеїнурією, наявністю гіалінових і зернистих циліндрів, еритроцит- та лейкоцитурією.

Морфологічно застійна нирка описується як збільшена в розмірах, повнокровна і щільна. Відмічають розширення і потовщення стінок венул і капілярів, особливо міжканальцевих, нерівномірність наповнення їх кров'ю. Клубочки на розрізі виступають у вигляді темно-червоних

зерен, їх капсула містить гомогенну та дещо зернисту білкову рідину. В епітелії звивистих канальців спостерігається зерниста дистрофія. В затяжних випадках розвивається фіброз (“жирова нирка”) [2].

Виявлені за останнє десятиріччя дані про органну реалізацію взаємин серця і нирок стали патофізіологічною основою консенсусу (ADQI 2008) з проблем кардіо-ренального синдрому (КРС). Разом з цим, не всі погоджуються з таким підходом [8].

Очевидно, що складність проблеми обумовлена численністю захворювань і станів, при яких спостерігається КРС.

Визначення, класифікація і патогенез КРС. КРС - це поєднане порушення функції серця та нирок, основою якого є гостра або хронічна дисфункція одного з них [5]. Виділяють 5 типів КРС (табл. 1).

Таблиця 1

Класифікація КРС

Назва	Визначення
Тип 1 (гострий КРС)	Швидке погіршення функції серця, що призводить до розвитку ГПН.
Тип 2 (хронічний КРС)	Хронічне порушення функції серця, що призводить до хронічної хвороби нирок (ХХН), що прогресує.
Тип 3 (гострий Рено-кардіальний синдром)	Раптове первинне порушення функції нирок, що призводить до розвитку серцевої дисфункції.
Тип 4 (хронічний Рено-кардіальний синдром)	Первинна ХХН, що призводить до погіршення функції серця, гіпертрофії лівого шлуночка, діастолічної дисфункції та/або ризику розвитку серцево-судинних захворювань.
Тип 5 (вторинний КРС)	Комбінована серцева і ниркова дисфункція, яка розвивається внаслідок гострих або хронічних системних захворювань.

Колесник Микола Олексійович
тел: (8 044) 455 93 77

КРС 1 типу (гострий КРС) характеризується швидким погіршенням функції серця, яке призводить до розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) і спостерігається при гіпертензивному набряку легень, лівошлуночкової недостатності, гострій декомпенсації хронічної серцевої недостатності (ХСН), кардіогенному шоці та передіснюючій правошлуночкової недостатності [34, 39].

Механізми, які призводять до ГПН при розвитку гострої серцевої недостатності (ГСН) складні, і клінічна важливість кожного з цих механізмів носить індивідуальний характер (рис. 1). У хворих з ГСН частота та ступінь важкості ГПН вища, ніж у пацієнтів із збереженою систолічною функцією ЛШ, і сягає 70% при виникненні кардіогенного шоку [23]. Більше того, порушення функції нирок є незалежним фактором ризику смерті протягом року пацієнтів з ГСН у тому числі внаслідок інфаркту міокарду з еле-

вациєю ST [19]. Це пояснюється тим, що гостре порушення функції нирок не тільки відображає важкість ГСН, але й призводить до поглиблення серцево-судинної патології через активацію запалення [5, 40].

Загалом, причиною ГПН при КРС 1 типу є неадекватна перфузія нирок внаслідок низького серцевого викиду та/або підвищення венозного тиску, що призводить до застою в судинному руслі нирок [39].

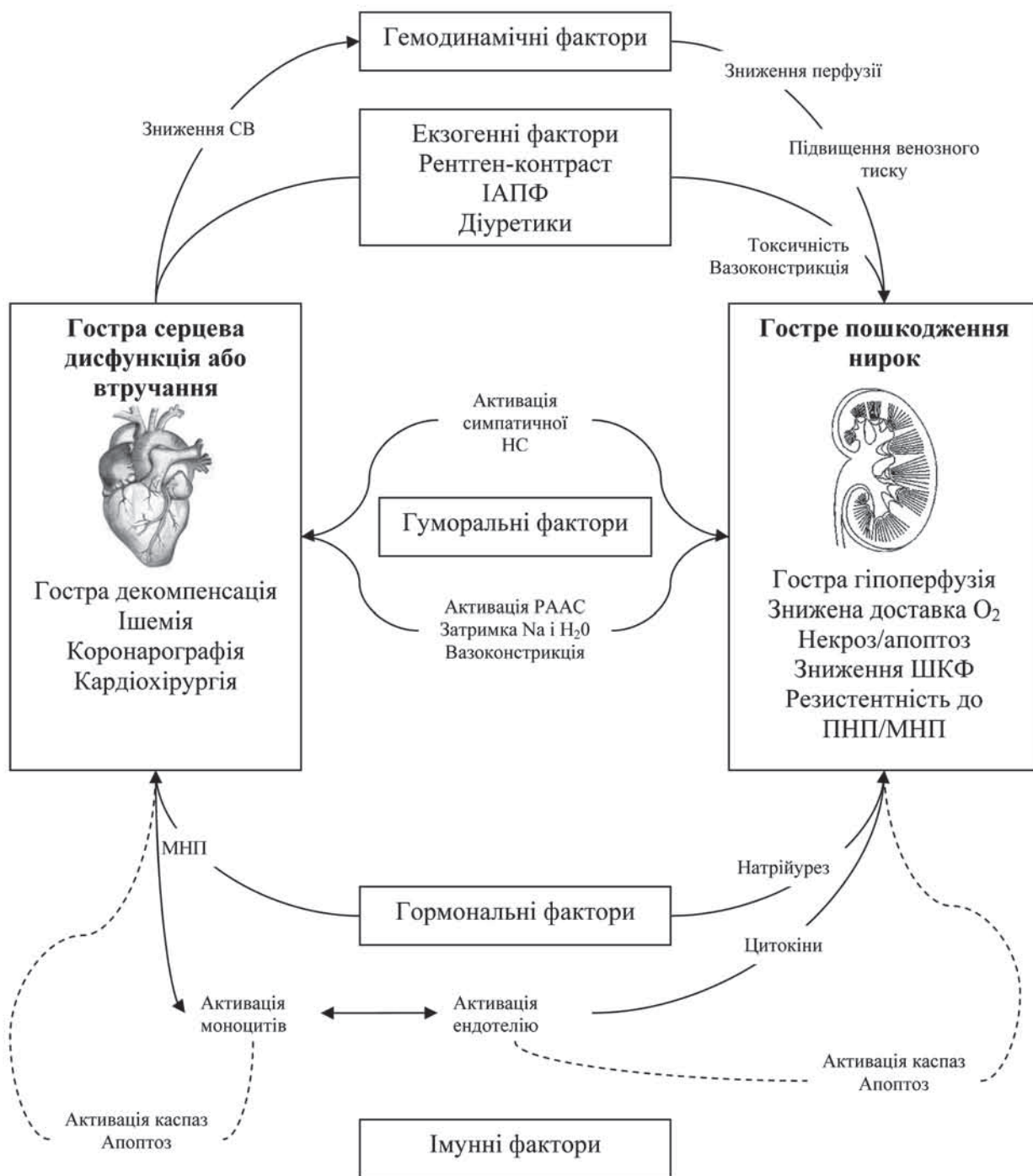


Рис. 1. КРС 1 тип [СВ – серцевий викид, ІАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, НС – нервова система, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система, ПНП – передсердний натрійуретичний пептид, МНП – мозковий натрійуретичний пептид].
Адаптовано з Ronco C et al. [39].

КРС 2 типу (хронічний КРС) характеризується хронічним порушенням функції серця (наприклад, ХСН), що призводять до прогресування ХХН (див. рис. 2). Частота дисфункції нирок при ХСН становить близько 25% [39]. Навіть невелике зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів з ХСН призводить до достовірного збільшення летальності і є маркером пошкодження судин [6]. Незалежними предикторами погіршення функції нирок є похилий вік, гіпертензія, цукровий діабет і гострий коронарний синдром [39].

При ХСН відбувається тривале зниження перфузії нирок, яке часто поглиблюється захворюванням мікро- і макросудин.

Дослідження ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness) не виявило зв'язку між показниками гемодинаміки і рівнем сироваткового креатиніну за виключенням правопередсердного тиску, що свідчить про важливу роль застою в розвитку ниркової дисфункції [37].

До погіршення ниркової функції також призводять нейрогуморальні зсуви, які спостеріга-

ються при ХСН і полягають у надлишковій продукції медіаторів вазоконстрикції (норадреналін, ангіотензин, ендотелін) та змін у чутливості та/або вивільненні ендогенних вазодилаторів (натрійуретичний пептид, оксид азоту) [39].

Останнім часом велику увагу приділяють патогенетичній ролі абсолютного або відносного дефіциту еритропоєтину, що призводить до більшої вираженості анемії у таких пацієнтів, ніж у пацієнтів з такою самою ШКФ без ХСН [22]. Накопичена інформація з цього питання заслуговує окремого огляду.

Причиною розвитку КРС 2 типу або його поглиблення може бути медикаментозна терапія. Найчастішими причинами є гіповолемія пов'язана із застосуваннями діуретиків, рання блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з гіпотензією [30].

Отже, ниркова дисфункція часто зустрічається у пацієнтів з ХСН і є незалежним фактором ризику систолічної і діастолічної ХСН, що вимагає дій направлених на зменшення факторів ризику, оптимізацію медикаментозного лікування, з урахуванням того, що проведення лікування в неповному обсязі може мати летальний наслідок [32, 39].

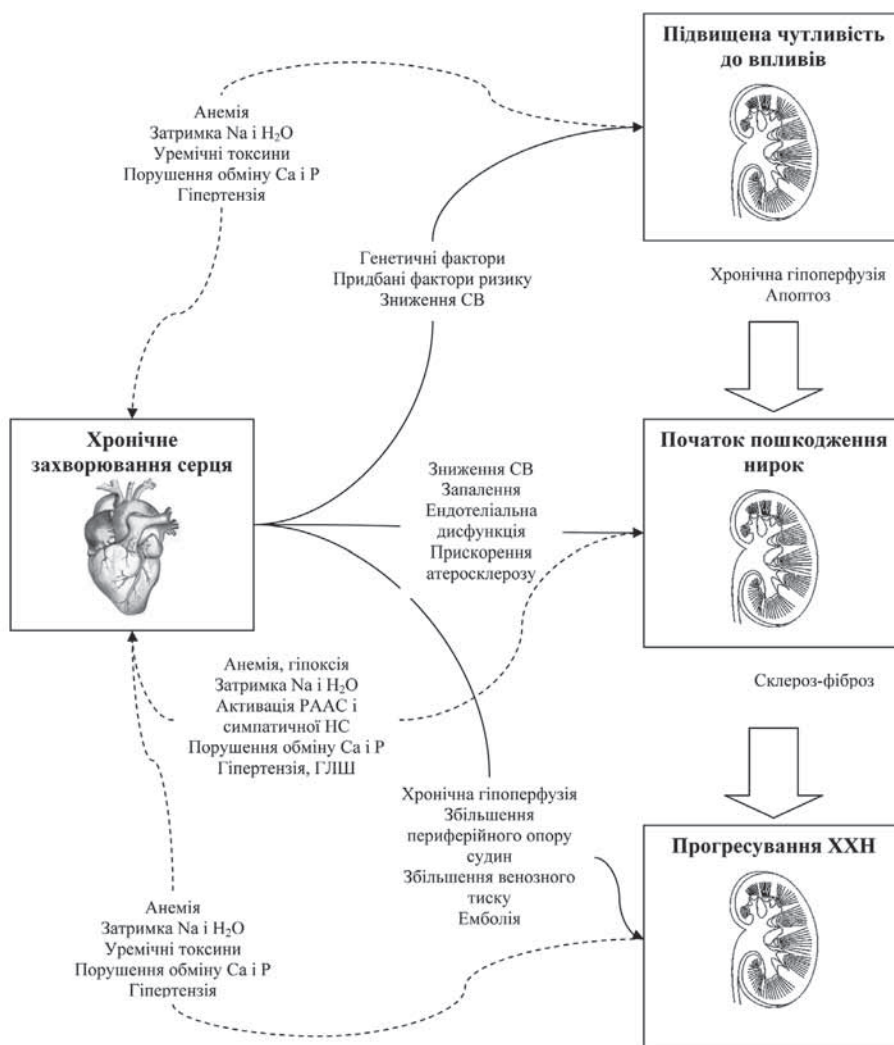


Рис. 2. КРС 2 тип [СВ – серцевий викид, Са – кальцій, Р – фосфор, НС – нервова система, РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка]. Адаптовано з Ronco C et al. [39].

КРС 3 типу (гострий рено-кардіальний синдром) характеризується раптовим і первинним погіршенням функції нирок (наприклад, ГПН або гломерулонефрит), що призводить до гострої серцевої дисфункції (наприклад, ГСН, аритмія, ішемія) [39]. 3 тип КРС зустрічається рідше ніж 1 тип. Проте, це може бути результатом відсутності систематичних досліджень 3 типу КРС. Після впровадження RIFLE-класифікації ГПН, частота останнього за даними проспективних епідеміологічних досліджень, становить близько 9% у госпіталізованих пацієнтів і 35% у пацієнтів відділень реанімації і інтенсивної терапії [3, 45].

ГПН може впливати на функцію серця кількома шляхами (рис. 3). Гіпергідратація може бути причиною гострої декомпенсації ХСН і набряку легень, а гіперкаліємія – причиною аритмій. Нелікована уремія знижує скоротливість міокарду, через акумуляцію фактору депресії мі-

окарду і розвиток перикардиту [7, 36]. Ацидемія призводить до вазоконстрикції легневих судин, що погіршує перебіг правосторонньої СН, має негативний інотропний ефект і, разом з порушенням електролітного обміну призводить до розвитку аритмій [9, 14, 15]. Крім того, ішемія нирок сама по собі викликати запалення і апоптоз кардіоміоцитів [5].

Унікальною ситуацією, що призводить до 3 типу КРС є білатеральний стеноз ниркових артерій. У таких пацієнтів часто спостерігається ГСН або декомпенсація ХСН внаслідок діастолічної дисфункції, обумовленої хронічною гіпертензією причиною якої є активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), ниркова недостатність із затримкою натрію і води та гострою ішемією міокарда через збільшену потребу в кисні внаслідок вазоконстрикції периферійних судин [18,21].

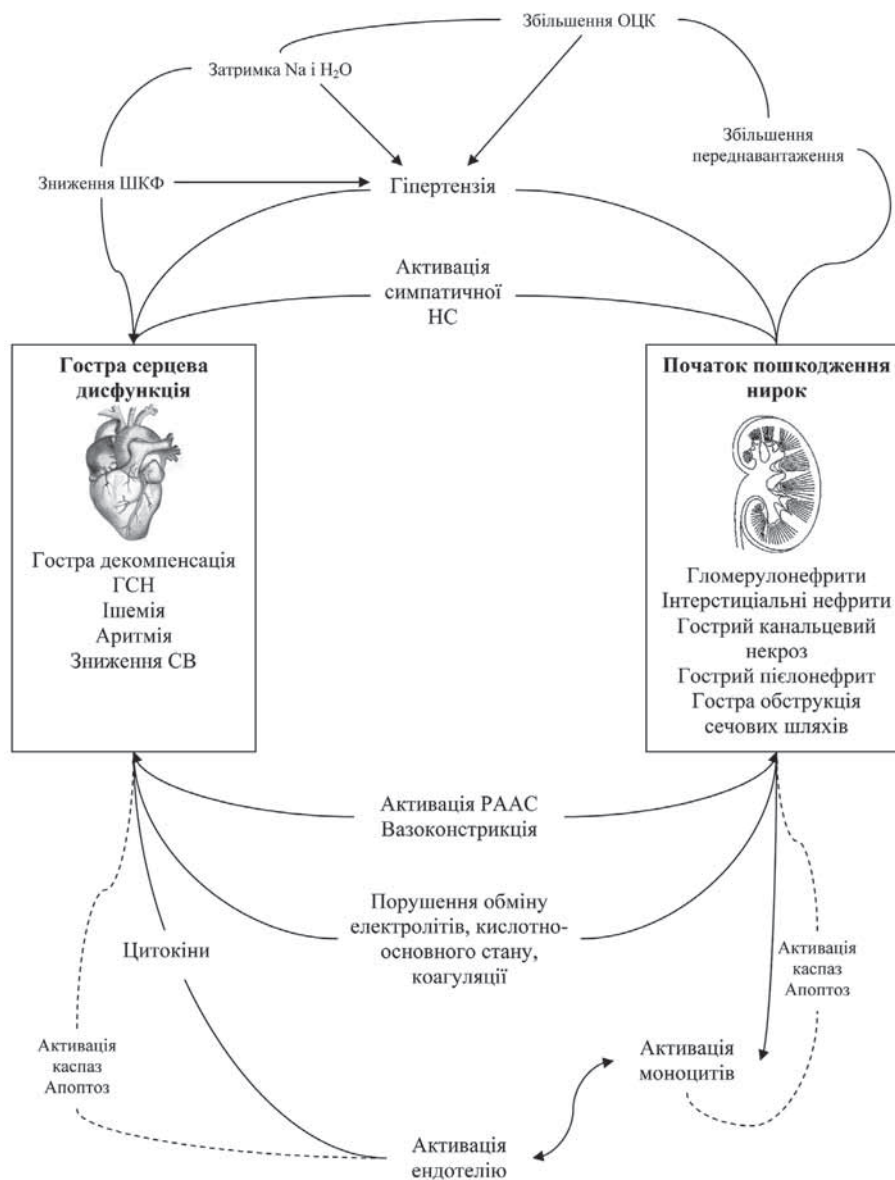


Рис. 3. КРС 3 тип [СВ – серцевий викид, ОЦК – об’єм циркулюючої крові, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, НС – нервова система, РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка]. Адаптовано з Ronco C et al. [39].

КРС 4 типу (хронічний рено-кардіальний синдром) характеризується первинною ХХН (наприклад, хронічний гломерулонефрит), яка призводить до зниження функції серця, гіпертрофії шлуночків, діастолічної дисфункції та/або підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань (рис. 4) [39].

Пацієнт з ХХН мають дуже високий ризик смерті від серцево-судинних захворювань

(ССЗ) [16]. Так, летальність від ССЗ у пацієнтів з ХХН-V ст. становить понад 50%. Ризик 2-річної летальності після гострого інфаркту міокарду (ГІМ) у пацієнтів з ХХН-V ст. становить понад 50%, порівняно з 25% ризиком 10-річної летальності в загальній популяції [20]. Пацієнти з ХХН мають у 10-20 разів вищий ризик смерті від ССЗ порівняно з особами того ж віку і статі без ХХН [31].

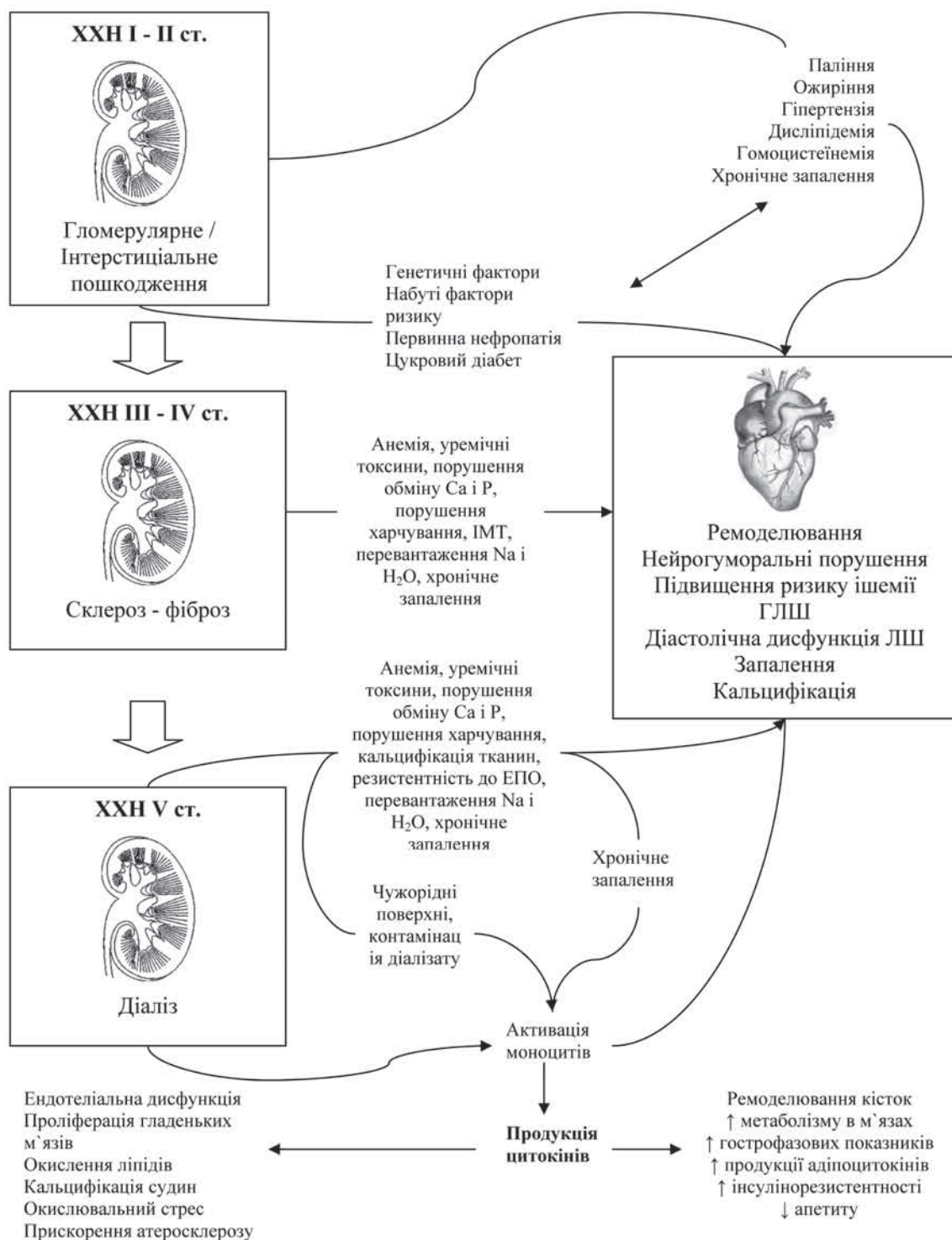


Рис. 4. КРС 4 тип [СВ – серцевий викид, Са – кальцій, Р – фосфор, НС – нервова система, ІМТ – індекс маси тіла, ЕПО – еритропоєтин, ЛШ – лівий шлуночок, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка].
Адаптовано з Ronco C et al. [39].

КРС 5 типу (вторинний КРС) характеризується наявністю комбінованої дисфункції серця і нирок внаслідок гострого або хронічного системного захворювання (рис. 5) [39]. На сьогодні бракує систематизованої інформації про КРС 5 типу, однак, доцільно припустити, що летальність збільшується при збільшенні кількості уражених систем органів. Також, невідомий вплив комбінованої дисфункції серця і нирок на тривалість життя порівняно, наприклад з комбінованою нирковою і легеневою дисфункцією. КРС 5 типу спостерігається при сепсисі, цукровому діабеті, системному червоному вовчаку, амілоїдозі і саркоїдозі [39].

Важкий сепсис найчастіше призводить до ушкодження обох органів. Він викликає ГПН і важку депресію міокарда, механізм розвитку, якої невідомий, але передбачають, що це пов'язано з ефектами фактора некрозу пухлини (ФНП) і інших медіаторів запалення [12, 26]. Виражена депресія міокарду призводить до зменшення серцевого викиду та подальшому поглибленню ГПН, що характерно для КРС 1 типу. В цей самий час ГПН призводить до поглиблення серцевої дисфункції, як це описано для КРС 3 типу. Таким чином формується зачароване коло з пошкодженням обох органів [39].

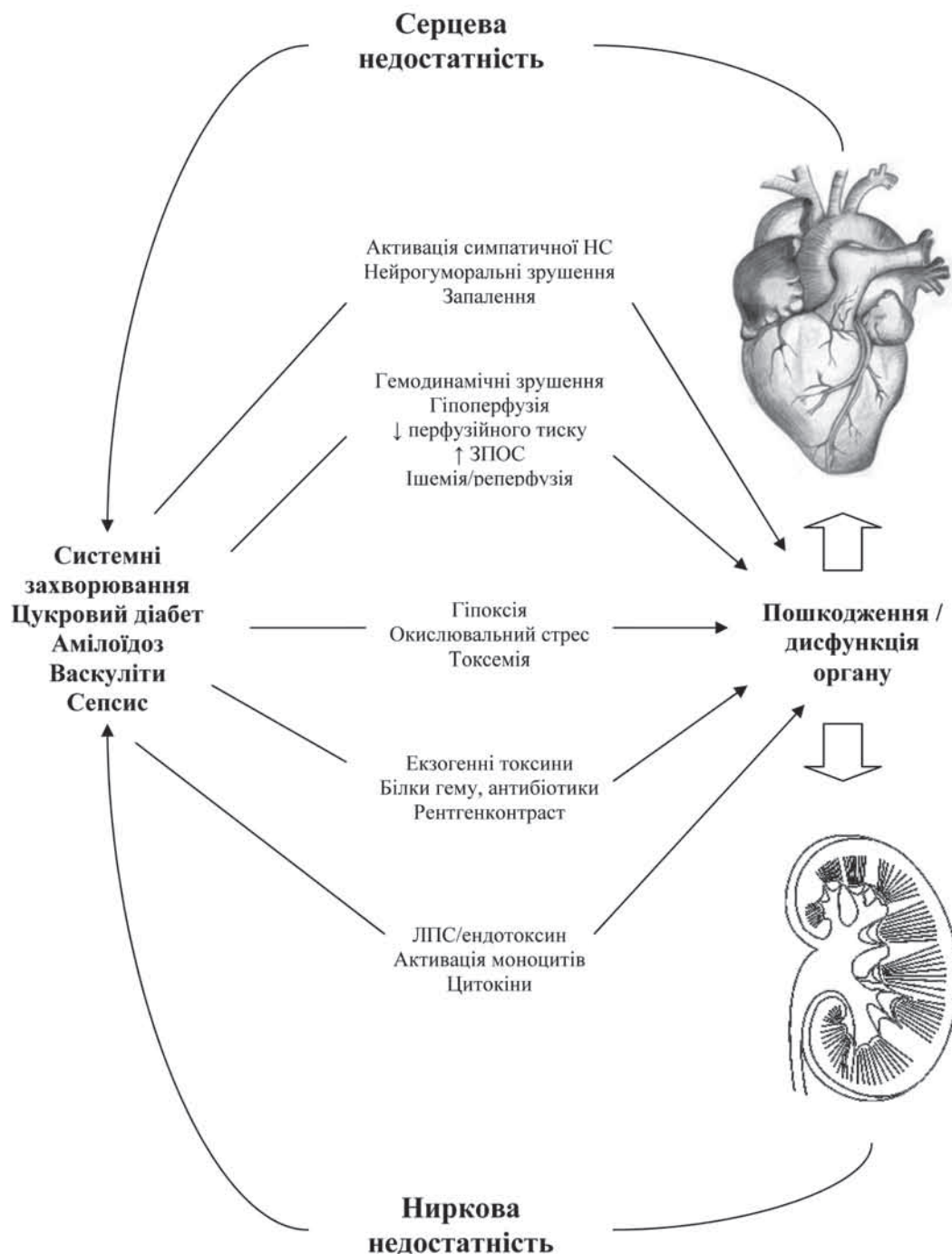


Рис. 5. КРС 5 тип [НС – нервова система, ЗПОС – загальний периферійний опір судин, ЛПС – ліпополісахарид]. Адаптовано з Ronco C et al. [39].

Підходи до лікування. Розвиток КРС змінює загальноприйняті підходи до лікування ССЗ [39]. Так, розвиток КРС 1 типу зменшує чутливість до діуретиків. Причиною цього є як затримка натрію в дистальних відділах нефрону, так і поглиблення пошкодження нирок застосуванням діуретиків. Проведені дослідження використання діуретиків при ГПН, які включали понад 2000 пацієнтів продемонстрували статистично достовірний негативний їх вплив на тривалість життя і відновлення функції порівняно з плацебо (відносний ризик 1,25 – 3,12) [14].

Кращий ефект діуретичної терапії спостерігається у гіпергідратованих пацієнтів з ГСН, метою якої є поступове збільшення діурезу [39]. Причому доза діуретиків залежить від ШКФ, тривалості їх попереднього застосування і рівня артеріального тиску. З метою подолання резистентності до діуретиків і зменшення їх доз, а отже і побічних ефектів, застосовують тривалу довенну інфузію і комбінування діуретиків, що діють на різні ділянки нефрону [39]. Крім цього, причиною неадекватної відповіді на терапію діуретиками часто буває власне їх побічна дія – гіповолемія і гіпонатріємія. Це вимагає проведення ретельного контролю волемії, електролітного складу крові і порушення кислотно-основного стану під час інтенсивної діуретичної терапії.

Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) UNLOAD (Ultrafiltration vs Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated CHF) продемонструвало більшу ефективність ізольованої ультрафільтрації (ІУФ) порівняно з діуретиками у видаленні рідини і натрію. При цьому, при ІУФ видалялись значно менші кількості калію і магнію, ніж при застосуванні діуретичної терапії. Між двома групами не було виявлено відмінностей в госпітальній летальності і функції нирок, що свідчить про безпечність ІУФ. При цьому в групі ІУФ спостерігалось статистично достовірне зниження частоти повторних госпіталізацій [43].

Аналізуючи результати цього та інших досліджень, які порівнювали ІУФ і діуретичну терапію необхідно мати на увазі, що ці дослідження поперше не включали пацієнтів з резистентністю до діуретиків (і проведення такого дослідження навряд чи можливе з етичних міркувань), а по-друге, застосовувалась досить висока швидкість ультрафільтрації (видалення рідини) – 400 – 500 мл/год. Тому, не зареєстроване покращення функції нирок пояснюється негативним впливом саме такої високої швидкості ультрафільтрації і відсутністю адекватних груп порівняння [24].

Таким чином, наявність резистентності до діуретиків є показанням для проведення екстракорпоральної ультрафільтрації [11, 41]. Її застосування дозволяє відновити чутливість до діуретиків та може носити тільки паліативний

характер або створити умови для кардіохірургічного втручання. Застосування перитонеального діалізу може мати перевагу перед ізольованою ультрафільтрацією з точки зору впливу на функцію нирок [35].

Підсумовуючи вищевказане, застосування діуретичної терапії у пацієнтів з КРС 1 і 2 типів є доцільним, але вимагає ретельного контролю за розвитком побічних ефектів (порушення функції нирок, електролітного і водного балансу, коагуляції та кислотно-основного стану).

Призначення β -блокаторів у хворих з КРС 1 типу не рекомендується, оскільки ліквідація компенсаторної тахікардії разом з компенсаторним інотропним впливом симпатичної нервової системи може призвести до розвитку кардіогенного шоку [10]. Ці препарати можуть призначатись лише з обов'язковим титруванням дози відповідно до функції нирок, після стабілізації стану пацієнта і ліквідації синдрому малого серцевого викиду [39].

При розвитку КРС 2 і 4 типів нерідко відміняють інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) і антагоністи альдостерону (АА) – препарати, які збільшують тривалість життя пацієнтів з серцевою недостатністю і інфарктом міокарду [46]. Дійсно, застосування комплексу цих препаратів у пацієнтів з нирковою дисфункцією призвело до збільшення частоти гіперкаліємії, що загрожує життю. Тому, застосування цих препаратів вимагає корекції їх доз відповідно до ступеня зниження ШКФ, ретельного контролю каліємії, функції нирок, дієтичних обмежень продуктів з високим вмістом калію. За таких умов потенціальна користь застосування цих препаратів часто перевищує ризик пов'язаний їх використанням [39].

Зрозуміло, що зростання ІАПФ при зростанні рівня креатиніну в ряді випадків може призводити до декомпенсації ХСН. Необхідно пам'ятати, що ІАПФ не призводять до пошкодження нирок, але змінюють ниркову гемодинаміку і зменшують фільтраційний тиск, що власне і є причиною підвищення рівня креатиніну. Це є прямим наслідком зменшення гіперфільтрації і її пошкодження чого впливу [39]. 12 РКД продемонстрували, що при збільшенні рівня креатиніну на фоні застосування ІАПФ на 30% з подальшою стабілізацією протягом 2-х місяців забезпечувало тривалу нефропротекцію [4].

Таким чином, відміняти ІАПФ і БРА пацієнтам з ХСН необхідно лише у випадку прогресуючого зниження функції нирок із загрозою гіперкаліємії.

Для лікування гіпертензії і серцевої недостатності у пацієнтів з білатеральним стенозом ниркових артерій необхідною є блокада ангіотензину. Однак, застосування ІАПФ і БРА може призвести до погіршення ниркової функції, і,

ймовірно, таким пацієнтам повинна проводитись реваскуляризація [39].

Застосування статинів безпечно у пацієнтів з ХХН, в тому числі у тих, які лікуються діалізом [47]. Однак, дослідження 4D (подвійне сліпе плацебо-контрольоване РКД 1255 пацієнтів на гемодіалізі) не продемонструвало позитивного ефекту застосування 20 мг аторвастатину на летальність від інфаркту міокарду та фатальних порушень мозкового кровообігу, хоча частота комбінованої серцевої смерті була достовірно нижче [47]. Таким чином, статини повинні застосовуватись на ранніх стадіях ХХН і не відмінятися у пацієнтів, які почали отримувати діалізу терапію.

Наявність ниркової дисфункції є поширеною причиною проведення лікування інфаркту міокарда в неповному обсязі [39]. Разом з цим, наявність ниркової дисфункції є незалежним предиктором госпітальної і 1-річної летальності пацієнтів з ГІМ з елевацією ST [19, 23]. Серед пацієнтів, яким проводились черезшкірні коронарні втручання навіть незначне підвищення рівня креатиніну (на 26, 4 мкмоль/л) призводило до збільшення госпітальної летальності [27, 38].

Що стосується пацієнтів з 4 типом КРС, то однією з причин високої летальності від ССЗ є той факт, що менше 50% пацієнтів з ХХН отримують повноцінне лікування направлене на модифікацію факторів ризику смерті від ССЗ, яке включає ацетилсаліцилову кислоту (АСК), -блокатори, ІАПФ і статини [39]. Основною причиною такого “терапевтичного нігілізму” є побоювання погіршення функції нирок та ризик розвитку побічних ефектів застосування через низький кліренс [17, 28]. Такі побоювання не безпідставні, адже крім відповідного дозування препаратів, не для всіх препаратів проведені дослідження, що засвідчили їх безпечність в цій групі пацієнтів. Більше того, в більшості досліджень, що вивчали медикаментозні впливи на тривалість життя пацієнтів з ССЗ наявність ниркової дисфункції була критерієм виключення [39].

Проспективне дослідження ефективності варфарину у понад 500 пацієнтів з ХХН I – IV ст. продемонструвало необхідність застосування менших його доз, високий риз надлишкової антикоагуляції (міжнародне нормалізоване співвідношення більше 4) та подвоєння частоти геморагічних ускладнень при ШКФ менше 30 мл/хв. [29].

У діалітичних пацієнтів з метою профілактики і лікування ішемічної хвороби серця АСК застосовується у звичайних дозах, одночасне застосування АСК і клопидогрелю можливе тільки при гострому коронарному синдромі. Також може застосовуватись тиклопідин і низькомолекулярні гепарини з відповідною корекцією доз [25]. В будь-якому випадку терапія антиагрегантами і

антикоагулянтами вимагає контролю показників системи гемостазу, адже для ХХН характерний розвиток гіпокоагуляції [1].

З метою реваскуляризації у пацієнтів з атеросклеротичною серцево-судинною хворобою на діалітичній нирково-замісній терапії [ДНЗТ] можуть застосовуватись, як коронарне шунтування, так і черезшкірні коронарні втручання. Через високий ризик рестенозів у пацієнтів на ДНЗТ бажаним є застосування стентів, що вивільнюють лікарські засоби, а пацієнтам з ураженням трьох коронарних артерій та/або стовбуру лівої коронарної артерії необхідне проведення коронарного шунтування [25].

Режим ДНЗТ у пацієнтів з КРС повинен запобігати розвитку серцево-судинної нестабільності основними причинами якої є швидка ультрафільтрація, електролітні зсуви, які призводять до гіпотензії, аритмії і ішемії міокарду [42]. Зазвичай в таких випадках використовують діалітичні методики із збільшенням тривалості та/або частоти сеансів.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Взаємний вплив серця і нирок у випадку гострої або хронічної дисфункції одного з цих органів є важливою клінічною проблемою. Для її успішного вирішення необхідний мультидисциплінарний підхід із залученням фахівців з кардіології, нефрології і інтенсивної терапії.

Досягнення згоди стосовно визначення кожного типу КРС дозволить сформувати обґрунтовані підходи до його діагностики та лікування, які швидше за все відрізнятимуться від таких у пацієнтів з ССЗ без ниркової дисфункції.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Законь К. М.* Лікування уремичного геморагічного синдрому з позицій доказової медицини / К. М. Законь // Укр. Журнал нефрології та діалізу. - 2007. - № 15. - С. 76-83.
2. *Практическая нефрология.* Под ред. А. П. Пелешука. — Киев : Здоровье, 1974. - 382 с.
3. *Bagshaw S. M.* A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients / S. M. Bagshaw [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 23. - P. 1203–10.
4. *Bakris G. L.* Angiotensin-converting; enzyme inhibitor associated elevations serum creatinine: is this a cause for concern? / G. L. Bakris, M. R. Weir // *Arch Intern Med.* - 2000. - Vol. 160. - P. 685–93.
5. *Berl T.* Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment / T. Berl, W. Henrich // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2006. - Vol. 1. - P. 8 -18.

6. *Bhatia R. S.* Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study / R. S. Bhatia [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2006. - Vol. 355. - P. 160-269.
7. *Blake P.* Isolation of "myocardial depressant factor[s]" from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure / P. Blake [et al.] // *ASAIO J.* - 1996. - Vol. 42. - P. M911-5.
8. *Bongartz L. C.* The severe cardiorenal syndrome 'guyton revisited.' / L. C. Bongartz [et al.] // *Fur. Heart J.* - 2005. - Vol. 26. - P. 11-7.
9. *Brady J. P.* A review of the effects of correction of acidosis on nutrition in dialysis patients / J. P. Brady, J. A. Hasbargen // *Semin Dial.* - 2000. - Vol. 13. - P. 252-5.
10. *Cheri Z. M.* Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial / Z. M. Cheri [et al.] // *Lancet.* - 2005. - Vol. 366. - P. 1622-32.
11. *Costanzo M. R.* Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure / M. R. Costanzo [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2007. - Vol. 13. - P. 675-83.
12. *Cunningham P. N.* Acute renal failure in endotoxemia caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney / P. N. Cunningham [et al.] // *J. Immunol.* - 2002. - Vol. 168. - P. 5817-23.
13. *Dar O.* Acute heart failure in the intensive care unit: epidemiology / O. Dar, M. R. Cowie // *Crit Care Med.* - 2008. - Vol. 36. - P. S3-8.
14. *Davis A.* The use of loop diuretics in acute renal failure in critically ill patients to reduce mortality, maintain renal function, or avoid requirements for renal support / A. Davis, I. Gooch // *Emerg. Med. J.* - 2006. - Vol. 23. - P. 569-70.
15. *Figueras J.* Relationship between hemodynamics and arterial pH and carbon dioxide tension in critically ill patients / J. Figueras [et al.] // *Chest.* - 1976. - Vol. 70. - P. 466-72.
16. *Foley R. N.* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease / R. N. Foley [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 1998. - Vol. 32. - P. S112-9.
17. *French W. J.* Renal insufficiency and worsened prognosis in STEMI: a call for action / W. J. French, R. S. Wright // *J. Am. Col. Cardiol.* - 2003. - Vol. 42. - P. 1544-6.
18. *Gandhi S. K. A.* The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension / S. K. Gandhi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 344. - P. 17-22.
19. *Goldberg A.* In-hospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction / A. Goldberg [et al.] // *Am. Heart J.* - 2005. - Vol. 15. - P. 330-7.
20. *Herzog C. A.* Dismal long-term survival of dialysis patients after acute myocardial infarction: can we alter the outcome? / C. A. Herzog // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2002. - Vol. 17. - P. 7-10.
21. *Hirsch A. T.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease [lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic] : a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/ Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine and Biology, and the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease] / A. T. Hirsch [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol. 47. - P. 1-192.
22. *Jie K. E.* Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: Cellular mechanisms on the cardiorenal connectors / K. E. Jie [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2006. - Vol. 291. - P. 932-44.
23. *Jose P.* Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction / P. Jose [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2006. - Vol. 17. - P. 2886-91.
24. *Kazory A.* Ultrafiltration for decompensated heart failure: renal implications / A. Kazory, P. Ross // *Heart.* - 2009. - Vol. 95. - P. 1047-1051.
25. *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients* // *Am. J. Kidney Dis.* - 2005. - Vol. 45. - P. S1-S154.
26. *Kumar A.* Nitric oxide-dependent and -independent mechanisms are involved in TNF-alpha-induced depression of cardiac myocyte contractility / A. Kumar [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2007. - Vol. 292. - P. R1900-6.
27. *Lassnigg A.* Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? / A. Lassnigg [et al.] // *Crit. Care Med.* - 2008. - Vol. 36. - P. 1129-37.
28. *Levin A.* Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency / A. Levin, R. N. Foley // *Am. J. Kidney Dis.* - 2000. - Vol. 36. - P. S24-30.
29. *Limdi N. A.* Kidney Function Influences Warfarin Responsiveness and Hemorrhagic Complications / N. A. Limdi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2009. - Vol. 20. - P. 912-921.

30. *Liang K. V.* Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome / K. V. Liang [et al.] // *Crit Care Med.* - 2008. - Vol. 6. - P. S75-88.
31. *Logar C. M.* Diagnosis and therapy of coronary artery disease in renal failure, end-stage renal disease, and renal transplant populations / C. M. Logar [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* - 2003. - Vol. 325. - P. 214-27.
32. *McAlister F. A.* Renal insufficiency and heart failure: Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study / F. A. McAlister [et al.] // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109. - P. 1004-9.
33. *McCullough P. A.* Chronic kidney disease and sudden death: strategies for prevention / P. A. McCullough, K. R. Sandberg // *Blood Purif.* - 2004. - Vol. 22. - P. 136-42.
34. *Mebazaa A.* Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes / A. Mebazaa [et al.] // *Crit. Care Med.* - 2008. - Vol. 36. - P. S129-39.
35. *Mehrotra R.* Place of peritoneal dialysis in the management of treatment resistant congestive heart failure / R. Mehrotra, P. Kathuria // *Kidney International.* - 2006. - Vol. 70. - P. S67-S71.
36. *Meye T. V.* / T. V. Meye [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 357. - P. 1316-25.
37. *Nohria A.* Cardiorenal interactions - insights from the ESCAPE trial / A. Nohria [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2007. - Vol. 51. - P. 1268-74.
38. *Roghi A.* Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality / A. Roghi [et al.] // *J. Cardiovasc Med.* - 2008. - Vol. 9. - P. 375-81.
39. *Ronco C.* Cardiorenal Syndrome / C. Ronco [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2008. - Vol. 52. - P. 1527-39.
40. *Ronco C.* Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong / C. Ronco [et al.] // *Intensive Care Med.* - 2008. - Vol. 34. - P. 957-62.
41. *Ronco C.* Ultrafiltration in patients with hypervolemia and congestive heart failure / C. Ronco [et al.] // *Blood Purif.* - 2004. - Vol. 22. - P. 150-63.
42. *Selby N. M.* The acute cardiac effects of dialysis / N. M. Selby, C. W. McIntyre // *Semin Dial.* - 2007. - Vol. 20. - P. 220-8.
43. *Stiles S.* // Heart Failure Society of America [HFSA]. - 2006. - Scientific Meeting.
44. *Tokuyama H.* Macrophage infiltration and cellular proliferation in the non-ischemic kidney and heart following prolonged unilateral renal ischemia / H. Tokuyama [et al.] // *Nephron Physiol.* - 2007. - Vol. 106. - P. 54-62.
45. *Uchino S.* An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients / S. Uchino [et al.] // *Crit. Care Med.* - 2006. - Vol. 34. - P. 1913-7.
46. *Verma A.* Optimizing care of heart failure after acute MI with an aldosterone receptor antagonist / A. Verma, S. D. Solomon // *Curr. Heart Fail. Rep.* - 2007. - Vol. 4. - P. 183-9.
47. *Wanner C.* Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis / C. Wanner [et al.] // *N Engl Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 238-48.

Надійшла до редакції 21.10.2009

Прийнята до друку 23.10.2009

© Дудар І. О., Буштинська О. В.*, Гончар Ю. І., 2009

УДК 616.61:616.8-009

І. О. ДУДАР, О. В. БУШТИНСЬКА*, Ю. І. ГОНЧАР
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ НЕСПОКІЙНИХ НІГ.**I. O. DUDAR, O. V. BUSHTINSKA*, Y. I. GONCHAR**
DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF RESTLESS LEGS SYNDROME.

ДУ “Інститут нефрології АМН України”, м. Київ;

Тернопільська обласна лікарня, м. Тернопіль, Україна*

Ключові слова: синдром неспокійних ніг, RLS, етіологія, діагностика, лікування, діаліз.**Резюме.** Обзор литературы посвящен проблеме синдрома беспокойных ног, причинам и факторам его возникновения, механизмам прогрессирования, диагностике и лечению. Рассмотрены особенности синдрома беспокойных ног у диализных пациентов.**Summary.** The current literature review is devoted to the problem of a restless legs syndrome, its etiology and factors of its origin, mechanisms of progression, diagnostics and treatment. Features of a restless legs syndrome of dialysis patients were considered.

Синдром неспокійних ніг (restless legs syndrome – RLS) – це сенсомоторний розлад, що характеризується неприємними відчуттями в нижніх кінцівках, які проявляються у спокої (частіше у вечірній та нічний час), а також змушують хворого робити рухи ногами для полегшення цих відчуттів, що в свою чергу призводить до порушення сну [1, 2, 3].

RLS – це розлад, що може зустрітись у популяції в будь-якому віці, починаючи з дитячого і закінчуючи старечим. Проте, за даними багатьох авторів, поширеність RLS значно зростає з віком. Так, шведський невропатолог Екбом констатував поширеність даного синдрому у 5% популяції. В середньому, за даними різних авторів, RLS зустрічається з частотою 2,5–10%. У жінок він виникає у 2 рази частіше, ніж у чоловіків. Також RLS зустрічається у вагітних приблизно в 12–19% [4, 5]. У хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН) V стадії, які лікуються діалізними методами, він зустрічається у 15–60% [6, 7].

Такі великі коливання пов'язані найчастіше з двома факторами: перший – психологічний (люди, які страждають даним синдромом не звертаються за медичною допомогою тому, що не можуть доступно пояснити, що вони відчувають); другий – RLS і його прояви часто приписують безсонню, підвищенню артеріального тиску, венозному порушенню, а також різним психологічним розладам. Так серед діалізних

пацієнтів з інсомнією RLS спостерігається в 50% випадків [8].

Патогенез RLS на сьогодні остаточно нез'ясований. Багато дослідників вважає, що це неврологічна проблема. Основна гіпотеза пов'язана з аномалією периферичного та центрального відділів нервової системи [9]. В останні роки за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) у хворих з RLS виявлено помірне зниження захвату флуородопа 18F у шкарлупі, що свідчить про дисфункцію дофамінергічних нейронів чорної речовини. Однак, на відміну від хвороби Паркінсона чисельність цих нейронів не зменшується [10]. Посилення симптомів у вечірній та нічний час можна пояснити спираючись на дофамінергічну теорію: погіршення співпадає за часом з добовим зниженням рівня дофаміну в мозку, а також з періодом найбільш низького дефіциту заліза в крові. Люди з RLS часто мають обтяжену спадковість.

Розрізняють первинний (ідіопатичний) та вторинний RLS. Первинний має спадковий характер і складає 30–92% усіх випадків RLS. Він передається за аутосомнодомінантним типом і пов'язаний з дефектами в локусах 9, 12, 14, 20 хромосом. Це супроводжується дисфункцією центральної нервової системи, включаючи порушення метаболізму заліза в мозку, і наступною дисфункцією дофамінергічного медіатора [11, 12]. Існує спостереження, яке засвідчує, що ідіопатичний RLS характерний більше для північної та західної Європи. Вторинний RLS тісно пов'язаний з такими станами як вагітність, дефіцит заліза та хронічними хворобами нирок III–V стадії. Існують також інші медичні причини RLS, хоча їх взаємовідношення не досліджене. У деяких випадках вони сприяють його розвитку, а в інших мають спільний корінь. Це остеоартрит, варикозні вени, ожиріння, цукровий діабет, гі-

Дудар Ірина Олексіївна
Тел. 512 64 74
irina_d@ukr.net

потиреоз, фіброміалгії, ревматоїдний артрит, синдром обструктивного апное сну. Крім того, спровокувати або погіршити перебіг RLS може кофеїн, куріння, зловживання алкоголем, фолієвою кислотою, прийом заспокійливих препаратів, антигістамінних, антидепресантів, нейролептиків, препаратів літію, дефіцит вітаміну B₁₂ та магнію. Вторинний RLS мало чим відрізняється від первинного, оскільки оба стани мають патогенетичну спорідненість. Про це свідчить клінічна картина, добовий ритм симптомів і реакція на лікарські засоби [4]. Різниця між ними полягає лише у віці виникнення. Так, первинний RLS виникає частіше в молодому віці, а вторинний після 40-50 років. RLS, що виникає під час вагітності, асоційований з дефіцитом заліза та фолатів, навіть за відсутності вираженої анемії. Доведено, що зниження рівня сироваткового феритину нижче 45-50 mcg/mL сприяє загостренню симптомів RLS [13]. У тих жінок з симптомами RLS під час вагітності відбувається загострення зі збільшенням проявів RLS, однак після пологів у 85% жінок прояви RLS зменшились або зовсім зникли впродовж 2-3 місяців [14, 15].

Вторинний RLS, що виникає на фоні хронічної ниркової недостатності, зустрічається в 20-60% пацієнтів з ХХН, тобто у 2-6 разів частіше, ніж в загальній популяції [16,17]. Трансплантація нирки при ХХН призводить до повного зникнення симптомів протягом 1-21 дня після трансплантації [18, 19]. У хворих, що лікуються замісною нирковою терапією (ЗНТ) RLS погіршує якість життя, його пов'язують з іншими коморбідними станами, RLS є предиктором поганого прогнозу [20, 21]. Симптоми RLS особливо докучають пацієнтам під час проведення гемодіалізу або після нього. Не виявлено суттєвої різниці у інтенсивності та частоті проявів RLS у хворих на гемодіалізі та перитонеальному діалізі [22]. За даними Chen W.C., недостатня доза діалізу (низький Kt/V) асоціювалася з RLS [23], однак, роботи Holley J.L. заперечують цей факт [24]. Виявлений зв'язок інсомнії та RLS з низьким рівнем гемоглобіну, високим рівнем фосфору, паратгормону сироватки та високим ступенем емоційної напруги. Дані зв'язки вказують, що в реалізації розладів сну беруть участь різні патофізіологічні механізми [25, 26]. RLS пов'язують з розвитком уремичної полінейропатії, котра є наслідком, поряд з іншими чинниками, нейротоксичних ефектів таких уремичних токсинів як метилгуанідін, міоїнокситол та паратгормон [27, 28].

RLS — діагноз ставиться на основі групи симптомів, які були ухвалені міжнародною групою, що вивчає RLS — IRLSSG. На сьогодні вважається, що для встановлення діагнозу RLS необхідні та достатні 4 критерії:

- необхідність рухів ногами, що викликана неприємними відчуттями (парестезії);

- руховий неспокій, що включає один/обидва типи:
 - а) свідомі рухи для зменшення симптомів;
 - б) короткі (0,5 - 10 с) періоди підсвідомих (мимовільних) рухів, які зазвичай періодично повторюються та виникають переважно під час відпочинку та сну;
- симптоми виникають або підсилюються під час відпочинку та значно полегшуються під час фізичної активності, особливо при ходьбі;
- виражена циркадність симптомів (залежність від часу доби). Симптоми підсилюються в вечірній та нічний час (максимум між 22 та 02 годинами) та послаблюються вранці [29].

Клінічна картина:

- суб'єктивні симптоми (надмірна рухова активність, патологічні відчуття);
- сенсорні розлади (відчуття свербіжу, поколювання, печії, повзання мурашок).

Ці відчуття хворого турбують спочатку лише в гомілках, рідше стопах. Але при прогресуванні захворювання поширюються на стегна, руки, у важких випадках, на тулуб. Переважно вони є двосторонніми, хоча зустрічаються і односторонні. Ці відчуття змушують пацієнта рухати кінцівками. Після того як відбувся рух настає короточасне покращення, але воно швидко минає і ці симптоми повторюються знову. Деякі хворі мають тільки випадкові епізоди легких симптомів, а інші - щоденні та болючі відчуття. Часто такі пацієнти не можуть довго не тільки лежати, а й сидіти, що робить неможливим тривалий перегляд фільмів, відвідування театрів, їзду в транспорті на великі відстані. Постійні вставання вночі із-за рухів кінцівками призводять до порушення сну (інсомнія). Хворі довго не можуть заснути у ліжку шукаючи вигідне положення тіла та ніг, а коли заснуть, то самовільні рухи ногами змушують їх просинатись вночі. Рухи при RLS називаються періодичними рухами кінцівок (ПРК) та представляють собою ритмічні короточасні посмикування пальців стопи (їх тильне згинання), згинання всієї стопи або розведення всіх пальців стопи в сторони. У важких випадках може бути згинання ноги в колінному та кульшовому суглобах. Періодичні рухи кінцівками виявляються та підтверджуються лише за допомогою полісомнографії. Полісомнографія констатує різні стадії сну, порушення структури сну та рухи тіла. Рухи тривають 0,5-5 сек і повторюються через 20-40 секунд протягом декількох хвилин або годин. Все це призводить до порушення сну, постійної втоми, роздратованості, сонливості, зниження концентрації, уваги, депресії. Такі хворі найчастіше пов'язують свої відчуття з перевтомою, основним захворюванням і звертаються до ліка-

ря лише за призначенням препарату для корекції сну. Хворі, які страждають на RLS сплять менше 5-6 годин на добу.

Виділяють три специфічні типи RLS:

- інтермітуючий — характеризується досить періодичними неприємними проявами RLS, що потребують епізодичного лікування;
- щоденний — характеризується частими та досить неприємними проявами RLS, що потребують постійного лікування;
- рефрактерний — характеризується тяжкими проявами RLS та неефективним лікуванням, незважаючи на великі дози медикаментозних препаратів.

Лікування RLS першу чергу повинно бути направлене на корекцію первинного захворювання або виявленого дефіциту (заліза, фолієвої кислоти, магнію та інш.). При дефіциті заліза, асоційованого з RLS, рекомендовано споживати продукти, багаті вказаним мікроелементом (м'ясо: яловичина, свинина, домашня птиця; риба, яйця, вівсяна та гречана каші, молочні продукти, горіхи, шпинат, шипшина). При недостатній ефективності дієти рекомендується застосувати препарати заліза. Однак прийом пероральних препаратів заліза часто неефективний через низьку біодоступність та кишкову абсорбцію [30]. У діалітичних пацієнтів лікуванням вибору є внутрішньовенне введення препаратів трьохвалентного заліза. Паралельно рекомендують приймати вітамін С та фолієву кислоту.

Слід також відмінити засоби, що можуть посилювати прояви RLS:

- нейролептики та інші антидофамінергічні засоби (метоклопрамід);
- антидепресанти: трициклічні, селективні інгібітори зворотного захвату серотоніна, інгібітори зворотного захвату серотоніна та норадреналіна, міртозапін;
- препарати літію;
- адреноміметики (тербуталін);
- антигістамінні засоби (за виключенням засобів, що не проходять гематоенцефалічний бар'єр);
- антагоністи H₂-рецепторів;
- ніфедипін та інші антагоністи кальцію;
- бета-блокатори [31].

Всім хворим рекомендовано помірне фізичне навантаження вдень, гарячий або холодний душ перед сном, масаж стоп та гомілок ввечері, розумова активність, яка вимагає значної уваги (відеоігри, малювання, дискусії, комп'ютерне програмування і т.ін.), виключення з раціону кофеїну та алкоголю, припинення куріння.

Американська академія медицини сну рекомендує медикаментозне лікування RLS тільки для осіб, які мають сильно виражені симптоми, надмірну денну сонливість та при відсутності ефекту немедикаментозного лікування. Для медикаментозного лікування RLS використовують чотири групи препаратів: бензодіазепіни, дофамінергічні препарати, протисудомні та опіоїди [32]. Розподіл лікарських засобів за оцінкою їх ефективності з позицій доказової медицини подано в таблиці 1 [33].

Таблиця 1

Ефективність лікарських засобів при RLS з позицій доказової медицини

Ступінь доказовості	Препарати
Засоби з доведеною ефективністю	Леводопа/бенсеразид Праміпексол Карбеголін Габапентин
Засоби ймовірно ефективні	Бромокриптин Карбамазенін Вальпроева кислота Клонідин
Засоби, ефективність яких потребує доведення	Трамадол Амантадин Фолієва кислота Препарати магнію Золпідем Топірамат Клоназепам

Бензодіазепіни — відомі RLS як заспокійливі та снодійні препарати. Найчастіше в лікуванні RLS використовують клоназепам, діазепам. Вони ефективні для хворих з RLS у яких порушений сон та для хворих, що лікуються замісною нирковою терапією. Призначаються у дозах: клоназепам 1,0 мг, діазепам 2-5 мг перед сном. Однак при тривалому застосуванні може розвинути толерантність та хімічна залежність. Побічна дія — депресія, денна сонливість, погіршення пам'яті, зниження лібідо, небезпечним є прийом бензодіазепінів разом з алкоголем. Доцільно епізодичне використання бензодіазепінів при інтермітуючому RLS та його помірних проявах, особливо у пацієнтів молодого віку.

Дофамінергічні препарати (леводопа та агоністи дофамінових рецепторів) розглядаються як препарати першої лінії лікування RLS. Вони були вивчені у змішаних і плацебоконтрольованих дослідженнях, та доведено їх ефективність у лікуванні RLS. Ефект дофамінергічних препаратів при RLS проявляється у дозах, які значно менші, ніж ті, що застосовуються при хворобі Паркінсона. Так, леводопу починають приймати з мінімальної дози 25-50мг за 1 годину до сну. При недостатній ефективності дозу поступово підвищують до досягнення ефекту. Ефект досягається через декілька днів прийому препарату у 85% пацієнтів. Побічна дія у леводопи досить значна — це депресія, запаморочення, головний біль, тахікардія, метеоризм, біль в грудях, сухість в роті, нудота, денна сонливість, галюцинації. Приблизно у половини хворих при тривалому застосуванні препарату симптоми поступово починають з'являтися все раніше (в денний час), стають більш інтенсивними та розповсюдженими, супроводжуватись посиленням періодичних рухів кінцівок. Цей феномен отримав назву "аугментація". Чим вище доза леводопи, тим аугментація розвивається скоріше та більш виражена. Ефективність препарату знижується, а збільшення дози лише погіршує стан. В таких випадках рекомендується: дробити дозу препарату з призначенням додаткового прийому в більш ранній час; зменшення дози леводопи з паралельним призначенням агоністів дофамінових рецепторів; заміна дофамінергічних препаратів на недофамінергічні; в тяжких випадках можливе короточасне призначення опіоїдів.

Агоністи дофамінових рецепторів — праміпексол, перголід, репінірол. Праміпексол потрібно приймати за 1-2 години до сну. Стартова доза - 0,125 мг, надалі її поступово титрують до досягнення клінічного ефекту. Середня ефективна доза - 0,25-1,0мг/добу. Репінірол також приймають за 1-2 години до сну. Початкова доза - 0,25 мг. В процесі лікування доза збільшується до середньо-ефективної — 2-4 мг. Пацієнти, які мають денні симптоми потребують лікування роздільними дозами. Побічна дія включає в себе

нудоту, втому, головний біль, головокружіння, денну сонливість. При тривалому прийомі агоністів дофамінових рецепторів ознаки аугментації виявляються в 25-30% хворих, проте вони менш виражені, ніж при застосуванні леводопи. Результати великих міжнародних багатоцентрових досліджень стали основою для рекомендації Food and Drug Administration (FDA) застосування репініролу в лікуванні RLS [34, 35].

Протисудомні препарати. Найчастіше використовують габапентин (нейралгін), який структурно подібний до ГАМК. Застосовується в дозі від 300 до 2100 мг/добу. Для попередження побічних ефектів рекомендується починати з дози 100-300 мг/добу, поступово збільшуючи дозу до отримання ефекту лікування. Всю добову дозу призначають одноразово у вечірній час або в 2-3 прийома [32, 36].

Опіоїдні препарати — кодеїн, трамадол, морфій. Вони здатні значно зменшити інтенсивність RLS та частоту пробуджень, однак побічна дія, зловживання та залежність від них робить їх використання виправданим тільки у найважчих випадках, тоді, коли всі попередні методи лікування є неефективними.

Лікування краще починати з монотерапії, вибираючи препарат з урахуванням його ефективності у конкретного пацієнта та наявності супутніх захворювань. При недостатній ефективності монотерапії або у випадках, коли через побічні ефекти неможливо досягти терапевтичної дози одного з препаратів, рекомендується комбіноване застосування різних препаратів. В ряді випадків періодична ротація декількох ефективних у даного хворого препаратів дозволяє зберегти їх ефективність протягом багатьох років. Деякі пацієнти потребують додаткові дози для лікування денних проявів RLS.

Хоча пацієнти на програмному гемодіалізі мають високу поширеність RLS, лікувальна тактика для цього контингенту хворих далека до визначення. Фармакологічні засоби, що застосовуються в лікуванні RLS, мають обмеження у пацієнтів з ХХН V стадії та повинні застосовуватись з обережністю, з дотриманням відповідних доз та режиму прийому, особливо з огляду на суттєві побічні ефекти. Крім того, ефективність лікування діалітичних пацієнтів відрізняється від лікування хворих на ідіопатичний RLS. Так, леводопа в дозі 100-250 мг і перголід у дозі 0,25 мг були менш ефективні при RLS на діалізі, ніж серед хворих з ідіопатичним RLS [37]. Поряд з цим, при інших дослідженнях виявлено покращення симптомів при прийомі клоназепаму та клонідину [38]. Габапентин у пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом, рекомендують застосовувати в дозі 100-300 мг тричі на тиждень з прийомом препарату після гемодіалізу [39, 40].

Таким чином лікування діалітичних пацієнтів з RLS є складною та актуальною проблемою су-

часної нефрології, вирішення якої буде сприяти покращенню якості життя цієї важкої категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Аверьянов Ю. Н.* Синдром беспокойных ног / Ю. Н. Аверьянов, Е. В. Подчуфарова // Неврологический журнал. — 1997. — № 3. — С. 12-16.
2. *Allen R. P.* Restless legs syndrome / R. P. Allen, A. S. Walters, J. Monplaisir [et al.] // Slep. Med. — 2003. — Vol. 4. — P. 101-119.
3. *Earley C. J.* Restless legs syndrome / Earley C. J. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 2103-2109.
4. *Левин О. С.* Подходы к диагностике и лечению синдрома беспокойных ног / О. С. Левин // Трудный пациент. — 2009. — Том 7, № 4-5. — С. 4-10.
5. *Ohayon M. M.* Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population / M. M. Ohayon, T. J. Roth Psychosom Res. — 2002. — Vol. 53. — P. 547-54.
6. *Merlino G.* Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy / G. Merlino, A. Piani, P. Dolso [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2006. — Vol. 21, № 1. — P. 184-190.
7. *Kavanagh D.* Restless legs syndrome in patients on dialysis / D. Kavanagh, S. Siddiqui, C. C. Geddes // American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. — 2004. — Vol. 43. — P. 763-771.
8. *Sabbatini M.* [http : // ndt. oxfordjournals. Org / cgi / content / full / 17 / 5 / 852? maxtoshow= &HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=phrase&fulltext=restless+legs&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=Insomnia in maintenance haemodialysis patients](http://ndt.oxfordjournals.Org/cgi/content/full/17/5/852?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=phrase&fulltext=restless+legs&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=Insomnia in maintenance haemodialysis patients) / M. Sabbatini [http://ndt. oxfordjournals.org/cgi/content/full/17/5/852? maxtoshow= &HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=phrase&fulltext=restless+legs&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype](http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/content/full/17/5/852?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=phrase&fulltext=restless+legs&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype), B. Minale, A. Crispo [et al.] // Nephrol Dial Transplant. — 2002. — Vol. 17, № 5. — P. 852-856.
9. *O'Keeffe.* Restless legs syndrome / O'Keeffe // Arch In ten. Med. — 1996. — Vol. 196. — P. 243-247.
10. *Turjanski N.* Striatal dopaminergic function in RLS: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies / N. Turjanski, A. J. Lees, D. J. Brooks // Neurology. — 1999. — Vol. 52. — P. 932-937.
11. *Thorpy M. J.* New paradigms in the treatment of restless legs syndrome / M. J. Thorpy // Neurology. — 2005. — Vol. 28. — P. 28-33.
12. *Ondo W. G.* Restless legs syndrome / Ondo W. G. // Current Neurology and Neuroscience Reports. — 2005. — Vol 5, № 4. — P. 266-274.
13. *Sun E. R.* Iron and restless legs syndrome / E. R. Sun, C. A. Chen, G. Ho [et al.] // Sleep. — 1998. — Vol. 21. — P. 371-377.
14. *Lee K. A.* Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron / K. A. Lee, M. E. Zaffke, Bazatte-Beebek // J. Womens health Gend. Based. Med. — 2001. — Vol. 10, № 4. — P. 335-341.
15. *Pien G. W.* Sleep disorders during pregnancy / G. W. Pien, R. J. Schwab // Sleep. — 2004. — Vol. 27, № 7. — P. 1405-1417.
16. *Hui D. S.* Prevalence of sleep disturbances in chinese patients with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis / D. S. Hui, T. Y. Wong, F. W. Ko [et al.] // Am J Kidney Dis. — 2000. — Vol. 36, № 4. — P. 783-788.
17. *Winkelman J. W.* Restless legs syndrome in end-stage renal disease / J. W. Winkelman, G. M. Chertow, J. M. Lazarus // Am J Kidney Dis. — 1996. — Vol. 28, № 3. — P. 372-378.
18. *Novak M.* Chronic insomnia in kidney transplant recipients / M. Novak, M. Z. Molnar, C. Ambus [et al.] // Am J Kidney Dis. — 2006. — Vol. 47, № 4. — P. 655-665.
19. *Winkelmann J.* Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation / J. Winkelmann [et al.] // Mov Disord. — 2002. — Vol. 17, № 5. — P. 1072-1076.
20. *Hening W. A.* Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids / W. A. Hening, A. Walters, N. Kavey [et al.] // Neurology. — 1986. — Vol. 36. — P. 1363-1366.
21. *Montagna P.* Clonazepam and vibration in restless legs syndrome / P. Montagna, L. Z. de Bianchi, M. Zucconi [et al.] // Acta Neurol Scand. — 1984. — Vol. 69, № 6. — P. 428-430.
22. *Kavanagh D.* Restless legs syndrome in patients on dialysis / D. Kavanagh, S. Siddiqui, C. Geddes // Am J Kidney Dis. — 2004. — Vol. 43. — P. 763-771.
23. *Chen W. C.* Sleep behavior disorders in a large cohort of clines (Taiwanese) patients maintained by long term hemodialysis / W. C. Chen, P. S. Lim, W. C. Wu [et al.] // Am J Kidney Dis. — 2006. — Vol. 48, № 2. — P. 277-284.
24. *Holley J. L.* Characterizing sleep disorders in chronic hemodialysis patients / J. L. Holley, S. Nespor, R. Rault // ASAIO Trans. — 1991. — Vol. 37. — P. 456-457.

25. *Sabbatini M.* <http://ndt.oxfordjournals.Org/cgi/content/full/17/5/852?Maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=phrase&fulltext=restless+legs&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=Insomnia in maintenance haemodialysis patients> / M. Sabbatini <http://ndt.oxfordjournals.Org/cgi/content/full/17/5/852?Maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=phrase&fulltext=restless+legs&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=&sortspec=relevance&resource type> / M. Sabbatini, B. Minale, A. Crispo [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* — 2002. — Vol. 17, № 5. — P. 852-856.
26. *Takaki J.* Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis / J. Takaki, T. Nishi, M. Nangaku [et al.] // *American Journal Of Kidney Diseases.* — 2003. — Vol. 41, № 4. — P. 833-839.
27. *Чупрасов В. Б.* Программный гемодиализ / В. Б. Чупрасов. — СПб : ООО “Издательство “Фолиант”, 2001. — 256 с. — ISBN 5-93929-023-X.
28. *Vanholder R.* Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability / R. Vanholder [et al.] // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 63, № 5. — P. 1934-1943.
29. *Allen R. P.* Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health / R. P. Allen, D. Picchietti, W. A. Hening [et al.] // *Sleep medicine.* — 2003. — Vol. 4. — P. 101-119.
30. *Walter H. H.* Optimal Treatment of Renal Anaemia (OPTA): improving the efficacy and efficiency of renal anaemia therapy in haemodialysis patients receiving intravenous epoetin / H. H. Walter, Y. Vanrenterghem, B. Canaud, J. Mann, U. Teatini, C. Wanner, and B. Wikström // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2005. — Volume 20, Suppl. 3.
31. *Левин О. С.* Подходы к диагностике и лечению синдрома беспокойных ног / О. С. Левин // *Трудный пациент.* — 2009. — Том 7, № 4-5. — С. 4-10.
32. *Silber M. H.* An algorithm for the management of restless legs syndrome / M. H. Silber, B. L. Ehrenberg, R. P. Allen [et al.] // *Mayo Clin Proc.* — 2004. — Vol. 79. — P. 153-161.
33. *Trenkwalder C.* Treatment of Restless Legs Syndrome: An Evidence-Based Review and Implications for Clinical Practice / C. Trenkwalder // *Movement Disorders.* — Vol. 23. — P. 2267-2302.
34. *Trenkwalder C.* Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries / C. Trenkwalder, D. Garcia-Borreguero P. Montagna P [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2004. — Vol. 75, № 1. — P. 92-97.
35. *Walters A.S.* Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study / A. S. Walters, W. G. Ondo, T. Dreykluft [et al.] // *Mov Disord.* — 2004. — Vol. 19, № 12. — P. 1414-1423
36. *Happe S.* Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with gabapentin / S. Happe, G. Klosch, B. Saletu [et al.] // *Neurology.* — 2001. — Vol. 57. — P. 1717-1719.
37. *Sandyk R.* L-dopa in uremic patients with the restless legs syndrome / R. Sandyk, C. Bernick, S. M. Lee [et al.] // *Int J Neurology.* — 1987. — Vol. 35. — P. 233-235.
38. *Hening W.* The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: an American Academy of sleep medicine review / W. Hening, R. Allen, C. Earley // *Sleep.* — 1999. — Vol. 22. — P. 970-999.
39. *Gunal A. I.* Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial / A. I. Gunal, G. Ozalp, T. K. Yoldas [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* — 2004. — Vol. 19, № 12. — P. 3137-3139.
40. *Thorp M. L.* A crossover study of gabapentin in treatment of restless legs syndrome among hemodialysis patients // M. L. Thorp, C. D. Morris, S. P. Bagby // *Am J Kidney Dis.* — 2001. — Vol. 38. — P. 104.

Надійшла до редакції 28.09.2009
Прийнята до друку 23.10.2009

© Ребров Б. А., Бондарева Е. А., 2009

УДК: 616.61 – 006.448 – 07

Б. А. РЕБРОВ, Е. А. БОНДАРЕВА
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ МИЕЛОМНОЙ
НЕФРОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В. А. REBROV, E. A. BONDAREVA
CLINICO – PATHOGENETIC APPROACHES TO DIAGNOSTICS BY MYELOMA NEPHROPATY
(LITERATURE REVIEW)

Луганский государственный медицинский университет, Кафедра внутренней медицины факультета
последипломного образования, г. Луганск, Украина

Ключевые слова: множественная миелома, поражение почек, патогенез клиника, диагностика.

Резюме. Обзор литературы о клиничко-патогенетических подходах к диагностике миеломной нефропатии.

Summary. The literature review of clinico-pathogenetic approaches to diagnostics myeloma nephropaty.

Множественная миелома (миеломная болезнь, миелома) это злокачественная пролиферация плазматических клеток в костном мозге, секретирующих моноклональный иммуноглобулин (Ig) [4]. Множественная миелома (ММ) относится к частым заболеваниям системы крови. Наиболее часто встречаются G-, A-миелома, миелома Бенс-Джонса (75%, 20% и 15% соответственно) [7].

Ежегодно регистрируется 3-4 новых случая на 100 тыс. человек. В США ежегодно – 20 000 новых случаев. Распространенность ММ колеблется от 0,5-1,0 у жителей Азии до 10-12 на 100 тыс. человек у Афро-Американцев [13]. В Украине заболеваемость ММ составляет 2,4/100 000 человек, в последнее время возрастает из года в год [7]. К сожалению, диагноз ММ часто не своевременный, у 35% больных интервал между появлением симптомов и диагнозом составляет более 3 мес., а у 15% - более 6 мес. [28]. ММ - это болезнь пожилых: менее 2% заболевших моложе 40 лет, 15% больных моложе 60 лет [21]. Более 50% больных ММ погибают от почечной недостаточности (ПН) [28].

ММ приводит к развитию многочисленных патологических изменений в различных органах и тканях. Пролiferация опухолевых клеток вызывает активацию остеокластов и повышенную резорбцию костной ткани [31]. Костный лизис приводит к мобилизации кальция из костей и развитию гиперкальциемии [4]. Пролiferация опухолевых клеток в костном мозге приводит к развитию анемии, а на поздних стадиях могут

наблюдаться нейтропения и тромбоцитопения. При наличии парапротеинов IgM, IgG и IgA возможно развитие синдрома «гипервязкости», для которого характерно нарушение периферического кровотока, приводящего к развитию трофических язв и гангрены конечностей, и, даже, к развитию парапротеинемической комы. Если парапротеины содержат криоглобулины, возможно появление синдрома Рейно [2]. Парапротеинемия приводит к дисфункции тромбоцитов из-за большого количества патологических антител, фиксирующихся на их мембране, и развитию кровоточивости. У больных ММ имеет место дефицит нормальных γ-глобулинов, что делает их восприимчивыми к бактериальной инфекции. Наиболее часто возникают пневмония и пиелонефрит. [4].

Миеломная нефропатия – группа патологических состояний, возникающих в почках при миеломной болезни. По данным A. Smith (2005) поражение почек встречается у 20-30% больных ММ [31, 33] в дебюте заболевания и у 50% в дальнейшем [32, 15, 29]. Почечная недостаточность (ПН) возникает у большинства больных, имеющих протеинурию при ММ, выраженность которой соответствует величине экскреции белка. Острая ПН наблюдается в 8-30% случаях, а ХПН в 30-60%. ПН у больных ММ является второй по частоте причиной смерти (после инфекционных осложнений) [28]. Важно отметить, что к моменту обращения за медицинской помощью поражение почек отмечается у половины всех больных миеломой [16]. L.M. Knudsen et al. при анализе 775 случаев ММ в странах северо-запада Европы показали, что при установлении диагноза ММ у 29% больных определялась ПН [22]. По данным D.T. Chan et al. (2006) из Уэльского университета, оказалось, что 23,4% больных ММ начинали лечение у нефролога. При этом у больных, обратившихся к нефрологу, отмечалось повышение уровня сывороточного креати-

Ребров Борис Алексеевич
e-mail: fpdo@ukr.net

нина (СКр) до 341-1023 мкмоль/л, 80% из них нуждались в дальнейшем проведения диализа. Больным, направленным к нефрологу после установления диагноза ММ, в последующем потребовалось проведение диализа в 57% случаев. Выживаемость при МН составила 10,2 мес., тогда, как у больных без поражения почек — 24,7 мес. [14].

Патогенез МН многофакторный, но основная роль в патогенезе повреждения нефронов принадлежит парапротеинам. Плазматические клетками синтезируют полипептиды легких цепей (ЛЦ), комбинирующиеся с тяжелыми цепями для образования IgG. ЛЦ разделяются на 2 класса. λ -ЛЦ являются мономерами (молекулярная масса 22.000 d), легко фильтруются через базальную мембрану клубочков почек. λ -ЛЦ существуют в виде димеров (44.000 d) и плохо фильтруются в мочу. Иногда ЛЦ образуют тетрамеры (88.000 d) вообще не фильтрующиеся, что проявляется ЛЦ — протеинемией при отсутствии ЛЦ — протеинурии [28]. ЛЦ различаются и по электрическому потенциалу. Белки с высоким потенциалом имеют катион-активный заряд, в кислой среде дистального нефрона взаимодействуют с анионным мукопротеином Tamm-Horsfall и формируют обструктивные цилиндры [24].

МН может проявляться как: бессимптомная протеинурия; проксимальная тубулярная дисфункция (синдром Fanconi); ХПН и ОПН; болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) в виде узлового гломерулосклероза или, редко, гломерулонефрита; цилиндровая нефропатия; амилоидоз почек [24].

Миеломная почка (цилиндровая или обтурационная нефропатия, cast nephropathy) считается специфическим для МН поражением почек. ЛЦ легко проходят через клубочковый фильтр и просвете дистальных отделов канальцев, где жидкость имеет кислую реакцию, свертываются, образуя большое количество цилиндров, приводящих к обтурации. В результате повышается внутриканальцевое давление в проксимальных отделах канальцев с расширением их просвета и развитием интраренального гидронефроза (нефрогидроза). Генерализованная дисфункция проксимальных канальцев приводит к почечному тубулярному ацидозу или нефрогенному несахарному диабету (*синдром Фанкони*). Кроме того, частично реабсорбированные канальцевым эпителием патологические белки проникают в интерстициальную ткань, вызывая отек, застой лимфы с возникновением лимфоцитарных инфильтратов (интерстициальный нефрит). В дальнейшем развиваются гиалиноз и склероз интерстиция с последующей гибелью клубочков и нефротическим сморщиванием почек [10]. В ряде случаев массивная обтурация дистальных канальцев и собирательных трубочек приводит к

острому тубулярному некрозу, проявляющемуся ОПН [28]. Обтурационная нефропатия является причиной ПН при ММ в 63-87% случаев [19, 6, 28].

Часть ЛЦ проникают в мезангий, взаимодействуют с мезангиальными клетками и нарушают мезангиальный гомеостаз двумя различными путями: развитием «*болезни депозитов легких цепей*» (БДЛЦ) либо амилоидоза. Прогноз при БДЛЦ плохой, но смерть чаще связана с сердечной недостаточностью и инфекциями. Как и амилоидоз, практически не реагирует на лечение. Выживаемость 1 год — 90%, 5 лет — 70%, с ПН соответственно 67% и 37%.

Амилоидоз развивается у 10-15% больных ММ [8]. Основными проявлениями, наряду с поражением почек, является сердечная недостаточность и полинейропатия [33]. Среди системных форм амилоидоза (А) выделяют AL, AA, транстиретиновый ATTR и диализный β_2 -микроглобулиновый [1]. При ММ развивается AL-амилоидоз, характерный и для идиопатического [11]. Течение А при ММ быстро прогрессирующее. При А даже в терминальной стадии не происходит уменьшения размеров почек, а на ранних стадиях даже увеличение. Выраженность ХПН в большей степени коррелирует с тубуло-интерстициальными нарушениями, чем с количеством отложений амилоида в клубочках [6].

Метаболические нарушения при ММ приводят к развитию не только интерстициального нефрита, но и нефрокальциноза и уролитиаза [10]. Другие факторы патогенеза включают дегидратацию, гиперкальциемию, гиперурикемию, инфекцию и использование нефротоксических препаратов. Использование НПВС часто является ускоряющим фактором [33]. К МН может приводить и развитие плазмочитарных инфильтратов в почке [4].

Факторы, способствующие развитию миеломной почки: кислое рН канальцевой жидкости, уменьшение почечного кровотока и СКФ (как следствие дегидратации), системные электролитные нарушения (гиперкальциемия, дегидратация).

Гистологические данные. Морфологические изменения в почках при ММ характеризуются большим многообразием [28, 21].

Классическая миеломная почка (цилиндровая нефропатия). Типичные гиалиновые, эозинофильные, плотные, гомогенные цилиндры, часто переломанные или слоистые, частично окруженные многоядерными гигантскими клетками, обнаруживаемые преимущественно в дистальных канальцах и собирательных трубочках, вместе с дегенеративными изменениями и атрофией тубулярных клеток. Наблюдается тубуло-интерстициальная инфильтрация вместе с фиброзом и тубулярной атрофией. Ромбовидные или игольчатые кристаллы обнаруживаются в

цилиндрах, что может быть заподозрено при световой микроскопии и видно при электронной (часто соответствует тубулярной дисфункции). Иммуногистохимия обнаруживает часто λ -ЛЦ и редко λ -ЛЦ. Гломерулы обычно нормальные, за исключением легкого увеличения матрикса.

Амилоидоз. Световая микроскопия почек выявляет аморфный гиалиновый материал (диффузный и узловой) преимущественно в мезангии и вдоль гломерулярной базальной мембраны, а также в капиллярных петлях в течение дальнейшего развития заболевания. В противоположность БДЛЦ, при А в формирование депозитов вовлекаются λ -ЛЦ. AL амилоид хорошо выявляется реакцией с красным Конго. Больные с гломерулярной депозицией представляются нефротическим синдромом, тогда как сосудистое расположение характеризуется снижением перфузии и развитием почечной недостаточности. При электронной микроскопии амилоидные депозиты характеризуются прямыми фибриллами, диаметром 7–10 нм, случайно ориентированными.

БДЛЦ - узловой гломерулосклероз практически не отличимый от диабетического при световой микроскопии. Могут быть видны плотные гранулярные депозиты на эндотелиальной стороне базальной мембраны или с обеих сторон. Временами гистологические изменения минимальны, изредка клубочки имеют мезангиальные депозиты, а иногда даже полунулуния. Тубулярные поражения характеризуются как нефибриллярная депозиция эозинофилов, с PAS — положительным веществом вдоль тубулярной базальной мембраны в основном дистальных канальцев, петли Генле и, иногда, собирательных трубочек. Присутствует атрофия тубулярных клеток, но нет ЛЦ цилиндров. Электронная микроскопия — тонкие или грубые электронно-плотные депозиты в мезангии и вдоль гломерулярной и тубулярной базальной мембраны. БДЛЦ обнаруживается в половине случаев «цилиндровой» нефропатии [21].

Клиническая картина. Основными проявлениями ММ являются общие симптомы системного заболевания [25, 21]: слабость и сонливость; потеря веса, анорексия; боли в костях и их патологические переломы, в частности, компрессионные переломы позвоночника (80% больных ММ); неясные боли в спине; периферическая полинейропатия; признаки гиперкальциемии; нормохромная анемия; бактериальные инфекции; реже встречаются геморрагические проявления, гипервискозный синдром [7]. А также *симптомами поражения почек*:

- ОПН (5–30%), ХПН (30–60%), включая периферические отеки и одышку.
- Синдром Фанкони (у 30% больных с протеинурией). Различная степень глюкозурии, аминокислотурии, фосфатурии, лизо-

цимурии и проксимального тубулярного ацидоза

- Нефротический синдром (у 30%)
- Полиурия, полидипсия
- Симптомы, связанные с повторными инфекциями

Данные физикального обследования при МН также неспецифичны и могут включать: бледность; кахексию; дегидратацию; гипертензию; отеки [27].

МН протекает в виде быстро (подостро) развивающейся ПН, которая проявляется полиурией и снижением СКФ. Клинически МН протекает в виде резистентной протеинурии с нарастающей ПН. Классический нефротический синдром (отеки, артериальная гипертензия, ретинопатия) для МН не характерен. Протеинурия и ХПН — наиболее частые и характерные проявления МН. Суточная потеря белка >3,0–3,5 г/сут., и иногда достигает 15 г/сут [10].

В некоторых случаях, как начальное проявление МН, может развиваться ОПН, чаще всего в результате массивной обтурационной нефропатии [18]. Однако описаны случаи блокирования канальцев кристаллами кальция и развития ОПН после экскреторной урографии. ОПН, связанная с введением контраста, протекает тяжело и часто заканчивается летальным исходом. Поэтому при подозрении на ММ, а тем более при установленном диагнозе, экскреторная урография противопоказана [22]. Сообщается о случаях возникновения ОПН при МН при использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [3].

В ряде случаев, когда МН протекает с тяжелым поражением канальцев, развивается выраженная дисфункция последних с нарушением их парциальных функций. В результате могут появляться глюкозурия, аминокислотурия, фосфатурия, гипокалиемия и гипостенурия, т. е. признаки, характерные для синдрома Фанкони [24].

Протеинурия, развивающаяся при поражении канальцев, не сопровождается артериальной гипертензией. Мочевые белки практически полностью представлены ЛЦ. При присоединении поражения клубочков возникает неселективная протеинурия, при этом возможно развитие артериальной гипертензии.

Анемия при МН преимущественно нормохромная, часто ассоциируется с недостаточной продукцией эритропоэтина (у > 50% больных) [33].

Наиболее характерный признак в общем анализе крови при ММ — резкое повышение СОЭ, как правило, до 60...80 мм/ч [13].

При IgA-парапротеинемии наблюдается гипервязкость крови, которая обуславливает неврологические симптомы: головную боль, уста-

лость, нарушение зрения, ретинопатию. При образовании криоглобулинов развивается синдром Рейно и нарушения микроциркуляции [2].

Для ММ характерно обнаружение гиперпротеинемии с высокой парапротеинемией (30 г/л), сопровождающейся снижением нормоглобулинов и появлением протеинурии Бенс-Джонса (легкие цепи Ig). Весь белок, содержащийся в моче, представлен мелкими молекулами ЛЦ. При этом в крови может даже не выявляться М-градиент, поскольку весь парапротеин выводится почками. Появление в моче альбуминов чаще всего свидетельствует о вовлечении в процесс клубочков [5]. Парапротеин образует на электрофореграмме белков крови (или мочи) узкую полосу (μ-градиент), расположенную преимущественно в области от 2- до -глобулинов [7]. Следует отметить, что иммуноэлектрофорез сыворотки крови больного ММ позволяет выявить присутствие М-градиента у 80% больных миеломой [25].

Развитие нефротического синдрома является характерным признаком амилоидоза почек [12] и/или БДЛЦ [30]. При этом большинство больных нормотензивны или даже гипотензивны. Появление микрогематурии (при исключении патологии мочевыводящих путей) более характерно для амилоидоза [21]. У 1/3 больных с БДЛЦ так же присутствует микрогематурия [30]. При обоих состояниях часто наблюдается вовлечение сердца и проявления со стороны печени (в 30-50%), в дебюте определяется тяжелая ПН [21].

Диагностика. Согласно критериям Durie B.G.M., Kyle R.A., et al., 2003 [18], для установления диагноза ММ используют большие и малые критерии, а также указывают наличие ассоциированных с ММ признаков дисфункций органов, среди которых особенно важными для нефролога являются: гиперкальциемия $> 10,5$ мг/л, снижение гемоглобина < 100 г/л и повышение креатинина > 20 мг/л (0,176 ммоль/л). Как критерии диагностики «вялотекущей» ММ, пограничными являются те же самые критерии, а также отсутствие инфекций (в том числе и мочевыводящих путей).

С учетом того, что поражение почек может быть первым проявлением ММ, а в j случаях диагноз ММ впервые устанавливается врачами-нефрологами [14], следует обратить внимание на план обследования больных с подозрением на ММ, предусматривающий:

1. Полный анализ крови с подсчетом всех форменных элементов
2. Биохимическое исследование, включающее определение Ca^{2+} и СКр
3. Общий анализ мочи, сут. ан. мочи для электрофореза и иммунофиксации
4. Исследование костей, включая позво-

ночник, таз, череп, плечевые и бедренные кости (КТ).

5. В₂-микроглобулин, СРБ, ЛДГ

Наличие МН отражается в классификации ММ, указывающей на «связанную с миеломой дисфункцию органов» по критериям (CRAB) [18].

1. [C] Повышение Ca^{2+} в крови ($> 10,5$ мг/л или выше верхней границы, определяемой в других показателях)
2. [R] Почечная недостаточность (СКр > 2 мг/дл - 0,176 ммоль/л)
3. [A] Анемия (Hb < 100 г/л)
4. [B] Литическое повреждение костей или остеопороз

ММ имеет стадийность, определяемую именно поражением почек. Стадии определяются в соответствии с критериями DURIE / SALMON [18].

Индекс А устанавливается при нормальной функции почек, определяемой как СКр $< 2,0$ мг/дл (0,176 ммоль/л), а стадия В при нарушенной функции почек, (СКр $> 0,176$ ммоль/л).

Поражение почек является основной составляющей плохого прогноза при рассмотрении международного прогностического индекса (IPI), согласно которого больные разделяются на 2 группы: с плохим прогнозом (выживаемость 12-14 мес.) и хорошим прогнозом (выживаемость > 5 лет).

Следует отметить, что ряд отечественных рекомендаций относит определение СКр и электролитов крови к дополнительным исследованиям [4], и это в корне не правильно. Согласно диагностическим критериям ВОЗ (2007) при ММ [19] как Основные (обязательные) исследования предусмотрены следующие: ан крови, электролиты крови, креатинин; исследование костного мозга; электрофорез белков сыворотки и мочи. Как Дополнительные исследования: рентгенография (черепа, грудной клетки/ребер, позвоночника, ключицы, таза и трубчатых костей конечностей), КТ, МРТ; общий белок сыворотки, альбумин, ураты, Ig; идентификация М компонента — тяжелые и легкие цепи. Обращает на себя внимание то, что рентгенография является дополнительным методом исследования, а электрофорез белков мочи — основным, а у нас, почему-то, наоборот: проще сделать Рц или даже КТ.

К рекомендациям ВОЗ по миеломе и IMF [18, 17] для диагностики МН следует добавить УЗИ почек (1/3 больных имеют увеличенные почки), а также биопсию тканей при подозрении на амилоидоз. Диагностическая ценность исследования различных тканей на амилоидоз следующая: печень и почки $> 90\%$; абдоминальная жировая клетчатка — 85% ; прямой кишки $50-80\%$; десны — 60% ; кожи — 58% [28].

В осадке мочи постоянно обнаруживаются гиалиновые цилиндры, реже - зернистые и эпителиальные, а в случае присоединения пиелонефрита выявляется лейкоцитурия. Гематурия для МН не характерна, и лишь в редких случаях отмечается незначительная эритроцитурия (3-10 эритроцитов в поле зрения). Примерно у 1/3 больных наблюдаются фосфатурия и щелочная реакция мочи [13]. Из мочевыводящих путей обычно высеваются грамотрицательные микроорганизмы [14].

Определение уровня β_2 — микроглобулина в моче является ранним диагностическим маркером МН и используется как прогностический показатель. Кроме того, уровни IgG, α_1 -микроглобулин и альбумин также являются чувствительными показателями раннего повреждения почек до повышения СКр выше регламентируемых норм [16, 20].

Считается, что биопсия почек помогает ведению больных с МН, однако не может быть использована рутинно из-за потенциального риска, и современными руководствами относится к несущественным исследованиям [33, 22, 19, 16]. Рекомендуются при подозрении на поражение почек другого, чем ММ, генеза [28]. При морфологическом исследовании у больных ММ определяется: острый тубулярный некроз (часто с положительной динамикой), амилоидоз и «болезнь депозитов легких цепей» (практически не реагирующие на лечение). Истинно МН считается «Обтурационная нефропатия» (cast nephropathy), выраженность которой уменьшается при быстрой редукции концентрации легких цепей [23].

Не смотря на сдержанные подходы к нефробиопсии, отдельные авторы показывают, что исследование может прогнозировать выживаемость при МН в целом и при лечении гемодиализом (ГД) [21]. Так J.J.Montseny et al. (1998) при анализе результатов биопсии 118 чел. с МН установили миеломную почку у 41%, амилоидоз у 30%, БДЛЦ у 19%, хр. тубулоинтерстициальный нефрит у 10% и криоглобулинемическую почку у 0,8% больных. Проведение ГД потребовалось у 39% больных, причем у больных с миеломной почкой уже через 3 мес. после диагностики ММ, при амилоидозе через 15 мес., а при БДЛЦ — через 18 мес. Средняя выживаемость при миеломной почке составила 12 мес., при амилоидозе — 24 мес., а при БДЛЦ — 48 мес. Однако, проведение ГД у больных с миеломной почкой и амилоидозом не увеличивало выживаемости больных. [26].

Следует отметить, что многие исследователи показывают различные соотношения морфологических форм МН. Возможно, это связано с тем, что у одного больного, как правило, обнаруживается более одного проявления поражения почек [21] и выставление однозначного

морфологического диагноза носит во многом субъективный характер.

При кодировке диагноза согласно МКБ-10 в дополнение к гематологическому шифру С90.0 - Множественная Миелома, при установлении миеломной нефропатии используют следующие шифры [9]:

Чаще всего: N16.2* - тубулоинтерстициальное поражение почек при болезнях крови и нарушениях, вовлекающих иммунный механизм

Значительно реже, как правило, при развитии нефротического синдрома или по результатам нефробиопсии: N08.2* Гломерулярные поражения при болезнях крови и иммунных нарушениях

Важный вопрос, встающий перед нефрологом при формулировке диагноза, это ставить или нет ХБП (хроническая болезнь почек)? Согласно классификации ММ, рекомендуемой International Myeloma Foundation [18] и другими не менее авторитетными организациями [12, 33, 22, 19], предусмотрено указание лишь на нарушение функции почек (либо ПН) при СКр $>0,176$ ммоль/л. По нашему глубокому убеждению, если состояние больного соответствует критериям ХБП (в том числе и с вычислением СКФ), то она должна выставляться с соответствующей стадией, даже несмотря на возможный обратимый характер МН. В большинстве случаев нарушение функции почек продолжительностью более 3 мес. и затем нормализовавшееся - лишь временный эпизод улучшения, как правило, рецидивирующий.

Таким образом, диагностика МН достаточно трудна, особенно в тех случаях, когда она является первым проявлением ММ. О возможности МН необходимо думать в тех случаях, когда протеинурия возникает как бы “беспричинно” (без предшествующей ангины, при отсутствии в анамнезе указаний на острый гломерулонефрит и т. п.) в сочетании с анемией, высокой СОЭ, особенно если такое сочетание наблюдается у лиц пожилого возраста, при отсутствии отеков, артериальной гипертензии, гематурии и при наличии гиперпротеинемии и гиперкальциемии. Диагноз более убедителен, если упомянутые признаки развиваются на фоне костной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Периодические синдромы [Текст] / О. В. Баранова, Е. А. Коноплева, А. П. Продеус, А.Ю. Щербина // Трудный пациент. — 2007. — № 2. — С. 21–25.
2. Комплексная терапия хронической почечной недостаточности у больных миеломной болезнью [Текст] / Л. С. Бирюкова, Л. М. Тангиева, В. С. Тимохов, Е. В. Фетисова, А. В. Пивник, С. А. Марьина // Нефрология и диализ. — 2002. — Т. 4. — № 2.

3. Горчакова, С. В. Современные представления о патогенезе миеломной нефропатии [Текст] / С. В. Горчакова, И. Г. Рехтина // Гематология и трансфузиология. - 2008. - № 4. - С. 20-24.
4. Матлан В. Л. Миеломная болезнь [Текст] / В. Л. Матлан // Мистецтво лікування. - 2006. - 1 (27). - С. 5-8.
5. Мухин Н. А. Диагностика и лечение болезней почек [Текст] / Н. А. Мухин, И. Е. Тареева, Е. М. Шилов // М. : Геотар-Мед. - 2002. - С. 384.
6. Мухин Н. А. Клинические разборы. [Текст] / Мухин Н. А. - К. : Внутренние болезни. - 2-е изд. - Т. 2 / - М. : Литера, 2009. - 448 с.
7. Новак В. Л. Гематология в Украине : проблемы, перспективы развития [Текст] / В. Л. Новак // Мистецтво лікування. - 2006. - № 1 (27). - С. 9-11.
8. Овчаренко С. И. Первичный идиопатический AL-амилоидоз и его место в структуре системного амилоидоза (обзор литературы и собственное наблюдение) [Текст] / С. И. Овчаренко, Е. А. Сон, Е. А. Окишева // Consilium Medicum. - 2007. - Т. 9. - № 11.
9. Хвороби сечостатевої системи / Міжнародна статистична класифікація хвороб та 10-й перегляд (пер. з англ.) - К. Здоров'я. - 1998. - С. 104-111.
10. Чиж А. С. Миеломная нефропатия (нефрология в терапевтической практике): [Электрон. ресурс]. - Режим доступ: http://www.uroweb.ru/catalog/med_lib/nefrologij/book.php. 23.03.2009.
11. Benson M. D. The metabolic and molecular bases of inherited disease [The text] / M. D. Benson - Amyloidosis.. - 8 ed. - Vol. 1. / . Scriver CR (ed.) New York: McGraw-Hill, 2001. - P. 5345-5348.
12. Brian G. M. Durie Concise Review of the Disease and Treatment Options Multiple Myeloma (Cancer of the Bone Marrow) [The text] / G. M. Brian // International Myeloma Foundation 2008/2009 Edition - Published by the International Myeloma Foundation - 2008. - 40 p.
13. Brian G. M. Durie Patient Handbook Multiple Myeloma (Cancer of the Bone Marrow) [The text] / G. M. Brian // International Myeloma Foundation 2008/2009 Edition - Published by the International Myeloma Foundation. - 2008. - 44 p.
14. Myeloma renal disease: presentation and outcome [The text] / D. T. Chan, K. Craig, K. Donovan, A. Phillips // Nephron. Clin. Pract. - 2006. - № 104 (3). - P. 126-131.
15. J C W Chan Renal impairment in patients with multiple myeloma [The text] / C. C. Chow, K. L. Mo, C. K. Chan, H. K. Lo, K. S. Wong // Hong Kong Med. Journal. - 2003. - № 9. - P. 78-82.
16. Urinary proteins in multiple myeloma: correlation with clinical parameters and diagnostic implications [The text] / A. Corso, P. Zappasodi, C. Pascutto [et al.] // Ann. Hematology. - 2003. - № 82. - P. 487-491.
17. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma [The text] / S. D'Sa, N. Abildgaard, J. Tighe, P. Shaw, M. Hall // British Journal of Haematology. - 2007. - № 137. - P. 49-63.
18. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation [The text] / B. G. M. Durie, R. A. Kyle, et al. // Haematology Journal. - 2003. - № 4. - P. 379-398.
19. Multiple myeloma (MM) [The text] / Finnish Medical Society Duodecim. Helsinki, Finland, 2007 May 30 // Wiley Interscience. John Wiley & Sons.
20. Grini te R. Clinical and laboratory features and prognostic implications in myeloma with and without renal impairment [The text] / R. Grini te, I. A. Bumbylte // Medicina (Kaunas). - 2003. - № 39. [Suppl. 1]. - P. 41-47.
21. Haubitz M. Myeloma-new approaches to combined nephrological-haematological management [The text] / M. Haubitz, D. Peest. // Nephrol. Dial. Transplant. - 2006. - № 21. - P. 582-590.
22. Knudsen L. M. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group [The text] / L. M. Knudsen, M. Hjorth, E. Hippe // European Journal of Haematology. - 2000. - № 65. - P. 175-181.
23. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant [The text] / C. K. Lee, M. Zangari, B. Barlogie [et al.] // Bone Marrow Transplantation. - 2004. - № 33. - P. 823-828.
24. Longo D. L. Plasma Cell Disorders [The text] / D. L. Longo, K. C. Anderson // Harrison's principles of internal medicine (ed. by T. R. Harrison) / - 2005. - 16th. Ed. - P. 656-662.
25. Malvinder S. P. Light Chain-Associated Renal Disorders / Aug 21, 2008 [Электронный ресурс]. - Режим доступ : <http://emedicine.medscape.com/article/244082-overview> - 2009.
26. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with

- monoclonal gammopathies [The text] / J. J. Montseny, D. Kleinknecht, A. Meyrier [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. - № 13. – P. 1438–1445.
27. Multiple Myeloma in a Patient with Primary T-Cell Lymphoma of Bone [The text] / Jun-Eul Hwang, Sang-Hee Cho, Ok-Ki Kim [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2008. - № 23. – P. 544–547.
28. *Parmar M. S.* Light Chain-Associated Renal Disorders: [Электронный ресурс]. – Режим доступ : [http : // emedicine. medscape. com / nephrology#systemic](http://emedicine.medscape.com/nephrology#systemic). – Updated : Aug 21, 2008.
29. *Peniket A. J.* The radical treatment of paraprotein disorders affecting the kidney [The text] / A. J. Peniket, T. J. Littlewood and C. G. Winearls // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. - №18. – P. 1431–1434.
30. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors [The text] / C. Pozzi, M. Darmico, G. B. Fogazzi [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. - № 42. – P. 1154–1163.
31. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma [The text] / R. A. Kyle, M. A. Gertz, T. E. Witzig [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2003. - № 78. – P. 21–33.
32. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study [The text] / V. Sakhuja, J. Vivekanand, V. Subhash [et al.] // *Ren.Fail.* – 2000. - № 22. – P. 465–4 Smith, A. UK Myeloma Forum and the Nordic Study Group : Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005 [The text] / A. Smith, F. Wisloff and D. Samson // *British Journal of Haematology.* – 2005. - № 132. – P. 410–451.
33. *Smith A.* UK Myeloma Forum and the Nordic Study Group: Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005 [The text] / A. Smith, F. Wisloff and D. Samson // *British Journal of Haematology.* – 2005. - № 132. – P. 410–451.

Надійшла до редакції 21.09.2009
Прийнята до друку 23.10.2009

ЛЕКЦІЇ
МІЖНАРОДНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
«НИРКИ ТА ДІАБЕТ»
«THE KIDNEYS AND DIABETES»

14-15 ТРАВНЯ 2009 Р., М. КИЇВ

ISN-COMGAN Supported CMEs: The Kidneys and Diabetes

**ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN
INDUCING RENAL DAMAGE IN
PATIENTS WITH TYPE II DIABETES**

KIEV - May 14th, 2009



F.P. Schena
Nephrology, Dialysis and Transplantation Unit,
Dept. of Emergency and Transplantation
- University of Bari, Italy -



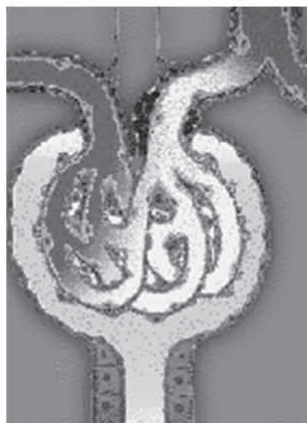
DIABETIC KIDNEY DISEASE

Hyperglycemia

Protein intake

Dyslipidemia

Hypertension



GENETIC BACKGROUND

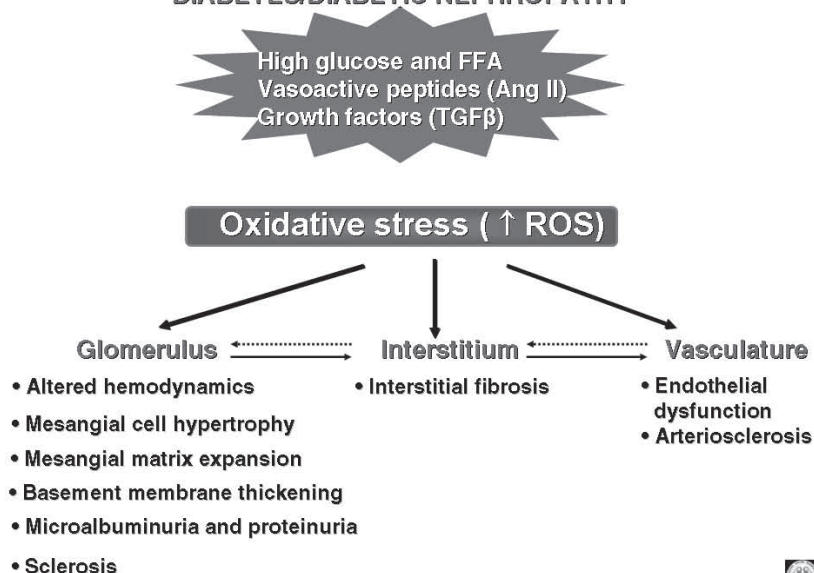


HYPERGLYCEMIA

1. AGEs
2. Chronic hyperglycemia
3. Post-prandial hyperglycemia
4. Reduced insulin sensitivity



DIABETES/DIABETIC NEPHROPATHY



THE ROLE OF HYPERGLYCAEMIA IN THE PATHOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY

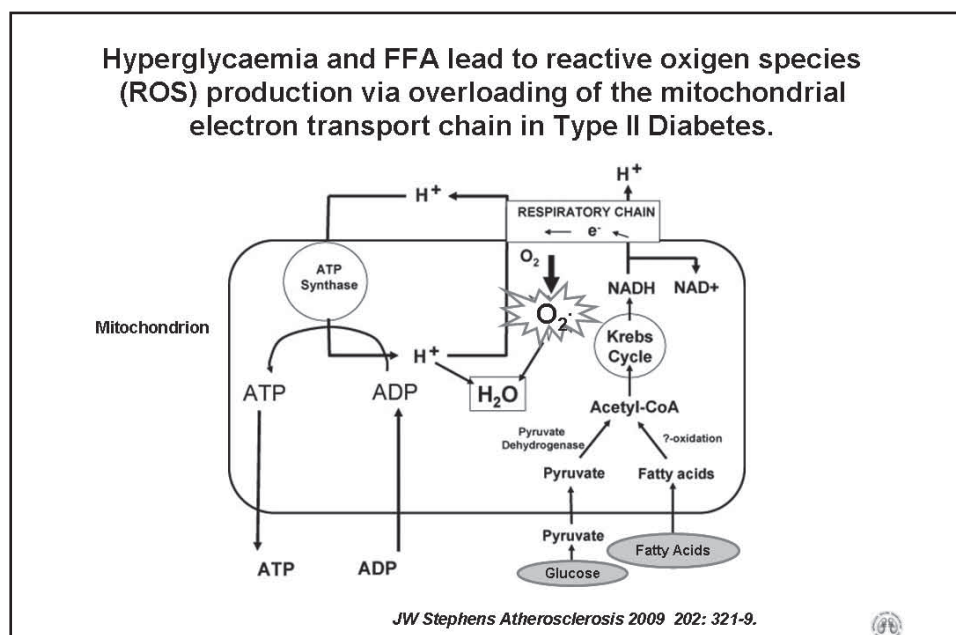
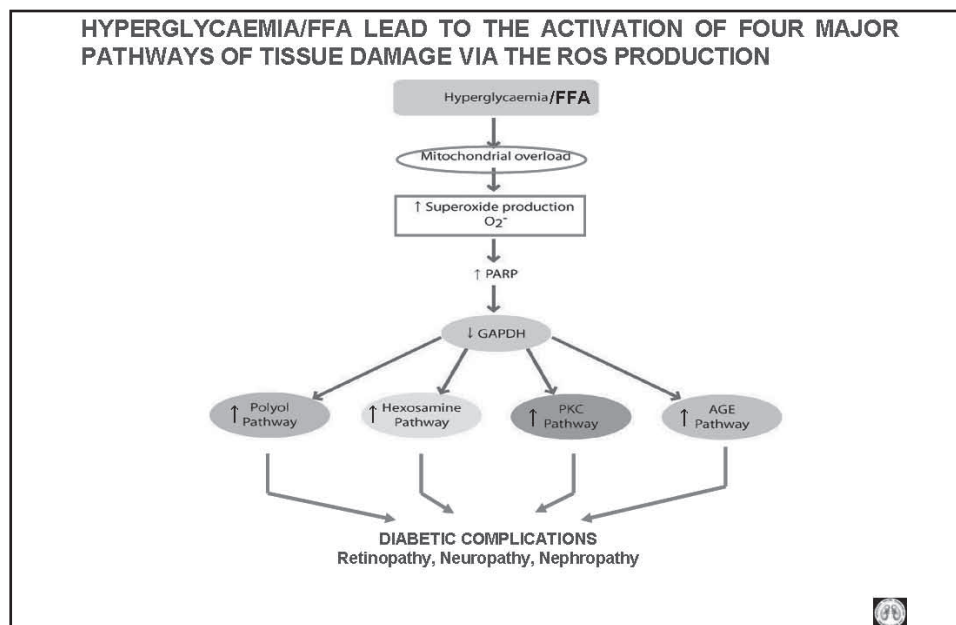
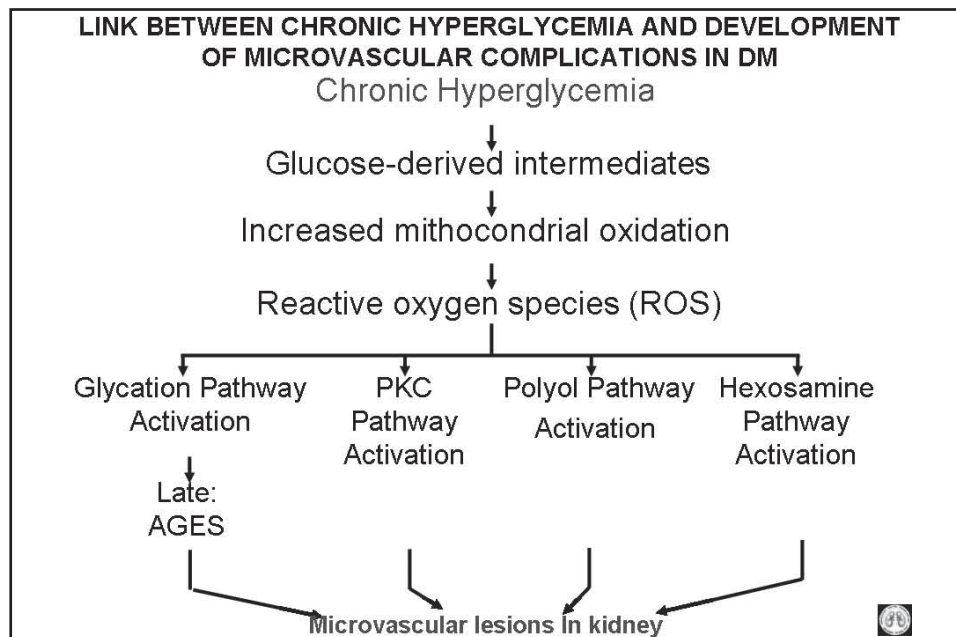
Large, randomized clinical trials of individuals with type I or type II DM have conclusively demonstrated that a reduction in chronic hyperglycemia prevents or delays retinopathy, neuropathy and nephropathy. Therefore, hyperglycemia is the major risk factor for vascular complications of DM.

DCCT Engl J Med 1993; 329: 977–986.
UKPDS Lancet 1998; 352: 837–853.

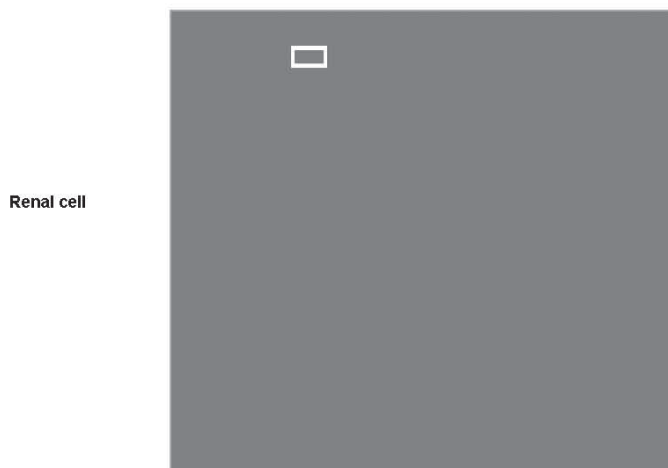
Fioretto et al. examined the effects of pancreatic transplantation on diabetic nephropathy. They revealed a clear regression of diabetic glomerular lesions over a period of 5-10 years as a consequence of long term euglycaemia attained after transplantation, affirming the role of hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic nephropathy.

Fioretto P N Engl J Med 1998; 339: 69-75.





Intracellular ROS are induced in glomerular mesangial and tubular epithelial cells by high glucose (HG), AGEs and GFs.

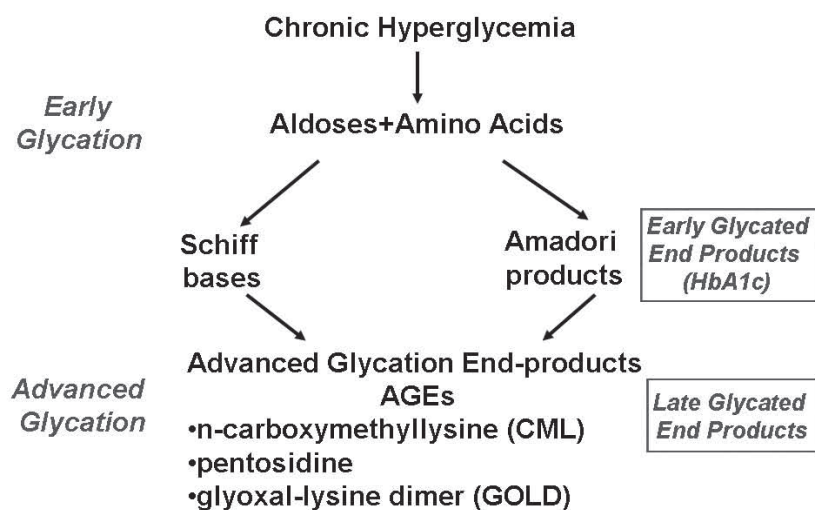


High glucose-induced ROS activate signal transduction cascade and transcription factors, leading to upregulation of genes and proteins involved in ECM formation.

H.B.Lee et al. JASN 14: S241-S245, 2003.



GLYCATION PATHWAY



AGE's (Melanoidines)

Constitute an essential component of colors, odors, and tastes of a wide variety of foods

Take place within our bodies during aging, diabetes mellitus and renal failure



THE ROLE OF AGEs IN DIABETIC NEPHROPATHY

Ono et al found a significantly higher level of AGE in the serum of diabetic patients versus non diabetic patients ($p < 0.05$). An association was also found between serum AGE levels and the degree of diabetic nephropathy, with a clear positive correlation between serum creatinine, and serum AGE levels ($p < 0.0001$).

Y. Ono et al, Diabetes Res Clin Pract 1998;41:131-137.

Nishino et al revealed high levels of AGE accumulation in diabetic patients specifically within the vascular intima, the nodular and diffuse lesions of the glomeruli and within hyaline deposits of arterioles.

T. Nishino et al Hum Pathol 1995;26:308-313.



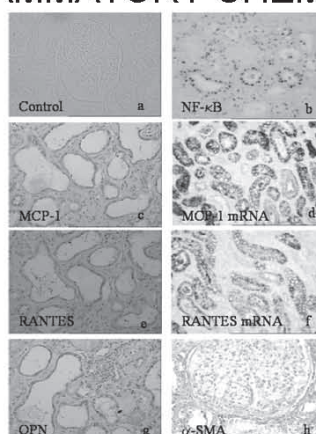
Translocation of NF- κ B



Production of Inflammatory molecules

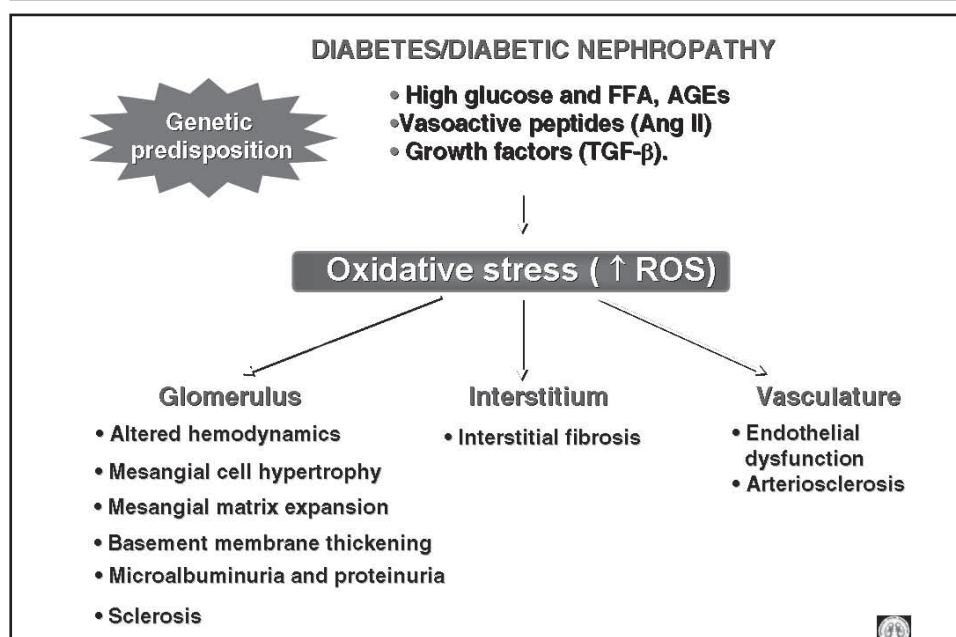
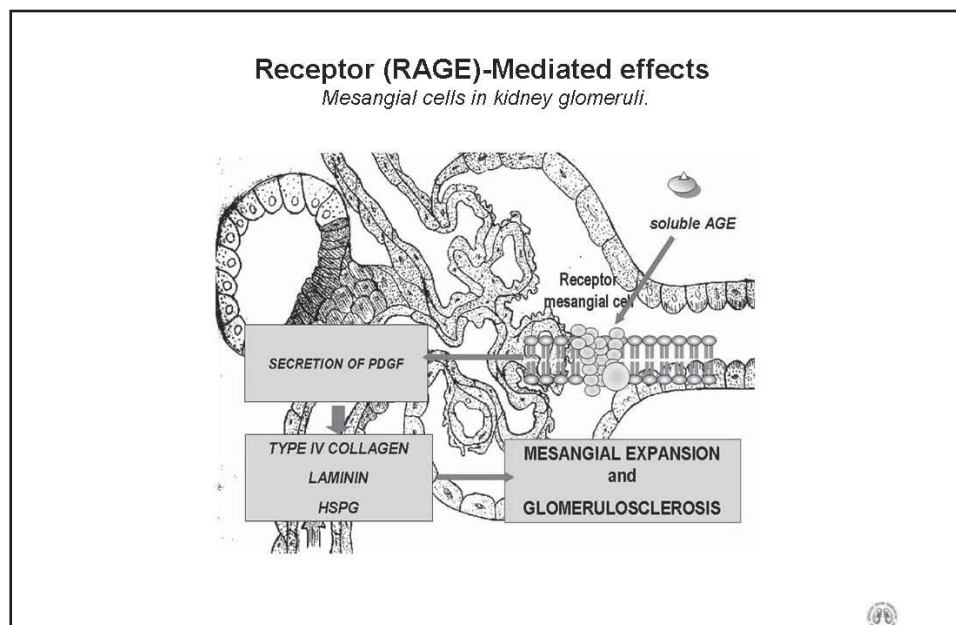
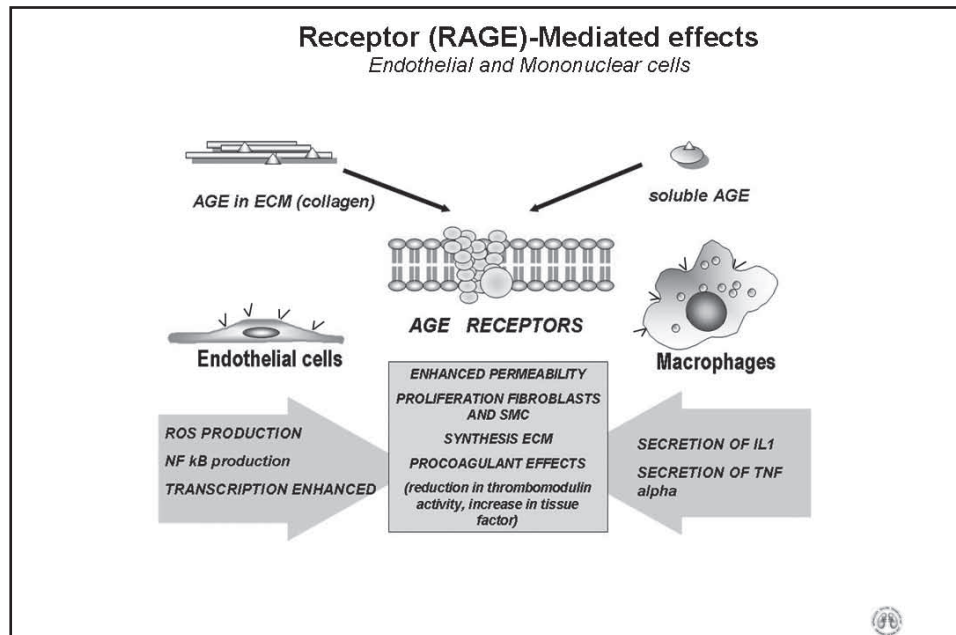


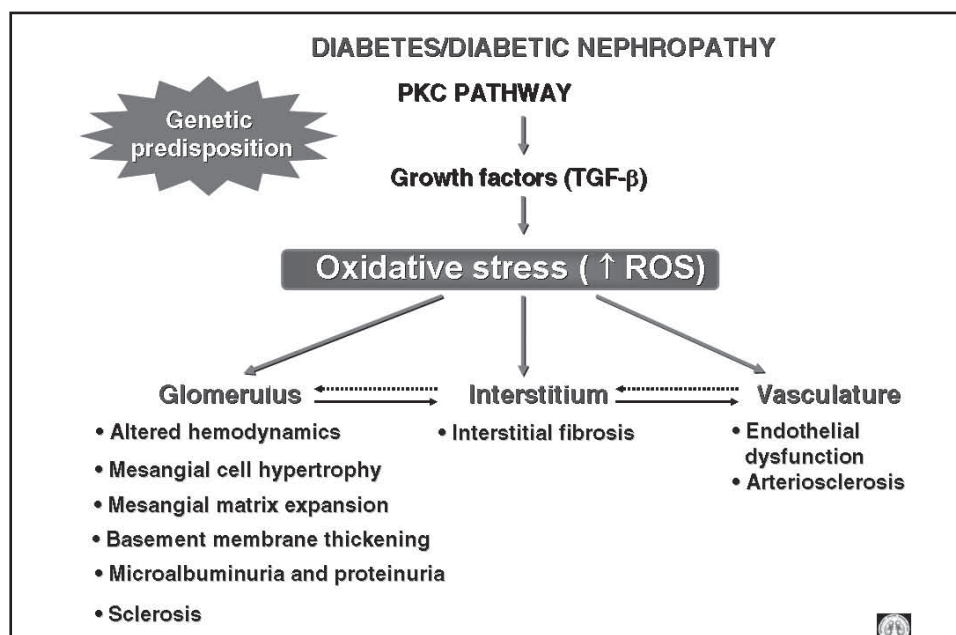
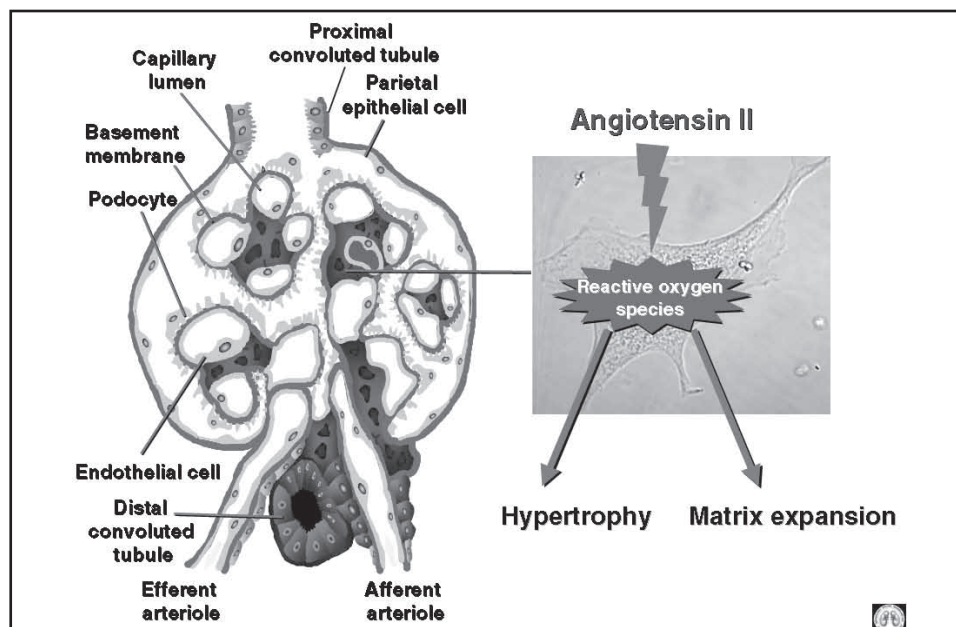
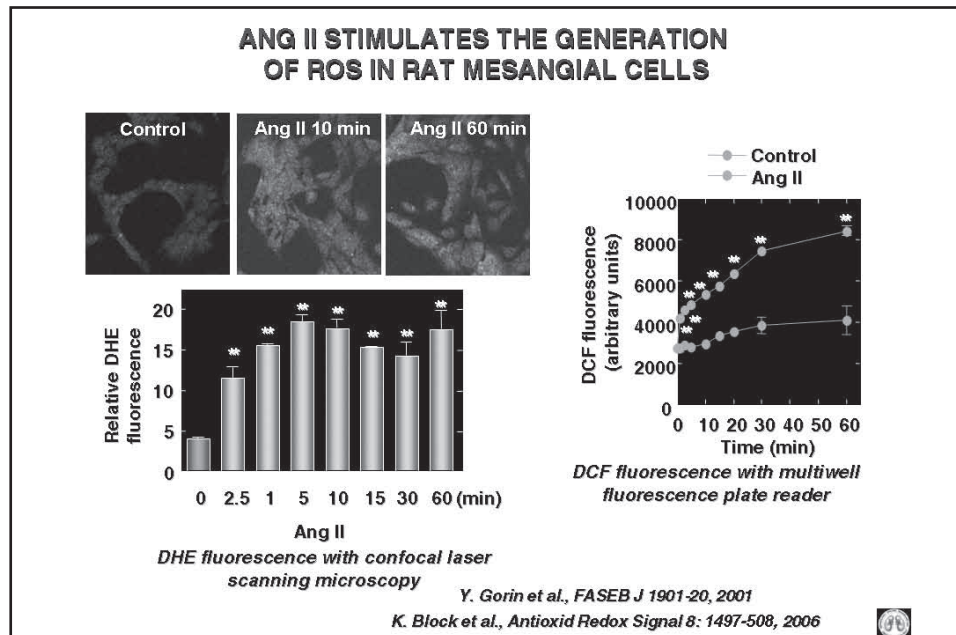
NF- κ B ACTIVATION AND OVEREXPRESSION OF PRO-INFLAMMATORY CHEMOKINES IN DN



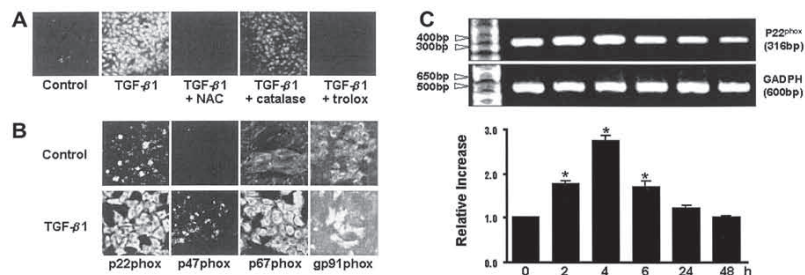
S. Mezzano et al. NDT 19, 2505, 2004







TGF- β CAN INDUCE NADPH OXIDASE-DEPENDENT ROS IN RENAL CELLS.



TGF-1 induces dichlorofluorescein-sensitive ROS in mesangial cells (A) and upregulates NADPH oxidase subunit expression in mesangial (B) and tubular epithelial cells (C)



MECHANISM OF OXIDATIVE DNA DAMAGE IN DIABETES

8-oxodG (8-Oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine) is a product of oxidative DNA damage and a marker of ROS-induced DNA damage.
OGG1 (8-oxodG-DNA glycosylase) is the DNA repair enzyme.

- **8-oxodG levels are elevated in the kidneys of streptozotocin-induced type 1 diabetic rats.**

M. Ha et al. Free Radical Biol Med, 12:54-8, 1994

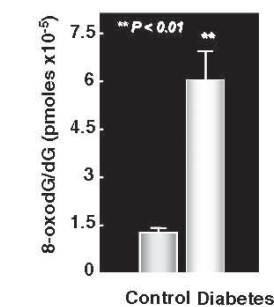
- **Increase content of 8-oxodG is present in leukocyte and urine of type 1 and type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. Urinary 8-oxodG is a predictor of diabetic nephropathy.**

D. Giugliano et al. Diabetes Care 19:257-67, 1996

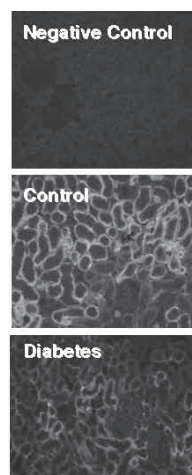
Y. Hinokio et al. Diabetologia 45:877-82, 2002



STREPTOZOTOCIN-INDUCED TYPE 1 DIABETES CAUSES AN INCREASE IN 8-OXODG ACCUMULATION AND A DECREASE IN OGG1 PROTEIN EXPRESSION



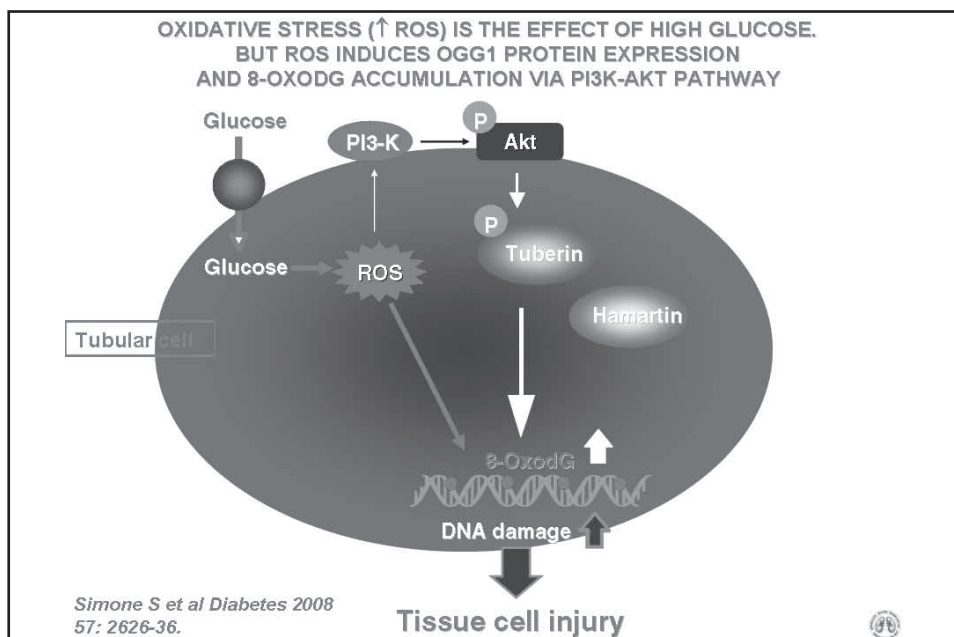
8-oxodG detection by HPLC-EC analysis.



↓OGG1 expression by immunofluorescence.

Simone S et al Diabetes 2008 57: 2626-36.





THERAPY FOR REDUCING HYPERGLICEMIA.

THERAPY FOR REDUCING RADICAL OXIGEN SPECIES.

RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF HYPERGLYCEMIA *-Laboratory markers-*

- HbA1c levels (predictor of long-term diabetic complications)
 - Post-prandial hyperglycemia
 - Insulin sensitivity: - glucose tolerance test
 - euglycemic hyperinsulinemic clamp technique
 - Measurement of AGEs serum levels (progression of renal damage)
- Insulin resistance and hyperinsulinemia contribute to renal damage

TARGETS FOR THE DIABETIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION

-Laboratory markers-

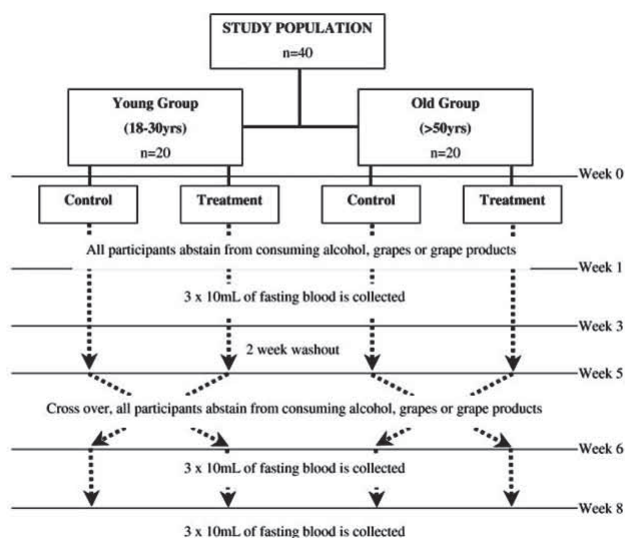
- HbA1c
- Microalbuminuria



OPTIONS FOR ANTIOXIDANT THERAPY



RED WINE (CABERNET SAUVIGNON) CONSUMPTION (400 ml/day for 2 weeks) IN YOUNG AND OLD VOLUNTEERS

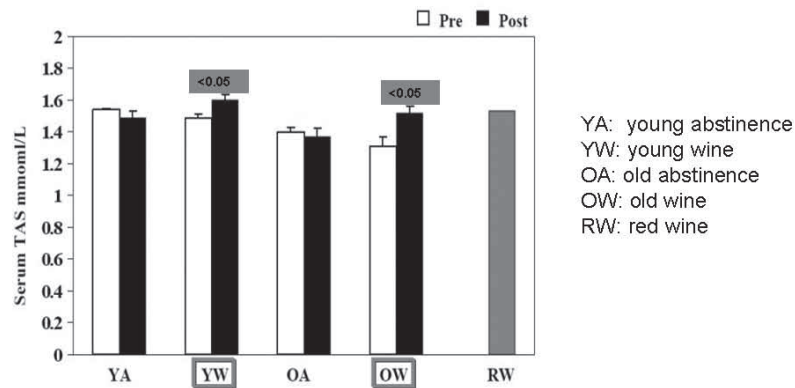


M. Micallef et al. Nutrition J. 6: 27, 2007



RED WINE CONSUMPTION INCREASES ANTIOXIDANT STATUS AND DECREASES OXIDATIVE STRESS IN THE CIRCULATION OF BOTH YOUNG AND OLD HUMANS

Serum total antioxidant status (TAS)

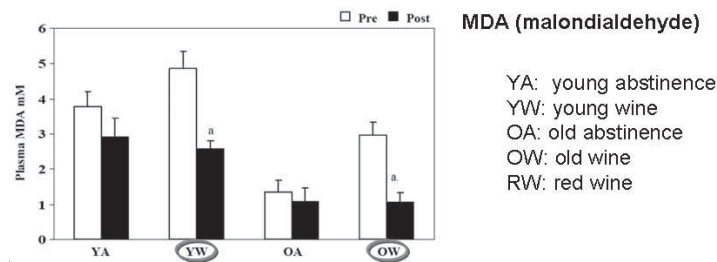


M. Micallef et al. Nutrition J. 6: 27, 2007

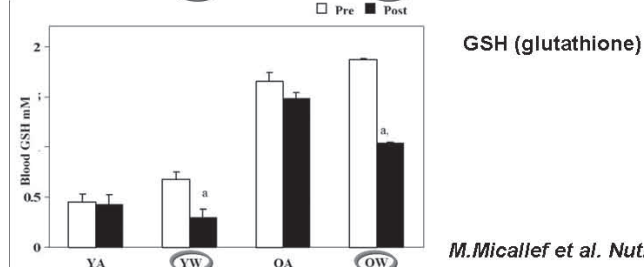


RED WINE CONSUMPTION INCREASES ANTIOXIDANT STATUS AND DECREASES OXIDATIVE STRESS IN THE CIRCULATION OF BOTH YOUNG AND OLD HUMANS

MDA (malondialdehyde)



GSH (glutathione)

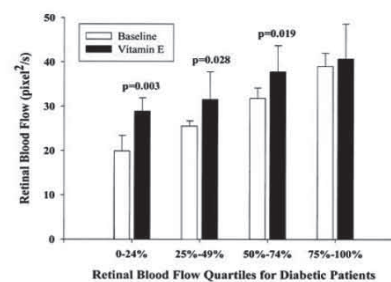


M. Micallef et al. Nutr J. 6: 27, 2007

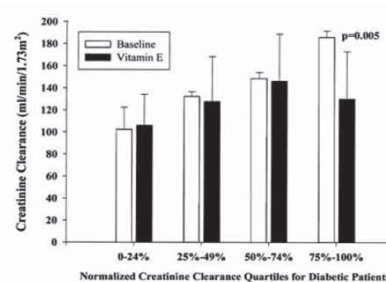


HIGH-DOSE VITAMIN E SUPPLEMENTATION (1800 IU/day for 4 months) NORMALIZES RETINAL BLOOD FLOW AND CREATININE CLEARANCE IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

Retinal blood flow



Creatinine Clearance



S. Bursell et al Diabetes Care 22:1245-50, 1999



COMPARISON OF THE EFFECTS OF VITAMINS AND/OR MINERAL SUPPLEMENTATION ON GLOMERULAR AND TUBULAR DYSFUNCTION IN TYPE 2 DIABETES

In a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, 69 type 2 diabetic patients were randomly divided into four groups each group receiving one of the following daily supplement for 3 months: group M (n = 16), 200 mg Mg and 30 mg Zn; group V (n = 18), 200 mg vitamin C and 100 IU vitamin E; group MV (n = 17), minerals plus vitamins; and group P (n = 18), placebo

	Group P	Group M	Group V	Group MV
n	18	16	18	17
Fasting serum glucose (mmol/l)				
Before	9.02 ± 2.81	9.51 ± 2.81	10.89 ± 2.64	9.76 ± 2.25*
After	9.62 ± 2.69	9.68 ± 2.53	9.93 ± 2.31	9.07 ± 2.53
Fructosamine (μmol/l)				
Before	436 ± 136	451 ± 140	497 ± 123	413 ± 71
After	446 ± 121	481 ± 125	472 ± 96	413 ± 79
HbA1c (%)				
Before	9.21 ± 2.05	10.38 ± 2.70	11.23 ± 3.36	9.29 ± 1.58
After	10.04 ± 1.98	10.64 ± 2.25	11.01 ± 2.19	9.39 ± 2.18
Microalbumin (mg/g creatinine) (95% CI)				
Before	30.7 (8.7–52.7)	30.4 (12.3–48.4)	35.6 (6.2–64.9) [†]	29.3 (–3.2 to 61.9) [†]
After	42.8 (11.8–73.8)	34.0 (13.9–54.1)	22.1 (5.2–39.0)	10.8 (4.2–17.3)
NAG (units/g Cr) (95% CI)				
Before	13.7 (8.1–19.3)	18.3 (12.8–23.8)	16.9 (13.1–20.7)	16.0 (11.1–20.9)
After	15.6 (10.3–21.0)	25.3 (13.4–37.3)	19 (11.0–26.9)	17.2 (10.2–24.2)
Urine protein (g/g creatinine)				
Before	1.38 ± 1.04	2.37 ± 0.96	2.06 ± 1.20	2.61 ± 1.05
After	2.25 ± 1.03	2.09 ± 0.74	2.11 ± 0.79	2.21 ± 0.72

Data are means ± SD, unless otherwise indicated. Statistically significant differences between before and after using general linear models: *P = 0.035, †P = 0.034, ‡P = 0.005.

M S.Farvid Diabetes Care(10):2458-64, 2005.



COMPARISON OF THE EFFECTS OF VITAMINS AND/OR MINERAL SUPPLEMENTATION ON GLOMERULAR AND TUBULAR DYSFUNCTION IN TYPE 2 DIABETES

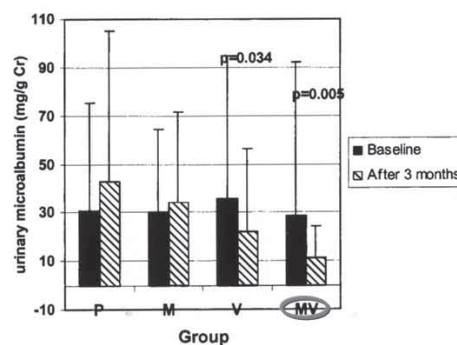


Figure 1—Levels of urine albumin excretion before and after 3 months of vitamin and/or mineral supplementation in type 2 diabetic patients.

M S.Farvid Diabetes Care(10):2458-64, 2005.



COMPARISON OF THE EFFECTS OF VITAMINS AND/OR MINERAL SUPPLEMENTATION ON GLOMERULAR AND TUBULAR DYSFUNCTION IN TYPE 2 DIABETES

Table 5—Levels of serum lipids, lipoproteins, and MDA before and after 3 months of vitamin and mineral supplementation in type 2 diabetic patients

	Group P	Group M	Group V	Group MV
n	18	16	18	17
Cholesterol (mmol/l)				
Before	4.56 ± 0.98	4.69 ± 0.85	4.87 ± 0.88	5.26 ± 0.80
After	4.66 ± 0.71	4.74 ± 0.80	4.87 ± 0.93	5.26 ± 0.96
Triglycerides (mmol/l)				
Before	1.83 ± 1.24	1.89 ± 0.95	2.44 ± 1.52	2.21 ± 0.93
After	1.74 ± 0.75	2.17 ± 1.20	2.15 ± 0.98	2.26 ± 1.19
HDL cholesterol (mmol/l)				
Before	1.01 ± 0.31	1.04 ± 0.41	0.93 ± 0.18	1.05 ± 0.28*
After	0.91 ± 0.19	1.00 ± 0.29	1.08 ± 0.40	1.31 ± 0.50
LDL cholesterol (mmol/l)				
Before	2.80 ± 0.83	2.77 ± 0.60	3.16 ± 0.88	3.31 ± 0.88
After	2.95 ± 0.83	2.72 ± 0.67	3.13 ± 1.11	3.21 ± 0.80
ApoA1 (mg/dl)				
Before	145 ± 22	142 ± 27	145 ± 25	156 ± 24 [†]
After	143 ± 24	146 ± 21	146 ± 20	170 ± 34
ApoB (mg/dl)				
Before	128 ± 29	137 ± 36	135 ± 30	155 ± 24
After	140 ± 40	143 ± 38	135 ± 26	157 ± 22
MDA (μmol/ml)				
Before	1.32 ± 0.37	1.34 ± 0.44 [†]	1.41 ± 0.66	1.43 ± 0.61 [‡]
After	1.38 ± 0.51	1.31 ± 0.39	1.44 ± 0.68	1.31 ± 0.48
Lipid-standardized MDA (μmol/mg lipid)				
Before	0.43 ± 0.17	0.42 ± 0.20 [†]	0.41 ± 0.24	0.39 ± 0.21 [‡]
After	0.50 ± 0.19	0.38 ± 0.16	0.41 ± 0.27	0.35 ± 0.15

Statistically significant differences between before and after using general linear models: *P = 0.018, †P = 0.019, ‡P = 0.040, §P = 0.004, ¶P = 0.026, ‡P = 0.014.

M S.Farvid Diabetes Care(10):2458-64, 2005.



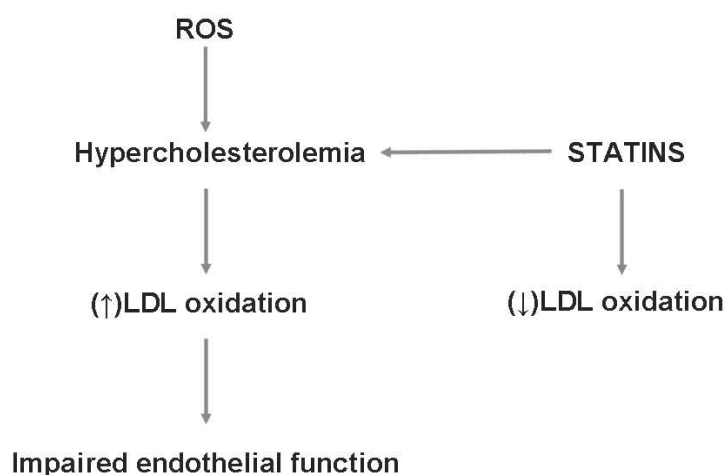
EFFECT OF ALPHA-LIPOIC ACID (600 mg/die x 18 months) ON THE PROGRESSION OF ENDOTHELIAL CELL DAMAGE AND ALBUMINURIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: AN EXPLORATORY STUDY.

• In this prospective, open and non-randomized study, the effect of alpha-lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and the course of diabetic nephropathy, as assessed by measurement of plasma thrombomodulin and urinary albumin concentration (UAC), was evaluated in 84 patients with diabetes mellitus .

• After 18 months of follow up, the plasma thrombomodulin level increased from 35.9 $\pm$ 9.5 to 39.7 $\pm$ 9.9 ng/ml (P<0.05) in the control group. In the alpha-lipoic acid treated group the plasma thrombomodulin level decreased from 37.5 $\pm$ 16.2 to 30.9 $\pm$ 14.5 ng/ml (P<0.01).

• The UAC increased in patients without alpha-lipoic acid treatment from 21.2 $\pm$ 29.5 to 36.9 $\pm$ 60.6 ng/l (P<0.05), but was unchanged with alpha-lipoic acid.

M.Marcos Diabetes Res Clin Pract. 52(3):175-83, 2001



SIMVASTATIN MAINTAINS STEADY PATTERNS OF GFR AND IMPROVES AER AND EXPRESSION OF SLIT DIAPHRAGM PROTEINS IN TYPE II DIABETES

86 microalbuminuric , hypertensive, type II diabetes

Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine

**P<0.01 baseline vs 4th year.

	Baseline	4th year
Simvastatin	4.45 $\pm$ 0.15	3.20 $\pm$ 0.20**
Cholestyramine	4.49 $\pm$ 0.11	3.91 $\pm$ 0.14 ^{NS}

GFR and AER

*P<0.05 baseline vs 4th year. **P<0.01 baseline vs 4th year.

	GFR (ml/min/1.73m ²)	AER (μ g/mg)	Normo	Prot.
Simvastatin				
B	91 $\pm$ 8	77 (31-259)	—	—
4 years	90 $\pm$ 7	40* (10-319)	29%	4%
Cholestyramine				
B	90 $\pm$ 7	88 (34-261)	—	—
4 years	79 $\pm$ 8***	81 (17-399)	8%**	15%**

Morfologic findings

**P<0.05 baseline vs 4th year.

	Index of mesangial expansion	Index of interstitial thickness	Index of arteriolar hyalinosis
Simvastatin			
B	0.61 $\pm$ 0.13	0.38 $\pm$ 0.09	0.65 $\pm$ 0.17
4 years	0.47 $\pm$ 0.09*	0.30 $\pm$ 0.17 ^{NS}	0.44 $\pm$ 0.11*
Cholestyramine			
B	0.60 $\pm$ 0.15	0.40 $\pm$ 0.10	0.67 $\pm$ 0.15
4 years	0.59 $\pm$ 0.13 ^{NS}	0.38 $\pm$ 0.13 ^{NS}	0.58 $\pm$ 0.16 ^{NS}

G. Tonolo Kidney Int 70:177-186, 2006.



ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR BLOCKERS REDUCE URINARY OXIDATIVE STRESS MARKERS IN HYPERTENSIVE DIABETIC NEPHROPATHY

Sixty-six diabetic patients with nephropathy were randomly assigned to either the angiotensin II receptor blocker (ARB; n=33) or trichlormethiazide (TMC; n=33) group for 8 weeks. The majority of patients had been treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or calcium channel blockers for > or =1 year before.

Parameter	ARB		p2	TCM		p1
	ACEI(+)	ACEI(-)		ACEI(+)	ACEI(-)	
n	18	15		20	13	
ACR	-23.4±9.6*	-11.0±13.3 [†]	NS	-2.3±7.1	74.5±25.3	<0.05
IV collagen	-11.2±7.8*	-4.6±10.4 [†]	NS	-0.5±5.6	24.7±7.0	<0.05
8-Epi-PGF2α	-26.7±14.5*	-18.2±13.7 [†]	NS	5.5±8.8	37.3±12.2	<0.05
8-OhdG	-18.6±11.2*	-16.9±7.1 [†]	NS	2.2±4.7	43.1±9.3	<0.05
MCP	-21.7±5.4*	-28.3±5.1 [†]	NS	-2.8±3.4	1.8±5.1	NS
IL-6	-33.1±8.5*	-21.8±9.1 [†]	NS	-19.1±4.7	1.6±5.1	<0.05
SBP	-6.4±2.0	-10.1±1.4 [†]	NS	-8.7±1.5	-4.8±1.9	NS

NS indicates not significant; SBP, systolic BP. Mean±SEM.

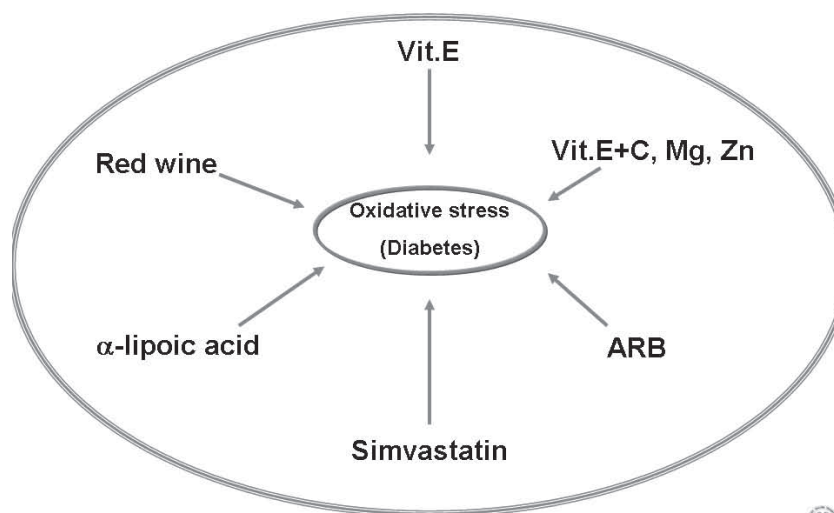
*P<0.05 vs TCM ACEI(+); P1: ARB ACEI(+) vs ARB ACE(-).

[†]P<0.05 vs TCM ACEI(-); P2: TCM ACEI(+) vs TCM ACE(-).

S. Ogawa
Hypertension
47:699-705. 2006



THERAPEUTIC OPTIONS



LIMITATIONS

ROS are highly reactive and are thus difficult to measure in any biological sample (serum or plasma).

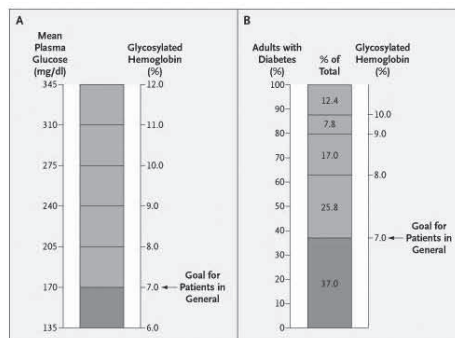
Trials with anti-oxidants have not been replicated and validated.



METHODS USED TO MEASURE OXIDATIVE STRESS IN PLASMA

Method	Principle	Comment
Plasma total antioxidant status.	Measures the inhibition of an in vitro oxidative process by plasma.	Technically easy and provides an overall measure of antioxidant status (Photometric microassay).
F2-isoprostanes.	Product of free radicals-mediated oxidation of phospholipides containing arachidonic acid.	Very specific and the "gold" standard for assessing lipid peroxidation ex vivo. (RIA method).

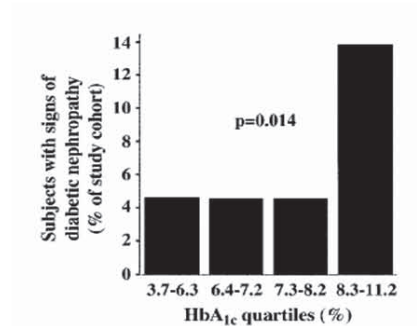
A. CORRELATION BETWEEN HbA1c LEVELS AND MEAN PLASMA GLUCOSE LEVELS B. DISTRIBUTION OF HbA1c AMONG ADULT PATIENTS WITH DM (DCCT)



R.Steinbrook Perspective in N.E.J.M. 354, 6, 2006



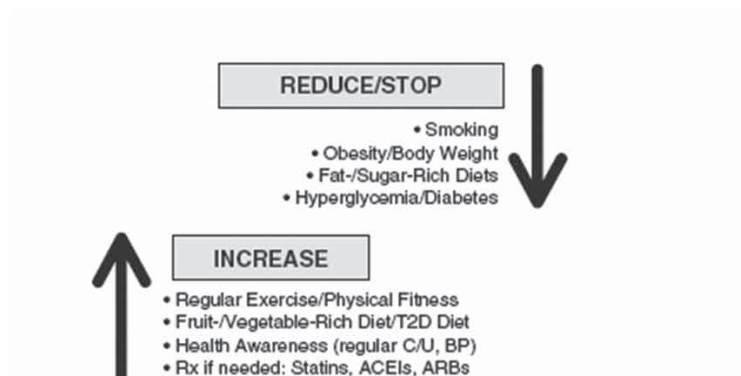
DIABETES INCIDENCE STUDY IN SWEDEN (DISS) PREVALENCE OF SIGNS OF DN DURING FOLLOW-UP IN STUDY COHORT DIVIDED INTO QUARTILES OF MEAN HbA1c



M.Svensson et al. Diabetes Care 26, 2903, 2003



THERAPY FOR REDUCING HYPERGLICEMIA.



DIABETES = DIET AND PHYSICAL ACTIVITY IMBALANCE



THE DIET PROBLEM



European Journal of Clinical Nutrition (2007), 1–5
© 2007 Nature Publishing Group All rights reserved 0954-3077/07 \$30.00
www.nature.com/ejcn



ORIGINAL ARTICLE

Dietary habits in type II diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations?

AA Rivellese¹, M Boemi², F Cavalot³, L Costagliola⁴, P De Feo⁴, R Miccoli⁵, L Patti¹, M Trovati³, O Vaccaro¹ and I Zavaroni⁶, On behalf of The Mind.it Study Group (FoRISID)

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, Federico II University, Naples, Italy; ²Department of Gerontological Research, Diabetology Unit, INRCA, Ancona, Italy; ³Diabetes Unit, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin, San Luigi, Gonzaga Hospital, Turin, Italy; ⁴Department of Internal Medicine, Section of Internal Medicine, Endocrine and Metabolic Sciences, University of Perugia, Perugia, Italy; ⁵Department of Endocrinology and Metabolism, University of Pisa, Pisa, Italy and ⁶Department of Internal Medicine and Biomedical Sciences, Parma University, Parma, Italy



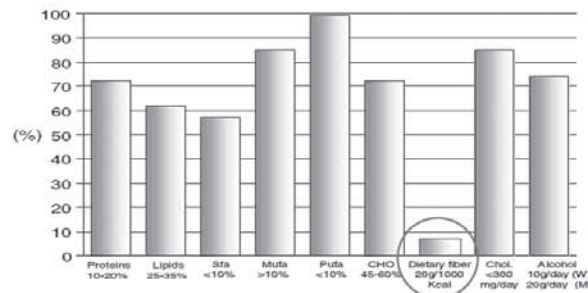
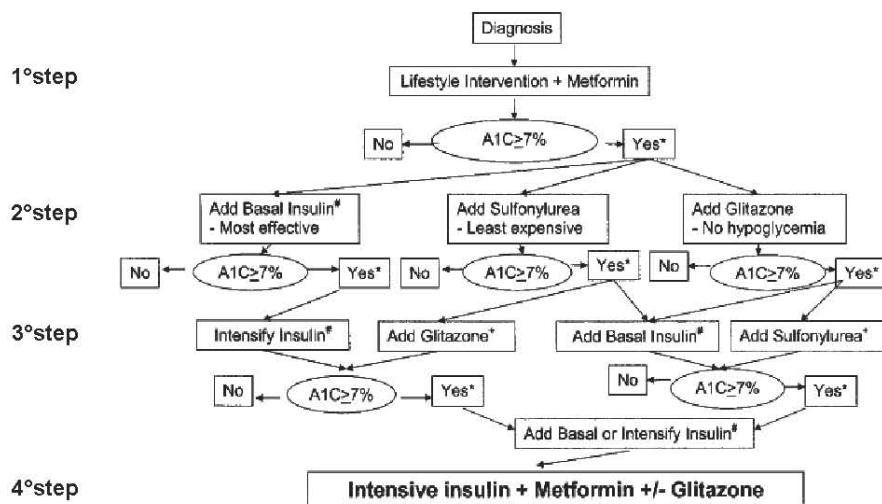


Figure 1 Percentage of patients adhering to each dietary recommendation (DNSG 2004).

•The compliance to dietary recommendations is not completely satisfactory

•As to dietary composition, there are two crucial issues: the high intake of saturated fat and--most importantly--the low intake of fibre.

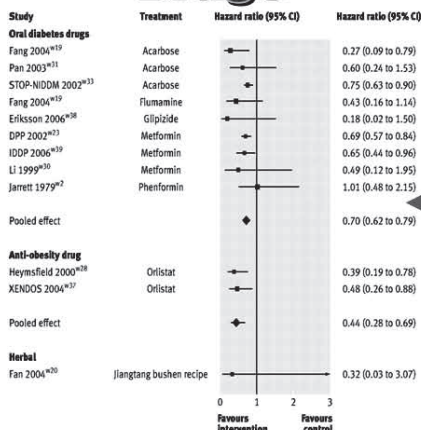
MANAGEMENT OF HYPERGLYCEMIA IN TYPE II DIABETES (ADA/EASD) 2006



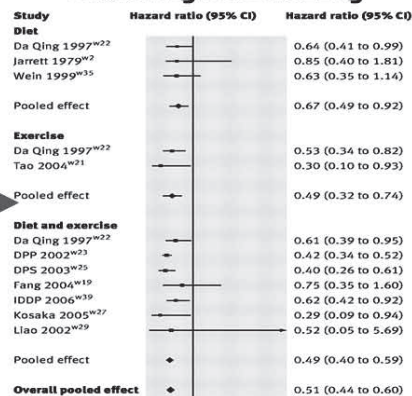
Diabetes Care, 2006 – Diabetologia, 2006

BMJ Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis

Drugs

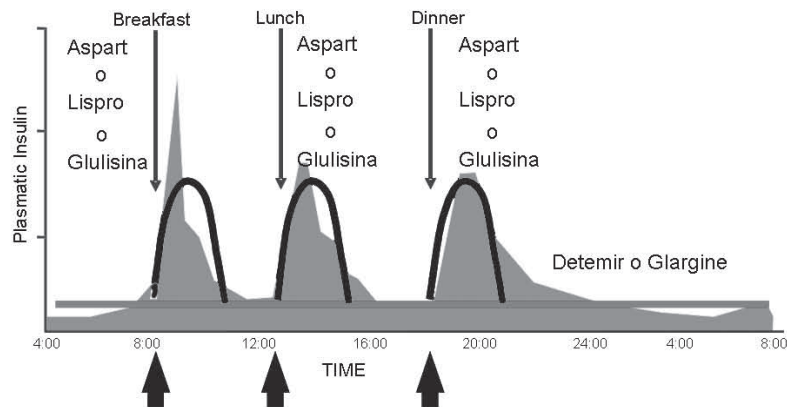


Diet & Physical activity

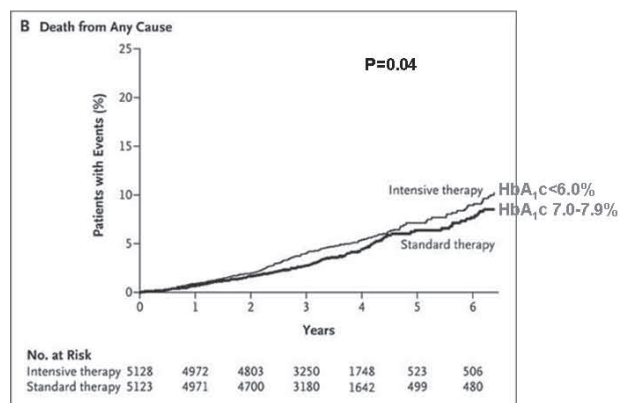


C.L.Gillies et al. BMJ 334, 299, 2007

Insulin Therapy basal – bolus



ACCORD STUDY, Intensive therapy ($HbA_{1c} < 6.0\%$) and cardiovascular events and mortality in type II Diabetes



Kaplan-Meier Curve for all cause mortality
There isn't the Absolute Therapy but the Individual therapy
 ($HbA_{1c} 6.5-7.0\%$)



ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ ТА ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ 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.

Авторський оригінал складається з двох друкованих примірників та ел. версії на дискеті 3,5 дюйма, що набрана у редакторі Word for Windows, збережену як документ Word та RTF. На дискеті необхідно вказати ім'я файлу, що містить текст рукопису.

Один примірник статті візує керівник установи, підпис якого засвідчують круглою печаткою; підписують всі автори, вказуючи прізвища, ім'я, по батькові, посаду, вчене звання та пошто-

ву 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.

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);
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 за ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

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 слідувачі підрозділи. Вступ – в якому подається суть проблеми, аналіз результатів до-

сліджень, 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 «Заклученні» або «Висновках» коротко подаються результати виконаної роботи та їх узагальнення.

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 косою 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 6х9 см або 5х8 см., обов’язково необхідно вказати її номер, прізвище авторів, помітку “верх”, “низ”. У під-

писах до мікрофотографій слід зазначати 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. Таблиці повинні бути компактними, мати назву, їх шапка повинна чітко відповідати змісту граф. Цифри в таблиці повинні відповідати цифрам у тексті, опрацьовані статистично. У формулах слід розмічати всі елементи (латинські літери — синім олівцем, грецькі — червоним, малі та великі літери, схожі при написанні літери й цифри).

Усі позначення різних мір, одиниці фізичних величин, результати клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи (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), статі 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).

У редакції здійснюється спецредагування і літературне редагування статей. Статті, оформлені без дотримання правил не приймаються, авторам не повертаються.

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

У разі неотримання журналу звертатись за номером (044) 484 00 40 або **e-mail org-metod@inephrology.kiev.ua** до к.пед.н. Козлюк Надії Іванівни.

ПОВІДОМЛЕННЯ

До відома головних нефрологів управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, управлінь охорони здоров'я Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій (керівникам регіональних осередків Національного ниркового фонду України)

До 25.12.2009 р. просимо здійснити перереєстрацію членів Національного ниркового фонду України.

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

Реквізити Фонду:

ЗАТ КБ «Приват Банк» філія «Розрахунковий центр»

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

Добровільні членські внески (100 грн.) просимо перерахувати на рахунок фонду. Крім цього одночасно надайте списки членів регіональних філій Фонду, вказавши П.І.Б. та домашню адресу і контактний телефон до відділу науково-організаційної роботи:

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

Контакти: (044) 484-00-40;

(e-mail: org-metod@inephrology.kiev.ua) —

Козлюк Надія Іванівна

тел.: (044) 455-93-77;

тел./факс: 455-93-87 —

Кравченко Лариса Василівна.