

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ

АДЕКВАТНІСТЬ ГЕМОДІАЛІЗУ У ВІДДІЛЕННІ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ» М. В. Кулизький, Ю. С. Бусигіна, А. В. Біленко	3
--	---

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ РЕЦИДИВУЮЧИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ О. В. Лавренчук	9
ВПЛИВ ЕПОЕТИНУ АЛЬФА НА РІВНІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ І. О. Дудар, Ю. І. Гончар В. М. Савчук, І. М. Шифріс, О. М. Лобода	14
КОМПЛЕКСНА РАДІОНУКЛІДНА ОЦІНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЄДИНОЇ НИРКИ В ДІТЕЙ В.Ю. Кундін	19
СВЯЗЬ АДСОРБЦИОННО-РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МОЧИ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПОЧЕЧНЫХ СТРУКТУР О. В. Синяченко, Т. Б. Бевзенко, П. О. Синяченко, Е. А. Дядык	25
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ Е.С. Крутиков, С.И. Чистякова, В.В. Горбатюк, В. А. Цветков	30
ПРЕДИКТОРИ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ І. О. Дудар, Ю. І. Гончар, В. М. Савчук, І. М. Шифріс	35
СПЕКТР МІКРОФЛОРИ СЕЧІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ РЕЦИДИВУЮЧИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ (ДЕСЯТЬ РОКІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ) А. В. Руденко, В. Т. Кругліков, Н. М. Степанова, Л. О. Лебідь, М. О. Колесник	39

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

ПЛАЗМИД-ИНДУЦИРОВАННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ А. В. Бильченко, О. И. Чуб	45
ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК О. М. Лобода, І. О. Дудар	50

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ	62
ПОВІДОМЛЕННЯ	64



ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
Національний нирковий фонд України

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (42) 2014

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

Заснований 04.2004.

Головний редактор — М.О. Колесник
Заступник головного редактора — Н.М. Степанова

Редакційна колегія —
W. Couser
R. Kredit
F. P. Schena
W. Schrier
М.К. Алшинбаєв
І.В. Багдасарова
К.Я. Гуревич
В.Є. Дріянська
І.О. Дудар
А.І. Дядик
І.І. Лапчинська
Ж.Д. Семидоцька
О.В. Синяченко
Н.А. Томіліна

Редакційна рада —
Н.Г. Бичкова
Г.М. Драннік
О.В. Карпов
Н.І. Козлюк
Ф.І. Костєв
В.М. Лісовий
В.Г. Майданнік
Г.Г. Нікуліна
А.М. Романенко
А.В. Руденко
Н.О. Сайдакова
І.І. Топчій
Б.С. Шейман

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

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 8629 від 13.04.2004 р.

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

Журнал реферується та індексується у міжнародних наукометричних базах даних:

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

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

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 5 від 23.05.2014 р.)

Наклад 500 прим.

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

Здано в набір 23.05.2014. **Підписано до друку** 30.05.2014
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 8. Замовлення № 300514

Друк ТОВ «Поліграф плюс»
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
№ 2148 (серія ДК) від 07.04.2005 р.
03062, вул. Туполева, 8, Київ, тел./факс: (044) 502-39-78
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

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.

SI "Institute of nephrology NAMS of Ukraine"
National kidney foundation of Ukraine

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 2 (42) 2014

founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief – M. Kolesnyk

Deputy Editor – N. Stepanova

Editorial Board –

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

Editorial Council –

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

Founders – State Institution «Institute of nephrology NAMSU», National Kidney foundation of Ukraine

Certificate of registration: KB 8629 from 13.04.2004

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

Abstracting systems and journal databases:

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

Published by scientific support of State Institution «Institute of nephrology NAMSU»

Recommended for publication by Academic Council SI "Institute of nephrology NAMS of Ukraine" (protocol № 5 from 23.05.2014).

Edition 500 copies

Adress:

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

Put in a set 18.02.2013. **Signed to print** 00.02.2013.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 8. Order № 000000

Print Ltd «Poligraf plus»

Certificate of registration in the state register of subjects of publishing

№2148 (series DK) from 07.04.2005
003062, Tupoleva str., 8, Kyiv, tel/ fax: (044) 502-39-78
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

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

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

Editorial office not always agrees with the authors.

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

© Кулизький М. В., Бусигіна Ю. С., Біленко А. В., 2014

УДК: 616.61-085.38-073.27-052

М. В. КУЛИЗЬКИЙ, Ю. С. БУСИГІНА, А. В. БІЛЕНКО

АДЕКВАТНІСТЬ ГЕМОДІАЛІЗУ У ВІДДІЛЕННІ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ
ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

M.V. KULYZKYI, J.S. BUSYGINA, A.V. BILENKO

PRESCRIPTION AND ADEQUACY OF HEMODIALYSIS IN DEPARTMENT OF NEPHROLOGY
AND DIALYSIS SI «INSTITUTE OF NEPHROLOGY OF NAMS OF UKRAINE»ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ
SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv**Ключові слова:** гемодіаліз (ГД), гемодіафільтрація (ГДФ), КТ/V, тривалість діалізу, артеріальна гіпертензія, анемія, фосфор, паратгормон (ПТГ).**Резюме:** У статті наведений аналіз складових адекватності гемодіалізу в ДУ «Інституту нефрології НАМНУ». Дані 2013 року були порівняні з власними даними п'ятирічної давності та середніми даними по Україні.**Summary.** Some components of adequate hemodialysis in GI «Institute of nephrology of NAMSU» is analyzed and compared to our personal data for 2009 year and mean for Ukraine.

Починаючи з 2009 року ми публікуємо річний аналіз роботи нашого центру. 2013 рік є п'ятим поспіль, тому ми вирішили не лише проаналізувати адекватність лікування 47 хворих з ХХН Vст.: ГД, але й порівняти її з показниками п'ятирічної давнини, чи вдалось зберегти досягнуте і чи вдалось щось покращити?

У відділенні працює 12 апаратів – 6 Fresenius 5008, на яких проводиться гемодіафільтрація та Gambro AK 100, AK200 та Fresenius 4008, які використовуються для проведення гемодіалізу. Діаліз відбувається у дві зміни з понеділка по суботу включно, 22 пацієнти лікуються методом гемодіафільтрації у режимі постділюції та 25 – низькопоточним гемодіалізом.

Для проведення ГДФ використовуються високопоточні діалізатори FX60 з полісульфоновою мембраною виробництва Fresenius, для проведення ГД – низькопоточні з поліамідною мембраною L17 виробництва Gambro. У 2-х пацієнтів для антикоагуляції під час процедури використовують низькомолекулярні гепарини, решта – звичайний гепарин.

Середній вік пацієнтів склав $52,77 \pm 2,14$ років (20 – 78 років); 24 чоловіків та 23 жінок (рис.1). Порівняно з 2009 роком віковий склад пацієнтів майже не змінився (рис. 2); 1 хворий мав цукровий діабет I типу та 5 – цукровий діабет II-го типу (рис. 3).

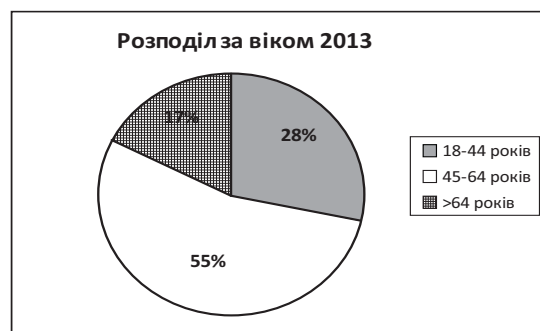


Рис.1. Розподіл пацієнтів за віком у 2013.

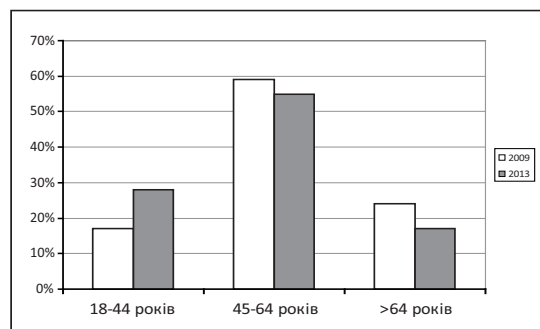


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за віком.



Рис. 3. Розподіл пацієнтів за нозологічною основою.

Кулизький Микола Володимирович
doctorkulyzkyi@yahoo.com

Середня вага пацієнтів становила $72,4 \pm 2$ кг, середній зріст $169,8 \pm 1,1$ см. Надлишкову масу тіла встановлено у 9 пацієнтів, 2 мали ожиріння І ст. і 2 – дефіцит ваги (рис. 4). Середній міждіалізний приріст маси становив $3,0 \pm 1,0$ кг і залежав від маси пацієнта, діурез від 200 до 500 мл мали 7 пацієнтів (у решти – анурія).

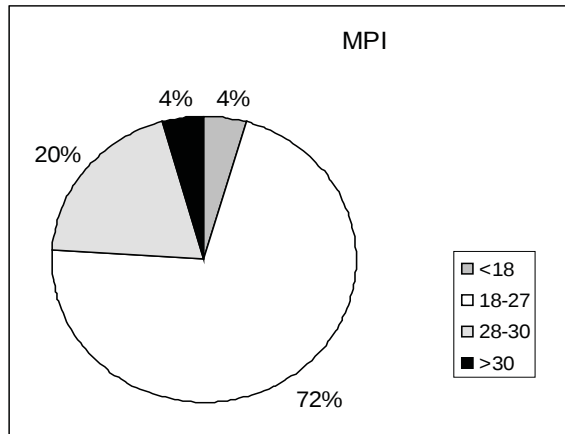


Рис. 4. Розподіл пацієнтів за MPI.

Серед пацієнтів 12 (25,5%) працюють, що, на нашу думку, дозволяє досягти кращої як медичної, так і соціальної реабілітації. У 2009 році працювало 44,8% хворих, але кількість пацієнтів – 13 [1].

Згідно уніфікованого клінічного протоколу у ануричних пацієнтів ГД слід проводити мінімум 3 рази на тиждень, загальною тривалістю не менше 12 годин; при триразовому діалізі доза ГД eKt/V повинна бути не менше 1,2 [3]. У нашому центрі всі пацієнти отримують ГД 3 рази на тиждень тривалістю від 4,0 до 5,5 годин (рис. 5).

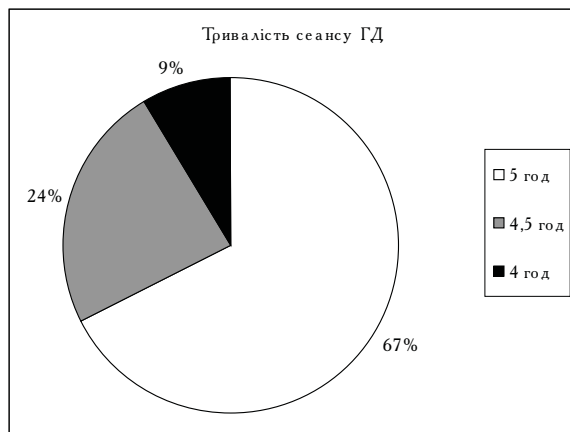


Рис. 5. Розподіл пацієнтів за тривалістю сесій ГД

Середній eKt/V дорівнює $1,34 \pm 0,03$, $eKt/V > 1,2$ досягнуто у 83% пацієнтів (рис. 6). 38 пацієнтів, у яких eKt/V був нижче цільового значення, 7 хворих відмовлялись від збільшення тривалості процедури і лише у 1 мали місце «медичні» проблеми. Згідно до відповідних клінічних настанов та уніфікованого клінічного протоколу [3] якісною роботою центру вважа-

ється наявність $eKt/V > 1,2$ у понад 90% хворих, тобто роботу нашого відділення можна оцінити як задовільну.

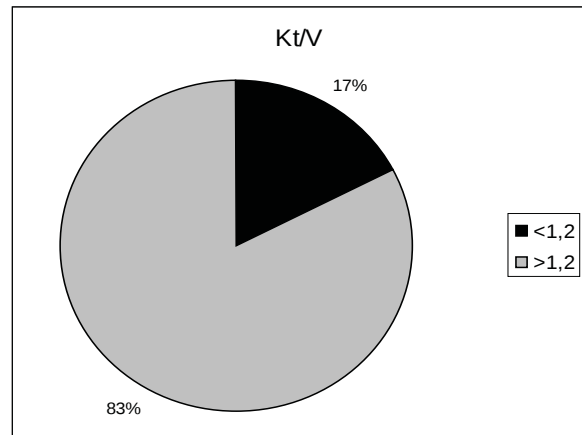


Рис. 6. Розподіл пацієнтів за eKt/V .

При інших однакових параметрах процедури лікування у пацієнтів, які лікувались методом ГДФ середній eKt/V становив $1,45 \pm 0,03$ проти $1,25 \pm 0,04$ у групі класичного ГД, що виявилось статистично достовірним ($P < 0,001$) (рис. 7).

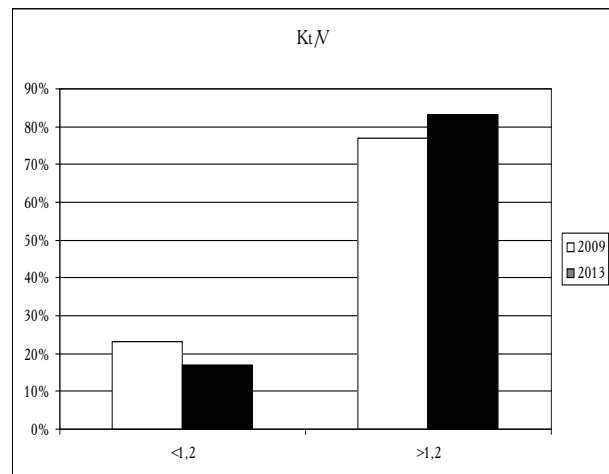


Рис. 7. Kt/V у 2009 та 2013 роках.

Середній Kt/V у 2009 році становив $1,29 \pm 0,14$, а частка пацієнтів у яких досягнуто цільових значень становила 77% [1]. Середній рівень Kt/V у 2009 році майже не відрізнявся від такого у групі ГД ($1,25 \pm 0,04$) за 2013, але був достовірно нижчий середнього Kt/V за 2013 рік в цілому ($1,34 \pm 0,03$).

Як і в загальній популяції основним фактором, який впливає на рівень серцево-судинної захворюваності та смертності є артеріальна гіпертензія (АГ). Згідно уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок ВД стадії: профілактика, діагностика та лікування серцево-судинних захворювань» предіалізний рівень артеріального тиску (АТ) повинен бути $<140/90$ mmHg, постдіалізний АТ $<130/90$ mmHg (С) [3].

АТ вище 140 ммРт.ст мали 14 пацієнтів, серед яких АТ понад 170 ммРт.ст. мали лише 2 хворих (рис. 8). Порівняння з 2009 роком показує зберігання задовільної корекції артеріальної гіпертензії (рис. 9). Результатом цього є ста-

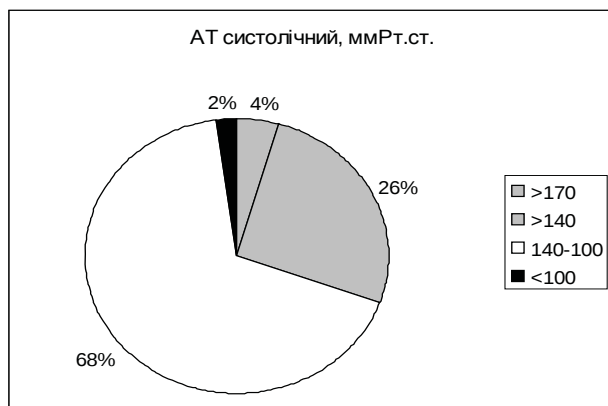


Рис. 8. Розподіл пацієнтів за величиною систолічного АТ, 2013.

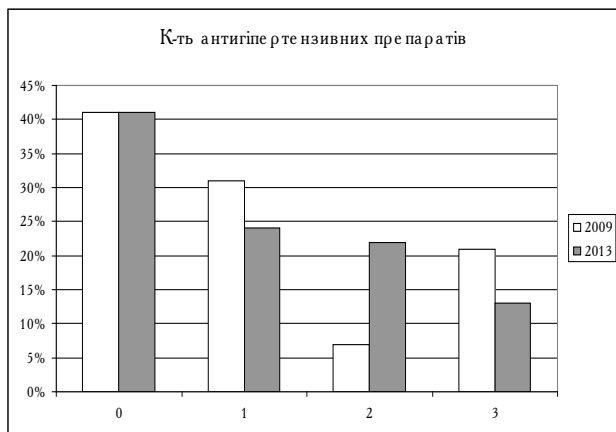


Рис. 10. Розподіл пацієнтів за кількістю антигіпертензивних препаратів, 2009 та 2013.

Обов'язковою умовою проведення ГД є формування судинного доступу, причому найоптимальнішим вважають артеріо-венозну фістулу (АВФ), найбільш небажаним – центральний венозний катетер. Згідно критеріїв якості уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Лікування Пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: "Судинний доступ" у хворих, які лікуються методом гемодіалізу» 90% пацієнтів у діалізному центрі судинним доступом має бути артеріо-венозна фістула [3]. На кінець 2013 року 85,1% пацієнтів мали АВФ (86% у 2009), 6 – судинний протез, у 1 хворої застосовували тимчасовий катетер у зв'язку з реконструкцією АВФ.

Відомо, що порушення мінерального обміну створюють низку факторів ризику смерті, специфічних для діалісної популяції хворих [4,5]. Згідно уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок VД стадії: Діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну» рівні кальцію та фосфору повинні відповідати нормальним рівням у загальній популяції (Са –

більний показник у понад 40% пацієнтів (59% у 2009), які взагалі не приймали антигіпертензивних препаратів; 11 приймали 1 препарат, 10 приймали 2 препарати і 6 приймали 3 гіпотензивних препарати (рис. 10, 11).

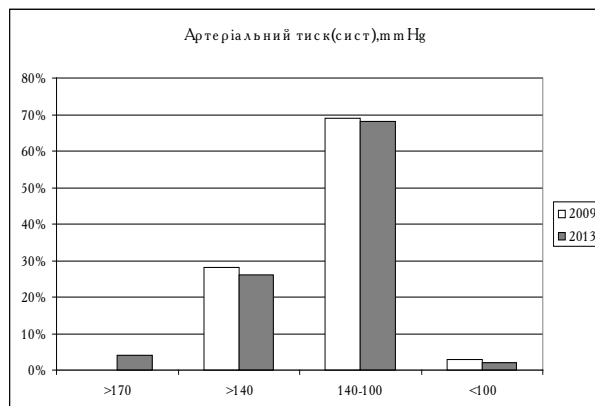


Рис. 9. Розподіл пацієнтів за величиною систолічного АТ, 2009 та 2013.

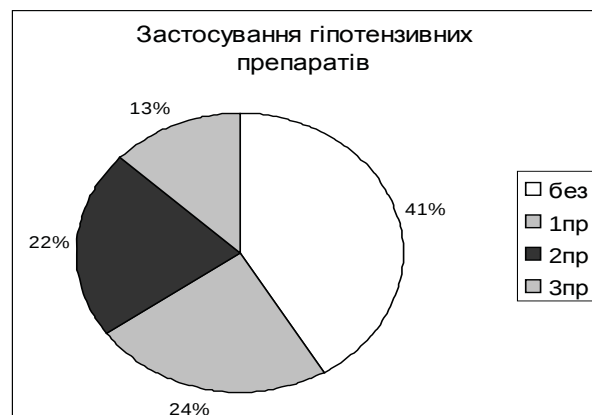


Рис. 11. Розподіл пацієнтів за кількістю гіпотензивних препаратів, 2013.

2,1 – 2,65 ммоль/л, Р – 0,87-1,45 ммоль/л), рівень ПТГ – 150-600 пг/мл (16-63,6 пмоль/л) [3].

Всім пацієнтам щомісяця виконуються дослідження рівнів фосфору та кальцію сироватки крові. Рівень кальцію менше 2,1 ммоль/л виявлено у 11 пацієнтів та у 1 вище 2,65 ммоль/л (рис. 12), тобто у 74% пацієнтів показник знаходився в межах цільових значень.

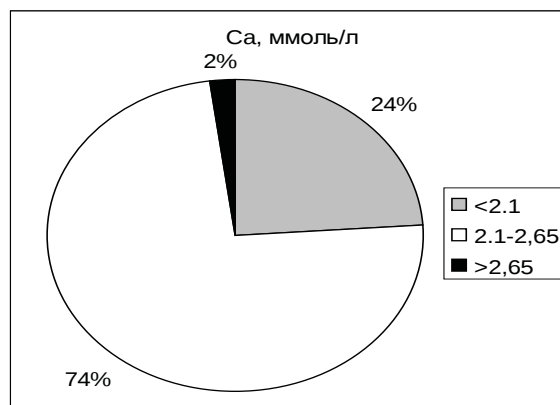


Рис. 12. Розподіл пацієнтів за рівнем кальцію сироватки крові.

Традиційно гіршим був стан корекції гіперфосфатемії. Так, цільових значень згідно клінічних настанов та уніфікованого протоколу було досягнуто лише у 20% (28% у 2009) хворих (рис.13); разом з тим, якщо звернутись до настанов К/DOQI, де верхньою межею цільових значень є 1,78 ммоль/л [4], то відсоток пацієнтів, які досягли цільових значень рівню фосфору зростає до 59%. Пацієнти з гіперфосфатемією понад 2 ммоль/л становили 27%. З 47 хворих 33 приймали фосфатбіндери, а саме - 26 пацієнтів карбонат кальцію, 3 пацієнти ренагель та 4 пацієнти фосфосорб. Зважаючи на достатню тривалість діалітичних сесій, такий стан можна пояснити небажанням частини пацієнтів дотримуватись відповідної дієти та відсутністю у нашій країні доступних фосфатбіндерів.

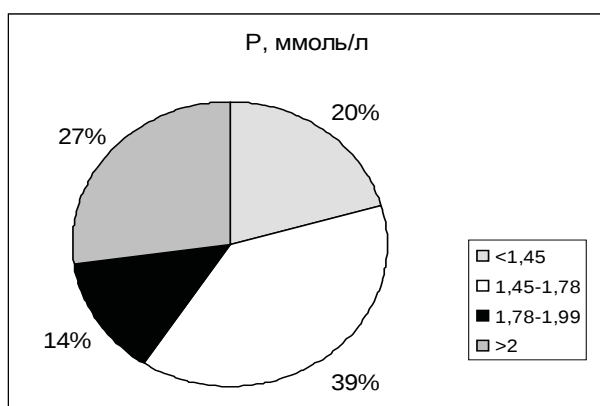


Рис. 13. Розподіл пацієнтів за рівнем фосфору сироватки крові.

ПТГ було визначено у 31 хворого (рис. 14), що склало 66% проти 83% у 2009 році [1]. ПТГ понад 600 пг/мл виявлено у 8 хворих, з них у 5-ти ПТГ понад 1000пг/мл. 6 пацієнтам було виконано паратиреоїдектомію, з яких 2-м у 2013 році. З 9 пацієнтів з рівнем ПТГ менше цільових значень у 3-х в анамнезі паратиреоїдектомії. На момент написання статті ще одній пацієнтці виконано паратиреоїдектомію і одній планується. Пероральні препарати вітаміну Д (кальцитріол, α -кальцидол) приймали 15 хворих (3 пацієнти у 2009).

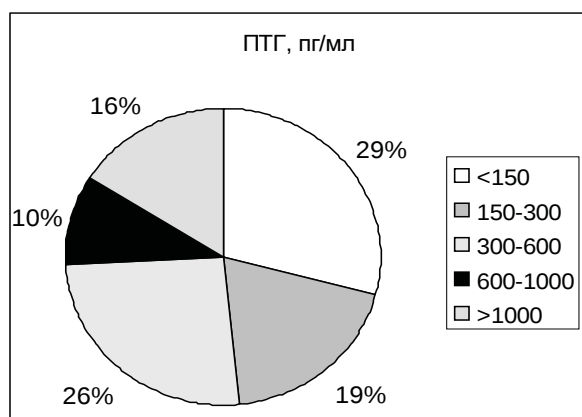


Рис. 14. Розподіл пацієнтів за рівнем ПТГ.

Іншим актуальним аспектом корекції уремії є лікування анемії, адже відомо, що як і в загальній популяції, так і у діалітичних хворих наявність анемії суттєво впливає як на якість життя, так і на серцево-судинну захворюваність, яка є провідною причиною смерті.

Середній рівень гемоглобіну у пацієнтів нашого центру становив $112,5 \pm 3,6$ г/л, а цільових рівнів гемоглобіну було досягнуто у 34 пацієнтів, що склало 79% (рис. 15). Нагадаємо, що згідно ЕВРГ більше 80 % пацієнтів з ХХНВД ст. повинні мати $Hb > 110$ г/л (А) [5]. ЕСЗ отримували 43 пацієнтів, серед яких 31 – постійно, 5 хворих – від 6 до 3 місяців, 4 хворих від 3 до 1 місяця і 4 хворих менше 1 місяця протягом звітного року.

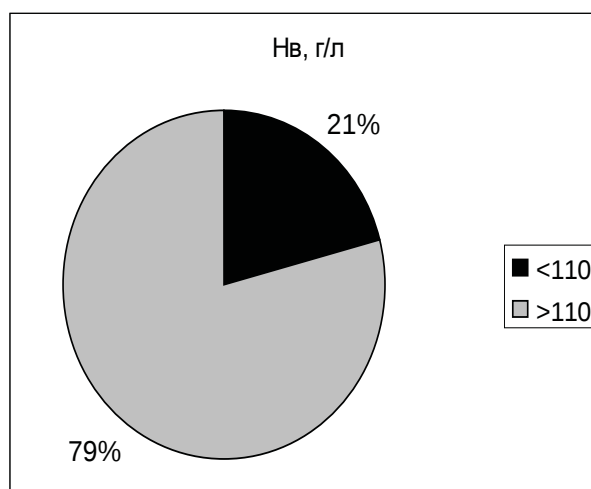


Рис. 15. Розподіл пацієнтів за рівнем Hb, 2013.

Істотно вищий показник досягнення цільових значень гемоглобіну (рис. 16) пояснюється кращим забезпеченням пацієнтів цим видом лікування 2013 році, оскільки у 2009 лише 17 пацієнтів отримували таке лікування.

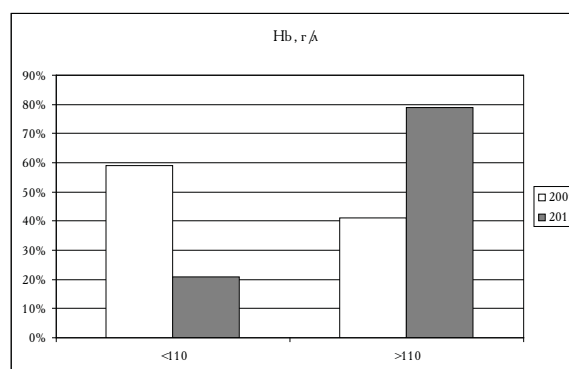


Рис. 16. Розподіл пацієнтів за рівнем Hb, 2009 та 2013.

Параметри обміну заліза перевірялись у 35 хворих, серед яких у одного було виявлено сатурацію трансферину залізом менше 20%, у 8 хворих (3-є з них не отримували ЕСЗ) виявлено рівень феритину крові менше 500. Препарати заліза використовувались виключно внутрішньовенно.

Обов'язкового контролю при лікуванні ГД потребують трансмісивні інфекції, зокрема, вірусні гепатити, поширеність яких у ГД хворих значно вища, ніж у загальній популяції. Всім пацієнтам двічі на рік визначають маркери гепатитів В та С. Протягом 2013 року в одного пацієнта вперше виявлено маркери вірусного гепатиту В, що стало єдиним випадком протягом 5-ти років; 5 пацієнтів є носіями гепатиту С та 1 пацієнт гепатитів В та С тривалий час (в неактивній фазі). У 2009 році носіями гепатиту С були 3 пацієнтів та в одного гепатит С був в активній фазі.

Сурогатним показником якості лікування діалітичних пацієнтів є тривалість лікування гемодіалізом, адже за умови відсутності трансплантації нирки — чим більше пацієнтів зі значною тривалістю лікування, тим якісніший цей процес у кожному окремому центрі.

Половина наших пацієнтів лікується гемодіалізом понад 6 років і лише третина терміном менше 3-х років (рис. 17), причому цей показник зріс з 38% у 2009 році до 51% у 2013 (Рис.18). Зниження частки пацієнтів з тривалістю лікування 4-5 років та збільшення хворих з тривалістю 1-3 роки пояснюється зростанням загальної кількості апаратів, а відповідно і кількості хворих.

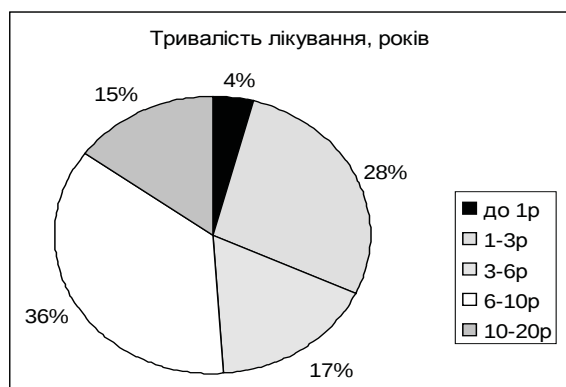


Рис. 17. Розподіл пацієнтів за тривалістю лікування, 2013.

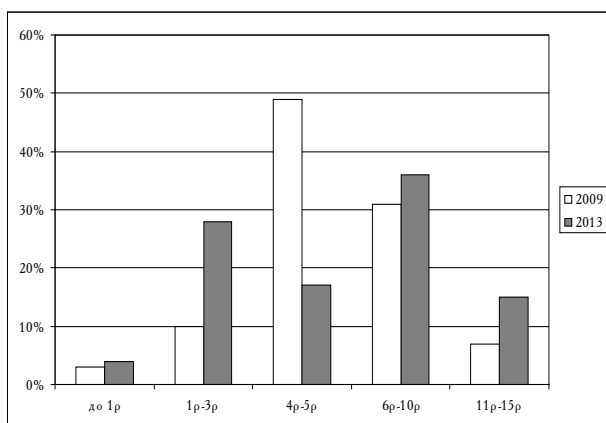


Рис. 18. Розподіл пацієнтів за тривалістю лікування, 2009 та 2013.

Протягом 2013 року мали місце 20 госпіталізацій у 7 пацієнтів. Найбільш частими причинами госпіталізацій виявилась госпіталізація з приводу реконструкції судинного доступу (5) та шлунково-кишкової кровотечі (3) (табл.1).

Таблиця 1

Причини госпіталізацій пацієнтів
протягом 2013 року

Причина госпіталізації	Кількість госпіталізацій (пацієнтів)
ШКК	3(2)
Вади серця	1
Судинний доступ	5(3)
Холецистектомія	2
Нефректомія	1
ДЦЕП	2(1)
ГПМК	1
Синдром діабетичної стопи	2(1)
Аневризма аорти	1
Паратиреодектомія	2

Протягом 2013 року 1 хвора померла (онкологічне захворювання), 1 хворому виконано трансплантацію нирки, 2-є хворих переведені у інші ЛПЗ та проведено діаліз 11 пацієнтам, які лікуються у інших діалітичних центрах і тимчасово перебували у м. Києві.

Пильну увагу останнім часом приділяють супутнім, або коморбідним станам, адже давно відомо, що безпосередньо від уремії при адекватному діалізі пацієнти не вмирають. Разом з тим, як і в загальній популяції, серцево-судинні захворювання посідають у наших пацієнтів сумне перше місце у структурі смертності, частота цих станів у 10-15 разів вища ніж у загальній популяції [5]. Зважаючи на це, ми провели аналіз коморбідних станів, до яких включили: серцево-судинні захворювання, церебро-васкулярні захворювання, цукровий діабет, новоутворення, шлунково-кишкові кровотечі та інші стани (рис.19). Лише у 23% (11 хворих) зафіксовано відсутність цих станів; разом з тим пацієнти з наявністю 4 коморбідних станів склали лише 4% (2 хворих). Переважна більшість пацієнтів — 41% мали 1 коморбідний стан, 17% - 2 і 15% - 3 коморбідних стани.

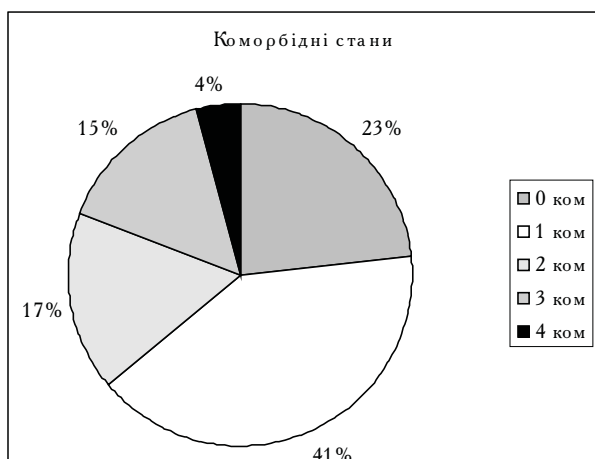


Рис. 19. Поширеність коморбідних станів.

Таким чином протягом останніх п'яти років нам вдалось досягти і підтримувати на достатньому рівні такі важливі характеристики програми лікування, як тривалість процедури і, відповідно, індексу eKt/V . Разом з тим використання у практиці гемодіалізації дозволило збільшити як середній показник eKt/V з $1,29 \pm 0,14$ до $1,34 \pm 0,03$ та кількість пацієнтів, які досягли цільових значень з 77% до 83%, при тому що з 8 пацієнтів, які не досягли цільового значення, 7 хворих відмовлялись від збільшення тривалості процедури.

Цільові значення систолічний артеріальний тиск <140 мм Рт.ст. мали 70% пацієнтів, 40% взагалі не приймали гіпотензивних препаратів. І хоча у порівнянні з 2009 роком ці значення дещо погіршились, відповідно 83% та 59%, можна сміливо казати про дуже непоганий ступінь корекції, адже у національному реєстрі хворих на хронічну хворобу нирок за 2012 рік гемодіалізні пацієнти з артеріальною гіпертензією склали 75,2% та 5,9% відповідно по країні.

Ступінь корекції анемії майже відповідає європейським стандартам і це не може бути пояснено лише достатнім фінансуванням, адже згідно національного реєстру хворих у 2012 році в Україні препарати еритропоєтину отримували 64,2%, проте цільового рівня гемоглобіну досягнуто лише у 31,5% [2]. До того ж використання препаратів заліза перорально складало 64,7%.

Кращих здобутків хотілось би досягнути у корекції порушень мінерального обміну. Так,

лише у 66% хворих визначено рівень ПТГ а корекції гіперфосфатемії досягнуто лише в 20%. Але цьому заважають і об'єктивні причини, адже крім небажання пацієнтів дотримуватись відповідної дієти відсутнє фінансування на визначення вмісту ПТГ. Разом із тим протягом п'яти років в нашій країні так і не з'явилися доступні фосфатбіндери.

Неможливо аналізувати смертність пацієнтів через те, що протягом 2013 року помер лише один хворий. Разом з тим той факт, що половина хворих лікується ГД понад 6 років (на 13% більше, ніж у 2009) і лише третина – менше 3 років, дозволяє оцінити якість лікування як цілком задовільну. Згідно національного реєстру хворих у 2012 році [2] лише 29,1% діалізних хворих лікувалась ГД понад 6 років, а когорта пацієнтів з тривалістю до 3-х років становила 55,6%; тобто більша частина хворих не може перетнути рубіж у 3 роки.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Кулизький М.В. Прескрипція та адекватність гемодіалізу у відділенні нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України» за 2009 рік. // Український журнал нефрології та діалізу. - №3(11). - 2011. - С. 3-10.
2. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2012 рік//Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; укладачі Н. І. Козлюк, Г. С. Владзієвська, М. В. Кулизький; гол.ред. М. О. Колесник. – К., Поліграфплус, 2013. – 156. – 50 прим.
3. Стандарти нефрологічної допомоги: клінічна настанова, медичний стандарт та протоколи лікування методом гемодіалізу/За редакцією професора М.О.Колесника // Довідник лікаря «Нефролог» - К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. – 180 с. – (Серія «Здоров'я України»).
4. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006// http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_upHD_PD_VA/index.htm.
5. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1)// Nephrol Dial Transplant. – 2002. – Vol.17. – Suppl.7. – P.1-111.

Надійшла до редакції 28.04.2014

Прийнята до друку 19.05.2014

© Лавренчук О.В., 2014

УДК 6016.61 – 002.3 – 036.87:579.61] – 053.2

О. В. ЛАВРЕНЧУК

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ РЕЦИДИВУЮЧИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

O. LAVRENCIUK

MICROBIOCENOSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC RECURRENT PYELONEPHRITIS.

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»¹

SI «Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine»

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, діти, рецидиви, мікробіоценоз кишечника, пробіотики.**Key words:** recurrent pyelonephritis, children, microbiocenosis of intestinis, probiotics.

Резюме. Вступление. Ведущим механизмом инфицирования почек является лимфогенная миграция возбудителя, связанная с транслокацией из кишечника в мезентериальные узлы и кровеносное русло. Уменьшение численности бифидобактерий в равновесии бифидобактерии/энтеробактерии является прогностически неблагоприятным фактором вероятностной персистенции бактерий в мочевыделительной системе.

Цель работы — сопоставить микрофлору мочи с микробиоценозом кишечника, слизистых носа и зева у детей с рецидивирующим пиелонефритом (ПН).

Материалы и методы исследования. Проводилось качественное и количественное исследование микробиологического спектра мочи. У больных с выявленной *E. coli* проводилось сопоставление кишечного микробиоценоза с биоценозом слизистых носа и зева. У 12 пациентов повторное исследование мочи и кала проводилось после окончания приема пробиотика.

Результаты. Выявленное абсолютное преобладание *E. Coli* и у.п.ф. в посевах мочи пациентов с хроническим ПН как в активной стадии так и в ремиссии совпадало с показателями биоценоза кишечника. Стабильно высокая высеваемость *S. aureus* в носоглотке детей с острым и хроническим ПН коррелировала с наличием этого возбудителя в моче и кале. Длительное применение лактосодержащих биопрепаратов привело к снижению энтерококковой и ликвидации патогенной энтерофлоры, стойкой ремиссии ПН с отсутствием интеркуррентной респираторной инфекции в динамике наблюдения.

Заключение. Сопоставление микрофлоры мочи, слизистых носоглотки и микробиоценоза кишечника у больных с рецидивирующим хроническим ПН дает возможность прогнозировать течение и индивидуально корректировать терапию, применяя лактосодержащие пробиотики с противорецидивной целью.

Summary. Introduction — the leading mechanism of the kidney infections is the lymphogenous pathogen migration associated with translocation from the mesenteric lymph nodes and blood stream. Reduction in the number of bifidobacteria in the bifidobacteria/enterobacteria balance is an adverse prognostic factor of probably bacteria persistence in the urinary system.

The aim of our study was to compare the urine microflora with the microbiocenosis of the intestinal mucous membrane as well as of the nose and throat mucosa in children with recurrent pyelonephritis (PN).

Material and methods. Qualitative and quantitative investigation of the microbiological spectrum was performed. In patients with the revealed *e. coli* the intestinal biocenosis was compared with the biocenosis of the nose and throat mucosa. The repeated examination of the urine and feces was conducted in 12 patients after the probiotic treatment.

Results. The predominance of *E. coli* and conditionally pathogenic microorganism in the urine tests for patients with chronic PN in active stage as well as in remission coincided with the indicators of the intestine biocenosis. Consistently high inoculation of *S. aureus* in the nasopharynx of children with acute and chronic PN correlated with the presence of this agent in the urine and feces. Prolonged use of probiotics led to decrease of enterococcus and eliminated pathogenic enteroflora, as well as to PN remission with lack of intercurrent respiratory infection in the dynamics of observation.

Conclusion. Comparison of urine microflora with nasopharyngeal mucosa as well as with intestinal mucosa microflora in patients with recurrent chronic PN gives the opportunity to predict the clinical behaviour and to correct individually the treatment using probiotics with antirecurrent purpose.

Лавренчук Ольга Василівна

lvi_lov@meta.ua

ВСТУП. Проблеми профілактики і лікування мікробно-запальних захворювань сечовою системи у дітей, спричинених умовно-патогеною грамнегативною мікрофлорою досить складні. Задача полягає не стільки в лікуванні гострого запального процесу, скільки в запобіганні його рецидування в подальшому. Велика кількість антибактеріальних препаратів на сучасному ринку не вирішує цих проблем. Бактерії мають досить розвинуті механізми адаптації до препаратів і формування антибіотикорезистентності для збереження своїх патогенних властивостей.

В сучасній літературі багато робіт присвячених взаємозв'язку мікробіоценозу товстого кишківника та пієлонефриту (ПН). ПН розглядається як стадійний патологічний процес в паренхімі нирки з тубуло-інтерстиціальним нефритом, який супроводжується періодичними атаками бактеріальної інфекції. Визначені послідовні етапи патогенезу рецидивів ПН: преморбідний етап – потрапляння і накопичення в макроорганізмі мікроорганізмів – потенційних збудників інфекції. Пріоритетним джерелом збудників ПН, здатним акумулювати потенційно умовно-патогенну флору та експортувати її в уротракт, є кишковий мікробіоценоз. Наступний етап – транслокація уропатогенів з похідного біотопу (кишківник, нижні сечові шляхи) в нирки шляхом здолання імунологічних бар'єрів власника. Доведено, що бактеріальна транслокація з кишківника може відбуватися відносно постійно у практично здорових людей. В ланцюзі “Здорові – діти групи ризику по ПН – ремісія хронічного ПН – рецидив хронічного ПН” спостерігається тенденція до погіршення параметрів мікробіоценозу кишківника [1, 2]. Практично у всіх дітей раннього віку і у 82% дітей після 3 років гострий ПН супроводжується кишковим дисбіозом. Встановлено, що зниження кількості біфідобактерій в співвідношенні біфідобактерії/ентеробактерії, наявність в складі мікрофлори поліантибіотикорезистентних культур кишкової палички з високим рівнем експресії антилізоцимних, антиекстероцидних та антикомплементарних ознак на тлі антибактеріальної терапії, є прогностично несприятливим фактором, що вказує на низьку ефективність лікування та велику вірогідність персистенції бактерій в сечовій системі [3].

Провідним механізмом інфікування нирок є лімфогенна міграція збудника, пов'язана з транслокацією з кишківника в мезентеріальні вузли та кровеносне русло. У дитини з дисбіозом може спостерігатися стан ендотоксемії, стимулюючої виробку специфічних антитіл, виникнення ЦІК, їх фіксації в нирках і активації системи комплементу з розвитком імунного запалення в паренхімі нирок [4, 5]. За дослідженнями Л.С.Зикової (1995), доведена

ідентичність виду і біологічних властивостей мікрофлори хворого вилученого з фекалій, сечі і періуретральної ділянки, що дозволяє розцінювати ПН як ендогенне інфекційне захворювання. Діагностований дисбіоз кишківника і періуретральної ділянки стає ініціюючим ланцюгом патогенезу ПН у багатьох дітей. Дисбіоз є обтяжуючим фактором клінічного перебігу ПН, сприяє рецидивуванню захворювання і робить лікування хворих недостатньо ефективним без призначення корекції мікрофлори. Все вищезазначене визначило мету нашого дослідження.

МЕТА роботи: співставлення мікрофлори сечі з мікрофлорою кишківника, слизових носу і зіву у дітей з рецидивуючим ПН.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. В нефрологічному відділенні ДКЛ №7 (клінічна база ДУ “Інститут нефрології НАМНУ” було обстежено 50 дітей (6 місяців-17 років) з різними варіантами гострого та хронічного ПН в активній стадії і ремісії. Діагноз ПН верифікувався на підставі загальноприйнятих лабораторних та інструментальних методів обстеження. Пацієнти в активній стадії ПН отримували антибактеріальне лікування за ступінчастою схемою. Всім хворим до призначення лікування проводилось якісне та кількісне дослідження мікробіологічного спектру сечі. При визначенні в зразках сечі *E. coli*, у цих дітей проводилось співставлення кишкового мікробіоценозу та біоценозу слизових носа і зіву. Кількісне визначення мікрофлори виконувалося за Родоманом. Мікробне число визначали по числу колоній утворюючих одиниць (КУО) в 1 мл досліджуваного взірця або на мазок. Оцінку мікробного навантаження проводили згідно відповідних стандартів [6,9,10]. Кількісні показники мікробного навантаження визначали враховуючи градації: істинна бактеріурія ($>10^5$ КУО), контамінація (10^4 - 10^3 КУО), бактерії з середовища культивування (умовно-патогенні бактерії – УПБ – до 10^3), стерильна сеча (бактерії не виявлено).

Висновок щодо видової належності мікроорганізму робили на підставі комплексу досліджень – даних мікроскопії первинних мазків, результатів посіву на щільні поживні середовища (кількісна оцінка росту різних видів мікроорганізмів, однорідність популяції при посіві на щільні поживні середовища) – згідно наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 («Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»). У 12 пацієнтів дослідження сечі і калу проводилось через 2 тижні після закінчення антибактеріального лікування і вживання пробіотиків – лацидофіл в капсулах і біо-гайя в краплях в залежності від віку дитини.

РЕЗУЛЬТАТИ ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Проведені дослідження дозволили підтвердити переважання кишкової палички у всіх хворих на ПН незалежно від форми та варіанту захворювання. Аналізуючи розподіл спектру мікроорганізмів за активністю запального процесу, визначена найбільша кількість висівання кишкової палички у дітей з гострим ПН — до 70,6% і 50,0% - з хронічним ПН. Ідентифікація інших збудників — *Proteus*, *Staphylococcus*, грибів роду *Candida* спо-

стерігалась майже в однаковій кількості як при гострому так і хронічному ПН в активній стадії. На відміну від хворих в активній стадії ПН, у дітей в ремісії хронічного ПН спектр мікроорганізмів сечі був не таким різноманітним, а складався тільки з кишкової палички, грибів роду *Candida* та умовно патогенної флори (у.п.ф.). Звертала увагу велика кількість спостережень — 63,6% *E.coli* та наявності у.п.ф. 27,3% (табл. 1) у цього контингенту хворих.

Таблиця 1

Спектр мікроорганізмів сечі та частота їх виявлення в залежності від активності ПН (n/%)

Збудник	Клінічні групи (n/%)		
	Гострий ПН активна стадія (n=17)	хронічний ПН активна стадія (n=16)	Хронічний ПН період ремісії (n=11)
<i>E.coli</i>	12/70,6	8/50,0	7/63,7
<i>Proteus</i>	3/17,6	4/25,0	-
<i>Staphylococcus</i>	1/5,9	1/6,3	-
<i>Candida</i>	1/5,9	1/6,3	1/9,1
УПБ	2/11,8	2/12,5	3/27,3
Поєднання мікроорганізмів	2/11,8	2/12,5	1/9,1

При визначенні мікробного навантаження бактеріальних збудників сечі визначалась така

сама закономірність показників при порівнянні активної стадії ПН та ремісії (табл. 2)

Таблиця 2

Мікробне навантаження зразків сечі дітей, хворих на ПН (/%)

Форма ПН	Мікробне навантаження		
	УПБ	10^3 - 10^4	$\geq 10^5$
Гострий ПН, активна стадія (n=17)	11,8	17,2	20,3
Хронічний ПН, активна стадія (n=16)	25,0	37,5	50,0
Хронічний ПН, ремісія (n=11)	27,3	9,1	18,2,0

Переважають показники контамінації в стадії ремісії до 27,3% та 25,0% спостережень в активній стадії хронічного ПН розцінювалось як бактеріальна персистенція, низька ефективність попереднього лікування через відсутність повної

елімінації збудника та можливість рецидування в подальшому.

Серед домінуючих збудників проводилось вивчення їх патогенних властивостей —гемолітичної та адгезивної активності (табл. 3).

Таблиця 3

Патогенні властивості штамів виявлених мікроорганізмів із взірців сечі у дітей, хворих на ПН (n/%)

Мікроорганізм	Гемолітична активність		Адгезивна активність (СПА)	
	контрольний штам	штам хворого	контрольний штам	штам хворого
<i>E. coli</i> , n=27	-	5/18,5	3,2	4,5
<i>Enterobacter aerogenes</i> , n=1	-	-	2,5	3,6
<i>P. vulgaris</i> , n=7	-	-	2,8	5,2
<i>K. pneumoniae</i> , n=1	-	-	3,6	4,8

Високий рівень адгезивних властивостей, в 1.5–2 рази більший, підвищення гемолітичної активності, майже в 4 рази у порівнянні з контрольними показниками, свідчив про зростання уропатогеності наявних мікроорганізмів в сечі.

Враховуючи можливість транслокації мікрофлори з кишківника до сечовидільної системи,

ми вивчали стан мікрофлори кишківника у дітей обстеженої групи.

Дослідження частоти відхилень мікрофлори кишківника (стан дизбіозу) виявило переважання ентерококової флори, що співпадало зі спектром мікроорганізмів сечі в подібних групах хворих на ПН (табл. 4).

Таблиця 4

Спектр мікроорганізмів, виділених зі зразків калу дітей, хворих на ПН (n/%)

Форма ПН	Виділений збудник			
	<i>Enterobacter</i>	<i>Candida</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Staphylococcus</i>
Гострий необструктивний ПН (n=13)	4/30.6	-	-	1/7.7
Гострий обструктивний ПН (n=10)	4/40.0	1/10.0	1/10.0	1/10.0
Хронічний необструктивний ПН (n=10)	5/50.0	1/10.0	-	2/20.0
Хронічний обструктивний ПН (n=17)	9/52.9	3/17.6	-	4/23.5

Ознаки дизбіозу полягали в значному дефіциті, або у повній відсутності біфідум-флори у 14% пацієнтів та зростанні лактозонегативних форм ентеробактерій у 38% дітей. Підвищення кількості ентерококів в групах з гострим та з хронічним ПН до 70% і майже 100% відповідно, значно перевищувало нормативні стандарти, як для дітей молодшої, так і для старшої вікових груп. Особливо звертала увагу кількість виділе-

них *Staphylococcus* у хворих на хронічні форми ПН до 43,5% проти 17,7% при гострих формах ПН. При стафілококовому інфікуванні нирок додатковим резервуаром уропатогенів могли бути екстрауренальні вогнища інфекції, для дітей найчастіше це органи носоглотки.

Нами був проаналізований стан мікробіоценозу слизових носу і зіву цієї групи пацієнтів (табл. 5)

Таблиця 5

Спектр мікроорганізмів, виділених зі слизових носу та зіву та частота їх виявлення залежно від варіанту ПН та активності запального процесу у дітей (n/%)

Мікроорганізм	Клінічна група					
	Гострий, стадія активності (n=17)		Хронічний, стадія активності (n=16)		Хронічний, ремісія (n=11)	
	нос	зів	нос	зів	нос	зів
<i>S.pyog</i>	-	-	-	3/18,8		1/9,1
<i>S. agalac.</i>	-	-	1/6,3	1/6,3		
<i>S. aureus</i>	11/64,6	15/88,2	6/37,5	10/62,5	5/45,5	9/81,8
<i>E.faecalis</i>	-	1/5,9	-	2/12,5		
<i>Candida</i>	-	1/5,9	7/43,8	2/12,5	5/45,5	1/9,1
<i>K. pneum.</i>	-	-	-	2/12,5		
<i>S. pneum.</i>	-	-	-	-		
<i>S. pyog.</i>	-	-	-	-		

Стабільно висока частота знаходження *S. aureus* у носоглотці дітей з гострим та хронічним ПН корелює з наявністю цього мікроорганізму в сечі і в калі обстежених пацієнтів. Як відомо з літератури [5,7,8] *S.aureus* відноситься до уропатогенів через наявність широкого

спектру факторів інвазивності і цитотоксичності. Маючи фактори інвазії, альтерації і персистенції *S.aureus* здатен гематогенним шляхом проникати в нирки, ушкоджувати паренхіму та персистувати в нирковій тканині.

У пацієнтів з хронічним ПН спостерігалась досить полівалентна мікрофлора з переважанням умовно-патогеної флори до 62,6%, особливо у дітей в активній стадії захворювання. Згідно з літературних даних, це свідчило про загальний імунодефіцит макроорганізму та перенапругу гуморальної ланки імунітету. Зниження місцевої інфекційної резистентності верхніх дихальних шляхів призводило до формування бактеріального носійства та могло стати постійним джерелом інфікування інших органів.

Вивчення механізмів адгезії дає можливість визначення тактики з патогенетичним підходом до профілактики і лікування ПН. Для лікування дисбіозів кишківника давно застосовується використання антагоністичних властивостей нормальної мікрофлори. При цьому самі про-

біотики, не викликаючи запальної реакції з боку макроорганізму, здатні витіснити умовно-патогенні штами. Серед бактерій-пробіотиків у сучасній літературі багато уваги приділяється лактобактеріям та біфідобактеріям.

В своєму дослідженні 12 дітям з хронічним рецидивуючим ПН призначались пробіотики, що відносились до групи лактобактерій - лацидофіл в капсулах і біо-гайя в краплях в залежності від віку хворих. Хворі отримували препарати як в активній стадії захворювання, сумісно з антибактеріальною терапією, так і після завершення активного лікування протягом місяця.

Згідно отриманих даних практично у всіх дітей відмічалась позитивна динаміка стану кишкового мікробіоценозу (рис. 1).

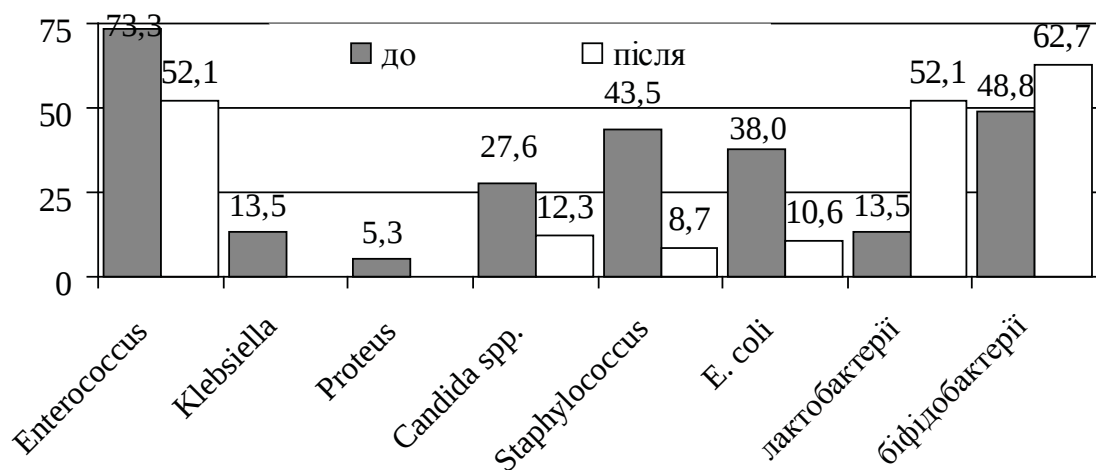


Рис. 1. Частота виявлення мікроорганізмів, визначених при бактеріологічному дослідженні кала у обстежених хворих.

Довгострокове вживання пробіотиків призвело до зниження ентерококової флори до нормативних рівнів 50% і ліквідації патологічних представників ентерококів — *K. pneumoniae* та *P. vulgaris*. На фоні зменшення таких представників у.п.ф. як *S. aureus* і грибів роду *Candida*, значно зросла кількість лакто- і біфідобактерій. Динамічне спостереження за цією групою дітей протягом 4 місяців дозволило констатувати відсутність рецидивів ІСС та взагалі відсутність інтеркурентних респіраторних вірусних захворювань.

ВИСНОВКИ. Переважання кишкової палички в контамінаційній кількості в бактеріальних посівах сечі у хворих незалежно від стану активності ПН, співпадало з переважанням ентерококової флори в аналізах калу. У визначеного збудника спостерігався високий рівень адгезивної і гемолітичної активності, що свідчило про високу уропатогенність.

Частота виявлення *S. aureus* у мазках носоглотки корелювала з його наявністю в аналізах сечі і калу у дітей з різними варіантами рецидивуючого ПН.

Вживання пробіотиків з лактобактеріями сприяло нормалізації мікробіоценозу кишківника і запобігало не тільки рецидивам ПН, а й частоті захворювань на ГРВІ.

Вивчення особливостей мікрофлори сечі, слизових носу, зіву, мікробіоценозу кишківника з визначенням мікробного навантаження та співставлення цих показників у хворих з рецидивуючим хронічним ПН, дало можливість прогнозувати перебіг та індивідуально корегувати терапію у хворих на ПН.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Барышникова Н. В. Синдромы избыточного бактериального роста (дисбиоза) в тонкой кишке и дисбиоза толстой кишки / Н. В. Барышникова, Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский // Новости медицины и фармации. — 2009. - № 3-4. — С. 3-6.
2. Бухарин О. В. Факторы уропатогенности бактерий: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита / О. В. Бухарин, В. А. Гриценко, А. А. Вялова // Нефрология и диализ. — 2001. - № 4. — С. 469—474.

3. Современные представления об этиологии микробно- воспалительных заболеваний органов мочевой системы у детей / А. А. Вялкова, О. В. Бухарин, В. А. Гриценко [и др.] // Нефрология и диализ. — 2001. - № 4. — С.463–469.
4. Наумова В. И. Роль фимбриальных адгезинов и продукции некоторых ферментов E.coli в развитии пиелонефрита у детей / В. И. Наумова, Т. Б. Сенцова, Г. М. Султанов // Вопросы охраны материнства и детства. - 1991. - № 3. - С.56–61.
5. Летифов Г. М. Патогенетические механизмы возникновения и хронизации пиелонефрита у детей / Г. М. Летифов // Нефрология и диализ. — 2001. - № 4. — С.475–482.
6. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии / Справочник. — Интермедика — 2002. — С. 353.
7. Паскалев Д. Клинико-лабораторные признаки, способствующие объективизации диагностики обострения хронического пиелонефрита / Д. Паскалев, С. Танчева // Нефрология. - 2007. — Т. 11, №1. - С. 83-89.
8. Ряпис Л. А. Микробиологические и популяционно-генетические аспекты патогенности бактерий / Л. А. Ряпис, А. В. Липнецкий // ЖМЭИ. — 1998. - № 6. — С. 109-113.
9. Скала Л.З. Практические аспекты современной клинической микробиологии / Скала Л. З., Сидоренко С. В. И др. // ТОО “Лаинформ”. — 1997. — С.83-94.
10. Smyth M. Urinary tract infections: role of the clinical microbiology laboratory /Smyth M., Moore J. E., Goldsmith C. E. // Urol. Nurs. - 2006. - V. 26. - P. 198-203.

Надійшла до редакції 09.04.2014

Прийнята до друку 30.04.2014

© Дудар І. О., Гончар Ю. І., Савчук В. М., Шіфріс І. М., Лобода О. М., 2014

УДК: 616.61-085.38-073.27

І. О. ДУДАР, Ю. І. ГОНЧАР В. М. САВЧУК, І. М. ШІФРІС, О. М. ЛОБОДА

ВПЛИВ ЕПОЕТИНУ АЛЬФА НА РІВНІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

I. DUDAR, Y. GONCHAR, V. SAVCHUK, I. SHIFRIS, O. LOBODA

INFLUENCE OF EPOETIN ALFA ON LEVEL OF PROINFLAMMATORY AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINE OF PATIENTS IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, м. Київ

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: анемія, хронічна хвороба нирок, цитокіни, гемоглобін, хронічне запалення, епоетин альфа.

Keywords: anemia, chronic kidney disease, hemoglobin, cytokine, chronic inflammation, epoetin alfa.

Резюме: Целью работы было изучит влияние эпоэтина альфа на уровень про-и противовоспалительных цитокинов у пациентов с анемией, которые лечатся гемодиализом (ГД).

Материалы и методы: Нами было проведено обследование у 73 пациентов с анемией, которые лечатся гемодиализом (средний возраст $45,85 \pm 1,21$ г.). Пациенты были разделены на 2 группы: I группа — сравнения ($n=32$), II группа — лечения эпоетином альфа ($n=41$). У пациентов обеих групп определялись уровни гемоглобина, С-реактивного протеина (СРП), ферритина (сФе), альбумина, про- и противовоспалительных цитокинов до и после лечения. Длительность лечения эпоетином альфа составила 5 мес.

Результаты: Эпоетин альфа повышает уровень Hb у пациентов, которые лечатся ГД. При применении эпоэтина альфа наблюдалось снижение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-18) и повышение уровня ИЛ-10.

Выводы: Клиническая эффективность лечения эпоетином альфа составляла на момент завершения лечения — 75,6% (уровень $Hb \geq 110$ г/л). Эпоетин альфа, улучшая уровень Hb, снижает активность хронического воспаления.

Summary. The aim of the present research was to study the influence of epoetin alfa to the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with anemia treated by hemodialysis (HD).

Materials and methods: We examined 73 patients with anemia treated by hemodialysis (mean age $45,85 \pm$

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

1,21 years). Patients were divided into 2 groups: I group - comparison ($n = 32$), II group - treatment by epoetin alfa ($n = 41$). The levels of hemoglobin, C-reactive protein, ferritin, albumin, pro-and anti-inflammatory cytokines were determined before and after treatment in patients of both groups. The duration of treatment was 5 months.

Results: Epoetin alfa increases Hb levels in patients treated by HD. After epoetin alfa applying reduction of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL- β , IL-17, IL-18) and increased levels of IL-10 were observed.

Conclusions: The clinical efficacy of the epoetin alfa treatment at the moment of completion of treatment was 75.6% (level of Hb ≥ 110 g/L). Epoetin alfa, improving the level of Hb, reduces the activity of chronic inflammation.

ВСТУП. Анемія у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) зустрічається у 5-8 разів частіше, ніж у загальній популяції [1]. На сьогоднішній день ідентифіковано багато факторів, які впливають на ефективність еритропоєтину, такі, як неадекватна доза ГД, абсолютний чи функціональний дефіцит заліза, вторинний гіперпаратиреоз, запалення та інфекції та ін., кожен з них знижує рівень Hb та підвищує потребу у дозах еритропоєстимулюючих препаратів (ЕСП) до 100% [8].

У діалітичних пацієнтів часто відмічається збільшення концентрації прозапальних цитокінів (ПЦ), а саме інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, тумор-некротизуючого фактору- α (ТНФ- α), які здатні зумовлювати супресію еритроїдних попередників у червоному кістковому мозку (ЧКМ), змінювати чутливість до ЕСП, підвищувати синтез СРП та стимулювати транскрипцію гепсидинових рецепторів, що приводить до розвитку «функціонального дефіциту заліза» [3]. Сучасні дослідження спрямовані на вивчення ролі ІЛ-18 – ПЦ, який належить до сімейства ІЛ-1 та стимулює продукцію таких цитокінів, як ТНФ- α , ІЛ-1 [7]. Припускають, що ІЛ-18 є ключовим фактором у розвитку мікро-макроангіопатій, атеросклерозу, він може бути використаний, як ранній маркер при гострому пошкодженні нирок, відторгненні трансплантату [5]. В одному з досліджень продемонстровано достовірно вищий рівень ІЛ-18 при апластичній анемії порівняно з контролем та позитивну кореляцію ІЛ-18 з важкістю анемії [10], в іншому показана роль ІЛ-18 у сприйнятливості до малярії та важкості її перебігу. Показано, що вищі рівні ІЛ-18 при малярії були зворотнопропорційні до рівня Hb [4]. ІЛ-17 посилює дію багатьох цитокінів таких, як ТНФ- α , ІЛ-1, -6, -8, -10 [2]. У декількох останніх дослідженнях також доведена роль ІЛ-17 у розвитку гемолітичної [9] та апластичної анемії [11]. Припускають прямий вплив ІЛ-17 на деструкцію клітин ЧКМ, пригнічення утворення попередників ЧКМ та через індукцію експресії ПЦ, таких як ІЛ-6, -8, ТНФ- α [9]. Протизапальні цитокіни – ІЛ-4, ІЛ-10 відіграють роль у розвитку атеросклерозу та регуляції рівнів ПЦ: ІЛ-1, ТНФ- α , рівня сФе [6, 12].

Отже, хронічне запалення відіграє одну з провідних ролей у патогенезі розвитку та підтриманні анемії у хворих з ХХН. Саме тому необхідний пошук шляхів його корекції.

МЕТОЮ нашого дослідження було вивчити вплив епоєтину альфа на рівень про- та протизапальних цитокінів у пацієнтів з анемією, які лікуються гемодіалізом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами обстежено 73 хворих з анемією, чоловічої ($n=52$) та жіночої статі ($n=21$), які лікуються ГД, віком від 22 до 67 років (середній вік $45,85 \pm 1,21$). Тривалість лікування ГД від 3-ох місяців до 15 років ($4,04 \pm 0,37$ р.). Рівень Hb ($88,1 \pm 1,72$ г/л), ретикулоцитів (Re) ($1,84 \pm 0,14\%$), гематокриту (Ht) ($27,15 \pm 0,58$), сФе ($1044 [178; 2463]$ нг/мл), альбуміну ($43,95 \pm 0,7$ г/л), відсотку насичення трансферину залізом (%TSAT) ($40,88 \pm 2,97\%$), СРП ($2,5 [0,5; 8,7]$ мг/л), об'єм ультрафільтрації під час ГД ($2,72 \pm 0,12$ л), індексом маси тіла (ІМТ) ($24,06 \pm 0,49$ кг/м²). Хворі були розподілені на 2 групи: хворі I групи (групи порівняння, $n=32$) отримували стандартне лікування при ХХН VД стадії (дотримувалися рекомендованої дієти, отримували гіпотензивну терапію), за наявності показань отримували лікування вторинного гіперпаратиреозу (згідно існуючих протоколів), а хворі II групи (основної групи, $n=42$) впродовж 5 місяців отримували лікування епоєтином альфа у початковій розрахунковій дозі 50 МО/кг ваги внутрішньовенно три рази на тиждень після сеансу ГД з подальшою корекцією дози кожен місяць залежно від рівня Hb (препарати заліза при показниках TSAT $\leq 20\%$ і сироваткового феритину ≤ 200 нг/мл) та стандартне лікування при ХХН VД стадії.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були: наявність анемії, лікування ГД понад 3-и місяців, відсутність активного гепатиту В, С, відсутність інфекційних ускладнень, Kt/V $> 1,2$; лікування ГД ≥ 4 год 3 рази на тиждень, судинний доступ артеріовенозна фістула.

Критеріями виключення були: відмова хворого від участі у дослідженні, наявність рецидивуючих кровотеч, відсутність артеріовенозної фістули, лікування ГД у перші 3-и місяці.

Усім хворим проводилось фізикальне, клінічне, лабораторне обстеження (Hb, Ht, Re), біохімічне (визначення загального білку, альбуміну, %TSAT, СРП, сФе, альбуміну, кальцію, фосфору крові, креатиніну, сечовини до та після ГД). Окрім того, визначали до та після лікування рівні ПЦ (ІЛ-1, ІЛ-17, ІЛ-18, ТНФ- α) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) в якості біомаркерів запалення. Рівні цитокінів визнача-

ли за допомогою імуноферментного аналізатору Stat Fax 303 Plus, використовували тест-системи "Diaclone" (Франція) і TRG (США).

Результати порівнювались з хворими групи порівняння, які були ідентичними за віком, ІМТ, статтю, рівнем Hb, Ht, Re, альбуміну, СРП, сФе, %TSAT, кальцію, фосфору, тривалістю лікування ГД, об'ємом ультрафільтрації під час ГД та нозологією, показниками про- та протизапальних цитокінів на початку спостереження.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» з перевіркою показників на нормальний розподіл. Розраховували середні значення показників (М) та їх середньоквадратичні

відхилення (m). Опис змінних, який відрізнявся від нормального, здійснено за допомогою медіани (Me), нижнього та верхнього квантилів [10%; 90%]. Для визначення різниці між 2-ома пропорціями використовували імовірний калькулятор «Statistica 6,0 for Windows», достовірною вважали різницю ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Першим етапом дослідження було проведення аналіз клініко-лабораторних показників у ГД-пацієнтів з анемією, які отримували лікування епоетином альфа та порівняння отриманих показників з аналогічними у пацієнтів групи порівняння до та після лікування. Дані подано у табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка клініко-лабораторних показників у групах хворих з анемією під впливом лікування епоетином альфа

Показник	І група (n=32)		ІІ група (n=41)	
	до лікування	через 5 міс.	до лікування	після лікування
Hb (г/л)	90,54±2,59 *	83,29±2,59 ***, *	85,58±2,16 ***	114,47±2,30 ***
Re, %	1,42±0,10	1,92±0,22	1,92±0,16	1,75±0,156
Ht	29,74±0,92 **	25,24±0,77 ****, **	25,56±0,64 ****	36,60±0,72 ****
Феритин (нг/мл)	1127 [220; 2463]	622,5 [245; 1743]	993 [146; 2323]*	372 [116; 1241]*
TSAT (%)	27,0 [19; 60]	24,0 [18; 35]	39,5 [17; 91]	27 [20; 71]
СРП (мг/л)	0,7 [0,5; 6,3] *	5,25 [2,3; 50,7] *, ***	4,1 [0,6; 10,4] *	0,7 [0,5; 2,9] *, ***
Альбумін (г/л)	44,06±0,06 **	38,15±0,08 **, *****	42,6±0,07 **	46,8±0,04 **, *****
Фосфор (ммоль/л)	1,76±0,05	1,75±0,07	1,9±0,06	1,85±0,12
Кальцій (ммоль/л)	2,35±0,07	2,46±0,04	2,46±0,06	2,60±0,06

Примітки: 1. * $p < 0,05$ – достовірна відмінність Hb, СРП у І групі та СРП, сФе у ІІ групі;
2. ** $p < 0,0005$ – достовірна відмінність за рівнем Ht, альбуміну у І групі та альбуміну у ІІ групі;
3. *** $p < 0,0001$ – достовірна відмінність Hb, СРП між І і ІІ групами після лікування, Hb у ІІ групі;
4. **** $p < 0,005$ – достовірна відмінність Ht у ІІ групі та між І і ІІ групою після лікування;
5. ***** $p < 0,001$ – достовірна відмінність альбуміну між І і ІІ групами після лікування.

Аналізуючи дані, визначено, що у І групі хворих через 5 місяців рівень Hb та Ht став нижчим, відповідно: 83,29±2,59 г/л проти 90,54±2,59 г/л ($p < 0,05$); 25,24±0,77 г/л проти 29,74±0,92 г/л ($p < 0,0005$), вірогідно зріс рівень СРП ($p < 0,05$) та зменшився рівень альбуміну ($p < 0,0005$). У ІІ групі після лікування рівень Hb та Ht, альбуміну достовірно підвищився, відповідно: 114,47±2,32 г/л проти 85,58±2,16 г/л ($p < 0,0001$) та 36,60±0,72 проти 25,56±0,64 ($p < 0,005$),

46,8±0,04 г/л проти 42,6±0,07 г/л ($p < 0,0005$), а рівень СРП та сФе вірогідно знизився ($p < 0,05$). Достовірної різниці між рівнями Re, кальцію, фосфору, %TSAT, сФе не виявлено.

Отримані дані свідчать про тісний зв'язок хронічного запалення з анемією та асоціативні зв'язки між показниками Hb та альбуміну, СРП, сФе.

Також аналізувався вплив епоетину альфа залежно від ступеню анемії. Для цього хворі І групи були поділені на 4 підгрупи залежно

від рівня гемоглобіну: до 1 групи ввійшли хворі з рівнем гемоглобіну <70 г/л (n=6), до 2 - хворі з рівнем гемоглобіну 70 - 89 г/л (n=19), до 3 - хворі з рівнем гемоглобіну 90-110 г/л (n=12), до

IV групи - хворі з рівнем гемоглобіну ≥ 110 г/л (n=4). Під впливом лікування мала місце позитивна динаміка перебігу анемії у всіх підгрупах хворих (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка клініко-лабораторних показників у підгрупах хворих з анемією під впливом лікування

Підгрупи	До та після лікування	Hb (г/л)	Ht	Re, %
1 (n=6)	до лікування	61,00 $\pm$ 3,02*	19,58 $\pm$ 1,22	1,41 $\pm$ 0,14**
	після лікування	102,66 $\pm$ 14,85*	35,10 $\pm$ 5,25*	1,34 $\pm$ 0,18**
2 (n=19)	до лікування	80,85 $\pm$ 1,29***	23,75 $\pm$ 0,44	2,00 $\pm$ 0,23
	після лікування	108,94 $\pm$ 2,66***	36,32 $\pm$ 0,21**	2,08 $\pm$ 0,12
3 (n=12)	до лікування	95,30 $\pm$ 1,77**	28,57 $\pm$ 0,43****	1,29 $\pm$ 0,11
	після лікування	116,50 $\pm$ 4,20**	36,69 $\pm$ 1,29****	1,19 $\pm$ 0,23
4 (n=4)	до лікування	111,75 $\pm$ 1,88	33,60 $\pm$ 1,56*****	2,35 $\pm$ 0,96
	після лікування	120,5 $\pm$ 5,0	38,82 $\pm$ 1,72*****	1,29 $\pm$ 0,12

Примітки: 1.*p<0,005 – достовірні відмінності Hb у 1 підгрупі;
2.**p<0,001 – достовірні відмінності Ht у 1 підгрупі та Hb у 3 підгрупі;
3.***p<0,0001 – достовірні відмінності Hb у 2 підгрупі;
4.****p<0,001 – достовірні відмінності Ht у 3 підгрупі;
5.*****p<0,05 – достовірні відмінності Ht у 4 підгрупі.

Як видно з наведених даних під впливом лікування епоетином альфа у підгрупах хворих виявлено достовірне підвищення рівня Hb та Ht: у 1 підгрупі рівень Hb зріс з 61,00 $\pm$ 3,02 г/л до 102,66 $\pm$ 14,85 г/л (p<0,005), Ht з 19,58 $\pm$ 1,22 до 35,10 $\pm$ 5,25 (p<0,001), у 2 підгрупі рівень Hb зріс із 80,85 $\pm$ 1,29 г/л до 108,94 $\pm$ 2,66 г/л (p<0,0001), Ht з 23,75 $\pm$ 0,44 до 36,32 $\pm$ 0,21 (p<0,001), у 3 підгрупі рівень Hb зріс з 95,30 $\pm$ 1,77 г/л до 116,50 $\pm$ 4,20 г/л (p<0,001), Ht з 28,57 $\pm$ 0,43 до 36,69 $\pm$ 1,29 (p<0,001), у 4 підгрупі достовірного

підвищення Hb не виявлено, рівень Ht достовірно зріс з 33,60 $\pm$ 1,56 до 38,82 $\pm$ 1,72 (p<0,05). За рівнем Re достовірної різниці не виявлено. Відсутність достовірного підвищення Hb у IV підгрупі пов'язана з відміною епоетину альфа при рівні Hb вище 120 г/л.

Отримані дані свідчать, що епоетин альфа покращує рівень Hb при всіх ступенях анемії.

Оцінку клінічної ефективності епоетину альфа у динаміці лікування за рівнем Hb подано у табл. 3.

Таблиця 3

Клінічна ефективність лікування епоетину альфа

Тривалість лікування	Hb<110 г/л n, %	Hb $\geq$ 110 г/л n, %
1 місяць	21 (65,6%)	10 (24,4%)
5 місяців	10 (24,4%)	31 (75,6%)

Ми провели оцінку імунологічних показників у пацієнтів обох груп до та після лікування, дані наведені у табл. 4.

Таблиця 4

Динаміка показників про- та протизапальних цитокінів у групах хворих з анемією під впливом лікування

ПЦ	I група, n=32		II група, n=41	
	до лікування	через 5 міс.	до лікування	після лікування
ТНФ- α , пг/мл	54,5 [41,0; 124,0]	74,0 [30,0; 113,6] **	81,6 [40; 161]*	13,5 [13,5; 99,0] *,**
ІЛ-1 β , пг/мл	79,5 [37,8; 170,0]	166,0 [10,8; 174,0] **	101,0 [13,9; 186,72] *	15,30 [4,1; 39,0] *,**
ІЛ-17, пг/мл	489,35 [145,8; 902,2]	679,3 [69,5; 1676] ***	900,0 [175,7; 1747] *	360,2 [88,8; 684,9] *,***

Продовження табл. 2

ПЦ	І група, n=32		ІІ група, n=41	
	до лікування	через 5 міс.	до лікування	після лікування
ІЛ-18, пг/мл	33,8 [18,9; 870,3]	55,15 [29,25; 441,4]	83,8 [23,1; 1147,0]*	25,7 [16,4; 64,0]*
ІЛ-10, пг/мл	17,0 [0; 58]	24,0 [0; 128,5] ***	0 [0; 95,0] ****	47,0 [21,0; 287,0] ****, ***
ІЛ-4, пг/мл	42,0 [0; 209]	74,0 [13,0; 189,0]	47 [21,0; 287,0] ****	35 [21,0; 113,0] ****

Примітка: 1.* $p < 0,05$ – достовірна відмінність ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-17, ІЛ-18 у ІІ групі;
2.** $p < 0,001$ – достовірна відмінність ТНФ- α , ІЛ-1 β між І і ІІ групою;
3.*** $p < 0,05$ – достовірні відмінності ІЛ-17 та ІЛ-10 у І і ІІ групах;
6.**** $p < 0,005$ – достовірні відмінності ІЛ-10, ІЛ-4 у ІІ групі;

У групі порівняння достовірної різниці у показниках ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-10, ІЛ-4, ІЛ-18, ІЛ-17 на етапах спостереження не виявлено, але відмічалась тенденція до їх підвищення. У ІІ групі після проведеного лікування спостерігається достовірне зниження рівня ТНФ- α ($p < 0,05$), ІЛ-1 β ($p < 0,05$), ІЛ-17 ($p < 0,05$), ІЛ-18 ($p < 0,05$). При порівнянні рівнів ПЦ між І та ІІ групами після лікування виявлено вірогідно вищі рівні ТНФ- α ($p < 0,001$), ІЛ-1 β ($p < 0,001$), ІЛ-17 ($p < 0,05$). За рівнем ІЛ-18 достовірної різниці не виявлено. Аналіз показників протизапальних цитокінів у ІІ групі після проведеного лікування констатував достовірне підвищення ІЛ-10 ($p < 0,005$) та зниження ІЛ-4 ($p < 0,005$). При порівнянні рівнів ІЛ-10 та ІЛ-4 між І та ІІ групами виявлено достовірно вищі показники ІЛ-10 у групі лікування через 5 місяців ($p < 0,05$).

Ймовірно, епоетин альфа має опосередковану здатність знижувати рівень ТНФ- α та ІЛ-1 β , ІЛ-17, ІЛ-18, ІЛ-4 та підвищувати ІЛ-10, що у свою чергу веде до покращення корекції анемії, зменшення активності хронічного запалення та, як наслідок, покращення якості життя і виживання у діалітичних пацієнтів.

ВИСНОВКИ:

1. У хворих з анемією, які лікуються ГД, під впливом епоетину альфа достовірно підвищується рівень Нб ($p < 0,0001$) та спостерігається зменшення СРП ($p < 0,05$), сФе ($p < 0,05$), збільшення альбуміну ($p < 0,001$).
2. Рівень Нб підвищився у всіх підгрупах хворих. Ускладнення або побічні ефекти лікування не констатовані у жодного пацієнта. Клінічна ефективність епоетину альфа склала через 1 місяць лікування – 24,4%, по завершенню лікування – 75,6% (рівень Нб ≥ 110 г/л).
3. Епоетин альфа покращує корекцію анемії та сприяє зниженню рівня ТНФ- α ($p < 0,05$), ІЛ-1 β ($p < 0,05$), ІЛ-17 ($p < 0,05$), ІЛ-18 ($p < 0,05$), ІЛ-4 ($p < 0,005$) та підвищенню ІЛ-10 ($p < 0,005$) у сироватці хворих з анемією, які лікуються ГД.

Таким чином епоетин альфа має позитивний вплив на рівень Нб, що у свою чергу веде до зменшення активності хронічного запалення у пацієнтів, які лікуються ГД.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / F. Locatelli, R. L. Pirsoni, C. Combe [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 121-132.
2. Biomarkers in kidney and heart disease / A. S. Maisel, N. Katz, H. L. Hillege [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 62-74.-4
3. Chronic Inflammation and Mortality in Haemodialysis: Effect of Different Renal Replacement Therapies. Results from the RISCVID Study / V. Panichi, G. M. Rizza, S. Paoletti [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 7. – P. 2337-2343.
4. Functional Promoter Haplotypes of Interleukin-18 Condition Susceptibility to Severe Malarial Anemia and Childhood Mortality / S. B. Anyona, P. Kempaiah, E. Raballah [et al.] // Infect. Immun. – 2011. – Vol. 79, № 12. – P. 4923-4932.
5. IL-18 is involved in vascular injury in end-stage renal disease patients / T. Porazko, J. Kuzniar, M. Kuzstal [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 589-596.
6. Interleukin-10 inhibits erythropoietin-independent growth of erythroid bursts in patients with polycythemia vera / K. L. Geissler, L. Ohler, M. Fodinger [et al.] // Blood. – 1998. – Vol. 92. – P.1967-1972.
7. Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice / K. Danzaki, Y. Matsui, M. Ikesue [et al.] // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 273-280.
8. OPTA: Optimal treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease (CKD) / W.H. Hörl, Y. Vanrenterghem, B. Canaud [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 20-26.

9. Production of the effector cytokine interleukin-17, rather than interferon- γ , is more strongly associated with autoimmune hemolytic anemia / A. M. Hall, O. M. Zamzami, N. Whibley [et al.] // Haematologica. — 2012. — Vol. 97, № 10. — P. 1494-1500.
10. The study of IL-18 and IL-18 BP balance in aplastic anemia / N. N. Shan, Y. J. Jiang, X. H. Sui [et al.] // Infect. Immun. — 2011. — Vol. 32, № 11. — P. 783-785.
11. Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia / R. P. de Latour, V. Visconte, T. Takaku [et al.] // Blood. — 2010. — Vol. 116. — P. 4175-4184.
12. Role of IL-10 for Induction of Anemia During Inflammation / H. Tilg, H. Ulmer, A. Kaser [et al.] // J. Immunol. — 2002. — Vol. 169, № 4. — P. 2204-2209.

Надійшла до редакції 15.02.2014

Прийнята до друку 27.03.2014

© Кундін В. Ю., 2014

УДК: 616.61-002.3-053.2:[616.61-008-073:57.088.6

В.Ю. КУНДІН

КОМПЛЕКСНА РАДІОНУКЛІДНА ОЦІНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО
СТАНУ ЄДИНОЇ НИРКИ В ДІТЕЙ

V. KUNDIN

COMPLEX RADIONUCLIDE EVALUATION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE
OF THE SINGLE KIDNEY IN CHILDREN

ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

Institute heart, Ministry of health of Ukraine

Ключові слова: єдина нирка, скінтиграфія нирок, непряма радіонуклідна ангіографія, динамічна реносцинтиграфія, статична реносцинтиграфія, нефротропні радіофармпрепарати, діти.

Keywords: single kidney, renal scintigraphy, indirect radionuclide angiography, dynamic renoscintigraphy, static renoscintigraphy, nephrotrophic radiopharmaceuticals, children.

Резюме. Введение. Цель работы определить особенности функционирования единственной почки (еп) при комплексных скинтиграфических исследованиях с использованием нефротропных радиофармпрепаратов (нрфп) разного механизма элиминации и определение их диагностической значимости.

Материал и методы. Динамическая (дрсг) и статическая (срсг) скинтиграфия с ангиографией проведена у 90 детей с еп в возрасте от 5 до 16 лет. Всего проведено 150 скинтиграфий: с ^{99m}Tc -дтпа (диэтилентриаминопентацетат) — 51, с ^{99m}Tc -нф (пирофосфат) — 40, с ^{99m}Tc -дмса (диметиленсуцинатацетат) — 34, с ^{99m}Tc -маг3 (меркаптоацетилтриглицин) — 15 и с ^{99m}Tc -эц (этилендицистеин) — 10. Определяя временные параметры почечного кровотока, временные параметры транспорта нрфп, скф и эпп. Контрольную группу составили 15 детей.

Результаты. Основными скинтиграфическими признаками еп являются: наличие одной почки на скинтиграфическом изображении; замедление временных параметров почечной гемодинамики, увеличение скорости клубочковой фильтрации (скф) и эффективного почечного плазмотока (эпп) еп на 50-60%; уменьшение стандартизованных параметров скф и эпп на 40-50%. Замедление экскреторной способности еп связано с задержкой нрфп в паренхиме. Размеры еп увеличены в среднем на 2-3 см, площадь скинтиграфического изображения на 40%. Основной тип ренографической кривой у детей с еп — паренхиматозный, который регистрируется у 50% больных. Накопление и распределение нрфп в еп у 73,3% пациентов — относительно равномерное.

Выводы. Таким образом, еп у детей функционирует в напряженном режиме всех компенсаторных механизмов, обеспечивающих очищение крови от продуктов жизнедеятельности, о чем свидетельствует замедление всех основных параметров ее функциональной способности.

Summary. Introduction. The aim of the work is the determination of functioning of the single kidney (SK) by complex scintigraphic research with using nephrotrophic radiopharmaceuticals (NRP) of different mechanisms of elimination and the detection of its diagnostic significance.

Materials and methods. 90 children (range 5-16 years) with SK were examined: dynamic (DRSG) and static (SRSG) scintigraphy with angiography was made

Кундін Валерій Юрійович

kundin@ukr.net

them. 150 scintigraphic examinations with different NRP were made: ^{99m}Tc -DTPA (diethyleneaminopentacetate) – 51, ^{99m}Tc – PP (pyrophosphate) – 40, ^{99m}Tc – DMSA (dymethylenesuccinateacetate) – 34, ^{99m}Tc MAG3 (mercaptoacetyl-3-glycine) – 15, ^{99m}Tc -EC (ethylenedicysteine) – 10. Time options of renal blood flow and transport of NRP, SGF, ERP were determined. Control group consists of 15 children.

Results. The main scintigraphic features of SK are: presence of single kidney on scintigraphic image; slowdown of time options of renal haemodynamic, increasing of SGF and ERP of SK on 50-60 %; decreasing of standard parameters SGF and ERP on 40-50%. The slowdown of SK excretion ability is associated with retention NRP in parenchyma. Proportions of SK increase on 2-3 sm average, and size of scintigraphic picture – on 40%. The main type of renographic curve in children with SK is parenchymatose, and it is found in 50% of patients. The accumulation and distribution of NRP in SK in 73,3 % is quite uniform.

Conclisions. Thus, SK in children functions in strain way of all compensation mechanisms that provide blood purification from products of vital functions, which shows the slowdown of main options of the SK functioning.

ВСТУП. Пацієнти з єдиною ниркою (ЄН) привертають особливу увагу лікарів різних спеціальностей. Поширеність ЄН серед уроджених аномалій сечової системи складає від 0,7% до 0,9% [1,2]. Крім того, ЄН зустрічається у хворих з важким однобічним ураженням нирки, в результаті якого вона перестала функціонувати або була вилучена і друга нирка може бути також схильна до аналогічного захворювання [8]. Складні компенсаторні процеси в ЄН вимагають ретельного спостереження, особливо після проведення нефректомії. Така тактика необхідна для визначення початку патологічних змін або їх прогресування [3]. Усі пацієнти з ЄН – люди з обмеженим резервом компенсаторних можливостей. ЄН не спроможна повністю компенсувати відсутність другої нирки. Наявність патології найчастіше встановлюється за допомогою УЗД. При цьому нирка збільшена в розмірах, паренхіма її потовщена [7]. Радіонуклідні динамічні спостереження за хворими з ЄН в урології практично не проводяться. Функціональний стан і адаптацію ЄН у дітей оцінюють у більшості випадків за клініко-лабораторними даними, але цього недостатньо для адекватної оцінки і значимого динамічного спостереження [1]. Динамічну реносцинтиграфію (ДРСГ) застосовують у випадку розвитку клініко-лабораторних проявів, хоча при даній патології потрібно постійно проводити такі дослідження. Від правильного спостереження за такими дітьми, оцінки функціонального стану ЄН, обраної тактики ведення хворих залежать прогноз і якість подальшого життя дитини. Діагностичні підходи у хворих з ЄН мають свої особливості, які треба враховувати лікарю-радіологу.

МЕТОЮ нашої роботи було визначення особливостей функціонування ЄН при комплексних скінтиграфічних дослідженнях із використанням РФП різного механізму елімінації та визначенням їх діагностичної значущості.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ. Радіонуклідні дослідження проведені 90 дітям з єдиною уродженою ниркою у віці від 5 до 16 років. Середній вік обстежених складав $10,9 \pm 3,6$ роки. Всього проведено 134 скінтиграфії. Непряма радіонуклідна ренангіографія (НРАГ) проведена 54 хворим:

з них з ^{99m}Tc -ДТПО (діетилентриамінопентаоцет) – 21, ^{99m}Tc -ПФ (пірофосфат) – 20 і з ^{99m}Tc -ДМСО – 13 хворим. ДРСГ проведена 75 хворим з них: з ^{99m}Tc -МАГЗ (меркаптоацетилтригліцин) – 15 хворим (16,7%), з ^{99m}Tc -ЕЦ (етилендіцистеїн) – 10 хворим (11,1%), з ^{99m}Tc -ДТПО – 30 хворим (33,3%) і з ^{99m}Tc -ПФ – 20 хворим (22,2%). Динамічна і статична реносцинтиграфія (СРСГ) з ^{99m}Tc -ДМСО (діметиленсукцинатоцет) проведена 15 хворим (16,7%). Скінтиграфічні дослідження проводили на гамма-камері ОФЕКТ-1 з використанням основних нефротропних радіофармпрепаратів (НРФП) – ^{99m}Tc -ДТПО, ^{99m}Tc -ПФ, ^{99m}Tc -МАГЗ, ^{99m}Tc -ЕЦ і ^{99m}Tc -ДМСО. Активність НРФП розраховували на масу і площу тіла пацієнта і вона знаходилась в межах 1-2 МБк/кг залежно від виду НРФП. Променеві навантаження не виходили за межі гранично допустимих. Радіонуклідні дослідження були представлені НРАГ, ДРСГ та СРСГ. НРАГ виконувалася в сполученні із ДРСГ. Режим запису інформації складався з двох етапів: НРАГ – 30с та ДРСГ – 20 хв (експозиція – 1 кадр за 1 хв). НРАГ в сполученні із ДРСГ проводили з ^{99m}Tc -ДТПО і ^{99m}Tc -ПФ. В самостійному варіанті ДРСГ проводили з каналцевими НРФП – ^{99m}Tc -МАГЗ і ^{99m}Tc -ЕЦ протягом 20 хвилин з 1 кадр за 30с [4,9].

При НРАГ оцінювали часові параметри ниркового кровотоку:

1. Та – час артеріальної фази (с).
2. Тв – час венозної фази (с).
3. АРТ – час аорто-ренального транзиту (с).

При ДРСГ із клубочковими РФП (ДТПО і ПФ) визначали такі функціональні параметри:

1. Тмах – час максимального накопичення РФП в нирках (хв).
2. Т1/2мах – час напіввиведення РФП з нирок (хв).
3. E_{20} – відсоток виведення РФП до 20-ї хвилини дослідження (%).
4. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – окрема на ЄН, стандартизована на (мл/хв).

При ДРСГ із каналцевими РФП (МАГЗ і ЕЦ) визначали такі функціональні параметри:

1. Т_{мах} — час максимального накопичення РФП в нирках (хв).
2. Т_{1/2мах} — час напіввиведення РФП з нирок (хв).
3. Е₂₀ - відсоток виведення РФП до 20-ї хвилини дослідження (%).
4. Ефективний нирковий плазмоток (ЕНП) — окремий на ЄН, стандартизований (мл/хв).

Для визначення структурно-функціональних змін в ЄН проводили динамічну і статичну сцинтиграфію з ^{99m}Tc-ДМСО. Динамічну сцинтиграфію з ^{99m}Tc-ДМСО проводили протягом 30 хв із режимом запису інформації 1 кадр за 1

хв. Статичну сцинтиграфію проводили через 2 години після введення ^{99m}Tc-ДМСО в чотирьох проекціях: передня, задня, права та ліва бокові із розрахунком абсолютної (відсоток включення РФП в нирку) [5]. Контрольну групу склали 15 дітей відповідного віку з дизметаболічними нефропатіями без порушення функції нирок. За умовну здорову нирку була взята одна нирка з цієї контрольної групи.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При ЄН Т_a і Т_b вірогідно відрізнялись від параметрів умовно здорової нирки, що свідчило про помірне уповільнення часових параметрів артеріального і венозного кровотоків в ЄН, незалежно від застосованого РФП (табл.1). У хворих з ЄН в більшій мірі страждав венозний відтік, що свідчило про венозну недостатність в умовах гіпертрофічних змін в нирці.

Таблиця 1

Середні значення основних параметрів НРАГ при сцинтиграфії нирок з ^{99m}Tc-ДТПО, ^{99m}Tc-ПФ і ^{99m}Tc-ДМСО при ЄН у дітей (M±m)

Параметри	Радіофармпрепарат			Контрольна група (n=15)
	^{99m} Tc-ДТПО (n=21)	^{99m} Tc-ПФ (n=20)	^{99m} Tc-ДМСО (n=13)	
Т _a (с)	6,9 ± 0,4*	6,7 ± 0,5*	7,0 ± 0,6*	5,6 ± 0,3
Т _b (с)	7,2 ± 0,5**	8,1 ± 0,8**	8,0 ± 0,4**	4,8 ± 0,3
АРТ (с)	6,2 ± 0,5	6,5 ± 0,8	6,6 ± 0,7	5,8 ± 0,3

* - відміна між дослідженою групою і контролем вірогідна, p<0,05

** - відміна між дослідженою групою і контролем вірогідна, p<0,001

При аналізі даних ДРСГ з ^{99m}Tc-ДТПО (табл.2) у хворих з ЄН всі параметри, що характеризують фільтраційні процеси вірогідно відрізнялись від параметрів умовно здорової нирки. Так, окрема ШКФ ЄН складала 68,1 ± 4,8 мл/хв., що майже на 50% є збільшеним для окремої нирки, тоді як ШКФСт складала 86,0 ± 4,8 мл/хв., що на 40% є зменшеним від норми. Таким чином, фільтрація в ЄН є збільшеною як ком-

пенсаторний процес, що має забезпечити доволі пристойне очищення крові, але в цілому для організму дитини є зменшеною. За даними деяких авторів, ЄН компенсує 80% фільтраційної здатності двох нирок [6]. Наші дані дають дещо нижчі значення ШКФСт і вони отримані на підставі застосування різних НРФП. Таким чином, уроджена ЄН у дітей не є повноцінною в анатомічному і функціональному відношенні.

Таблиця 2

Середні значення основних параметрів при сцинтиграфії нирок з ^{99m}Tc-ДТПО і ^{99m}Tc-ПФ при ЄН у дітей (M±m)

Параметри	Середні значення при ДТПО-сцинтиграфії (n=31)	Середні значення при ПФ-сцинтиграфії (n=20)	Контрольна група (n=15)
ШКФСт (мл/хв)	86,0 ± 4,8**	73,5 ± 4,1**	119,6 ± 7,3
Т _{мах} (хв)	4,2 ± 0,7	6,5 ± 1,3*	3,8 ± 0,1
Е20 (%)	41,0 ± 3,7**	37,0 ± 4,7**	86,8 ± 1,4

* - відміна між дослідженою групою і контролем вірогідна, p<0,05

** - відміна між дослідженою групою і контролем вірогідна, p<0,001

Фільтраційна здатність ЄН була також збільшеною порівняно з умовно здоровою ниркою. Найбільші відхилення від норми у дітей з ЄН мав параметр екскреторної здатності – E_{20} , який вірогідно відрізнявся від значень норми ($p < 0,001$) і мав відсоток відхилень в межах 110% тобто трохи більше ніж у 2 рази. Такі дані підтверджуються тим, що у 16 хворих (53,3%) був відсутнім параметр $T_{1/2\max}$. У цих хворих при аналізі ренограми був зафіксований паренхіматозний (13 хворих, 81,3%) і обструктивний типи (3 хворих, 18,7%) ренограми. Візуалізація розширеної миски при ЄН у дітей спостерігалася у 8 хворих (26,7%). Аналіз окремої функції паренхіма-миска підтверджував, що у хворих з ЄН функція нирок страждає за рахунок затримки РФП в чашково-мисковому комплексі (ЧМК) і паренхімі.

Таким чином, можна зробити висновок, що ЄН працює в посиленому режимі, незважаючи на збільшення її розмірів, а відповідно і площі. Так, вертикальний розмір ЄН був в межах $11,0 \pm 1,5$ см при нормі $8,0 \pm 0,5$ см ($p < 0,05$), а гори-

зонтальний – $5,5 \pm 0,7$ см при нормі $4,0 \pm 0,3$ см ($p < 0,05$). Таким чином, при дослідженнях з ДТПО і ПФ визначені дані про недостатність адаптаційних процесів в ЄН у цієї категорії хворих.

Більш інформативним параметром збільшення ЄН є площа сцинтиграфічного зображення. У всіх хворих цей параметр вірогідно відрізнявся від значень норми і мав розмах від 47,5 до 86,4 см². Площа ЄН в групі дітей з уродженою патологією була в межах $74,0 \pm 3,0$ см². В цій групі хворих площа ЄН перевищувала значення норми на 56%.

При дослідженнях з каналцевими РФП ^{99m}Tc -ЕЦ та ^{99m}Tc -МАГЗ спостерігалось вірогідне уповільнення окремого ЕНП ЄН і екскреторної здатності (табл. 3). Так, окремий ЕНП збільшувався в 2 рази, а ЕНПСт був зменшений на 25%, але залишався на досить високому рівні. Секреторна ємність ЄН збільшувалась, що свідчило про уповільнення внутрішньо ниркового транспорту РФП.

Таблиця 3

Середні значення основних параметрів при сцинтиграфії нирок з ^{99m}Tc -ЕЦ і ^{99m}Tc -МАГЗ при ЄН у дітей ($M \pm m$)

Параметри	Середні значення при ЕЦ-сцинтиграфії (n=10)	Середні значення при МАГЗ-сцинтиграфії (n=15)	Контрольна група (n=15)
ЕНПСт (мл/хв)	$602,0 \pm 55,9^*$	$690,2 \pm 40,1^*$	$801,5 \pm 98,1$
$T_{\max}$ (хв)	$4,2 \pm 0,4^{**}$	$4,7 \pm 0,9^{**}$	$3,0 \pm 0,3$
$T_{1/2\max}$ (хв)	$16,6 \pm 1,2^{**}$	$11,9 \pm 1,3^{**}$	$8,0 \pm 1,0$
E_{20} (%)	$58,9 \pm 2,9^{**}$	$65,5 \pm 4,6^{**}$	$90,2 \pm 4,2$

* - відмінність між дослідженою групою і нормою вірогідна, $p < 0,05$

** - відмінність між дослідженою групою і нормою вірогідна, $p < 0,001$

Таким чином, при дослідженнях з каналцевими РФП визначені значущі коливання ЕНП, що свідчили про недостатність адаптаційних процесів в ЄН у цієї категорії хворих. Площа сцинтиграфічного зображення в середньому по групі складала $51,1 \pm 8,0$ см². Значущі відмінності мав параметр $T_{\max}$ ЄН, що свідчило про зменшення секреторної ємності. Екскреторна здатність ЄН була значно уповільнена і малі відхилення в межах 65-70% в бік погіршення.

При аналізі даних сцинтиграфії з ^{99m}Tc -ДМСО (табл. 4) у хворих з ЄН третя експонента ренограми і період напівочищення крові мали лише тенденцію до збільшення. Параметри, що

характеризували розподіл і накопичення РФП в нирках вірогідно відрізнялись в бік збільшення від параметрів нормальної нирки. Тобто, такий стан речей також свідчив про те, що ЄН працює в посиленому режимі. Це підтверджує приховану ниркову дисфункцію при оцінці накопичення РФП в печінці. Цей параметр показує, що незважаючи на посилене захоплення ДМСО ниркою є ознаки ниркової недостатності. По відсотку фіксації РФП в нирці можливо зробити висновок, що у дітей при ознаках ниркової недостатності функціонуюча паренхіма працює на задовільному рівні про що свідчать параметр очищення крові і третя експонента ренограми.

Таблиця 4

**Сцинтиграфічні параметри морфофункціонального стану
ЄН у дітей з ^{99m}Tc -ДМСО ($M \pm m$)**

Параметри	Єдина нирка (n=15)	Контрольна група (n=15)
3 експонента ренограми	$16,9 \pm 1,9$	$15,6 \pm 1,2$
T1/2 крові, хв	$42,6 \pm 6,9$	$36,6 \pm 1,6$
КДП 5 хв	$52,6 \pm 3,6^{**}$	$35,4 \pm 2,2$
КДП 20 хв	$65,2 \pm 5,5^{**}$	$41,0 \pm 3,0$
КДП 30 хв	$70,4 \pm 6,2^{**}$	$43,0 \pm 2,0$
КДП 180 хв	$85,8 \pm 5,5^{**}$	$49,0 \pm 1,0$
% включення до 30 хв	$11,2 \pm 2,8^{**}$	$5,3 \pm 0,6$
% включення до 180 хв	$18,0 \pm 4,9^*$	$8,5 \pm 0,4$
КДП печінки 5 хв	$47,4 \pm 3,6^{**}$	$31,2 \pm 2,4$
КДП печінки 20 хв	$34,7 \pm 5,5^*$	$23,5 \pm 2,7$
КДП печінки 30 хв	$29,6 \pm 6,2^*$	$18,2 \pm 2,1$
КДП печінки 180 хв	$14,2 \pm 5,5^{**}$	$6,5 \pm 0,8$

* - відмінність між дослідженою групою і нормою вірогідна, $p < 0,05$

** - відмінність між дослідженою групою і нормою вірогідна, $p < 0,001$

При аналізі розподілу РФП (табл. 5) в ЄН у 66 дітей спостерігався рівномірний його розподіл (73,3%). Дифузний нерівномірний розподіл зафіксований у 14 хворих (15,6%), а вогнищевий нерівномірний у 10 хворих (11,1%). Це свідчило про те, що в ЄН кількість паренхіми є недостатнім більш ніж у третини хворих.

Ділянки ураження паренхіми фіброзними змінами реєструвалися у верхньому або нижньому полюсі нирок (6 хворих, 6,7%) і рідше по зовнішньому контуру у вигляді крайових дефектів середнього сегменту (4 хворих, 4,4%) і по всій паренхімі (14 хворих, 15,6%).

Таблиця 5

Варіанти розподілу РФП в ЄН у дітей

Варіанти розподілу РФП	Кількість хворих з єдиною ниркою (n=90)	
	Абс.	%
Інтенсивно рівномірний розподіл	47	52,2
Відносно рівномірний розподіл	18	20,0
Рівномірно знижений розподіл	1	1,1
Дифузний нерівномірний	14	15,6
Вогнищевий нерівномірний	10	11,1
Всього	90	100

При ЄН у дітей всі РФП мали майже однакову діагностичну значимість, яку визначали по кількості відмінностей параметрів від параметрів умовно нормальної нирки (рис. 1). Так,

відхилення для ^{99m}Tc -ДТПО складало 0,72, для ^{99m}Tc -МАГЗ - 0,65, ^{99m}Tc -ПФ - 0,6 і ^{99m}Tc -ДМСО - 0,53. Найменш значущим був ^{99m}Tc -ЕЦ відхилення для якого дорівнювало лише 0,47.

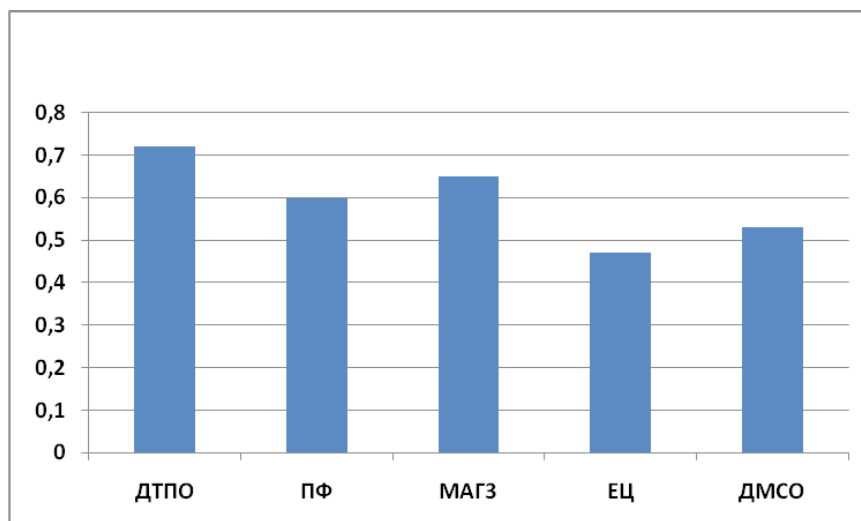


Рис. 1. Оцінка інформативності препарату для генеральної сукупності пацієнтів при єдиній нирці

Таким чином, узагальнюючи отримані результати можливо зробити висновок, що наявність ЄН і особливості її функціонування можливо визначити будь яким НРФП. Основними сцинтиграфічними критеріями ЄН є візуалізація однієї нирки протягом всього дослідження; уповільнення параметрів ниркової гемодинаміки, збільшення розмірів ЄН, збільшення ШКФСт і ЕНПСт на 25-40%, уповільнення екскреторних процесів. При первинних дослідженнях доцільно використовувати ^{99m}Tc -ДТПО або ^{99m}Tc -ПФ, при порушенні екскреторних процесів і затримці РФП в мисках повторні дослідження потрібно проводити з каналцевим РФП, а при наявності змін в сечі, ознаках ПН доцільно використовувати ^{99m}Tc -ДМСО.

ВИСНОВКИ:

1. ЄН у дітей функціонує в посиленому режимі про що свідчить порушення всіх функціональних параметрів відносно до умовно здорової нирки.
2. Нормальними параметрами для ЄН у дітей є збільшення її розмірів в середньому на 2-3 см і площі сцинтиграфічного зображення на 30-40%.
3. Порушення екскреторної здатності ЄН пов'язані з гіпертрофією нирки, недостатньою кількістю функціонуючих нефронів, порушеннями ниркової гемодинаміки і, як слід, збільшенням часу внутрішньо ниркового транзиту РФП.
4. Основними параметрами в динамічному спостереженні за функцією ЄН у дітей є ШКФСт і ЕНПСт.
5. Для визначення структурно-функціональних змін в ЄН у дітей можливо застосовувати любий нефротропний РФП, а більшу перевагу потрібно віддавати клубочковому ^{99m}Tc -ДТПО.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Возіанов О. Ф.* Вроджені вади сечових шляхів у дітей / О. Ф. Возіанов, Д. А. Сеймівський, В. Є. Бліхар. — Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. — 220 с.
2. *Зарипов М. М.* Распространенность патологии единственной почки и ее этиологическая структура у детей 0—17 лет / М. М. Зарипов, Н. Т. Тихомирова // Материалы Конгресса педиатров-нефрологов России (2—4 декаб. 2003 г.). — СПб., 2003. — С. 110—111.
3. Клиническая нефрология детского возраста / А.В.Папаян, Н.Д.Савенкова. С.-Петербург, 1997. — 718с.
4. *Кундін В.Ю.* Особливості проведення методик та обробки діагностичної інформації при сцинтиграфічних дослідженнях сечовидільної системи в дітей / В.Ю.Кундін, М.О. Ніколов // УРЖ.- 2002.- №4.-430-434.
5. *Кундін В.Ю.* Динамічна реносцинтиграфія в нефрологічній практиці / В.Ю.Кундін // «Актуальні проблеми нефрології». Збірник наукових праць (випуск 8). Київ, 2003.- С.64-71.
6. *Находкина И.В.* Функциональное состояние единственной почки у детей по результатам динамической нефросцинтиграфии и пробы с каптоном : автореф. дис. на соискание уч.степени канд. мед.наук: спец.14.00.19 — лучевая диагностика, лучевая терапия / И.В.Находкина. - М., 1999. — 28с.
7. Променева діагностика : [в 2 т.] / Г.Ю.Коваль, Д.С.Мечев, Т. П. Сиваченко [та ін.] ; за ред. Г. Ю. Коваль.- К. : Медицина України, 2009. - Т. 1. - 832 с.
8. Руководство по урологии / под ред. Л. Липшульца, И. Клаймана. — СПб. : Питер, 2002. — 564 с.
9. *Piepsz A.* Radionuclide studies in paediatric nephrology / A.Piepsz // Eur. J. Radiol.- 2002.- Vol.43.- P.146-153.

Надійшла до редакції 20.03.2014

Прийнята до друку 29.04.2014

© Синяченко О. В., Бевзенко Т. Б., Синяченко П. О., Дядык Е. А.? 2014

УДК 616.13/.14-002:616.61-003.201:[612.014.462.9+532.135]

О. В. СИНЯЧЕНКО, Т. Б. БЕВЗЕНКО, П. О. СИНЯЧЕНКО, Е. А. ДЯДЫК

**СВЯЗЬ АДсорбЦИОННО-РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МОЧИ ПРИ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ
С МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПОЧЕЧНЫХ СТРУКТУР**

O. SYNIACHENKO, T. BEVZENKO, P. SYNIACHENKO, O. DIADYK

**ASSOCIATION OF ADSORPTION-RHEOLOGICAL PROPERTIES OF URINE IN
GLOMERULONEPHRITIS WITH MORPHOLOGICAL CHANGES OF RENAL STRUCTURES
IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC VASCULITIS**

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

M. Gorky Donetsk National Medical University

Ключевые слова: васкулит геморрагический, гломерулонефрит, моча, адсорбция, реология.**Key words:** hemorrhagic vasculitis, glomerulonephritis, urine, adsorption, rheology.**Резюме.** Цель работы: оценить адсорбционно-реологическое состояние мочи у больных геморрагическим васкулитом (ГВ) с гломерулонефритом (ГН), сопоставив показатели с характером морфологических изменений клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов почек.**Материал и методы.** У 21 больного ГВ с ГН, мочевым синдром и сохраненной функцией почек, выполнена микроскопия нефробиоптатов. С помощью компьютерных тензиометров "MPT2-Lauda", "ADSA-Toronto" и "PAT2-Sinterface" изучали показатели поверхностной вязкости, поверхностной упругости, модуля вязкоупругости, времени релаксации (ВР), динамического поверхностного натяжения (ПН) мочи, угла наклона и фазового угла (ФУ) тензиограмм.**Результаты и обсуждение.** ГН при ГВ сопровождается достоверным повышением равновесного ПН мочи у 57% от числа больных на фоне уменьшения ФУ. Адсорбционно-реологическое состояние мочи зависит от пола больных и уровня артериального давления, относительной плотности данной биологической жидкости (ВР, ФУ), содержания в ней белков и небелковых азотистых продуктов, скорости клубочковой фильтрации и морфологического класса ГН (ПН). На интегральные физико-химические свойства мочи оказывают воздействие тяжесть поражения отдельных структур почек, уровень иммунных депозитов в мезангиуме, эндотелии гломерулярных капилляров и подоцитах, достоверно влияют степени плазматического пропитывания артериол и пролиферации эндотелия сосудов. Прогностическое значение в отношении тяжести морфологических изменений со стороны почек имеет показатель ПН.**Выводы.** Оценка адсорбционно-реологических свойств мочи является новым методом диагностики ГН при ГВ, а изменения таких физико-химических показателей определяются морфологическим классом и клиническим течением почечной патологии, взаимосвязаны с тяжестью поражения клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов.**Summary.** The aim of the work: to assess adsorption-rheological state of urine in patients with hemorrhagic vasculitis (HV) with glomerulonephritis (GN), comparing the indicators with the nature of the morphological changes of the glomeruli, tubules, interstitium and vessels of the kidneys.**Materials and methods.** Microscopy of nephrobiopsy specimens was performed in 21 patients with HV with GN, urinary syndrome and preserved renal function. Using computer tensiometers "MPT2-Lauda", "ADSA-Toronto" and "PAT2-Sinterface" indicators of surface viscosity, surface elasticity, module of viscoelasticity, relaxation time (RT), dynamic surface tension (ST) of urine, inclination angle and phasic angle (FA) of tensionograms were studied.**Results and discussion.** GN in HV is accompanied by a significant increase in (11%) the equilibrium ST of urine in 57% of patients on the background of decrease (21%) of FA. Adsorption-rheological condition of urine depends on the sex of patients and blood pressure level, the relative density of this biological fluid (RT, FA), its content of protein and non-protein nitrogen products, glomerular filtration rate and morphological class of GN (ST). The severity of the some renal structures lesion, the level of immune deposits in the mesangium, endothelium of glomerular capillary and podocytes, the degree of plasmatic impregnation arterioles and vascular endothelial proliferation significantly affect the integrated physical and chemical properties of urine. Prognostic significance in relation to the severity of morphological changes in the kidneys has an indicator of ST.**Conclusions.** Assessment of adsorption-rheological properties of urine is a diagnostic method of GN in HV, and variations of such physico-chemical parameters are determined by morphological class and the clinical course of renal pathology, correlated with the severity of glomerular, tubular, interstitium and vessels lesion.**Синяченко Олег Владимирович**
synyachenko@ukr.net

ВВЕДЕНИЕ. Геморрагический васкулит (ГВ) или пурпура Шенлайна-Геноха является первичным васкулитом с поражением мелких сосудов преимущественно IgA-иммунными комплексами [1, 7]. У страдающих ГВ больных, изменения почек в виде гломерулонефрита (ГН) развиваются в 65-70% случаев и могут проявляться весьма разнообразно — от изолированной микрогематурии (20-25% наблюдений) до нефротического синдрома (25-35%) [8]. По данным А.А. Lardhi [6], ГН возникает у каждого четвертого больного ГВ уже в дебюте заболевания, а именно от характера патологии почек и темпов прогрессирования почечной недостаточности зависит прогноз пурпуры Шенлайна-Геноха, хотя диагностика ГН вызывает определенные трудности [3, 5].

Разработанные нами принципиально новые физико-химические исследования мочи (методы максимального давления в пузырьке, анализа формы осесимметричных капель, осциллирующей капли) позволяют быстро и точно (ошибка измерений не превышает 0,1%) оценивать вязкие, упругие, вязкоэластичные, релаксационные и поверхностно-активные свойства данной биологической жидкости при хронической болезни почек, выделять параметры, обладающие диагностической и прогностической значимостью [11]. Имеются данные, что объемная вязкость мочи, как показатель ее реологических свойств, прямо коррелирует со значениями аналогичного биофизического теста плазмы крови и увеличивается согласно повышению мочевых концентраций небелковых азотистых продуктов [10].

На адсорбционно-реологические свойства модельных растворов и сыворотки крови здоровых людей оказывают влияние уровни в данных жидкостях протеинов, липидов, пептидов, полисахаридов, ферментов и стойких продуктов метаболизма системы оксида азота [4, 9]. Многие из этих веществ могут определять адсорбционно-реологические свойства мочи (АРСМ), что, гипотетически, станет полезным в нефрологической практике при обследовании пациентов с хронической болезнью почек.

ЦЕЛЬ — оценить АРСМ у больных ГН на фоне ГВ, сопоставив показатели с характером клинического течения заболевания, с уровнями белков и небелковых азотистых продуктов в моче, а также с характером морфологических изменений клубочков, канальцев, интерстиция и сосудов почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. АРСМ оценивали при ГН у больных ГВ в случаях выполненной нефробиопсии. Под наблюдением находился 21 больной в возрасте от 16 до 59 лет (в среднем $29 \pm 2,6$ лет), среди которых было 57% мужчин и 43% женщин. Длительность ГВ составила $11 \pm 1,9$ лет, а возраст в дебюте болезни был от 2 до 39 лет (в среднем $18 \pm 2,2$ лет). 1-я

степень активности патологического процесса на момент обследования констатирована у 43% от числа обследованных пациентов, 2-я и 3-я — соответственно у 29%. Активность заболевания в женской группе была выше ($p < 0,001$). Хроническое течение ГВ отмечено в 6 раз чаще острого, при этом гендерные различия отсутствовали. У всех пациентов функция почек была сохранена, нефротический синдром отсутствовал. Во время оценки функционального состояния почек пользовались определением скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта, средние показатели которой были равны $117 \pm 3,6$ мл/мин. Артериальная гипертензия констатирована в 24% наблюдений, параметры среднего артериального давления составили $105 \pm 2,7$ мм рт.ст., а общего периферического сосудистого сопротивления — $2458 \pm 108,6$ дин $\times$ сек $\times$ см $^{-5}$. Антитела к протеиназе типа-3 обнаружены у 67% от числа обследованных больных, гипер-IgA-емия ($> M + SD$ здоровых) — у 86%.

Нефробиопсию осуществляли на фоне аталгезии под контролем ультразвукового исследования почки (использована методика «True-Cut» с применением высокоскоростного пистолета «Biopty-Bard»). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, альциановым синим и по Ван-Гизону, осуществлялась PAS-реакция. Выполняли иммуноферментный (с пероксидазной меткой) и иммунофлюоресцентный методы исследования тканей почек. Микроскопическое исследование проводили на микроскопах «Olympus-AX40» и «Olympus-AX70-Provis» с цифровой видеокамерой «Olympus-DP50» (Япония). Подсчитывали показатель повреждений отдельных почечных структур и степень депозитов в мезангиуме, эндотелиоцитах и подоцитах клубочков, строме и канальцах IgA, IgG, IgM, C3-компонента компонента и C1q-компонента (в баллах, от 0 до 3). 2-й класс ГН установлен в 48% наблюдений, 3-й, 4-й и 6-й — в 14%, 5-й — в 10%.

Межфазную тензиореометрию мочи проводили с использованием компьютерных аппаратов «MPT2-Lauda» (Германия), «ADSA-Toronto» (Германия-Канада) и «PAT2-Sinterface» (Германия), изучали поверхностную вязкость (ПВ), поверхностную упругость (ПУ), модуль вязкоупругости (ВУ), время релаксации (ВР), поверхностное натяжение (межфазную активность) при времени существования поверхности, равном 0,01 сек (ПН1), 1 сек (ПН2), 100 сек (ПН3), а также равновесное (статическое) при времени, стремящемся к бесконечности (ПН4). Компьютер подсчитывал угол наклона (УН) и фазовый угол (ФУ) тензиограмм. В наших исследованиях применялась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности на 1200 сек. Контрольную группу составили 27 практически здоровых людей в возрасте 17-58 лет (в среднем

33±2,3 лет), среди которых было 56% мужчин и 44% женщин.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы “Microsoft Excel” и “Statistica-Stat-Soft”, США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона-Ран (WR) и достоверность статистических показателей (p).

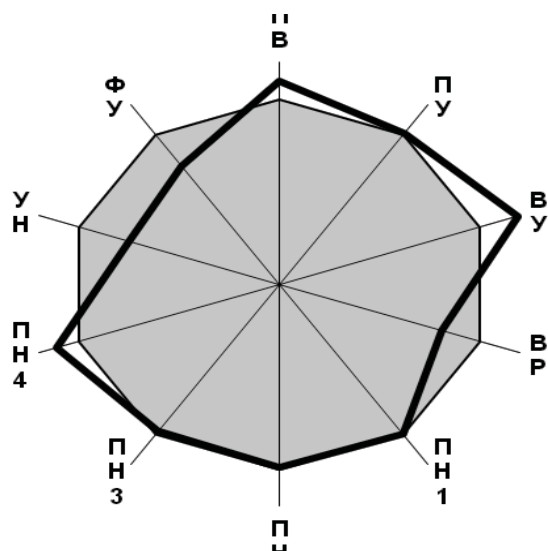


Рис. 1. Изменения показателей APCM у больных ГН по сравнению с параметрами у здоровых людей, которые приняты за 100%.

По нашим предыдущим данным, у здоровых лиц отмечается высокодостоверное ($p < 0,001$) влияние пола и возраста людей на интегральные показатели APCM [2]. Как свидетельствует многофакторный анализ Уилкоксона-Ран, на общее состояние APCM влияют пол больных ($p = 0,048$) и морфологический класс ГН ($p = 0,025$), но не возраст пациентов и длительность ГВ. Однофакторный дисперсионный анализ (рис. 2) демонстрирует влияние параметров среднего артериального давления на все изученные физико-химические показатели ($p < 0,001$ – $0,031$). Необходимо отметить, что по результатам выполненного ANOVA, от класса ГН зависит только ПН4 мочи ($p = 0,002$).

Существуют дисперсионные зависимости показателей ПН4 от скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,001$), а ВР и ФУ — от относительной плотности мочи (соответственно $p = 0,046$ и $p = 0,008$). С учетом результатов ANOVA/MANOVA, проведена сравнительная оценка отдельных параметров APCM у мужчин и женщин. Оказалось, что если в первой груп-

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Параметры ПВ мочи у обследованных пациентов составили $8,5 \pm 0,84$ мН/м, ПУ — $37,8 \pm 2,66$ мН/м, ВУ — $24,7 \pm 2,09$ мН/м, ВР — $269,9 \pm 7,99$ сек, ПН1 — $70,8 \pm 0,36$ мН/м, ПН2 — $67,2 \pm 0,68$ мН/м, ПН3 — $59,3 \pm 0,72$ мН/м, ПН4 — $51,3 \pm 0,92$ мН/м, УН — $13,1 \pm 0,89$ мН/м $\cdot$ сек $^{1/2}$, ФУ — $82,5 \pm 5,64$ мН/м $\cdot$ сек $^{1/2}$. По сравнению с контрольной группой, констатировано повышение параметра ПН4 на 11% ($p < 0,001$), что регистрируется ($> M + SD$ здоровых) у 57% обследованных и представлено на рис. 1. Нарушения APCM отражает интегральный показатель — ФУ, который уменьшается на 21% ($p = 0,042$).

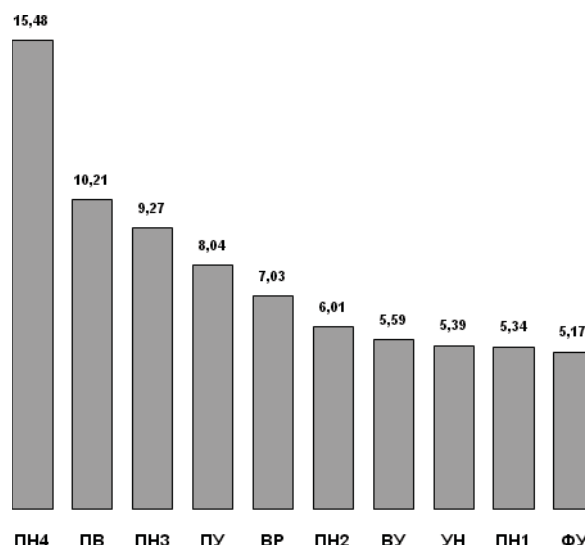


Рис. 2. Критерий дисперсионного влияния параметров артериального давления на отдельные показатели APCM у больных ГН.

пе значения ПН4 составляют $49,9 \pm 1,01$ мН/м, то во второй на 9% больше ($54,6 \pm 0,16$ мН/м; $p = 0,003$). Такие различия могут быть обусловлены меньшим уровнем в моче женщин, страдающих ГВ с поражением почек, белковых сурфактантов и небелковых азотистых продуктов или неорганических поверхностно-неактивных веществ.

ОБСУЖДЕНИЕ. ПН4 зависит от всех изученных в моче белков и азотистых компонентов, но лишь на этот физико-химический параметр оказывают высокодостоверное ($p < 0,001$) воздействие концентрации в моче общего белка и нитритов. Необходимо отметить, что уровни ПВ, ПУ и ПН3 тесно связаны с содержанием фибронектина (соответственно $p = 0,012$, $p = 0,025$, $p = 0,017$) и мочевой кислоты ($p = 0,006$, $p = 0,006$, $p = 0,029$). Все физико-химические адсорбционно-реологические показатели определяются уровнями в моче β 2-микроглобулина, креатинина и мочевины.

Отсутствуют какие бы то ни было достоверные корреляционные взаимоотношения био-

химических показателей мочи с уровнями ПН1 и ФУ. Концентрации общего белка и нитритов имеют прямые корреляции только с релаксационными свойствами мочи (соответственно $p=0,044$ и $p=0,008$). Как известно, поверхностную активность в зоне коротких времен существования поверхности (ПН1) определяют низкомолекулярные сурфактанты, а ФУ тензиореограмм – интегральные взаимоотношения низко-, средне- и высокомолекулярных веществ, причем, как поверхностно-активных, так и неактивных (инсурфактантов), к которым относятся электролиты.

По результатам выполненного ANOVA/MANOVA, на интегральные APCM влияют на-

личие тубулярного ($p=0,007$) и интерстициального ($p=0,002$) компонентов поражений почек, тяжесть вовлечения в патологический процесс клубочков ($p=0,013$), канальцев ($p=0,015$), стромы ($p=0,001$) и сосудов ($p=0,045$). Кроме того, APCM зависят от степеней отложений в мезангиуме IgA ($p<0,001$), IgG ($p<0,001$) и C3-компонента комплемента ($p=0,001$, в гломерулярном эндотелии и подоцитах – IgA ($p=0,002$), IgG ($p<0,001$) и C1q-компонента ($p=0,003$), тяжести плазматического пропитывания сосудов ($p<0,001$) и пролиферации эндотелиоцитов артериол ($p=0,004$), что демонстрирует многофакторный анализ Уилкоксона-Рано.

Таблица 1

Степень дисперсионного влияния тяжести поражения отдельных структур почек на параметры APCM у больных ГВ с ГН

Показатели APCM	Структуры почек							
	клубочки		канальцы		строма		сосуды	
	D	p	D	p	D	p	D	p
ПВ	1,59	0,258	11,77	0,001	110,28	<0,001	3,03	0,077
ПУ	0,50	0,689	10,81	0,002	153,47	<0,001	1,89	0,196
ВУ	0,52	0,724	8,04	0,005	108,19	<0,001	1,52	0,277
ВР	1,11	0,442	6,96	0,011	179,32	<0,001	1,91	0,208
ПН1	0,50	0,693	3,94	0,043	8,58	0,004	0,35	0,350
ПН2	1,46	0,302	9,62	0,003	856,22	<0,001	2,57	0,114
ПН3	1,25	0,357	10,55	0,002	184,96	<0,001	2,49	0,118
ПН4	250,54	<0,001	206,58	<0,001	953,77	<0,001	113,73	<0,001
УН	0,86	0,549	7,51	0,007	108,12	<0,001	1,74	0,232
ФУ	0,82	0,607	5,11	0,032	131,74	<0,001	1,40	0,348

Как видно из табл. 1, все параметры APCM зависят от тяжести поражений канальцев почек ($p<0,001-0,043$) и интерстиция ($p<0,001-0,004$). В свою очередь, на показатели равновесного (статического) ПН мочи влияют только выраженность повреждений клубочков и сосудов (соответственно $p<0,001$).

Тяжесть поражений канальцев и стромы почек прямо коррелирует с показателями ПВ, ПУ, ВУ, поверхностной активности мочи при средних временах и УН тензиореограмм, что представлено в табл. 2.

Таблица 2

Характер корреляционных связей степени тяжести поражения отдельных структур почек с параметрами APCM у больных ГВ с ГН

Показатели APCM	Структуры почек							
	клубочки		канальцы		строма		сосуды	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ПВ	-0,268	0,355	+0,572	0,033	+0,828	<0,001	+0,512	0,061
ПУ	-0,290	0,315	+0,617	0,019	+0,881	<0,001	+0,520	0,058
ВУ	-0,115	0,697	+0,855	<0,001	+0,993	<0,001	+0,501	0,082
ВР	+0,352	0,216	-0,388	0,170	-0,688	0,007	-0,486	0,078
ПН1	-0,274	0,344	-0,400	0,156	-0,199	0,495	-0,050	0,867
ПН2	-0,254	0,380	+0,585	0,028	+0,832	<0,001	+0,509	0,063
ПН3	-0,325	0,257	+0,271	0,349	+0,555	0,039	+0,379	0,181
ПН4	+0,760	0,002	+0,774	0,001	+0,862	<0,001	+0,587	0,027
УН	-0,001	0,998	+0,891	<0,001	+0,965	<0,001	+0,503	0,067
ФУ	-0,369	0,194	+0,057	0,847	+0,352	0,217	+0,301	0,297

Выраженность гломерулярных и сосудистых изменений при ГН позитивно связана лишь с уровнем ПН4 (соответственно $p=0,002$ и $p=0,027$). С учетом дисперсионного анализа, который обнаружил связь равновесного поверхностного натяжения мочи с величиной клубочковой фильтрации, а также выполненных сопоставлений с морфологическими признаками ГН, можно утверждать, что параметры ПН4 > 55 мН/м (> M+SD больных ГВ с поражением почек) отражают тяжелые повреждения клубочков, канальцев, стромы и сосудов, что имеет немаловажную практическую (прогностическую) значимость.

Таким образом, ГН при ГВ сопровождается повышением равновесного поверхностного натяжения мочи у каждого второго больного на фоне уменьшения ФУ, причем, АРСМ зависит от пола пациентов и уровня артериального давления, относительной плотности данной биологической жидкости, содержания в ней белков и небелковых азотистых продуктов, скорости клубочковой фильтрации и морфологического класса ГН. На интегральные физико-химические свойства мочи оказывают воздействие тяжесть поражения отдельных структур почек, уровень иммунных депозитов в мезангиуме, эндотелии гломерулярных капилляров и подоцитах, степень плазматического пропитывания артериол и пролиферации эндотелия сосудов, а прогностическое значение в отношении тяжести морфологических изменений со стороны почек имеет показатель статической межфазной активности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дядык А. И. Системные васкулиты в современной клинической практике / А. И. Дядык, Л. С. Холопов, С. Р. Зборовский [и др.]. — Донецк: Издатель Заславский, 2013. — 248 с.
2. Синяченко О. В. Адсорбционно-реологические свойства мочи здоровых людей / О. В. Синяченко, Т. Б. Бевзенко, Е. Г. Игнатенко // Укр. журн. нефрол. діалізу. — 2012. — Т. 33, № 1. — С. 14-19.
3. Dudley J. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein purpura (HSP) / J. Dudley, G. Smith, A. Llewelyn-Edwards [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2013. — Vol. 98, N 10. — P. 756-763.
4. Katayama Y. Determinants of blood rheology in healthy adults and children using the microchannel array flow analyzer / Y. Katayama, H. Horigome, H. Takahashi, K. Tanaka // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2010. — Vol. 16, N 4. — P. 414-421.
5. Kawasaki Y. Henoch-Schönlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment / Y. Kawasaki, A. Ono, S. Ohara [et al.] // Fukushima J. Med. Sci. — 2013. — Vol. 59, N 1. — P. 15-26.
6. Lardhi A. A. Henoch-Schonlein purpura in children from the eastern province of Saudi Arabia / A. A. Lardhi // Saudi Med. J. — 2012. — Vol. 33, N 9. — P. 973-978.
7. Moore S. Henoch-Schonlein purpura / S. Moore, A. Bowden, S. Afify // BMJ Case Rep. — 2011. — Vol. 23. — P. 2011-2012.
8. Naija O. Predictive factors of severe Henoch-Schonlein nephritis in children: report of 34 cases / O. Naija, J. Bouzaraa, R. Goucha-Louzir, M. R. Lakhroua // Tunis Med. — 2012. — Vol. 90, N 12. — P. 878-881.
9. Park Y. J. Inference from clinical and fluid dynamic studies about underlying cause of spontaneous isolated superior mesenteric artery dissection / Y. J. Park, C. W. Park, K. B. Park, Y. N. Roh // J. Vasc. Surg. — 2011. — Vol. 53, N 1. — P. 80-86.
10. Rowat A. A pilot study to assess if urine specific gravity and urine colour charts are useful indicators of dehydration in acute stroke patients / A. Rowat, L. Smith, C. Graham, D. Lyle // J. Adv. Nurs. — 2011. — Vol. 67, N 9. — P. 1976-1983.
11. Syniachenko O. V. Dynamic surface tension and surface rheology of biological liquids / O. V. Syniachenko, D. V. Trukhin, V. N. Kazakov, S. V. Lylyk // Coll. Surf. Biointerface. — 2010. — Vol. 21. — P. 231-238.

Надійшла до редакції 19.03.2014

Прийнята до друку 06.05.2014

© Крутиков Е.С., Чистякова С.И., Горбатюк В.В., Цветков В.А., 2014

УДК: 616.12-008.331.1+616.61-073.75

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

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

E. KRUTIKOV, S. CHISTYAKOVA, S. GORBATYUK, V. CVETKOV

EARLY DIAGNOSIS OF INTRARENAL BLOOD FLOW DISORDERS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Крымский государственный университет имени С.И. Георгиевского

Crimea State Medical University named after S. I. Georgievsky

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нефропатия, доплерографическое исследование сосудов почек.

Key words: arterial hypertension, nephropathy, renal artery Doppler ultrasound.

Резюме. В структуре причин терминальной стадии почечной недостаточности эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) занимает ведущее место. Одним из патогенетических механизмов развития гипертензивной нефропатии является нарушение внутрипочечного кровотока.

Цель настоящего исследования заключалась в проведении ранней диагностики нарушений внутрипочечного кровотока с помощью доплерографического исследования и сопоставлении этих данных со стандартными критериями нефропатии при ЭАГ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 80 больных с ЭАГ II стадии.

Результаты. У пациентов с II и III степенью ЭАГ отмечалось обеднение внутрипочечного кровотока, характеризующееся снижением $V_{\max}$ и $V_{\min}$, при этом отмечалось повышение IR , характеризующих почечное сосудистое сопротивление.

Фаза гиперfiltrации при гипертензивной нефропатии характеризовалась относительным повышением индексов гемодинамики на уровне ствола почечной артерии и сегментарной артерии со снижением в мелких артериях практически до уровня показателей здоровых людей. Фаза гипоfiltrации характеризовалась значительным снижением скоростных показателей, что сопровождалось снижением показателей резистентности (их псевдонормализацией).

При оценке почечной гемодинамики у пациентов с ЭАГ и микроальбуминурией отмечалось снижение $V_{\min}$ и повышение IR .

Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем ночного снижения АД и IR сегментарной артерии ($r = -0,61$, $p < 0,05$).

Выводы: 1. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией II и III степени отмечается обеднение внутрипочечного кровотока, характеризующееся снижением максимальной систолической и минимальной диастолической скорости кровотока, при этом отмечается повышение индексов резистентности. 2. Ранними критериями гипертензивной нефропатии на стадии гиперfiltrации до развития микроальбуминурии могут являться повышение индексов резистентности на уровне магистральной и сегментарной артерий по данным доплерографического исследования сосудов почек. 3. У больных с эссенциальной артериальной гипертензией и микроальбуминурией отмечается снижение диастолической скорости и повышение индекса резистентности, что свидетельствует об увеличении внутрипочечного сосудистого сопротивления и может также являться диагностическим критерием нефропатии. 4. Отмечается обратная корреляционная связь между уровнем ночного снижения артериального давления и индексом резистентности сегментарной артерии, что свидетельствует о негативном влиянии недостаточного снижения ночного артериального давления на развитие ремоделирования сосудов почек у больных с эссенциальной артериальной гипертензией.

Summary. Among the causes of end-stage renal failure essential arterial (EAH) hypertension has a leading place. One of the pathogenic mechanisms of hypertensive nephropathy is a violation of intrarenal blood flow.

The purpose of this study was to conduct an early diagnosis of intrarenal blood flow disorders using Doppler examination and comparison of these data with the standard criteria of nephropathy in EAH.

Materials and methods. 80 patients with stage II EAH were examined.

Results. In patients with grade II and III EAH

Крутиков Евгений Сергеевич
nephrostar@yandex.ru

noted depletion of intrarenal blood flow, characterized by low V_{max} and V_{min} , while there was an increase IR characterizing renal vascular resistance.

Hyper phase in hypertensive nephropathy was characterized by a relative increase in hemodynamic indices at the level of the trunk of the renal artery and segmental artery with a reduction in the small arteries to the level in healthy people. Hypofiltration phase was characterized by a significant reduction of velocity indexes that accompanied by a decreasing of vascular resistance (their pseudonormalization).

In assessing renal hemodynamics in patients with EAH and microalbuminuria showed a decreasing of V_{min} and increasing of IR.

A inverse correlation between the level of night BP decreasing and IR segmental artery ($r = -0,61$, $p < 0,05$).

Conclusions: 1. In patients with essential hypertension grade II and III marked depletion of intrarenal blood flow characterized by a decrease in peak systolic and minimum diastolic velocity. At the same time there is increasing resistance indices characterizing renal vascular resistance. 2. Early stage of hypertensive nephropathy criteria before the development of microalbuminuria, hyperfiltration can be the increase in the indices at the level of resistance of main and segmental arteries according to Doppler examination of renal vessels. 3. In patients with essential hypertension and microalbuminuria there is a decrease in diastolic velocity and resistive index increase, indicating an increase in intrarenal vascular resistance and may also be a diagnostic criterion of nephropathy. 4. The inverse correlation between the level of nighttime decrease in blood pressure and segmental artery resistance index indicate the negative impact of the lack of night reduction in blood pressure to renal function in hypertension.

ВСТУПЛЕНИЕ. Высокое артериальное давление (АД) всегда ассоциируется с увеличением риска развития мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности.

Одним из органов-мишеней при гипертензии являются почки. В структуре причин терминальной стадии почечной недостаточности эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) занимает второе место составляя 10-30% [1].

Общепризнанными критериями гипертензивной нефропатии являются снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин., и/или наличие протеинурии [4]. Однако данные критерии свидетельствуют о далеко зашедшей стадии поражения почек, иногда уже необратимой почечной недостаточности. Поэтому в настоящее время продолжается поиск новых, ранних маркеров, характеризующих субклиническое поражение почек при ЭАГ. Доклиническими проявлениями, указывающими на вовлечение почек в патологический процесс при ЭАГ являются: микроальбуминурия, повышение экскреции β_2 -микроглобулина с мочой, увеличение содержания мочевой кислоты в плазме крови [6]. На сегодняшний день перспективным является также изучение внутрипочечного кровотока по данным доплерографического исследования сосудов почек [2,3,5]. Однако четкие критерии, характеризующие субклиническое поражение почек при ЭАГ не разработаны.

ЦЕЛЬ настоящего исследования заключалась в проведении ранней диагностики нарушений внутрипочечного кровотока с помощью доплерографического исследования и сопоставлении этих данных со стандартными критериями нефропатии при эссенциальной артериальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Нами было обследовано 80 больных с эссенциальной артериальной гипертензией II стадии. Средний возраст пациентов равнялся $41,4 \pm 3,2$.

Пациенты с I степенью ЭАГ составили 30% (24 человека), с II степенью ЭАГ — 47,5% (38 человек), с III степенью ЭАГ — 22,5% (18 человек).

Длительность течения ЭАГ равнялась не более 5 лет. Все обследованные не принимали постоянной антигипертензивной терапии в течение предшествовавших 6 месяцев или более.

Контрольную группу (30 человек) составили практически здоровые лица, в возрасте $39,8 \pm 4,2$ лет.

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

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

Дополнительно проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭКГ с использованием аппарата CardioTens фирмы Meditech (Венгрия): в дневное время — каждые 15 минут, ночью (с 22 до 7 ч.) — каждые 30 мин. Рассчитывали показатели среднесуточного, среднедневного, средненочного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также степень ночного снижения САД и ДАД.

Допплерографическое исследование внутрипочечных сосудов проводилось на аппарате

Philips HD-7. Внутрішечний кровоток изучался на уровне магистральной почечной артерии, сегментарной, междолевой и дуговой артериях с обеих сторон. При этом исследовалась максимальная систолическая (V_{max}), минимальная диастолическая (V_{min}) скорости кровотока и индекс резистентности (IR).

Кроме того, проводилось определение микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче методом ИФА и определение расчетной СКФ по формуле CKD EPI.

Статистические расчеты проводились с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10, Microsoft Excel. При анализе применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись такие показатели, как n – количество значений в анализируемой совокупности данных; при нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), при описании признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали медиану (Me), 25-й, 75-й перцентили, а для категориальных – частоту и долю в процентах). Критерий Крускала-Уоллиса (критерий H) применялся для оценки различий между выборками по уровню изучаемого признака. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При выполнении сравнений уровень значимости (p) был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Исследование почечной гемодинамики у больных с ЭАГ различной степени (табК. 1) показало, что V_{max} кровотока на уровне сегментарной артерии у пациентов с I степенью ЭАГ достоверно не отличалась от контрольной группы ($p=0,7$). В тоже время, отмечалось достоверное снижение V_{max} у пациентов с II степенью ЭАГ ($p=0,002$) и III степенью ЭАГ ($p=0,0012$).

У пациентов с I степенью ЭАГ V_{min} в сегментарных артериях, также достоверно не отличалась от контрольной группы ($p=0,6$). При этом V_{min} была достоверно ниже у пациентов с II степенью ЭАГ ($p=0,003$) и III степенью ЭАГ ($p=0,001$).

IR сегментарной артерии у пациентов с I степенью ЭАГ достоверно не отличался от контрольной группы ($p=0,7$). В то время как у пациентов с II степенью ЭАГ ($p=0,0028$) и III степенью ЭАГ ($p=0,0018$) отмечалось достоверное повышение IR.

Таким образом, при доплерографическом исследовании внутрішечных сосудов было выявлено, что у пациентов с II и III степенью ЭАГ отмечается обеднение внутрішечного кровотока, характеризующееся снижением максимальной систолической и минимальной диастолической скорости кровотока, что в большей степени характерно для пациентов с тяжелой ЭАГ. Одновременно с этим, наблюдалось повышение индексов резистентности, характеризующих повышенное почечное сосудистое сопротивление.

Таблица 1

Результаты доплерографического исследования сосудов почек у пациентов с ЭАГ и контрольной группы (медиана, 25-й, 75-й перцентили)

Показатель	Контрольная группа (n=30)	I степень АГ (n=24)	II степень АГ (n=38)	III степень АГ (n=18)
V_{max} сегм.арт. (см/с)	56 (52; 58)	50 (48; 56)	45 (42; 47) *	34 (32; 36) *
V_{min} сегм.арт. (см/с)	25 (22; 27)	20 (18; 26)	17 (14; 19) *	12 (10; 16) *
IR сегм. арт.	0,56 (0,52; 0,58)	0,58 (0,52; 0,6)	0,62 (0,6; 0,66) *	0,68 (0,62; 0,7) *

*-достоверность с контрольной группой

У пациентов с ЭАГ нормальная СКФ выявлена у 70% (56 человек), гиперфилтрация (СКФ>130 мл/мин) - у 18,75% (15 человек), гипофилтрация (СКФ<90 мл/мин) выявлена 11,25% (9 человек), при этом у 2,5% (2 человека) СКФ составила менее 60 мл/мин. Гиперфилтрация чаще определялась у пациентов с II степенью ЭАГ, гипофилтрация у пациентов с III степенью ЭАГ. У пациентов контрольной группы гипофилтрация не выявлялась, гиперфилтрация выявлена у 6,6% (2 человека). Вместе с тем, средний уровень СКФ у обследованных

больных с ЭАГ и в контрольной группе не имел статистически значимых отличий.

В нашем исследовании мы оценили взаимосвязь показателей внутрішечной гемодинамики по данным доплерографического исследования почек с уровнем СКФ.

Фаза гиперфилтрации характеризовалась относительным повышением индексов резистентности на уровне магистральной почечной артерии и в крупных внутрішечных сосудах (на уровне сегментарной артерии). Так у пациентов с ЭАГ на стадии гиперфилтрации (табл.

2) отмечалось достоверное повышение IR на уровне ствола почечной артерии ($p=0,0023$) и на уровне сегментарной артерии ($p=0,036$) со снижением в мелких артериях (междолевой, дуговой артерии) практически до уровня показателей здоровых людей. Следовательно, на стадии гиперфилтрации кровотока в мелких артериях (уровень микроциркуляторного русла) не страдает.

У больных ЭАГ с гипофилтрацией отмечалось значительное снижение скоростных показателей ($V_{\max}$ и $V_{\min}$) на уровне магистральных почечных артерий и внутрипочечных сосудах различного калибра, при этом в большей степени отмечалось снижение максимальной систолической скорости, что сопровождалось снижением показателей резистентности (их псевдонормализацией).

Таблица 2

Индекс резистентности почечных сосудов различного калибра в зависимости от СКФ у пациентов с ЭАГ

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Больные ЭАГ с гиперфилтрацией (n=15)	Больные ЭАГ с гипофилтрацией (n=9)
Магистральная почечная артерия	0,58 (0,52; 0,6)	0,7 (0,68; 0,72)*	0,62 (0,6; 0,66)
Сегментарная артерия	0,56 (0,52; 0,58)	0,65 (0,62; 0,67)*	0,6 (0,58; 0,62)
Междолевая артерия	0,55 (0,52; 0,57)	0,6 (0,58; 0,62)	0,58 (0,56; 0,6)
Дуговая артерия	0,54 (0,52; 0,56)	0,56 (0,52; 0,58)	0,54 (0,52; 0,58)

*-достоверность с контрольной группой

Соответственно, начальная стадия гипертензивной нефропатии (на стадии гиперфилтрации) характеризуется повышением индексов сосудистого сопротивления на уровне ствола почечной артерии и в крупных внутрипочечных сосудах со снижением в мелких артериях практически до уровня показателей здоровых людей. Данная стадия является отражением физиологической миогенной компенсаторной реакции почечных сосудов, направленной на ликвидацию внутриклубочковой гипертензии и предотвращение повреждения почек при ЭАГ. На стадии гипофилтрации при гипертензивной нефропатии отмечается снижение показателей резистентности. Это, скорее всего, объясняется включением механизмов артериовенозного шунтирования крови, что приводит к снижению гидростатического давления в клубочках и сосудах, но одновременно сопровождается нарушением микроциркуляции и усиливает ишемию клубочков почек.

Микроальбуминурия обнаружена у 20% (16 человек) пациентов с ЭАГ. При этом в зависимости от уровня АД, было установлено: что у пациентов с I степенью ЭАГ микроальбуминурия выявлялась у 8,3% (2 человека), что не отличимо от контрольной группы ($p=0,064$). В тоже время у пациентов с II и III степенью ЭАГ микроальбуминурия определялась достоверно чаще, по сравнению с контрольной группой. Так у больных с II степенью ЭАГ микроальбуминурия выявлена у 21% (8 человек), средний уровень составил 42 (40; 46) мг/сут. ($p=0,04$). При III степени ЭАГ микроальбуминурия выявлялась у 33,3% (6 человек), средний уровень равнялся 56 (48; 62) мг/сут. ($p=0,024$).

В дальнейшем мы провели разделение больных с ЭАГ на две группы в зависимости от наличия или отсутствия микроальбуминурии и оценили показатели почечного кровотока в каждой из этих групп (табл. 3). Группу с микроальбуминурией составили 16 человек, кроме того, нами была выбрана группа сравнения из 28 человек с ЭАГ без микроальбуминурии.

Таблица 3

Показатели внутрипочечной гемодинамики пациентов с ЭАГ в зависимости от уровня экскреции альбуминов с мочой

Показатель	Контрольная группа (n=28)	Пациенты с МАУ (n=16)	Пациенты без МАУ (n=28)
$V_{\max}$ сегм.арт. (см/с)	56 (52; 58)	44 (40; 46)*	46 (42; 52)*
$V_{\min}$ сегм.арт. (см/с)	25 (22; 27)	12 (8; 14)*/**	18 (14; 20)*
IR	0,56 (0,52; 0,58)	0,72 (0,68; 0,74) */**	0,61 (0,6; 0,66)*

*—достоверность с контрольной группой

**—достоверность между пациентами с ЭАГ в зависимости от уровня экскреции альбуминов с мочой

При исследовании почечной гемодинамики у больных ЭАГ с микроальбуминурией отмечалось достоверное снижение минимальной диастолической скорости ($p=0,0026$) по сравнению с пациентами с ЭАГ без микроальбуминурии, в тоже время максимальная систолическая скорость достоверно не отличалась в обеих группах с ЭАГ ($p=0,67$). Одновременно с этим, у пациентов с ЭАГ и микроальбуминурией отмечалась значительное повышение IR, что свидетельствует об увеличении внутрипочечного сосудистого сопротивления.

При оценке степени ночного снижения АД по данным СМАД было выявлено, что недостаточный уровень ночного снижения АД (non-dippers) отмечается при I степени ЭАГ у 12,5% (3 человека), при II степени ЭАГ у 23,7% (9 человек) и при III степени ЭАГ у 38,9% (7 человек).

Нами был проведен корреляционный анализ между уровнем ночного снижения АД и IR сегментарной артерии и обнаружена обратная корреляционная взаимосвязь на уровне $r = -0,61$ ($p<0,05$) между этими показателями (рис. 1).

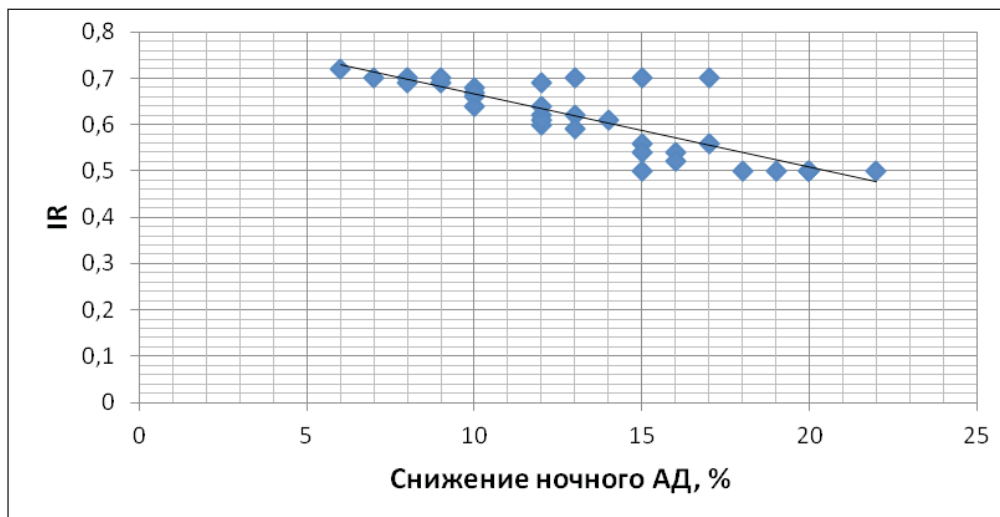


Рис. 1. Взаимосвязь уровня ночного снижения АД и индекса резистентности сегментарной почечной артерии у больных ЭАГ.

Данные результаты указывают на негативное влияние недостаточного снижения ночного АД на развитие ремоделирования сосудов почек у больных с ЭАГ.

ВЫВОДЫ:

1. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией II и III степени отмечается обеднение внутрипочечного кровотока, характеризующееся снижением максимальной систолической и минимальной диастолической скорости кровотока, в тоже время отмечается повышение индексов резистентности, характеризующих почечное сосудистое сопротивление.
2. Ранними критериями гипертензивной нефропатии на стадии гиперфльтрации до развития микроальбуминурии могут являться повышение индексов резистентности на уровне магистральной и сегментарной артерий по данным доплерографического исследования сосудов почек.
3. У больных с эссенциальной артериальной гипертензией и микроальбуминурией отмечается снижение диастолической скорости и повышение индекса резистентности, что свидетельствует об увеличении внутрипочечного

сосудистого сопротивления и может также являться диагностическим критерием нефропатии.

4. Отмечается обратная корреляционная связь между уровнем ночного снижения артериального давления и индексом резистентности сегментарной артерии, что свидетельствует о негативном влиянии недостаточного снижения ночного артериального давления на развитие ремоделирования сосудов почек у больных с эссенциальной артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Гринштейн Ю.Н.* Гипертензивная нефропатия: встречаемость и диагностические маркеры / Ю.Н. Гринштейн, В.В. Шабалин // Российские медицинские вести. – 2011. № 4. – С. 30-32.
2. *Квятковский Е.А.* Ультрасонография и доплерография в диагностике заболеваний почек / Е.А. Квятковский, Т.А. Квятковская. – Днепропетровск: Новая идеология, 2005. – 318 с.
3. *Насруллаев М.Н.* Значение ультразвукового метода исследования в оценке почечного кровотока у больных с артериальной гипертензией / М.Н. Насруллаев, Г.Р. Вагапова // Научный журнал «Фундаментальные исследования». – 2011. №9. – С. 104-106.

4. Shalomei G. Assessment of target organ damage in the evaluation and follow-up of hypertensive patients / G. Shalomei, G. Grassi, et al. // The Journal of clinical hypertension. – 2013. Vol. 15, № 10. – P. 742-747.
5. Gliga M. Doppler ultrasound of kidney interlobar arteries in different nephropathies / M. Gliga, R. Georgescu // European Journal of Ultrasound. – 2008. №18. – P. 14-25.
6. Murea M. Essential hypertension and risk nephropathy: a reappraisal / M. Murea, B.I. Freedman // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2010. – № 19. – P. 235-241.

Надійшла до редакції 09.01.2014

Прийнята до друку 06.03.2014

© Дудар І. О., Гончар Ю. І., Савчук В. М., Шифріс І. М., 2014

УДК: 616.61-085.38-073.27

І. О. ДУДАР, Ю. І. ГОНЧАР, В. М. САВЧУК, І. М. ШИФРІС

ПРЕДИКТОРИ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

I. DUDAR, Y. GONCHAR, V. SAVCHUK, I. SHIFRIS

THE PREDICTORS OF HOSPITALIZATION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, м. Київ

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, предиктори госпіталізації.**Keywords:** chronic kidney disease, predictors of hospitalization.**Резюме.** Целью работы было изучить предикторы госпитализации пациентов, которые лечатся гемодиализом (ГД).

Матеріали і методи: Нами было проведено обследование 186 пациентов, которые лечатся ГД (средний возраст $49,38 \pm 0,94$ лет) за период с января 2013 г. по январь 2014 г. Мы изучали клинические показатели («сухой» вес, среднее артериальное давление, объем ультрафильтрации), а также уровень гемоглобина (Hb), альбумина, абсолютное число нейтрофилов и лимфоцитов, соотношение нейтрофилы/лимфоциты, «вариабельность Hb». ГД-пациенты разделены на 2 группы: I группа – амбулаторные ($n=103$), II группа – госпитализированные ($n=83$). Первичной конечной точкой исследования считали госпитализацию пациента. Клинико-лабораторные параметры оценивали как минимум за 3 месяца до госпитализации.

Результаты: Длительность госпитализации среди пациентов, которые лечатся ГД составляла $45,29 \pm 4,20$ дней, частота госпитализации $-1,46 \pm 0,07$ раз. Показатели госпитализации были выше среди пациентов старшего возраста ($p < 0,05$), а также среди тех, кто имел достоверно ниже среднее артериальное давление ($p < 0,01$), уровень альбумина ($p < 0,005$), Hb ($p < 0,01$), абсолютное число лимфоцитов ($p < 0,05$), ниже объем ультрафильтрации во время ГД ($p < 0,001$), выше соотношение нейтрофилы/лимфоциты ($p < 0,01$).

Госпитализация пациентов со «стабильным уровнем Hb» достоверно ниже, чем с «низким вариабельным Hb» ($p < 0,05$).

Выводы: Пациенты старшего возраста, с низким средним артериальным давлением, альбумином, Hb, абсолютным числом лимфоцитов, низким объемом ультрафильтрации, более высоким соотношением нейтрофилы/лимфоциты, «низким вариабельным Hb» должны наблюдаться, так как они имеют повышенный риск госпитализации.

Summary. The aim of the present research was to identify predictors of hospitalization hemodialysis (HD) patients.

Materials and methods. The study involved 186 HD patients ($49,38 \pm 0,94$ y.) between Jan 2013 and Jan 2014. We studied the evolution of laboratory and treatment parameters, including dry body-weight, ultrafiltration, mean blood pressure, plasma albumin, Hb, absolute lymphocyte count, absolute neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, “hemoglobin variability” all patients. The HD patients were divided for 2 groups: I group of outpatients ($n=103$), II group of hospitalized patients ($n=83$). Data from 83 hospitalized patients were compared with non-hospitalized patients. Laboratory and treatment parameters were assessed at least 3 months prior to admission.

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

Results. We found that hospitalization was $45,29 \pm 4,20$ days, frequency of hospitalization $1,46 \pm 0,07$. The likelihood of frequency and duration a hospitalization increased with patient age ($p < 0,05$). Hospitalizations were preceded by a decrease level albumin, a decline in Hb concentration, a decrease absolute lymphocyte count, increase in the neutrophil-to-lymphocyte ratio, a reduction ultrafiltration.

The hospitalization of patients with "stable hemoglobin" was significantly lower than in patients with "low of hemoglobin variability" ($p < 0,005$).

Conclusions. Patients whose noted these parameters should be monitored, thus, it may be useful to identify risk factors for hospitalization.

ВСТУП. Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) мають вищий ризик госпіталізацій, у тому числі повторних, та смертності порівняно з загальною популяцією населення [4]. Госпіталізація погіршує якість життя хворих, підвищує вірогідність смерті, впливає на економічні аспекти.

Увагу багатьох дослідників привертає виявлення предикторів госпіталізації та смертності у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом (ГД). Деякі вчені помітили, що напередодні госпіталізації знижувався переддіалізний пульсовий тиск, рівень Hb, альбуміну, зростала міждіалізна прибавка маси тіла, збільшувалось співвідношення нейтрофіли/лімфоцити [2]; інші дослідники надавали перевагу наростанню слабкості та втраті функціональної активності ГД-пацієнтів, як сильним предикторам смертності та госпіталізацій [6]. З одного боку доведено зв'язок між «індивідуальною варіабельністю Hb» та зростанням смертності, госпіталізацій [1, 7], а з іншого продемонстровано, що саме зміни рівня Hb нижче меж 110-125 г/л пов'язані з вищою частотою та тривалістю госпіталізацій, зростанням смертності [8]. Показано зростання ризику повторних госпіталізацій при відсутності корекції лікування еритропоезстимулюючими препаратами відповідно до рівня Hb протягом 7 днів після виписки. Існують роботи в яких повідомляють, що рівень альбуміну знижувався, а рівень СРП зростав напередодні смерті ГД-пацієнтів за 1 рік порівняно з пацієнтами, які вижили, що свідчить про передчасні процеси в організмі за декілька місяців до смерті [3, 5]. На думку багатьох авторів рівень альбуміну є маркером нутриційного статусу пацієнтів, активності процесів запалення, віку хворих і сильним предиктором смертності у ГД-пацієнтів.

Отже, своєчасне виявлення факторів ризику госпіталізації та смертності серед хворих, які лікуються ГД сприятиме розвитку превентивних стратегій.

МЕТОЮ нашого дослідження було вивчити предиктори госпіталізації пацієнтів, які лікуються ГД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами було проведено епідеміологічне ретроспективне дослідження, де прийняло участь 186 хворих, які лікувались ГД (середній вік $49,38 \pm 0,94$ років) за період з січня 2013 р. по січень 2014 р. Пацієн-

ти розподілені на 2 групи: I група (n=103) – ті, які лікувались амбулаторно сеансами ГД, та II група (n=83) – ті, які були госпіталізовані протягом даного періоду часу. Вивчалися клініко-лабораторні показники у цих групах («суха» вага, вік, середній артеріальний тиск (середній АТ), об'єм ультрафільтрації під час ГД, рівень Hb, альбуміну, абсолютне число нейтрофілів, лімфоцитів, співвідношення нейтрофіли/лімфоцити, феритин, процент насичення трансферину залізом (% TSAT), паратгормон (ПТГ), кальцій, фосфор, «варіабельність Hb»). Середній АТ розрахований за формулою:

Середній АТ = діастолічний тиск + (систо-лічний тиск - діастолічний тиск) / 3

Для визначення впливу «варіабельності гемоглобіну» на госпіталізацію пацієнтів, які лікуються ГД застосовувалась наступна методика: у пацієнтів розраховували середній рівень Hb за 6 місяців лікування. Рівень Hb визначався щомісячно перед сеансом ГД в усіх пацієнтів. В послідовний квартал розраховано середній рівень Hb в усіх пацієнтів. Пацієнти, в яких рівень Hb не змінювався або змінювався до 8 г/л в бік зменшення або підвищення вважалися зі «стабільним рівнем Hb». Пацієнтів зі зниженням рівня Hb > 8 г/л відносили до групи з «варіабельним низьким Hb», а хворих, які мали підвищення рівня Hb > 8 г/л відносили до групи з «варіабельним високим Hb».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» з перевіркою показників на нормальний розподіл. Розраховували середні значення показників (M) та їх середньоквадратичні відхилення (m). Опис змінних, який відрізнявся від нормального, здійснено за допомогою медіани (Me), нижнього та верхнього квантилів [10%; 90%].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Обстежено 186 хворих, які отримують лікування сеансами ГД, з них жінок 83 (44,6%), чоловіків 103 (55,4%). За нозологією первинного захворювання нирок розподіл був наступним: пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 13 чоловік (6,9%), гломерулонефритом (ГН) 115 чоловік (61,8%), полікістозом нирок (ПК) 21 чоловік (11,3%), пієлонефритом (ПН) 22 чоловік (11,9%), інші захворювання нирок 15 чоловік (8,1%). Вік пацієнтів у середньому складав

49,38±0,94 років, тривалість лікування сеансами ГД 57,67±3,92 місяців, тривалість госпіталізації 45,29±4,20 днів, частота госпіталізації 1,46±0,07 разів. Середній рівень Нб становив 91,41±1,66 г/л, альбуміну – 45,57±0,44 г/л, лейкоцитів – 7,42±5,49 10⁹/л, абсолютне число лімфоцитів – 1,65 [1,02; 2,45], абсолютне число нейтрофілів – 4,67±1,44. З «низьким варіабельним Нб» було 55 пацієнтів (29,6 %), «високим варіабельним Нб» 35 пацієнтів (18,8%), «стабільним варіабельним Нб» – 96 пацієнтів (51,6%).

Госпіталізованих пацієнтів було 83 чоловіки (44,6%). Залежно від первинного нозологічного захворювання госпіталізовано з ЦД – 10 пацієнтів (12,0%), ГН – 52 пацієнтів (62,7%), ПК – 13 пацієнтів (15,6%), ПН – 8 пацієнтів (9,7%). Достовірної різниці частоти та тривалості госпіталізації у хворих залежно від нозологічного захворювання нирок не виявлено.

За причинами госпіталізації найбільшу кількість склали хворі з інфекційними ускладненнями, дані представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл ГД-хворих залежно від причин госпіталізації

Нозологія	Госпіталізовані ГД-хворі (n=83)
Анемія	12 (14,5%)
Інфекційні ускладнення	32 (38,5%)
Кардіоваскулярні події	10 (12,0%)
Шлунково-кишкова кровотеча	3 (3,6%)
Інші	26 (31,4%)

Дані аналізу клініко-лабораторних показників у групах хворих наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Клініко-лабораторні показники амбулаторних та госпіталізованих хворих, які лікуються ГД

Показник	Амбулаторні ГД-хворі (n=103)	Госпіталізовані ГД-хворі (n=83)	P
Нб (г/л)	100,75±1,98	90,05±3,66	<0,01
Альбумін (г/л)	45,75±0,44	42,45±0,82	<0,005
Тривалість ГД (міс.)	64,41±5,09	41,73±6,74	<0,005
Вік (роки)	47,94±1,24	51,69±1,38	<0,05
Чоловіки, %	43,64±4,75	43,21±5,53	>0,05
Середній АТ мм.рт.ст.	104,17±1,49	96,61±1,29	<0,01
Об'єм УФ (л)	3,12±0,11	2,11±0,15	<0,001
Вага (кг)	71,88±1,39	69,60±1,75	>0,05
Абсолютне число лімфоцитів	1,96±0,14	1,63±0,06	<0,05
Абсолютне число нейтрофілів	4,54±1,34	4,62±1,6	>0,05
Співвідношення нейтрофіли/лімфоцити	2,56±0,06	2,83±0,12	<0,01
Кальцій (ммоль/л)	2,24±0,07	2,23±0,11	>0,05
Фосфор (ммоль/л)	2,15±0,1	1,98±0,1	<0,05
Паратгормон (пг/мл)	501,3[69; 1707]	261 [43,9; 1529]	>0,05
Феритин (пг/мл)	558 [38,9; 924]	352 [37; 1500]	>0,05
%TSAT	25,73±4,7	29,95±5,45	>0,05
Трансферин (г/л)	2,06±0,15	1,97±0,14	>0,05

Примітка. p<0,05 – достовірна відмінність показників.

При порівнянні груп хворих виявилось, що госпіталізовані пацієнти були достовірно старші за віком (p<0,05), мали достовірно нижчий рівень Нб (p<0,01), альбуміну (p<0,005), середній АТ (p<0,01), абсолютне число лімфоцитів (p<0,05), менший об'єм ультрафільтрації під час

ГД (p<0,001), вищий показник співвідношення нейтрофіли/лімфоцити (p<0,01), менш тривале лікування ГД (p<0,005).

Аналіз рівнів Нб та їх динаміки у ході лікування показав, що серед хворих, які лікувались амбулаторно ГД зі «стабільним варіабельним

Нб» було 73 (70,9%), з «високим варіабельним Нб» – 15 (14,55%), з «низьким варіабельним Нб» – 15 (14,55%), а серед госпіталізованих хворих: зі «стабільним варіабельним Нб» – 23 хворих (27,7%), з «високим варіабельним Нб» – 20 хво-

рих (24,1%), з «низьким варіабельним Нб» – 40 хворих (48,2%). Як видно з рис. 1 найчастіше госпіталізувались хворі з «низьким варіабельним Нб» порівняно з хворими зі «стабільним Нб» та «високим варіабельним Нб» ($p < 0,05$).

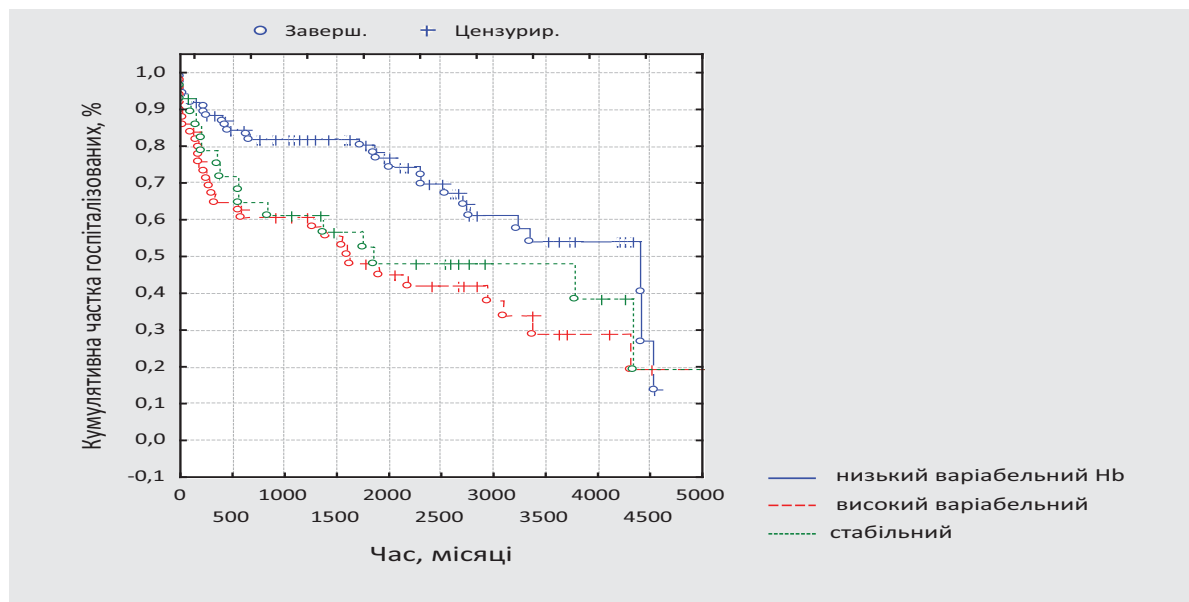


Рис. 1. Госпіталізація ГД-пацієнтів залежно від «варіабельності гемоглобіну».

ВИСНОВКИ:

1. Предикторами госпіталізації хворих, які лікуються ГД є зниження рівня альбуміну, Нб, абсолютного числа лімфоцитів, середнього АТ, зменшення об'єму ультрафільтрації під час ГД, що можливо пов'язане з одного боку з порушенням нутриційного статусу пацієнтів, а з іншого з активністю хронічного запалення.
2. За первинними нозологічними захворюваннями достовірної різниці між амбулаторними та госпіталізованими пацієнтами, які лікуються ГД не виявлено.
3. Зростання напередодні госпіталізації співвідношення нейтрофілів/лімфоцити найімовірніше свідчить на користь долі інфекційних захворювань у структурі госпіталізації хворих та завчасними змінами в організмі пацієнтів.
4. Достовірно частіше госпіталізувались хворі з «низьким варіабельним Нб» ($p < 0,05$).

Таким чином, на рівень госпіталізації пацієнтів, які лікуються ГД мають істотний вплив ряд клініко-лабораторних показників та «варіабельність Нб», які необхідно враховувати при оцінці ризику госпіталізації.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Hospitalization and mortality in hemodialysis patients: association with hemoglobin variability // G. J. Handelman, P. Kotanko, M. G. [et al.] / – 2013. – V. 35 (4). – P. 247-257.

2. Dynamics of hospitalizations in hemodialysis patients: results from a large US provider // L. A. Usvyat, J. P. Kooman, F. M. Sande [et al.] / Nephrol. Dial. Transplant. – 2014. – V. 29 (2). – P. 1-7. doi: 10.1093/ndt/gft 219.
3. Association between repeat hospitalization and early intervention in dialysis patients following hospital discharge // K. E. Chan, J. M. Lazarus, R. L. Wingard [et al.] / Kidney Int. – 2009. – V. 76. – P. 331-341.
4. Risks of Subsequent Hospitalization and Death in Patients with Kidney Disease // K. B. Daratha, R. A. Short, C. F. Corbett [et al.] / Clinical J. of the American Society of Nephrol. – 2012. – V. 7, № 3. – P. 409-416.
5. Interdialytic weight gain, systolic blood pressure, serum albumin, and C-reactive protein levels change in chronic dialysis patients prior to death // L. A. Usvyat, C. Barth, I. Bayh / Kidney Int. – 2013. – V. 84. – P. 149-157.
6. Significance of frailty among dialysis patients // K. L. Johansen, G. M. Chertow, C. Jin [et al.] / J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – V. 18. – P. 2960-2967.
7. Use of 12x/month haemoglobin monitoring with a computer algorithm reduces haemoglobin variability // W. R. Ho, M. J. Germain, J. Garb [et al.] / Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – V. 25, № 8. – P. 2710-2714.
8. Hemoglobin Level Variability: Associations with Comorbidity, Intercurrent Events, and Hospitalizations // J. P. Ebben, D. T. Gilbertson, R. N. Foley [et al.] / J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – V. 1, № 6. – P. 1205-1210.

Надійшла до редакції 07.04.2014

Прийнята до друку 30.04.2014

© Руденко А. В., Кругліков В. Т., Степанова Н. М., Лебідь Л. О., Колесник М.О., 2014

УДК 616.61-002.3 -022.7/.9-036.12-039.35

А. В. РУДЕНКО, В. Т. КРУГЛІКОВ, Н. М. СТЕПАНОВА, Л. О. ЛЕБІДЬ, М. О. КОЛЕСНИК
СПЕКТР МІКРОФЛОРИ СЕЧІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ РЕЦИДИВУЮЧИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ
(ДЕСЯТЬ РОКІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

RUDENKO, V. KRUGLIKOV, N. STEPANOVA, L. LEBID, M. KOLESNYK
SPECTRUM OF MICROFLORA IN URINE OF PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT
PYELONEPHRITIS
(THE TEN YEARS FOLLOWING-UP)

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: хронічний рецидивуючий пієлонефрит, збудники, механізми персистенції.**Key words:** chronic recurrent pyelonephritis, pathogens, mechanisms of persistence.**Резюме.** Целью данной работы была сравнительная оценка видового спектра бактериальных возбудителей хронического рецидивирующего пиелонефрита при лонгитудинальном исследовании.**Материалы и методы.** Проведены комплексные микробиологические исследования мочи, соскобов из цервикального канала и вагинальных мазков 386 женщин, больных хроническим пиелонефритом.**Результаты исследования.** Анализ спектра микрофлоры, выделенной из мочи больных на протяжении 10 лет, выявил существенный рост удельного веса *Enterococcus* spp. (до 18,6 %). В процессе рецидивирования хронического пиелонефрита у 64,3 % больных выявлены изменения спектра возбудителей с преобладанием *E.faecalis* та *S.epidermidis* (по 14,3 %). Параллельно установлено наличие условно-патогенной микрофлоры у обследованных женщин в вагинальных мазках (40,1 %) и соскобах из цервикального канала (30,8 %). Рассмотрены механизмы персистенции бактерий в мочеполовых путях у женщин, страдающих хроническим рецидивирующим пиелонефритом.**Заключение.** Подчеркнута важность всестороннего изучения спектра и свойств возбудителей, обуславливающих обострения хронического пиелонефрита, и механизмов течения заболевания.**Summary.** The aim of this work was to compare the specific spectrum of bacterial pathogens which stipulate chronic recurrent pyelonephritis during the longitudinal following-up.**Materials and methods.** There were performed the complex microbiologic investigations of urine, scrapes from cervical canal and vaginal smears from 386 women with chronic pyelonephritis.**Results.** The analysis of the spectrum of microflora separated out of the patients' urine during 10 years showed the considerable growth of the specific weight of *Enterococcus* spp. (up to 18,6 %). In the process of chronic pyelonephritis recurrence in 64,3 % patients showed the changes in the specific spectrum of pathogens with the prevalence of *E.faecalis* and *S.epidermidis* (14,3 % each). At the same time, there was stated the presence of opportunistic microflora in vaginal smears (40,1 %) and scrapes from cervical canal (30,8 %) of the examined women. The mechanism of bacteria persistence in urogenital tracts in women with chronic recurrent pyelonephritis was also under study.**Conclusion.** There has been confirmed the importance of the comprehensive study of the spectrum and specificity of pathogens which can stipulate the aggravation of chronic pyelonephritis and mechanisms of its course.

ВСТУП. Інфекційно-запальні захворювання нирок, зокрема пієлонефрит, на сьогодні посідають перше місце у структурі хронічної хвороби нирок (66,06%) [7-9]. Незважаючи на досягнення у вивченні етіології та патогенезу цих захворювань, у розробці нових методів їх діагностики та терапії тенденції до зниження частоти даної патології нирок не відмічається. Навпаки, спостерігається збільшення кількості

хворих з хронічним латентним та/або рецидивуючим перебігом захворювання [8].

Пієлонефрит — найбільш поширене інфекційно-запальне захворювання нирок, причому більше ніж у 25 % жінок, що перенесли гострий пієлонефрит, розвивається хронічний рецидивуючий перебіг захворювання [12, 18]. Хронічний пієлонефрит (ХПН) — інфекційно-індуковане вогнищеве ураження інтерстицію нирок з формуванням рубців і наступним пошкодженням всіх структур нефрона [8]. Поширення і хронізація пієлонефриту також в значній мірі пов'язані як із суттєвою трансформацією мікробного спектру сечової системи, що має місце з різних причин, так і з імунodefіцитним станом хворого [2, 6, 9, 25].

Руденко Ада Вікторівна
miclab@mail.ru

Відтак для розвитку інфекційно-запального процесу в нирках мають значення не тільки стан макроорганізму, а біологічні властивості бактерій, наявність фімбрій, схильність до адгезії, можливість продукувати фактори, що пошкоджують епітелій сечових шляхів, загалом - вірулентність збудника [2, 9, 24].

За даними літератури та результатами попередніх досліджень найбільш частими збудниками пієлонефриту є грамнегативні мікроорганізми, насамперед, кишкова паличка, а також ентерококи та стафілококи. Етіологічна роль грампозитивних коків збільшується за хронічних процесів та усіляких ускладнень. У понад 20 % хворих на пієлонефрит, як правило, виділяються мікробні асоціації, основними учасниками яких є кишкова паличка та ентерококи [7, 12, 23]. Характерно, що впродовж хвороби може відбуватися зміна збудника інфекційного процесу та поява полірезистентних штамів мікроорганізмів. Особливо небезпечно це при безконтрольному та безсистемному застосуванні антибактеріальних препаратів [15, 17, 20].

МЕТОЮ нашого дослідження було вивчення спектру бактеріальних збудників хронічного рецидивуючого пієлонефриту (ХРПН) та визначення його особливостей в динаміці спостереження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Матеріалом для досліджень були сеча, зіскреби зі слизової оболонки цервікального каналу та мазки з піхви 386 жінок, хворих на ХПН, які знаходились на лікуванні у ДУ «Інститут нефрології НАМН України» з 2003 по 2013 роки.

Кількісне визначення бактерій проводили шляхом посіву матеріалу на тверді поживні середовища — агари: кров'яний, поживний, жовточно-сольовий, Левіна. Визначали показник мікробного числа кожного з видів бактерій та виділяли чисті культури. Ідентифікацію виявлених бактерій за їх морфологічними, культуральними, біохімічними властивостями проводили за Bergey's [14]. В роботі використовували поживні середовища фірми «Hi Media» (Індія).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили, використовуючи параметричні методи з застосуванням програми STATISTICA 6.1 for Windows [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. У результаті проведених мікробіологічних досліджень при першому зверненні 386 жінок, хворих на ХПН, із сечі 250 (64,7 %) з них виділено 302 штами умовно-патогенних аеробних бактерій.

Для вивчення змін видового спектру бактерій у часі виділені штами було розподілено за двома періодами спостереження: I — 2003-2008 р.р. (n=142), II — 2009-2013 р.р. (n=160).

Більшість серед штамів, виділених в I та II періоди, склали ентеробактерії — $58,5 \pm 4,1$ % та $63,0 \pm 3,8$ % відповідно, а саме, кишкова паличка (*E.coli*) — $47,9 \pm 4,2$ % та $51,9 \pm 3,9$ %, протеї (*Proteus spp.*) — $4,9 \pm 1,8$ % та $3,1 \pm 1,4$ %, клебсієла (*K.pneumoniae*) — $2,8 \pm 1,4$ % та $4,4 \pm 1,6$ %, інші представники ентеробактерій — $3,0 \pm 2,0$ % та $3,6 \pm 2,2$ %. *P.aeruginosa* виявляли рідко — $2,1 \pm 1,2$ % та $1,9 \pm 1,1$ %. Решту виділених бактерій складали грампозитивні коки — $36,6 \pm 4,0$ % та $32,3 \pm 3,4$ % відповідно (рис. 1).

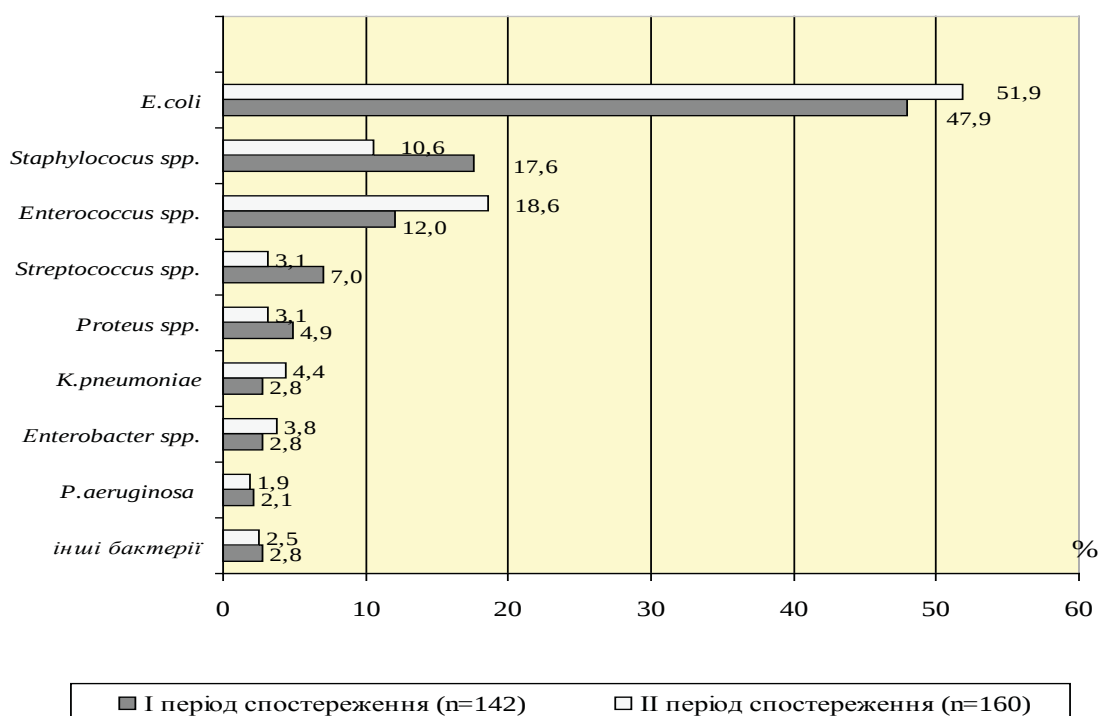


Рис. 1. Спектр бактеріальної флори, виділеної із сечі жінок, хворих на ХПН

За отриманими даними тенденція до збільшення частоти виділення мікроорганізмів на протязі десяти років спостереження простежується для більшості ентеробактерій, крім *Proteus spp.* Проте, щодо кокової мікрофлори, така тенденція характерна лише для ентерококів – від $12,0 \pm 2,7$ % до $18,6 \pm 3,1$ % ($p < 0,05$), частота ж виділення стафілококів та стрептококів зменшувалась від $17,6 \pm 3,2$ % до $10,6 \pm 2,4$ % ($p < 0,05$) та від $8,0 \pm 2,3$ % до $3,1 \pm 1,4$ % ($p > 0,05$) відповідно (рис. 1).

За видовим складом серед стафілококів на протязі десяти років як в I, так і в II періо-

ди превалював *S.epidermidis* – $44,0 \pm 9,9$ % та $47,1 \pm 12,1$ %. Відмічено зниження частоти виділення *S.saprophyticus* з $24,0 \pm 8,5$ % до $5,9 \pm 5,7$ % та підвищення *S.haemolyticus* – з $4,0 \pm 3,9$ % до $29,4 \pm 11,0$ %. (рис. 2). Серед стрептококів в обидва періоди спостереження частіше виділявся *S.α-haemolyticus* – $70,0 \pm 14,5$ % та $80,0 \pm 17,9$ %, що відноситься до нормальної мікрофлори, а серед ентерококів – *E.faecalis* – $76,5 \pm 10,3$ % та $80,0 \pm 7,3$ % (рис. 3, 4).

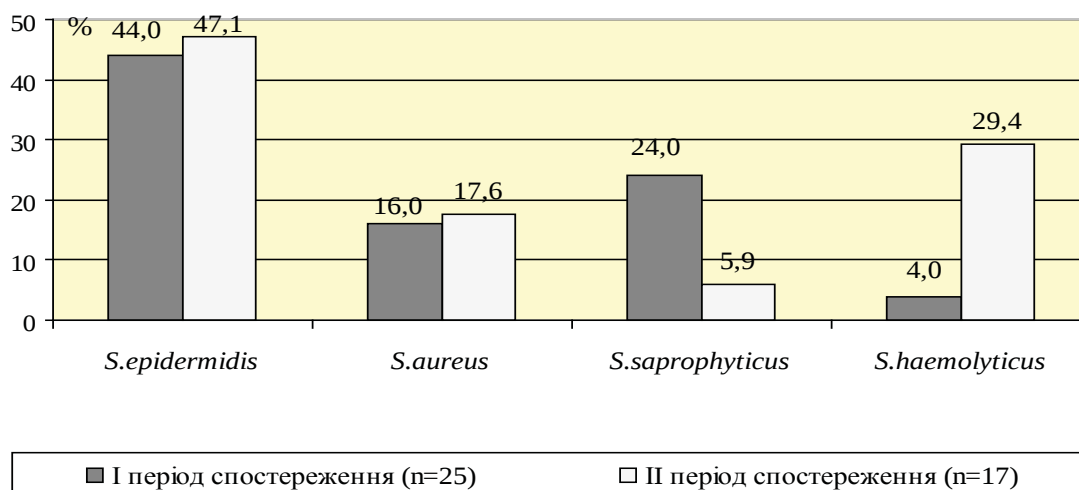


Рис. 2. Розподіл штамів *Staphylococcus spp.*, виділених із сечі жінок, хворих на ХПН

Таким чином, аналіз спектру мікрофлори, виділеної із сечі хворих на ХПН жінок при першому зверненні, виявив суттєве зростання питомої ваги *Enterococcus spp.*, зокрема *E. faecalis*.

Це може бути пов'язано з розповсюдженням високовірулентних штамів *E. faecalis*, починаючи з 80-х років минулого сторіччя [3].

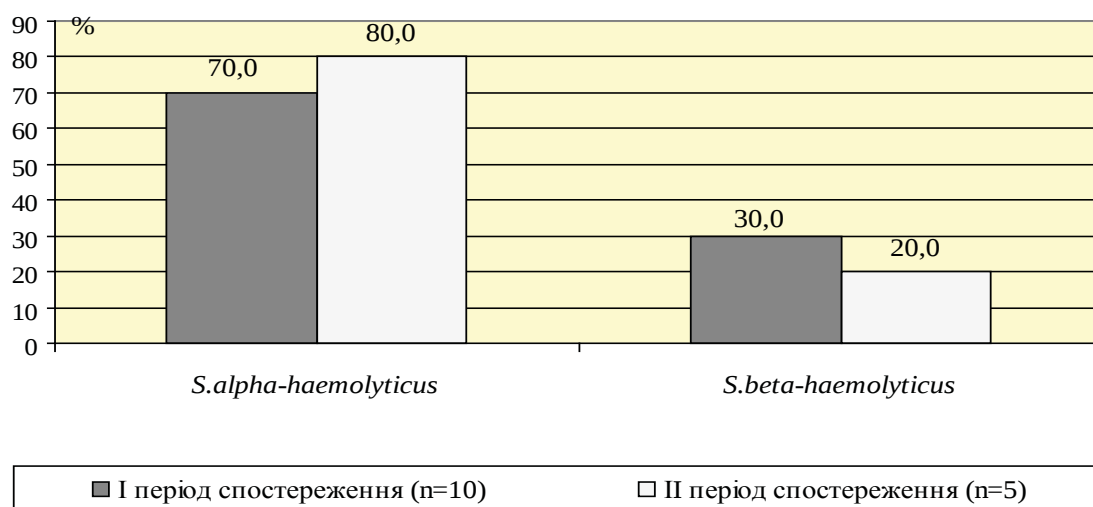


Рис. 3. Розподіл штамів *Streptococcus spp.*, виділених із сечі жінок, хворих на ХПН

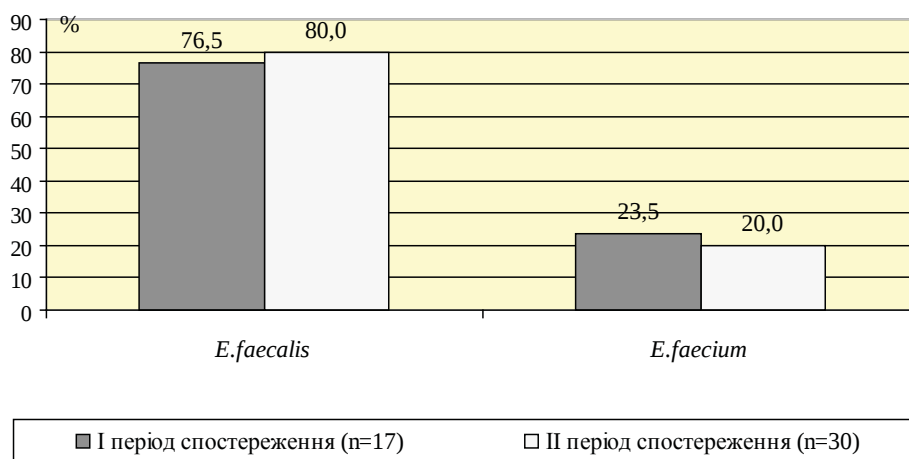


Рис. 4. Розподіл штамів *Enterococcus spp.*, виділених із сечі жінок, хворих на ХПН

Одним з важливих критеріїв оцінки вірулентності ентерококів є резистентність до антибіотиків. Відмічено здатність цих мікроорганізмів набувати стійкості до антибактеріальних препаратів як за рахунок переносу плазмід і/або транспозонів, так і хромосомного обміну або мутацій. Відтак, на сьогодні ентерококам притаманний широкий спектр природної стійкості до антибіотиків різних класів, таких як цефалоспори, пеніциліни, аміноглікозиди, хінолони та лінкозаміди [21].

Проте вирішальним фактором в оцінці спроможності патогенних штамів *E. faecalis* обумовлювати інфекцію сечової системи є наявність генів вірулентності. Зараз відомо, що такі штами мають так звані «острівці патогенності», в яких зосереджені гени, що обумовлюють їх вірулентність, а саме *ace* (поверхневий білок, що зв'язується з колагеном), *act* (поверхневий антиген), *agg* (агрегаційна субстанція), *agrBfs* (AgrBfs протеїн *E. faecalis*), *esp* (ентерококовий поверхневий протеїн), *hyl* (гіалуронідаза), *cyl ABLM* (гемолізін), *efaAfs* (ендокардит-специфічний антиген), *sag A* (антиген, що секретується) та *gel E* (желатиназа) [22].

Продовжується також поступове збільшення за останні десятиліття етіологічної ролі ентеробактерій при ХПН, і насамперед *E. coli*. Це пояснюється зростанням популяції *E. coli* з наявністю таких властивостей як антибіотикорезистентність та патогенність, а саме стійкість до фагоцитозу, адгезивність, продукція гістоуражуючих субстанцій (цитотоксини, ферменти, метаболіти), що сприяє поступовому витісненню стафілококів в якості збудників ХПН [9, 16, 24, 26].

Виявлено зміни видового спектру серед виділеної мікрофлори в процесі рецидивування ХПН. Спостереження проводили за 28 хворими в динаміці їх лікування за наявності рецидивів після проведеної терапії на протязі від трьох місяців до двох років. Більш ніж у половини обстежених (64,3 %) у віддалений період в сечі виявляли мікроорганізми, відмінні за видовим спектром від виділених при первинному бактеріологічному обстеженні. Показано, що в дебюті захворювання превальювали штами *E. coli* (39,2 %) та *S. aureus* (10,7 %), а після декількох рецидивів домінуюче положення займали вже *E. faecalis* та *S. epidermidis* (по 14,3 %; рис. 5).

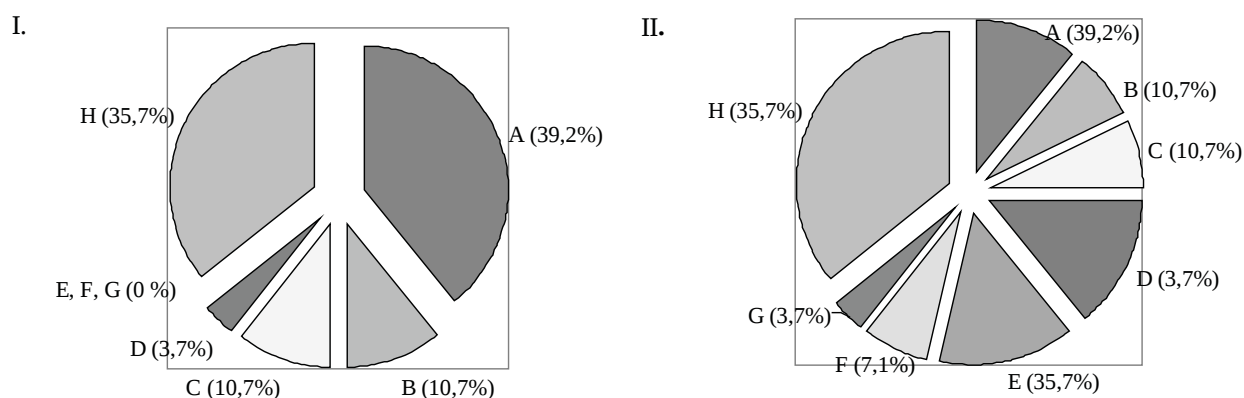


Рис. 5. Зміни спектру бактеріальної флори, виділеної із сечі жінок, хворих на ХРПН за період спостереження

A – *E. coli*, B – *S. aureus*, C – *S. haemolyticus*, D – *E. faecalis*, E – *S. epidermidis*, F – *Enterobacter spp.*, G – *S. α-haemolyticus*, H – зміни збудника не відбулося; I – в дебюті захворювання (n=28), II – після рецидивів (n=28)

Важливими є результати мікробіологічного дослідження біологічного матеріалу із статевих шляхів жінок репродуктивного віку, хворих на ХРПН. У 52 % таких пацієнток виявлено супутні запальні захворювання органів малого тазу [8].

За нашими даними з 182 обстежених у 73 (40,1 %) умовно-патогенні бактерії були виділені в мазках піхви, а у 56 (30,8 %) – з зіскребів цервікального каналу, причому в піхві переважали ентерококи (25,3 %), а в цервікальному каналі – стафілококи (18,7 %; рис. 6).

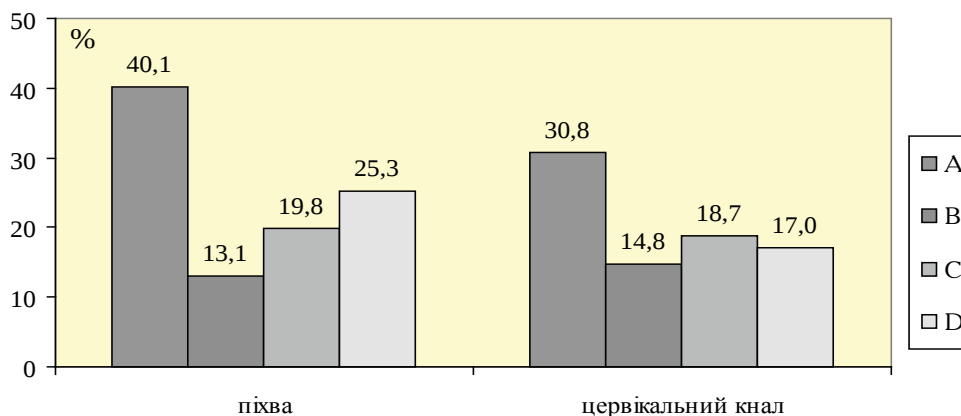


Рис. 6. Частота виділення умовно-патогенних бактерій з біологічного матеріалу із статевих шляхів жінок, хворих на ХРПН

A – всього, B – *E. coli*, C – *Staphylococcus spp.*, D – *Enterococcus spp.*

Аналізуючи отримані дані можна дійти висновку, що спектр бактеріальних збудників ХПН поступово змінюється у часі за рахунок появи більшої кількості вірулентних штамів того чи іншого виду. Також відбуваються зміни видового складу збудників й при рецидивуванні ХПН, а сама кількість випадків рецидивуючого пієло-нефриту залишається вельми високою.

Що може бути причиною ХРПН? Чому при ХРПН так часто виділяються збудники бактеріальної природи та відбуваються їх зміни впродовж тривалого часу незалежно від багатьох курсів проведеної антибіотикотерапії?

Наведені вище дані свідчать про те, що мікрофлора, виявлена в статевих шляхах, які виступають своєрідним «резервуаром» накопичення бактерій, може бути потенційною загрозою для подальшого інфікування сечової системи, обумовлюючи тим самим наступні рецидиви ХПН та зміну спектру збудників.

Раніше було показано, що бактеріальний фактор формування рецидивуючого перебігу ХПН є одним з основних складових цього захворювання [8, 12]. Застосоване етіотропне лікування хворих на ХРПН не гарантує звільнення організму від збудника [12, 18]. Так, мікроорганізм або декілька мікроорганізмів можуть довготривало персистувати в організмі хворого і, за наявності сприятливих умов, активізуватися, викликаючи черговий рецидив та змінюючи один одного [1, 13].

Існує декілька механізмів персистенції. По-перше, це поява в популяції великої кількості полірезистентних бактерій, чому безперечно сприяє широке використання антибіотичних препаратів; по-друге, поява вірулентних штамів бактеріальних збудників. Ці бактерії за рахунок набуття таких властивостей як антилактофери-

нова активність, антилізоцимна активність та деякі інші можуть довготривалий час персистувати в організмі хворого [1].

Певна кількість бактерій може персистувати в організмі у вигляді L-форм, що утворюються внаслідок впливу антибіотичних препаратів і не виявляються загальноприйнятими методами лабораторної діагностики. L-форми бактерій, тобто такі, що в даний період втратили клітинну оболонку, відрізняються тим, що виявляють стійкість до різних класів антибіотиків, спроможність виживати за несприятливих умов, а за сприятливих для них умов - трансформуватись у батьківський вид. [10].

Згідно наукових розробок останніх років вважається, що самою розповсюдженою формою персистування бактерій є знаходження їх у біоплівках. Встановлено, що біоплівки можуть утворювати понад 90 % відомих видів бактерій, а їх формування виявляється у 80 % випадків хронічних захворювань мікробної етіології [5].

Біоплівка – це форма організації життєдіяльності мікроорганізмів. Це не просто скупчення бактерій на певній поверхні. Біоплівка – конгломерат, що складається: з клітинного компоненту – моно- або асоціації культур мікроорганізмів та неклітинного матриксу, що являє собою складну біохімічну суміш полісахаридів, глікопептидів, нуклеїнових кислот та ліпідів. Суттю існування біоплівки є захист бактерій від несприятливих фізичних, хімічних та біологічних факторів навколишнього середовища. Для мікроорганізмів, що знаходяться у біоплівках, характерні такі властивості, як зниження чутливості до антимікробних хіміопрепаратів, можливість запобігання впливу імунної системи, продукція різних метаболітів, спроможність передачі інформації між самими

мікроорганізмами за допомогою спеціальних сигнальних систем [4]. Завдяки такій структурі зруйнувати біоплівку дуже важко — туди не проникає жоден антибіотик, — а бактерії, в свою чергу, «виходять» з поверхневого шару за її межі і знову провокують інфекційно-запальний процес, тобто рецидив [19].

ВИСНОВКИ. Все сказане вище дозволяє зробити висновок про важливість подальшого всебічного вивчення спектру і властивостей збудників ХРПН, механізмів його перебігу та особливостей, що в значній мірі сприятиме ефективній розробці й впровадженню нових методів лікування цього захворювання.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бухарин О.В. Механизмы выживания бактерий / О. В. Бухарин, А. Л. Гинцбург, Ю. М. Романова [и др.]. — М.: Медицина, 2005. — 367 с.
2. Возіанов О.Ф. Гострий пієлонефрит у жінок репродуктивного віку. Чинники запального процесу нирок й фактори, що сприяють його розвитку / О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечніков, А. В. Руденко [та ін.] // Урологія. — 2010. — Т. 14 (додаток). — С. 97-102.
3. Гармашева И. Л. Биологическая активность и безопасность энтерококков / И. Л. Гармашева, Н. К. Коваленко // Микробиол. журн. — 2011. — Т. 73, № 4. — С. 77-84.
4. Голуб А. В. Бактериальные биопленки — новая цель терапии ? / А. В. Голуб // Клин. микробиология и антимикробн. химиотерапия. — 2012. — Т. 14, № 1. — С. 23-29.
5. Гостев В.В. Бактериальные биопленки и инфекции / В. В. Гостев, С. В. Сидоренко // Журн. инфектологии. — 2010. - № 2 (3). — С. 4-15.
6. Есировский Ю. М. Патогенез пиелонефрита: монография / Ю. М. Есировский. — М.: МЕД прессинформ, 2007. — 368 с.
7. Колесник М. О. Спектр бактеріальної мікрофлори урогенітального тракту у хворих на хронічний пієлонефрит та її чутливість до антибіотиків / М. О. Колесник, А. В. Руденко, В. Т. Кругліков [та ін.] // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2010. — № 4. — С. 5-10.
8. Колесник Н. А. Концептуальная модель рецидивирующих инфекций мочевой системы / Н.А. Колесник, Г. Н. Дранник, В. Е. Дриянская [и др.] // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2011. - № 2 (30). — С. 5-17.
9. Колесник М. Патогенез пієлонефриту: що ми знаємо і що ні / М. Колесник, Н. Степанова, В. Дріяньська [та інші] // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2011. - № 3 (31). — С. 34-46.
10. Коротяев А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. — С.-Пб.: СпецЛит, 2008. — 767 с.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
12. Романенко О. А. Особливості мікробного спектру сечостатевої системи жінок з рецидивуючим пієлонефритом / О. А. Романенко, Н. М. Степанова, А. В. Руденко [та ін.] // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2013. — № 1 (37). — С. 25-31.
13. Фильчаков И. В. Персистенция бактерий и формирование доминантных популяций возбудителя / И. В. Фильчаков, А. М. Зарицкий // Сучасні інфекції. — 2005. - № 2. — С. 20-27.
14. Хоулт Дж. Определитель бактерий Берджи. В 2-х томах / Дж. Хоулт, Нью Криг, П. Смит [и др.]. — М.: Мир, 1997. — 800 с.
15. Яровой С. К. Современное состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей пиелонефрита / С. К. Яровой, В. А. Максимов, Н. А. Шиманский, Е. Н. Карева // Урология. — 2010. - № 2. — С. 21-27.
16. van Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes / D. van Duin, K. S. Kaye, E. A. Neuner, R. A. Bonomo // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2013. — Vol. 75, № 2. — P. 115-120.
17. Gould I. M. Antibiotic resistance: the perfect storm / I. M. Gould // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2009. — Vol. 34, Suppl. 3. — P. 52-55.
18. Grabe (Chairman) M. Guidelines on urological infections / M. Grabe (Chairman), V. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. — 2012. — 109 p.
19. Hoiby N. Antibiotic resistance of bacterial biofilms / N. Hoiby, N. Bjarnsholt, M. Givskov [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2010. — Vol. 35, № 4. — P. 322-332.
20. Mandell G. L. Principles for practice of infectious diseases / G. L. Mandell, J. E. Bennet, R. Dolin. — Churchill Livingstone, 2000. — 682 p.
21. Mundy L. M. Relationships between enterococcal virulence and antimicrobial resistance / L. M. Mundy, D. F. Sahm, M. Gilmore // Clin. Microbiol. Rev. — 2000. — Vol. 13, № 4. — P. 513-522.
22. Pillar C. M. Enterococcal virulence — pathogenicity island of *E.faecalis* / C. M. Pillar, M. S. Gilmore // Front. Biosci. — 2004. — Vol. 9. — P. 2335-2346.
23. Ramakrishnan K. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults / K. Ramakrishnan, D. C. Scheid // Am. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 71, № 5. — P. 933-942.
24. Salvatore S. Urinary tract infections in women / S. Salvatore, E. Cattoni, G. Sisto [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2011. — Vol. 156, № 2. — P. 131-136.
25. Tamaki K. Chronic pyelonephritis: Pathogenesis, pathophysiology and therapy / K. Tamaki, T. Kusumoto, S. Okuda // Nippon Rinsho. — 2006. — Vol. 64, Suppl. 2. — P. 485-488.
26. Vranes J. Low virulence of *Escherichia coli* strains causing exacerbation of chronic pyelonephritis / J.Vranes, S Schonwald, N. Sterk-Kuzmanovic [et al.] // Acta Clin. Croat. — 2000. — Vol. 40. — P. 165-170.

Надійшла до редакції 22.04.2014

Прийнята до друку 19.05.2014

© Бильченко А. В., Чуб О. И., 2014

УДК: 616.61 – 002.3 – 085.33 + 615.015.8

А. В. БИЛЬЧЕНКО, О. И. ЧУБ

ПЛАЗМИД-ИНДУЦИРОВАННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ
МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

O. V. BILCHENKO, O. I. CHUB

PLASMID-INDUCED MECHANISMS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE
IN URINARY TRACT INFECTIONS

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Ключевые слова: инфекции мочевой системы, возбудители, резистентность, антибиотики, плазмиды.

Key words: urinary tract infections, pathogens, resistance, antibiotics, plasmids.

Резюме. В представленном обзоре рассмотрены механизмы формирования резистентности к антибактериальной терапии, индуцированные плазмидами и связанные с выработкой генов устойчивости.

Summary. In the present review considers the mechanisms of resistance induced by plasmids and associated with development of resistance genes.

Инфекции мочевой системы (ИМС) по распространенности занимают второе место после инфекций верхних дыхательных путей [1]. В Украине, среди всех причин, приводящих к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН), хронический пиелонефрит (ХП) занимает второе место [2, 3]. «Эмпирическая» антибактериальная терапия продолжает оставаться основой лечения больных с инфекциями мочевой системы [1]. В последние годы снижается эффективность «эмпирической» антибактериальной терапии, связанная с быстрым глобальным увеличением распространенности резистентности Грамм-отрицательных патогенов [7].

Резистентность бактерий к β -лактамам обусловлена, в первую очередь, выработкой β -лактамаз, в том числе расширенного спектра, плазмид-индуцированной выработкой цефаминаз и карбапенемаз, часто в сочетании со сниженной проницаемостью для антибиотиков клеточных мембран бактерий. Описано большое количество ферментов, кодируемых хромосомными генами или генами, переносимыми подвижными элементами, такими как плазмиды и транспозоны. Выработка β -лактамаз расширенного спектра (extended spectrum β -lactamases

– ESBL) бактериями, такими как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, является основной проблемой в развитии резистентности к бактериальным инфекциям [17]. Наиболее часто инфекции, вызванные ESBL-продуцирующими патогенами, выявляются у больных, принимавших недавно антибиотики широкого спектра действия, особенно цефалоспорины 3-го поколения и фторхинолоны. Также факторами риска являются пожилой возраст больных (старше 60 лет), тяжелые сопутствующие заболевания, недавние госпитализации и инвазивные процедуры [9].

β -лактамазы расширенного спектра (β ЛРС) состоят из трех основных генетических групп: TEM, SHV и CTX-М типов. Вначале β ЛРС начинают вырабатываться в результате точечных мутаций генов, кодирующих классические TEM и SHV β -лактамазы, вследствие чего расширяется спектр активности ферментов. Однако, в течение последнего десятилетия значительно увеличилось количество негоспитальных инфекций, вызванных штаммами *Escherichia coli*, продуцирующими ESBL, кодируемыми генами CTX-М, в том числе CTX-М-15, опосредующим мульти-резистентность к антибактериальным препаратам (АБП) [37]. Также часто выявляются штаммы *Klebsiella pneumoniae* TEM или SHV типов, продуцирующие ESBL.

Распространение ESBL генов ассоциируется с различными мобильными генетическими элементами. Быстрое распространение ESBL генов CTX-М типа связано с очень сложными генетическими структурами, включающими

Чуб Ольга Игоревна
o.chub@mail.ru

ESBL гены и мобильные элементы, найденные в различных плазидах, переносящих гены резистентности к антибиотикам [6].

Среди ESBL-продуцирующих организмов наиболее распространена выработка CTX-M-типа β -лактамаз, особенно фермента CTX-M-15. По данным крупных исследований CTX-M ферменты составляют около 65% всех β -лактамаз [14].

Наибольшей активностью, среди β -лактамаз, обладают карбапенемазы в отношении большинства β -лактамов антибиотиков за редким исключением. Основным фактором, способствовавшим выработке карбапенемаз было широкое применение карбапенемов во всем мире, как для эмпирической, так и целенаправленной терапии тяжелых инфекций. Большое количество исследований демонстрируют быстрое распространение карбапенемаз-продуцирующих штаммов в США, Европе, Азии и Южной Америке [20, 34]. На основании молекулярной структуры карбапенемазы делятся на А, В, и D классы β -лактамазных ферментов [24]. Плазмид-индуцированные карбапенемазы *Klebsiella pneumoniae* (KPCs), в настоящее время, являются наиболее распространенными, при этом их особенно сложно определять микробиологическим лабораториям [18].

Другими клинически важными карбапенемазами являются металло- β -лактамазы и оксациллин-гидролизующие карбапенемазы. В последнее время увеличивается распространенность таких карбапенемаз, как IMP и VIM металло- β -лактамаз. Некоторые карбапенемазы представляют особую опасность в распространении резистентности к антибиотикам. Так, быстрое глобальное распространение новых типов резистентности связано с новым видом плазмид-индуцированных карбапенемаз - Нью Дели метало- β -лактамаза (NDM). Комбинация человеческих факторов (субоптимальное применение антибиотиков и контроль инфекций, миграция) и бактериальных факторов (госпитальные клоны, персистирование в окружающей среде и горизонтальный перенос генов) способствовали молниеносному глобальному распространению blaNDM. Распространение NDM имеет сложную эпидемиологию, включающую распространение различных NDM-позитивных бактерий и передачу между бактериями и штаммами плазмид-содержащих blaNDM. В результате, bla NDM выявлены у большого количества Грамм-негативных бактерий, особенно у *Enterobacteriaceae* и *Acinetobacter spp.*. Распространение NDM показывает, что резистентность к антибиотикам является социальной проблемой пересекающей национальные границы и требующей международного сотрудничества для контроля над ними [39].

В отличие от плазмид-индуцированных ESBL ферментов, AmpC β -лактамазы, выявленные у штаммов *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Pseudomonas aeruginosa*, имеют хромосомную кодировку [10]. Хотя хромосомные AmpC ферменты обычно плохо представлены у штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella*, плазмид-индуцированные AmpC ферменты могут вызывать резистентность к β -лактамам антибиотикам, подобную той, которая наблюдается у штаммов *Enterobacter*. Реже ESBL ферменты кодируются генами PER-1, VEB-1, and BES-1 [15]. В отличие от ESBL ферментов, которые в основном продуцируются бактериями группы *Enterobacteriaceae*, оксациллин-гидролизующие ферменты были получены от штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, хотя некоторые из них обладали ESBL фенотипом. Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* продуцирующие β -лактамазы, могут одновременно обладать другими механизмами резистентности, такими как аминогликозид-модифицирующими ферменты, *efflux* помпы, и различные модификации целевых участков [40].

Плазмиды представляют наиболее трудную проблему в распространении резистентности к антибиотикам, способствуя распространению механизмов резистентности вследствие горизонтального переноса генов между бактериями, ответственных за одновременную резистентность к большому количеству антибиотиков [5].

Препаратами первого ряда в эмпирической терапии инфекций мочевой системы остаются фторхинолоны, однако, при инфекциях, вызванных ESBL-продуцирующими бактериями высокая частота перекрестной резистентности ограничивает применение как фторхинолонов, так и аминогликозидов. Высокая эффективность фторхинолонов определяет широкое их применение в лечении инфекций мочевой системы и соответственно ведет к стабильному увеличению резистентности к ним возбудителей во всем мире. Резистентность к фторхинолонам возникает в результате мутаций в хромосомных генах, которые кодируют субъединицы ДНК гиразы (*gyrA*, *gyrB*) и топоизомеразы IV (*parC* и *parE*) (так называемый механизм «изменения мишени действия»); в генах, которые регулируют экспрессию *efflux pumps* цитоплазматической мембраны и в генах, кодирующих протеины, которые формируют диффузионные каналы (*diffusion channels*) внешней мембраны клетки («изменение механизма проникновения»). Бактерии способны увеличивать активность неспецифической системы выброса (*efflux*), которая предотвращает накопление фторхинолонов до эффективной внутриклеточной концентрации путем активного выброса препарата через мембрану бактерии. Мульти-препаратная *efflux* система AcrA-AcrB-TolC является основной

системой для фторхинолонов у *Escherichia coli*, и может быть главным механизмом резистентности к фторхинолонам у *Salmonella*. Полагают, что *efflux* система приводит к низкому уровню резистентности к фторхинолонам и становится клинически значимой только при комбинации с мутацией генов целевых ферментов или изменений в мембране бактерии [8]. В настоящее время известны следующие плазмид-индуцированные механизмы резистентности к фторхинолонам: протеины Qnr, аминогликозид ацетилтрансфераза AAC(6')-Ib-cr и *efflux pump* QerA и OqxAB [29].

Способность ESBL-продуцирующих организмов быть одновременно резистентными к другим классам антибиотиков значительно ограничивает выбор препаратов, которые могут применяться для лечения вызванных ими инфекций. Гены, кодирующие ESBL ферменты располагаются на больших плазидах, которые могут переносить также гены резистентности к фторхинолонам, аминогликозидам и триметоприм-сульфаметоксазолу [27].

В результате быстрого роста резистентности Грамм-негативных бактерий, существующая в мире программа синтеза антибактериальных препаратов не обеспечит терапевтические потребности на ближайшие 10-20 лет [4]. Карбапенемы рассматриваются в качестве препаратов выбора в лечении инфекций, вызванных ESBL-продуцирующими организмами. Данное положение не проверялось в рандомизированных контролируемых исследованиях, и основывается на ретроспективных исследованиях и описаниях клинических случаев. Так, по данным небольших исследований, у больных с бактериемией, вызванной ESBL-продуцирующей *Klebsiella pneumoniae*, применение карбапенемов было независимым предиктором меньшей смертности по сравнению с применением других антибиотиков, к которым возбудитель демонстрировал чувствительность *in vitro* [21]. Вследствие этого, в лечении инфекций, вызванных бактериями, продуцирующими ESBLs, карбапенемы вытесняют цефепим, который демонстрирует высокую минимальную ингибирующую концентрацию в отношении CTX-M продуцирующих *Klebsiella spp.* и *Escherichia coli* [35]. Кроме того, ряд исследований показал, что цефалоспорины, включая цефамидин и цефепим, демонстрировали худшие клинические результаты по сравнению с карбапенемами, несмотря на одинаковую чувствительность возбудителей *in vitro*.

Увеличение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) к карбапенемам, даже в пределах допустимых значений, вызывает подозрение на наличие карбапенем-резистентных штаммов, которые, как правило, одновременно

резистентны и к аминогликозидами и фторхинолонам [17]. *Klebsiella pneumoniae* является своеобразным «коллектором» плазмид, содержащих карбапенемазы. Терапия инфекций, вызванных бактериями, продуцирующими карбапенемазы крайне сложна. Частота клинической неэффективности, колеблется, по данным системного мета-анализа небольших исследований, от 8,4 до 50%, при этом наименьшую частоту неэффективности (8,4%) демонстрировал режим комбинированной терапии с применением более чем 2 антибиотиков, одним из которых был карбапенем [36].

Поскольку антибактериальная эффективность β -лактамов антибиотиков зависит от времени, в течение которого их концентрация превышает МИК, одним из возможных путей преодоления резистентности ESBL-продуцирующих штаммов может быть изменение режима дозирования препаратов. Использование рациональной фармакокинетики существующих препаратов позволяет повысить клиническую эффективность и улучшить фармако-экономические показатели антибиотико-терапии. Данный подход поддерживается всеми новыми клиническими рекомендациями [23]. Особую сложность представляет терапия инфекций, вызванных штаммами, продуцирующими NDM. При серьезных инфекциях рекомендована комбинированная антибактериальная терапия с использованием полимиксина, хотя к полимиксину наблюдается быстрое нарастание резистентности [39].

В ряде исследований фторхинолоны уступали в клинической эффективности карбапенемам, при этом наблюдалось также снижение чувствительности выделенных штаммов к фторхинолонам [12].

В исследовании ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis), проведенном в 9 европейских странах и Бразилии, было показано, что уровень резистентности *Escherichia coli* к фторхинолонам в Бразилии, Испании, Италии и России составляет не менее 10%, в Польше 6,7%, во Франции 1,7%. В Великобритании, в течение 13 лет, отмечен рост резистентности к фторхинолонам у штаммов семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*), который увеличивался от <2% в 1996 до >20% в 2009 г. [33]. Аналогичная тенденция отмечена в США, где уровни резистентности к фторхинолонам в штаммах, выделенных от амбулаторных пациентов с ИМС, увеличились от 3% в 2000 году до 17,1% в 2010 году [32]. По данным исследования, проведенного в 11 институтах в Корее резистентность штаммов *Escherichia coli* к ципрофлоксацину превысила 30%, что делает невозможным его применение для эмпирической терапии [16].

Следует с осторожностью применять аминокликозиды и фторхинолоны и тщательно мониторировать клинический результат при серьезных инфекциях, вызванных ESBL-продуцирующими бактериями, даже при подтвержденной чувствительности *in vitro* [17].

Очевидным решением проблемы резистентности штаммов, продуцирующих ESBL, может быть использование антибиотиков, защищенных ингибиторами β -лактамаз, такими как клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам. Наибольшую эффективность *in vitro* демонстрировал тазобактам, вследствие чего стал широко применяться пиперациллин-тазобактам для лечения инфекций, вызванных бактериями, продуцирующими ESBL [26], в том числе при бактериемии, несмотря на существовавшие вначале рекомендации избегать в данной ситуации его применения. Значительное увеличение использования пиперациллин-тазобаكتама за последние 10 лет, не привело к существенному росту частоты выявляемости резистентных к пиперациллин-тазобактаму штаммов, однако отмечается повышение МИК в отношении ESBL-продуцирующих штаммов. В тоже время амоксициллин-клавуланат демонстрирует стабильность МИК в отношении ESBL-продуцирующих штаммов. Авторы исследований связывают рост МИК пиперациллин-тазобаكتама с механизмами резистентности не зависящими от выработки β -лактамаз [19, 22]. Небольшие исследования подтверждают, что клиническая эффективность амоксициллина с клавулановой кислотой в лечении больных с циститом, вызванным ESBL-продуцирующими штаммами, составляет до 93% при высокой чувствительности *in vitro* и 56% среди штаммов с умеренной чувствительностью и резистентных *in vitro*, что позволяет успешно использовать амоксициллин с клавулановой кислотой для эмпирической терапии циститов вызванных ESBL-продуцирующими штаммами [31].

Исследования *in vitro* показали высокую активность фосфомицина в отношении ESBL-продуцирующих штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, что вызвало новую волну интереса к фосфомицину у клиницистов при ИМС, вызванных мульти-резистентными штаммами [13]. Была показана высокая *in vitro* активность фосфомицина в отношении КРС-продуцирующих штаммов *Klebsiella pneumoniae*, достигавшая 93% в целом и 87% в группе штаммов не чувствительных к тигециклину и/или колистину. По данным многоцентрового обсервационного исследования, фосфомицин был эффективен в лечении тяжелых инфекций, вызванных мульти-резистентными и панрезистентными карбапенемаз-продуцирующими штаммами *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae* [30].

Также высокую чувствительность *in vitro* карбапенемаз-продуцирующие штаммы демонстрировали к тигециклину, в связи с чем, прогнозировалась его высокая клиническая эффективность. Однако, клинические исследования показали быстрое нарастание резистентности к тигециклину в ходе терапии, что поставило под сомнение возможность его использования при инфекциях вызванных карбапенемаз-продуцирующими штаммами и вызвало необходимость тщательного мониторингирования чувствительности возбудителя к тигециклину в ходе терапии [11].

Escherichia coli остается наиболее частым возбудителем ИМС. Внекишечная патогенная *Escherichia coli* стала важным объектом резистентности к антибиотикам в течение последних 10 лет, особенно к цефалоспорином и фторхинолонам. Среди штаммов *Escherichia coli*, в последнее время, увеличивается количество, продуцирующих «новые β -лактамазы» включающие плазмид-индуцированные AmpC β -лактамазы (CMY), β -лактамазы расширенного спектра (CTX-M) и карбапенемазы (New Delhi metallo- β -lactamase, *Klebsiella pneumoniae* карбапенемаза и OXA-48) [28].

В 2008 году, Европейской Объединенной Референтной Лабораторией по Антибактериальной Резистентности (EURL-AR) инициировано исследование во всех Национальных Референтных Лабораториях по Антибактериальной Резистентности с целью сбора ретроспективной информации о плазмид-индуцированной резистентности штаммов *Salmonella* и *Escherichia coli* и выявления генов ответственных за неё [38].

Таким образом, плазмид-ндуцированная резистентность возбудителей становится одной из основных проблем в лечении инфекций мочевой системы, требующей тщательного изучения и поиска возможных путей ее преодоления.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Колесник М.О. Адаптована клінічна настанова з кращої практики діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок / М.О. Колесник, Н.М. Степанова, Л.О. Лебідь, [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – №2 (34). – С. 53-77.
2. Колесник М.О. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова, Н.І. Козлюк «та ін.» // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – №4(32). – С. 3-11.
3. Колесник М.О. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок 2010 / М.О. Колесник, Н.І. Козлюк, Г.С. Владзієвська, М.В. Кулизький // Державна установа «Інститут нефрології АМН України». – Київ. – 2011. – С. 10-22.

4. *Boucher HW*. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America / Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS // Clin Infect Dis. — 2009. — №48. — P.1-12.
5. *Carattoli A*. Plasmids and the spread of resistance / A. Carattoli // Int J Med Microbiol. — 2013. — № 303(6-7). — P. 298-304.
6. *Chong Y*. Genetic evolution and clinical impact in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* / Chong Y, Ito Y, Kamimura T // Infect Genet Evol. — 2011. — № 11(7). — P.1499-1504.
7. *Curcio D*. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Are you Ready for the Challenge? / D.Curcio // Curr Clin Pharmacol. — 2013. — № 12. [Epub ahead of print].
8. *Dalhoff A*. Global Fluoroquinolone Resistance Epidemiology and Implications for Clinical Use / A. Dalhoff // Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. — 2012. — № ID 976273. — P. 1-37.
9. *D'Andrea MM*. CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance / D'Andrea MM, Arena F, Pallecchi L [et al.] // Int J Med Microbiol. — 2013. — № 303(6-7). — P. 305-317.
10. *Datta P*. Epidemiology of Extended-Spectrum β -Lactamase, AmpC, and Carbapenemase Production in *Proteus mirabilis* / Datta P, Gupta V, Arora S [et al.] // Jpn J Infect Dis. — 2014. — № 67(1). — P. 44-46.
11. *Denys GA*. Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates collected in the USA between 2005 and 2011 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) / Denys GA, Callister SM, Dowzicky MJ // Ann Clin Microbiol Antimicrob. — 2013. — № 5. — P. 12-24.
12. *Endimiani A*. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum β -lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin / Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M [et al.] // Clin Infect Dis. — 2004. — №38. — P. 243-251.
13. *Gardiner BJ*. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? / Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG [et al.] // Clin Infect Dis. — 2014. — № 58(4). — P. 101-105.
14. *Gibold L*. Four-year epidemiological study of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a French teaching hospital / Gibold L, Robin F, Tan RN [et al.] // Clin Microbiol Infect. — 2014. — № 20(1). — P. 20-26.
15. *Gupta K*. Management of Urinary Tract Infections From Multidrug-Resistant Organisms / Gupta K, Bhadelia N // Infect Dis Clin North Am. — 2014. — № 28(1). — P. 49-59.
16. *Huh K*. Continuous increase of the antimicrobial resistance among gram-negative pathogens causing bacteremia: a nationwide surveillance study by the Korean Network for Study on Infectious Diseases (KONSID) / Huh K, Kim J, Cho SY [et al.] // Diagn Microbiol Infect Dis. — 2013. — № 76(4). — P. 477-482.
17. *Kanj SS*. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms: extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* / Kanj SS, Kanafani ZA // Mayo Clin Proc. — 2011.- № 86(3). — P. 250-259.
18. *Kruse EB*. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Laboratory Detection and Infection Control Practices / Kruse EB, Aurbach U, Wisplinghoff H // Curr Infect Dis Rep. — 2013. — № 12. [Epub ahead of print].
19. *Lee J*. The impact of the increased use of piperacillin/tazobactam on the selection of antibiotic resistance among invasive *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates / Lee J, Oh CE, Choi EH // Int J Infect Dis. — 2013.- № 17(8). — P. 638-643.
20. *Li W*. Increasing Occurrence of Antimicrobial-Resistant Hypervirulent (Hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* Isolates in China / Li W, Sun G, Yu Y [et al.] // Clin Infect Dis. — 2014. — № 58(2). — P. 225-232.
21. *Lim CL*. Evaluation of Ertapenem use with impact assessment on extended-spectrum β -lactamases (ESBL) production and gram-negative resistance in Singapore General Hospital (SGH) / Lim CL, Lee W, Lee AL [et al.] // BMC Infect Dis. — 2013. — № 6. — P. 513-523.
22. *López-Cerero L*. Comparative assessment of inoculum effects on the antimicrobial activity of amoxycillin-clavulanate and piperacillin-tazobactam with extended-spectrum β -lactamase-producing and extended-spectrum β -lactamase-non-producing *Escherichia coli* isolates / López-Cerero L, Picón E, Morillo C [et al.] // Clin Microbiol Infect. — 2010. — № 16(2). — P. 132-136.
23. *Macvane SH*. Prolonging β -lactam infusion: A review of the rationale and evidence, and guidance for implementation / Macvane SH, Kuti JL, Nicolau DP // Int J Antimicrob Agents. — 2014. — № 43(2). — P. 105-113.
24. *Munoz-Price LS*. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases / Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA [et al.] // Lancet Infect Dis. — 2013. — № 13(9). — P. 785-796.
25. *Page MG*. Extended-spectrum β -lactamases: structure and kinetic mechanism / Page MG // Clin Microbiol Infect. — 2008. — № 14 (suppl 1). — P. 63-74.
26. *Peterson LR*. Antibiotic policy and prescribing strategies for therapy of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: the role of piperacillin-tazobactam / Peterson LR // Clin Microbiol Infect. — 2008. — № 14 (suppl 1). — P. 181-184.
27. *Pitout JD*. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern / Pitout JD, Laupland KB // Lancet Infect Dis. — 2008. — №8. — P. 159-166.
28. *Pitout JD*. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: an update on antimicrobial resistance, laboratory diagnosis and treatment / Pitout J // Expert Rev Anti Infect Ther. — 2012. — № 10(10). — P. 1165-1176.

29. *Poirel L.* Plasmid-mediated quinolone-resistance; interactions between human, animal and environmental ecologies / L. Poirel, V. Cattoir, P. Nordmann // *Frontiers in Microbiology*. — 2012. — №3(24). — P. 1–7.
30. *Pontikis K.* Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria / Pontikis K, Karaikos I, Bastani S [et al.] // *Int J Antimicrob Agents*. — 2014. — № 43(1). — P. 52–59.
31. *Rodriguez-Bano J.* Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* / Rodriguez-Bano J, Alcalá JC, Cisneros JM [et al.] // *Arch Intern Med*. — 2008. — №168. — P. 1897–1902.
32. *Sanchez GV.* In vitro antimicrobial resistance of urinary *E. coli* among U.S. outpatients from 2000 to 2010 / G.V. Sanchez, R.N. Master, J.A. Karlowsky // *Antimicrob Agents Chemother*. — 2012. — №56. — P. 2181–2183.
33. *Schito G. C.* The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections / G. C. Schito, K. G. Naber, H. Botto [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents*. — 2009. — №5. — P. 407–413.
34. *Schwaber MJ.* An Ongoing National Intervention to Contain the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae / Schwaber MJ, Carmeli Y // *Clin Infect Dis*. — 2014. — № 6. — P. 123–125.
35. *Tan TY.* CTX-M and AmpC Beta-lactamases Contributing to Increased Prevalence of Ceftriaxone-resistant *Escherichia coli* in Changi General Hospital, Singapore / Tan TY, Ng LS, He J [et al.] // *Diagn Microbiol Infect Dis*. — 2010. — №13(2). — P. 210–213.
36. *Tzouvelekis L.S.* Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Global Dimensions / Tzouvelekis L.S., Markogiannakis A., Psychogiou M. // *Clin Microbiol Rev*. — 2012. — №25(4). — P. 682–707.
37. *Valenza G.* Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* as Intestinal Colonizers in the German Community / Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y // *Antimicrob Agents Chemother*. — 2014. — № 58(2). — P. 1228–1230.
38. *Veldman K.* International collaborative study on the occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolated from animals, humans, food and the environment in 13 European countries / Veldman K, Cavaco LM, Mevius D [et al.] // *J Antimicrob Chemother*. — 2011. — № 66(6). — P. 1278–1286.
39. *Wailan AM.* The spread and acquisition of NDM-1: a multifactorial problem / Wailan AM, Paterson DL // *Expert Rev Anti Infect Ther*. — 2014. — № 12(1). — P. 91–115.
40. *Wolska K.* Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics / Wolska K, Kot B, Piechota M [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. — 2013. — №16. — P. 1300–1311.

Надійшла до редакції 20.02.2014

Прийнята до друку 08.05.2014

© Лобода О.М., Дудар І.О., 2014

УДК: 616.61:616-002.2

О. М. ЛОБОДА, І. О. ДУДАР

ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

O. M. LOBODA, I. O. DUDAR

DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, прогресування, серцево-судинні захворювання, дисліпідемії, ліпід-знижуюча терапія, статини

Key words: chronic kidney disease, progression, cardiovascular disease, dyslipidemia, lipid-lowering therapy, statins.

Резюме. В обзоре литературы представлены данные о нарушениях липидного обмена на различных стадиях хронической болезни почек (ХБП), в том числе и на диализе. Обсуждается возможное влияние дислипидемии на прогрессирование ХБП, а также возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП. Освещены вопросы применения гиплипидемической терапии, в том числе и статинов, у пациентов с ХБП на додиализе и диализе.

Лобода Олена Миколаївна
nephrology@ukr.net

Summary. Data about lipid disorders at different stages of chronic kidney disease (CKD), including those on dialysis are presented in the review. The possible influence of dyslipidemia on the progression of CKD, as well as the onset and progression of cardiovascular complications in patients with CKD are discussed. The questions of lipid-lowering therapy use, including statins, in patients with CKD on dialysis and predialysis, are discussed.

Порушення обміну ліпідів, або дисліпідемія, є досить поширеним у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) [43, 64]. Однак характер дисліпідемії не є однаковим у різних категорій хворих на ХХН. Так, при нефротичному син-

дромі виявляється підвищення рівнів загального холестерину (ЗХ) і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), гіпертригліцеридемія. Рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у таких пацієнтів здебільшого є нормальним. Найбільш поширеним порушенням обміну ліпідів у пацієнтів із ХХН без нефротичного синдрому і у пацієнтів на гемодіалізі є збільшення концентрації тригліцеридів у сироватці крові і зниження концентрації ЛПВЩ. У хворих, які лікуються перитонеальним діалізом, як правило, спостерігається високі рівні ЗХ і ЛПНЩ [33, 35]. Узагальнені дані характеру порушень ліпідного обміну у пацієнтів з ХХН представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Порушення ліпідного обміну у пацієнтів з хворобами нирок

	ЛПНЩ та ХС	ТР	ЛПВЩ
Нефротичний синдром	↑↑	↑	N
ХХН без нефротичного синдрому	N↓	↑	↓
Гемодіаліз	N↓	↑	↓
Перитонеальний діаліз	↑	↑↑	↓

Примітка. ЛПНЩ — ліпопротеїди низької щільності, ХС — холестерин, ТР — тригліцериди, ЛПВЩ — ліпопротеїди високої щільності.

Цікавим є висвітлення двох аспектів впливу наявності дисліпідемії та її корекції: на прогресування самої ХХН, а також розвиток та прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ) у хворих на ХХН.

Дисліпідемія та прогресування ХХН. Навіть у практично здорових осіб відмічається зниження функції нирок з плином часу. У віці старше 30 років зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) становить в середньому від 0,7 до 0,9 мл/хв за рік [40]. При ушкодженні нирок, незалежно від етіології, зниження ШКФ може бути більш швидким через наявність багатьох факторів, зокрема гіпертензії, протеїнурії, та, можливо, дисліпідемії.

При дослідженнях на тваринах було показано, що дисліпідемія пов'язана з пошкодженням клубочків, яке призводить до розвитку гломерулосклероза [3, 29, 36]. Однак, ці дані не корелюють з даними, отриманими при спостереженні за особами, які мають високий рівень ліпідів — при сімейній гіперліпідемії, яка не призводила до клінічно видимого пошкодження нирок. Можливо, це пов'язано з більш раннім розвитком серйозних ССЗ або цільової інтервенційної терапії. З іншого боку, при наявності ХХН було продемонстровано зв'язок між прогресуванням ниркової недостатності і гіперліпідемією [42].

Однак дані, що підтримують теорію впливу дисліпідемії на прогресування ХХН, були в

основному отримані при *post-hoc* аналізі декількох великих досліджень. Доказова база при цьому може бути обмежена через наявність інших факторів, які неможливо врахувати:

- В дослідження The Helsinki Heart Study було включено 2702 осіб з дисліпідемією (холестерин не-ЛПВЩ > 5,2 ммоль/л) та «нормальною функцією нирок» (визначалася як концентрації сироваткового креатиніну 115 мкмоль/л), хоча 30 осіб були включені з рівнями від 116 до 135 мкмоль/л [21]. Пацієнти були рандомізовані на 2 групи: ті, які отримували 1200 мг гемфіброзилу щоденно плюс дієтичні рекомендації та ті, які отримували плацебо та дієтичні рекомендації. Через п'ять років спостереження середній рівень креатиніну збільшився в середньому на 3% в обох групах (збільшення приблизно від 5 до 6 мкмоль/л). Співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ >4,4 у пацієнтів, яким лікування не проводилося порівнянно з таким <3,2 при призначенні гемфіброзилу було пов'язано з статистично достовірним на 20% більш швидким падінням ШКФ.
- В дослідження The Physicians' Health Study було включено 4483 здорових особи, період спостереження склав з 1982 по 1996 р. Первинними кінцевими точками були підвищення рівня креатиніну >133

мкмоль/л, та зниження кліренсу креатиніну <55 мл/хв. Показники обміну ліпідів включали ЗХ (<200, 200 до 239, and >240 мг/дл), ЛПВЩ (<40 мг/дл), загальний не-ЛПВЩ холестерин, та співвідношення ЗХ до ЛПВЩ. Через 14 р., 134 особи (3%) мали підвищений рівень креатиніну сироватки та 244 (5,4%) — зменшення кліренсу креатиніну. Дисліпідемія достовірно асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку ниркової дисфункції у осіб із початково нормальним рівнем креатиніну (<133 ммоль/л): відносний ризик 1,68 для ЗХ >240 мг/дл, 2,12 для ЛПВЩ <40 мг/дл, 2,22 для найбільшого квартилю співвідношення ЗХ/ЛПВЩ [>6,8] та 2,03 для найбільшого квартилю не-ЛПВЩ холестерину [>196,1 мг/дл]) [10].

- В рамках дослідження the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial досліджували вплив зниження холестерину за допомогою холестираміну на функцію нирок серед 3603 осіб середнього віку, рандомізованих в групу лікування в порівнянні з контролем [58]. Після 7 років спостереження відбулося значне зниження ЗХ і холестерину ЛПНЩ у групі лікування, і не було суттєвої різниці в контрольній групі. Середня початкова ШКФ була 86 мл/хв на 1,73 м² в обох групах, зі схожим збільшенням ШКФ в обох групах (по 4 мл/хв на 1,73 м²).

Хоча ці та інші дослідження вивчали взаємодію між дисліпідемією і зменшенням ниркової функції, деякі з виявлених ефектів були досить скромними. Такі post-hoc аналізи через наявність різних неврахованих факторів, які тісно корелюють з дисліпідемією, не змогли дати чіткої відповіді про вплив дисліпідемії на прогресування ХХН. Наприклад, в post-hoc аналізі дослідження Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) [49], виявлений зв'язок між гіпертригліцеридемією і низьким рівнем ЛПВЩ та збільшенням концентрації креатиніну сироватки значно послаблюється після коригування за резистентністю до інсуліну.

Статини та прогресування ХХН. Ряд досліджень оцінювали вплив статинів на ниркові наслідки у пацієнтів з ХХН. Кінцеві точки включали екскрецію білка з сечею і прогресування ХНН.

Аналізи першого постмаркетингового року, що надходили до FDA США показали різні темпи збільшення екскреції білка при застосуванні різних статинів [62]. Більш високі темпи спостерігалися при використанні симвастатину і розувастатину, ніж при використанні правастатину і аторвастатину. Однак, клінічні дослідження, які спеціально оцінювали ефект статинів на рівень екскреції білка привели до суперечливих резуль-

татів: одні демонстрували зниження протеїнурії [2, 44, 57], а інші не показували жодного ефекту [20, 59].

Вдвох мета-аналізах з використанням аналогічних критеріїв включення підсумовано результати невеликих рандомізованих досліджень (у межах від 18 до 82 пацієнтів) щодо впливу статинів на альбумінурію або протеїнурію [22, 44]. В першому мета-аналізі, який включав результати обробки даних 382 пацієнтів, було показано достовірне зменшення на 48% відсотків екскреції альбуміну при застосуванні статинів у пацієнтів з мікро- (від 30 до 300 мг/добу) та макроальбумінурією (більше 300 мг/добу) [44]. Згідно результатів іншого мета-аналізу, що включав 311 пацієнтів, було відмічено достовірне зменшення екскреції альбуміну на 730 мг/добу у пацієнтів з макроальбумінурією [22]. При цьому тільки в одному з досліджень, включених до мета-аналізу було використано блокатори ангіотензину, в той час як принаймні в чотирьох з включених досліджень не використовувався жодний блокатор РААС.

Два наступних великих рандомізованих дослідження не виявили достовірного впливу статинів на рівні альбумінурії у хворих, які отримували оптимальну терапію для уповільнення прогресування ХХН, включаючи блокатори ангіотензину і добрий контроль артеріального тиску:

- У дослідженні PREVENT-IT 864 пацієнтів з рівнем екскреції альбуміну з сечею від 15 до 300 мг/добу і середнім АТ 130/76 мм рт.ст. на початку дослідження були рандомізовані згідно 2х2-факторного дизайну до групи правастатина або плацебо і фозіноприлу або плацебо [59]. Не було виявлено впливу правастатину на рівні альбумінурії при 4-річному спостереженні як в осіб, які отримували фозіноприл, так і у тих, хто його не отримував.
- В дослідженні ESPLANADE оцінювався ефект флувастатина в порівнянні з плацебо на рівні протеїнурії протягом 6 міс. у 186 пацієнтів зі стійкою протеїнурією (не менш ніж 500 мг/добу), які попередньо застосовували подвійну блокаду РААС та мали добрий контроль АТ [20]. Зниження протеїнурії при застосуванні флувастатину не спостерігалось.

Існує мала кількість досліджень, що вивчають зниження холестерину The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis на функцію нирок, як первинну кінцеву точку у пацієнтів з і без порушення функції нирок. Тому відносини між цими факторами як правило оцінювалися шляхом post-hoc аналізу підгруп пацієнтів, включених

у клінічні випробування серцево-судинних подій. Хоча більшість з цих досліджень передбачало виключення пацієнтів із ХХН (діагностоване тільки за концентрацією сироваткового креатиніну), багато осіб зі зниженою рШКФ все ж були ненавмисно включені.

Існують суперечливі дані про вплив статинів на прогресування ХНН. Деякі дослідження показують, що статини здатні уповільнити темпи зниження функції нирок у пацієнтів з незначною та помірною нирковою дисфункцією, в той час як інші показують, що вплив статинів на зниження ниркової функції не відрізняється від плацебо [1, 8, 15, 23, 24, 45, 46, 50, 52, 55, 56, 60, 63].

Нижче наведені приклади досліджень, які повідомили позитивний вплив статинів на швидкість прогресування ХХН:

- В дослідженні CARE (Cholesterol And Recurrent Events) брали участь 4159 осіб з наявністю гіперліпідемії та інфарктом міокарда в анамнезі [50]. Пацієнти були рандомізовані в групи правастатину або плацебо, оцінювалася серцево-судинна захворюваність та смертність протягом п'яти років. Після post-hoc аналізу підгрупи з 690 пацієнтів із рШКФ менше 60 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ на початку дослідження було показано, що зниження ШКФ протягом тривалого часу в групі правастатину достовірно не відрізнялася від такої в групі плацебо (0,1 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ /рік повільніше).

Однак, переваги спостерігалися у пацієнтів із початковою протеїнурією і тих, що мали більш низьку початкову рШКФ (зниження ШКФ в групі правастатину було на 0,6 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ /рік менше, ніж у групі плацебо у пацієнтів із вихідною рШКФ < 50 мл/хв і на 2,5 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ /рік менше в групі рШКФ < 40 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ на початку дослідження) [23]. Отримані переваги можливо були пов'язані з поліпшенням маркерів запалення [8].

- В аналізі підгруп Treating to New Targets (TNT) дослідження порівнювався вплив 80 проти 10 мг аторвастатину на прогресування рШКФ у 10001 пацієнтів із ішемічною хворобою серця (базова рШКФ 65 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$) [9, 16]. Після 5-ти річного спостереження середня рШКФ підвищилася в обох групах, більш виражене збільшення рШКФ було в групі застосування 80 мг аторвастатину (збільшення 5,2 проти 3,5 мл/хв на рік).
- В проекті The Prospective Pravastatin Pooling project об'єднані дані з трьох досліджень, які порівнюють вплив правастатину проти плацебо за період спостереження 5 років: CARE опи-

сане вище, WOSCOPS, та LIPID [18]. Включено 3400 осіб із помірною ХХН (рШКФ за формулою MDRD від 30 до 59 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$). Використання інгібітора АПФ і рівень АТ на початку дослідження та при подальшому дослідженні були схожими в групах правастатину і плацебо. Загальний темп зниження ШКФ становив 0,7 мл/хв на рік; швидкість прогресування у групі правастатину була знижена на 34% (абсолютна різниця становила 0,2 мл/хв на рік). Однак не було ніякого достовірного ефекту правастатину на поліпшення функції нирок.

Проте, існують і інші дослідження, в яких не показано позитивного впливу статинів на швидкість прогресування ниркової дисфункції:

- Вторинний аналіз дослідження PREVENT-IT, яке включало 864 пацієнта з альбумінурією і відносно збереженою ШКФ, не виявив відмінностей у зміні ШКФ в групах правастатину і плацебо протягом чотирьох років [59].
- Post-hoc аналіз дослідження ALLHAT-LLT показав, що правастатин і плацебо мали схожий вплив на темпи прогресування до термінальної стадії ниркової недостатності і зменшення ШКФ протягом шестирічного періоду спостереження [52].
- Систематичний огляд і мета-аналіз 2009 не виявив достовірного поліпшення кліренсу креатину при застосуванні статинів в 11 дослідженнях 548 пацієнтів (середня різниця 1,58 мл/хв, 95 % ДІ 2,32-5,28) [28].
- У дослідженні Study of Heart and Renal Protection (SHARP) комбінована терапія симвастатином/ezetимібом в порівнянні з плацебо не зменшувала ризик прогресування ХХН у пацієнтів, які отримували лікування діалізом на початку дослідження (33,9 порівняно з 34,6 %) [61].
- В мета-аналізі 2012, який включав два дослідження, опубліковані в 2008 і 2010 рр., не знайдено зниження ризику розвитку термінальної ниркової недостатності, хоча можна стверджувати, що 95% довірчий інтервал відносного ризику (ВР 0,98, 95 % ДІ 0.62-1.56) включає в себе клінічно важливі зменшення або збільшення ниркової функції [55]. Результати цього мета-аналізу, таким чином, не є переконливими.

Слід відмітити, що в рекомендаціях KDIGO 2012 з ведення ХХН [38], дисліпідемія, поряд з причиною ХХН, рівнем ШКФ, рівнем альбумінурії, віком, статтю, расою, підвищеним АТ,

гіперглікемією тощо, розглядається як фактор, пов'язаний із прогресуванням ХХН (розділ 2.2.1). Разом з тим, як KDIGO 2012 з ведення ХХН, так і в рекомендаціях KDIGO з лікування порушень обміну ліпідів при ХХН [39] немає рекомендацій щодо застосування статинів чи інших ліпідознижувачів для зменшення рівнів альбумінурії/протеїнурії та сповільнення прогресування ХХН.

Таким чином, враховуючи ці суперечливі результати, **терапія статинами не може бути стандартно рекомендована виключно з ренопротективною метою** до отримання нових даних.

Дисліпідемія та серцево-судинні захворювання при ХХН. Більшість пацієнтів із ХХН, зокрема й ті, що лікуються діалізом, помирають від прискореного розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), а не ниркової недостатності *per se* [12, 13, 25, 26, 32, 37, 47, 48, 51, 54]. За результатами мета-аналізів та обсерваційних досліджень пацієнти з ХХН мають в 1,4-3,7 вищі показники смертності від ССЗ, ніж особи без ХХН [11]. Ще гірше ситуація у хворих, які лікуються гемодіалізом: вірогідність смерті від ССЗ у них в 10-30 разів вища, ніж у загальній популяції [37].

Слід відмітити, що високий рівень ССЗ сприяє високій вартості лікування пацієнтів з ХХН.

На відміну від загальної популяції, в якій основною причиною серцево-судинної захворюваності та смертності є ішемічна хвороба серця (ІХС), при термінальній нирковій недостатності поряд з ІХС, важливу роль грають інші ССЗ, зокрема артеріосклероз, кардіоміопатія (гіпертрофічна та/або дилатаційна), а також підвищений ризик раптової серцевої смерті в результаті аритмії. Існуючі докази про те, що тип і тяжкість атеросклерозу у пацієнтів із ХХН від-

різняється від такої у загальній популяції [14] та накопичення знань про ці відмінності повинні забезпечити раціональну основу для визначення відповідних стратегій профілактики і лікування ССЗ у пацієнтів із ХХН.

Патогенез ССЗ у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю та лікування цієї категорії пацієнтів був та залишається одним із основних напрямків інтересів дослідників. Слід також враховувати, що ця популяція має високу частоту важких коморбідних станів, зокрема цукрового діабету і гіпертонії, але ці традиційні фактори ризику ССЗ не можуть пояснити суттєвого збільшення серцево-судинної смертності. Інші фактори ризику ССЗ, які були виділені в цій популяції, включають оксидативний стрес, запалення, інсулінорезистентність, дисліпідемію, анемію і порушення мінерального обміну (зокрема порушення в обміні калію і гомеостазі кальцію та фосфору) [65]. Ліпід-модуюча терапія, насамперед застосування статинів (інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензім А [HMG-CoA] редуктази), має потенціал, щоб поліпшити деякі з цих факторів ризику, зокрема дисліпідемію, оксидативний стрес і запалення.

Отже, лікування статинами здавалося виправданою стратегією зниження серцево-судинних подій у пацієнтів на діалізі. Більшість інформації про вплив статинів в цій ситуації, було отримано з аналізу підгрупи або *post hoc* аналізу даних із великих досліджень, присвячених використанню статинів для вторинної профілактики ССЗ [4, 6, 32, 53].

Основні положення щодо терапевтичних стратегій при дисліпідеміях при ХХН згідно рекомендацій K/DOQI з дисліпідемій (2003 р.) при ХХН [32] представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Терапевтичні стратегії при порушенні ліпідного обміну у хворих на ХХН

Дисліпідемія	Цільовий рівень	Початкова стратегія	При відсутності ефекту	Альтернативна стратегія
ТГ >500 мг/дл (>5,65 ммоль/л)	ТГ <500 мг/дл (<5,65 ммоль/л)	Зміна способу життя	Зміна способу життя + фібрати	фібрати або нікотинова кислота
ЛПНЩ 100-129 мг/дл (2,6-3,35 ммоль/л)	ЛПНЩ <100 мг/дл (<2,6 ммоль/л)	Зміна способу життя	Зміна способу життя + низькі дози статинів	секвестранти жовчних кислот або нікотинова кислота
ЛПНЩ ≥130 мг/дл (≥3,36 ммоль/л)	ЛПНЩ <100 мг/дл (<2,6 ммоль/л)	Зміна способу життя + низькі дози статинів	Зміна способу життя + максимальні дози статинів	секвестранти жовчних кислот або нікотинова кислота

Продовження таблиці 13

Дисліпідемія	Цільовий рівень	Початкова стратегія	При відсутності ефекту	Альтернативна стратегія
TG >200 мг/дл (>2,3 ммоль/л) та не-ЛПВЩ >130 мг/дл (>3,36 ммоль/л)	не-ЛПВЩ <130 мг/дл (<3,36 ммоль/л)	Зміна способу життя + низькі дози статинів	Зміна способу життя + максимальні дози статинів	фібрати або нікотинова кислота

Були запропоновані наступні дози гіполіпідемічних препаратів [34] – дані представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Дози ліпід-знижуючих препаратів у дорослих залежно від стадії ХХН

Препарат	без ХХН, ХХН I-II ст.	ХХН III ст.	ХХН 4-5 ст., вкраховуючи пацієнтів, які лікуються діалізом	Пацієнта з нирковим трансплантатом
Статини (мг/добу)				
Аторвастатин	10-80	10-80	10-80	10-20
Флувастатин	20-80	20-80	10-80	10-80
Ловастатин	10-80	10-80	10-40	10-40
Правастатин	10-40	10-40	10-20	10-20
Розувастатин	5-40	5-20	5-10	5
Симвастатин	5-40	5-40	5-20	5-20
Секвестранти жовчних кислот (г/добу)				
Холестирамін	4-16	4-16	4-16	4-16
Фібрати (мг/добу)				
Ципрофібрат	200	Немає даних	Протипоказаний	Немає даних
Фенофібрат	96	48	Протипоказаний	Протипоказаний
Гемфіброзил	1200	1200	600	600
Інші (мг/добу)				
Езетеміб	10	10	10	Немає даних
Ніацин	2000	2000	1000	Немає даних

За останні роки питання корекції дисліпідемії, зокрема застосування статинів, у хворих на ХХН з метою попередження серцево-судинних подій були переглянуті.

Докази в підтримку застосування статинів при ХХН. ХХН асоціюється з підвищеним ризиком кардіоваскулярної смерті. В результаті, лікування цих пацієнтів проводилося як у таких, які мають ішемічну хворобу серця.

Докази використання статинів у пацієнтів з м'якою та помірною ХХН отримані

- в результаті post-hoc аналізу підгруп рандомізованих досліджень, які не передбачали включення пацієнтів зі зниженою функцією нирок;
- з даних дослідження SHARP, в якому спеціально оцінювали вплив статинів для попередження великих серцево-судинних подій у пацієнтів із ХХН;
- з мета-аналізів.

Post-hoc аналіз підгруп пацієнтів із ХХН.

Ефективність статинів у зниженні рівня несприятливих подій, зокрема серцево-судинної смерті, серед пацієнтів із ХХН, що не вимагають діалізу, оцінювали в мета-аналізі 26 досліджень, що включали 25 017 пацієнтів із ХХН 3 або 4 стадією (швидкість клубочкової фільтрації від 15 до 60 мл/хв на 1,73 м²) [28]. У порівнянні з плацебо, терапія статинами знижує ризик смертності від усіх причин (ВР 0,81, 95% ДІ 0,74-0,89, в 21 дослідженні, які включали 18 781 пацієнтів); серцево-судинної смерті (ВР 0,80, 95% ДІ 0,70-0,90, в 20 дослідженнях, які включали 18 746 пацієнтів) і не смертельних серцево-судинних подій (ВР 0,75, 95% ДІ 0,66-0,85, в 5 дослідженнях, які включали 19 363 пацієнтів). Терапія статинами в цілому добре переноситься.

Аналогічні результати були відзначені в post-hoc аналізі підгрупи дослідження Treating

to New Targets (TNT), яке не було включене в мета-аналіз [31]. У цьому дослідженні, 9656 з 10001 пацієнтів мали повне обстеження нирок; 3107 осіб мали рШКФ <60 мл/хв на 1,73 м². Всі пацієнти були віднесені до однієї з груп, залежно від дози аторвастатину: 80 або 10 мг/добу. Медіана спостереження склала п'ять років. Пацієнти, яким було призначен 80 мг/добу аторвастатину, мали достовірне зниження, на 4,1%, абсолютного ризику серцево-судинних подій у порівнянні з пацієнтами, які отримували 10 мг/добу аторвастатину (9,3 проти 13,4 %). Зниження абсолютного ризику було тільки у 1,4 % пацієнтів із нормальною функцією нирок.

Дослідження SHARP. В дослідженні SHARP оцінювалась ефективність симвастатину плюс езетімібу в порівнянні з плацебо у зниженні серцево-судинної захворюваності у хворих на ХХН, приблизно одна третина з яких лікувалися діалізом [61].

Спочатку, пацієнти були методом рандомізації розподілені на три групи лікування: таблетки, що містять 20 мг симвастатину і 10 мг езетімібу; 20 мг тільки симвастатину, або плацебо. Після одного року спостереження, пацієнти з групи тільки симвастатину були повторно рандомізовані в групи комбінованого лікування або плацебо. Ця повторна рандомізація групи, в якій пацієнти отримували тільки симвастатин, була заздалегідь запланованою та повинна була відбутися через один рік, якщо небажані явища були б не більше в групі комбінованої терапії порівняно тільки з симвастатином.

В дослідження SHARP було включено 6247 пацієнтів із ХХН, які не потребували лікування діалізом. Середній вік пацієнтів цієї групи був 62 роки; середня ШКФ була 27 мл/хв на 1,73 м²; 23 % осіб мали діабет, і, за дизайном дослідження, жоден не мав в анамнезі інфаркту міокарда або коронарної реваскуляризації. Медіана спостереження склала 4,9 року, за цей час симвастатин/езетіміб знизив частоту виникнення первинної кінцевої точки коронарної смерті, інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, або будь-якої процедури реваскуляризації (9,5 проти 11,9 %).

Результати для окремих компонентів цієї комбінованої кінцевої точки були представлені тільки для всієї досліджуваної популяції (пацієнтів на додіалізі та діалізі). Для всієї досліджуваної популяції, перевага симвастатину/езетімібу, склала 1,0 % зниження абсолютного ризику ішемічного інсульту і 1,5% зниження абсолютного ризику необхідності процедури реваскуляризації. Не виявлено достовірної різниці у швидкості розвитку термінальної стадії ХХН. Частота припинення прийому досліджуваного препарату через міальгії була достовірно більшою в групі симвастатин/езетіміб (1,1 проти 0,6 %), але частота інших несприятливих наслідків була подібною між групами лікування і плацебо.

Численні дослідження впливу статинів у групах високого ризику демонструють зниження ризику серцево-судинних подій пропорційно ступеню зниження вмісту ЛПНЩ. Переваги виявлені в дослідженні SHARP стосовно падіння ЛПНЩ були таким самими як і в інших дослідженнях. Поки не ясно, чи має езетіміб вплив на клінічний ефект.

Мета-аналізи — В трьох великих мета-аналізах даних рандомізованих клінічних досліджень оцінювалися переваги застосування ліпід-знижуючих препаратів (зокрема статинів та статинів + езетіміб у двох дослідженнях) у пацієнтів на всіх стадіях ХХН, в тому числі й на діалізі [4, 7].

- В першому аналізі, застосування ліпід-знижуючих препаратів асоціювалося зі зниженням ризику кардіальної смертності (6 досліджень, ВР 0,82, 95% ДІ 0,74–0,91); кардіоваскулярних подій, включаючи необхідність реваскуляризації (9 досліджень, ВР 0,78, 95% ДІ 0,71–0,86); та розвиток інфаркту міокарду (9 досліджень, ВР 0,74, 95% ДІ 0,67–0,81) [4]. Застосування ліпід-знижуючих препаратів сприяло зниженню загальної смертності (ВР 0,91, 95% ДІ 0,83–0,99), але була різниця в достовірності в різних дослідженнях. Ниркові події не покращувалися при застосуванні ліпід-знижуючих препаратів. Інтерпретація даних цього аналізу обмежена через включення пацієнтів на всіх стадіях ХХН, зокрема й тих, які лікуються діалізом та пацієнтів з трансплантованою ниркою.
- В другому мета-аналізі показано зменшення загальної смертності (11 досліджень чи оцінки підгруп, ВР 0,81, 95% ДІ 0,74–0,88); кардіоваскулярної смертності (8 досліджень чи оцінки підгруп, ВР 0,78 95% ДІ 0,68–0,89); та кардіоваскулярних подій (14 досліджень чи оцінки підгруп, ВР 0,76, 95% ДІ 0,73–0,80) серед пацієнтів, які не отримували лікування діалізом. Разом з тим, не було виявлено жодних переваг у тих, хто лікується діалізом [7]. Вплив статинів у пацієнтів з трансплантованою ниркою залишається не визначеним.
- В третьому мета-аналізі показано 23, 22, та 8% зменшення ризику при застосуванні статинів головних кардіоваскулярних подій (22 дослідження), коронарних подій (15 досліджень), та/або загальної смертності (19 досліджень). Однак не відмічено зниження ризику інсульту у пацієнтів з ХХН, зокрема у тих, які лікуються діалізом [19]. Цей мета-аналіз, як і два попередніх, включав 3 найбільших рандомізованих дослідження (4D, AURORA,

та SHARP) [1, 9, 16]. Цей мета-аналіз також включав дані осіб з помірною ХХН, які були включені дослідження з вивчення дисліпідемій із загальної популяції.

Аналіз підгруп показав, що ефект статинів залежав від початкової ниркової функції: зі зменшенням рШКФ ефект статинів був менш вираженим. Так у пацієнтів на діалізі зменшення ризику кардіоваскулярних подій було значно менш вираженим (ВР 0,92, 95% ДІ 0,85–0,99) порівняно з тими, які не отримували лікування діалізом (ВР 0,70, 95% ДІ 0,63–0,88).

Застосування гіполіпідемічних препаратів у діалітичних пацієнтів. Протягом останніх кількох років, три великих, рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідження трьох різних статинів були проведені в діалітичній популяції: 4D (German Diabetes Dialysis Study) [6], AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) [53] та SHARP (Study of Heart and Renal Protection) studies [61].

Відмінності між цими дослідженнями представлені у таблиці 4.

Таблиця 4

Порівняння досліджень 4D, AURORA та SHARP

Дослідження	Назва дослідження та дизайн	Популяція та лікувальні стратегії	Наслідки
Wanner et al. (2005)	4D: багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, проспективне дослідження	1255 пацієнтів (віком 18–80 років) з ЦД 2 типу на програмному ГД < 2 років;	Немає суттєвої різниці між групами в темпах досягнення первинної кінцевої точки; 1 рік: 12,6% (лікування) vs 11,2% (плацебо); 3 роки: 31,9% (лікування) vs 30,5% (плацебо); кількість фатального інсульту достовірно вища в групі аторвастатину (відносний ризик 2,03, 95% ДІ 1,05–3,93, $p=0,04$)
März et al. (2011)	<i>Post hoc</i> аналіз даних дослідження 4D	лікування аторвастатином 20 мг щоденно (619 пацієнтів) vs плацебо (636 пацієнтів); медіана спостереження 4 роки	Значно знижені темпи несприятливих подій при застосуванні аторвастатину у пацієнтів з рівнем холестерину ЛПНЩ у вищій квартилі: комбінована первинна кінцева точка (ВР 0,69, 95% ДІ 0,48–1,00); серцева смерть (ВР 0,58, 95% ДІ 0,34–0,99); раптова серцева смерть (ВР 0,48, 95% ДІ 0,25–0,94); не фатальний інфаркт міокарду (ВР 0,62, 95% ДІ 0,33–1,17); всі серцевосудинні події (ВР 0,68, 95% ДІ 0,47–0,98); смертність від усіх причин (ВР 0,72, 95% ДІ 0,52–0,99)
Fellström et al. (2009)	AURORA: багатоцентрове рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження	2773 осіб (50–80 років) на ПГД > 3 міс.; лікування розувастатином (1389 осіб) vs плацебо (1384 patients); медіана спостереження 3,8 р.	Не було достовірної різниці між групами в смертності чи досягненні первинної чи вторинної кінцевої точки: первинна кінцева точка (подій на 100 пацієнто-років) 9,2 (лікування) проти 9,5 (плацебо), ВР 0,96, 95% ДІ 0,84–1,11; загальна смертність (подій на 100 пацієнто-років) 13,5 (лікування) проти 14,0 (плацебо), ВР 0,96, 95% ДІ 0,86–1,07
Baigent et al. (2011)	SHARP: рандомізоване, подвійне сліпе дослідження	9270 осіб (3023 на діалізі та 6247 не на діалізі); лікування сімвастатином + езетиміб vs плацебо; медіана спостереження 4,9 р.	17% зменшення головних подій, пов'язаних з атеросклерозом (відношення шансів 0,83, 95% ДІ 0,74–0,94, logrank $P = 0,002$) Не було статистично значущого зменшення смертності або частоти кардіоваскулярних подій в діалітичній популяції в групі активного лікування порівняно з плацебо (15% проти 16,5%, відповідно).
ВР, відношення ризиків			

Останнім часом опубліковані три мета-аналізи, в яких вивчалася користь від застосування гіполіпідемічних препаратів (зокрема статинів та статинів й езетимібу) у пацієнтів на всіх стадіях ХХН, в тому числі на діалізі [7, 19, 41].

- В першому мета-аналізі, аналіз підгруп пацієнтів на діалізі показав зменшення ризику серцевої смертності (два дослідження, $N = 1986$, $BP\ 0,78$, $95\%\ ДІ\ 0,68-0,89$) і інфаркту міокарду (одне дослідження, $N = 731$, $BP\ 0,72$, $95\%\ ДІ\ 0,56-0,92$) [41]. Аналіз двох досліджень показав збільшення ризику розвитку інсульту ($N = 1986$, $BP\ 1,47$, $95\%\ ДІ\ 1,09-2,0$). Однак, дослідження, які були включені в цей мета-аналіз мали низьку якість.
- Інший мета-аналіз мав докази середньої та високою якості. В ньому лікування статинами у діалізних пацієнтів мало або низький вплив або відсутність впливу на загальну смертність ($BP\ 0,96$, $95\%\ ДІ\ 0,88-1,04$), кардіо-всакулярну смертність ($BP\ 0,94$, $95\%\ ДІ\ 0,82-1,07$), та головні серцево-судинні події ($BP\ 0,95$, $95\%\ ДІ\ 0,87-1,03$) [7]. Вплив на лікування інфаркту міокарду та інсульту був невизначеним.
- Третій мета-аналіз [19] показав, що застосування статинів незначно знижує відносні ризики ($BP\ 0,92$, $95\%\ ДІ\ 0,85-0,99$) серцево-судинних подій серед пацієнтів на діалізі, але це зниження відносного ризику було значно нижчим, ніж у пацієнтів з ХХН не на діалізі ($BP\ 0,70$, $95\%\ ДІ\ 0,63-0,88$). Не виявлено достовірних відмінностей у зниженні відносного ризику, пов'язаного з застосуванням статинів для серцево-судинних подій ($BP\ 0,91$, $95\%\ ДІ\ 0,81-1,02$) або інсульту ($BP\ 1,16$, $95\%\ ДІ\ 0,91-1,47$).

Якщо терапія статинами проводиться у діалізних пацієнтів, наступні цільові значення є прийнятними, хоча вони й не були підтверджені у діалізних пацієнтів:

- рівні холестерину ЛПНЩ сироватки $< 2,6$ ммоль/л.
- рівень не-ЛПВЩ (тобто загальний холестерин мінус ЛПВЩ) $< 3,36$ ммоль/л у пацієнтів, які вже досягли цільового рівня холестерину ЛПНЩ, але мають рівень тригліцеридів натще $\geq 2,26$ ммоль/л).

Загальноприйнята зараз позиція про непризначення статинів у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом, може бути невірною для діалізних пацієнтів з високими рівнями ЛПНЩ (наприклад, $> 3,8$ ммоль/л). Так, в post-hoc аналізі дослідження 4D було показано достовірне зменшення первинної кінцевої точки серед даної підгрупи хворих (відношення ризиків [BP] $0,69$,

$95\%\ ДІ\ 0,48-1,00$) [5]. Особливо невизначеним є позиція, яка стосується пацієнтів із дуже високими рівнями ЛПНЩ (наприклад, $> 4,9$ ммоль/л) через те, що такі пацієнти, ймовірно, не брали у дослідження AURORA через небажання нефрологів включати таких пацієнтів у дослідження. Таким чином, у пацієнтів з дуже високими рівнями холестерину, може бути доцільним застосування статинів.

Зниження тригліцеридів. Немедикаментозна терапія гіпертригліцеридемії у пацієнтів із ХХН подібна до такої у загальній популяції.

Дієтичні обмеження можуть бути корисними при гіпертригліцеридемії у пацієнтів із ХХН. Згідно рекомендаціям із дисліпідемій KDIGO пацієнтам з рівнями тригліцеридів > 500 мг/дл ($5,65$ ммоль/л) слід рекомендувати зміни способу життя. Модифікація способу життя включає: дієтичні зміни, зниження ваги, підвищення фізичної активності, зниження споживання алкоголю, а також лікування гіперглікемії (при наявності).

Не слід використовувати фібрати одночасно зі статинами у пацієнтів з ХХН [39]. Хоча фібрати знижують ризик серцево-судинних подій у пацієнтів із ХХН, які мають ІХС, вони не показали ніякого впливу на загальну смертність, можуть погіршити функцію нирок, і, особливо при застосуванні разом зі статинами, привести до розвитку міопатій.

Серед гіполіпідемічних препаратів фібрати, такі як гемфіброзил, є найбільш ефективними у зниженні рівня сироваткового тригліцеридів [30].

У дослідженні The Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) оцінювалась ефективність гемфіброзилу у пацієнтів з ІХС та ЛПВЩ < 40 мг/дл ($1,03$ ммоль/л). Було включено 1046 чоловіки, які мали слабку або помірну ниркову дисфункцію (рШКФ становила від 30 до 75 мл/хв) [27]. Серед цих хворих, терапія гемфіброзилом достовірно знизила ризик коронарної смерті і нефатального інфаркту міокарда ($18,2$ проти $24,3\%$, $BP\ 0,73$, $95\%\ ДІ\ 0,56-0,96$). Але терапія гемфіброзилом не впливала на загальну смертність ($BP\ 1,03$) і була пов'язана зі значним зниженням функції нирок. Крім того, застосування фібратів асоціюється з підвищеним ризиком рабдоміолізу, особливо при одночасному застосуванні зі статинами.

ВИСНОВКИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ:

1. Порушення ліпідного обміну виникають у пацієнтів на всіх стадіях ХХН. Найбільш поширеним видом дисліпідемії у пацієнтів із ХХН є гіпертригліцеридемія. Рівень загального холестерину може бути нормальним або навіть зниженим, ймовірно, через порушення нутритивного статусу.

2. Після того як ушкодження нирок відбулося, щорічне зниження ШКФ може бути прискорене, зокрема й через наявність дисліпідемії. Однак такий вплив дисліпідемії був показаний лише в деяких підгрупах хворих, в яких важко було врахувати дію інших факторів, тісно пов'язаних із дисліпідемією.
 3. Існують суперечливі дані про вплив статинів на прогресування ХНН. Деякі дослідження показують, що статини уповільнюють темпи зниження функції нирок у пацієнтів із м'якою та помірною нирковою дисфункцією, в той час як інші показують, що вплив статинів не відрізняється від плацебо. Оцінка впливу статинів на прогресування ХНН була отримана при аналізі підгруп з досліджень, в яких вивчали вплив статинів на кардіоваскулярні захворювання. Таким чином, терапія статинами не може бути рекомендована виключно для ренопротекції.
 4. Порушення обміну ліпідів, виявлені у пацієнтів із ХНН, можуть обумовлювати більш високий ризик серцево-судинних захворювань в цій популяції. Ці порушення включають підвищені рівні холестерину ЛПНЩ, зниження вмісту холестерину ЛПВЩ, підвищені рівні ліпопротеїну (а), підвищені пост-прандіальні рівні хіломікронів та збільшення перекисного окиснення ЛПНЩ.
 5. Деякі дослідження у пацієнтів із ХНН показали зв'язок між високим рівнем холестерину і ризиком смертності, тоді як інші дослідження говорять про те, що низький рівень загального холестерину пов'язаний з підвищеним ризиком смертності. Це може відображати негативний вплив недоїдання і хронічного запалення на смертність, і як результат — парадоксальний розворот факторів ризику.
 6. У дорослих пацієнтів із ХНН старше 50 років і рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², які не знаходяться на програмному діалізі і не мають функціонуючого ниркового трансплантата рекомендовано, згідно рекомендацій із дисліпідемій KDIGO 2013, лікування статинами або комбінацією статин/ezetиміб (1A). У дорослих пацієнтів із ХНН старше 50 років і рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² рекомендуємо лікування статинами. (1B). У дорослих пацієнтів із ХНН у віці 18-49 років, які не перебувають на програмному діалізі і не мають функціонуючого ниркового трансплантата, пропонується призначення статинів при наявності одного або більше наступних станів (2A): доведена ішемічна хвороба серця (інфаркт міокарда або коронарна ревааскуляризація в анамнезі); цукровий діабет; ішемічний інсульт в анамнезі; розрахований 10-річний ризик розвитку коронарної смерті або нефатального інфаркту міокарда > 10 %. У дорослих реципієнтів донорської нирки пропонується проводити лікування статинами (2B).
 7. У пацієнтів, що знаходяться на програмному діалізі, згідно рекомендацій з дисліпідемій KDIGO 2013, пропонується не починати прийом статинів або комбінацію статин/ezetиміб (2A). У пацієнтів, які вже отримують статин або комбінацію статин/ezetиміб на момент початку програмного діалізу, пропонується продовжувати їх прийом на діалізі. (2C)
 8. У пацієнтів із ХНН, які не лікуються діалізом та потребують призначення статинів, пропонується використовувати статини у таких дозах, які показали ефективність у рандомізованих дослідженнях (н/п 20 мг симвастатину у дослідженні SHARP) (2B).
 9. Медикаментозна терапія для зниження тригліцеридів сироватки у хворих із ХНН є невизначеною з точки зору загальної користі. Застосування фібрів, з одного боку, знижує ризик серцево-судинних подій у пацієнтів із ХНН та ІХС. З іншого боку, вони не мають ніякого впливу на загальну смертність, можуть погіршувати функцію нирок і привести до рабдоміолізу, особливо при одночасному застосуванні зі статинами. Насьогодні не існує консенсусу чи слід застосовувати терапію фібрами у хворих із ХНН та гіпертригліцеридемією.
- ### ЛІТЕРАТУРА:
1. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease / S. Bianchi, R. Bigazzi, A. Caiazza, V. M. Campese // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41. — P. 565-570.
 2. Add-on and withdrawal effect of pravastatin on proteinuria in hypertensive patients treated with AT receptor blockers / T. M. Lee, M. S. Lin, C. H. Tsai, N. C. Chang // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 68. — P. 779-787.
 3. Analysis of glomerulosclerosis and atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase-deficient mice / G. Lambert, N. Sakai, B. L. Vaisman [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 15090-15098.
 4. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition / Y. Liu, J. Coresh, J. A. Eustace [et al.] // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291. — P. 451-459.
 5. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis / W. März, B. Genser, C. Drechsler [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — Vol. 6. — P. 1316-1325.
 6. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis / C. Wanner, V. Krane, W. März [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 238-248.
 7. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / S. C. Palmer, J. C. Craig, S. D. Navaneethan [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 157. — P. 263-275.
 8. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease / M. Tonelli, F. Sacks, M. Pfeffer [et al.] // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 68. — P. 237-245.

9. *Campese V. M.* HMG-CoA reductase inhibitors and renal function / V. M. Campese, J. Park // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 2. – P. 1100-1103.
10. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men / E. S. Schaeffner, T. Kurth, G. C. Curhan [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14. – P. 2084-2091.
11. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M. Tonelli, N. Wiebe, B. Culleton [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 2034-2047.
12. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1296-1305.
13. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies / D. E. Weiner, H. Tighiouart, M. G. Amin [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1307-1315.
14. *Drüke T. B.* Atherosclerosis in CKD: differences from the general population / T. B. Drüke, Z. A. Massy // Nat. Rev. Nephrol. – 2010. – Vol. 6. – P. 723-735.
15. Dyslipidaemia as predictor of progressive renal failure and the impact of treatment with atorvastatin / R. C. Ozsoy, W. A. van der Steeg, J. J. Kasteleij [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2007. – Vol. 22. – P. 1578-1586.
16. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study / J. Shepherd, J. J. Kastelein, V. Bittner [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 2. – P. 1131-1139.
17. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease / M. Tonelli, L. Moyé, F. M. Sacks [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1605-1613.
18. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease / M. Tonelli, C. Isles, T. Craven [et al.] // Circulation – 2005. – Vol. 112. – P. 171-178.
19. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / W. Hou, J. Lv, V. Perkovic [et al.] // Eur. Heart. J. – 2013. – Vol. 34. – P. 1807-1817.
20. Effects of add-on fluvastatin therapy in patients with chronic proteinuric nephropathy on dual renin-angiotensin system blockade: the ESPLANADE trial / P. Ruggenenti, A. Perna, M. Tonelli [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5. – P. 1928-1938.
21. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function / M. Mänttari, E. Tiula, T. Alikoski, V. Manninen // Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – P. 670-675.
22. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials / G. F. Strippoli, S. D. Navaneethan, D. W. Johnson [et al.] // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 645-651.
23. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease / M. Tonelli, L. Moyé, F. M. Sacks [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1605-1619.
24. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease / M. Tonelli, C. Isles, T. Craven [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 171-182.
25. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report / A. J. Collins [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2008. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 1-320.
26. *Foley R. N.* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease / R. N. Foley, P. S. Parfrey, M. J. Sarnak // Am. J. Kidney. Dis. – 1998. – Vol. 32, Suppl. 3. – P. 112-119.
27. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency / M. Tonelli, D. Collins, S. Robins [et al.] // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66. – P. 1123-1130.
28. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis / S. D. Navaneethan, F. Pansini, V. Perkovic [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. – Vol. 15 (2). – CD007784.
29. Hyperlipidemia aggravates renal disease in B6.ROP O/+ mice / A. S. Mühlfeld, M. W. Spencer, K. L. Hudkins [et al.] // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66. – P. 1393-1399.
30. Hypertriglyceridemia and lowered apolipoprotein C-II/C-III ratio in uremia: effect of a fibrin acid, clonofibrate / Y. Nishizawa, T. Shoji, H. Nishitani [et al.] // Kidney Int. – 1993. – Vol. 44. – P. 1352-1359.
31. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study / J. Shepherd, J. J. Kastelein, V. Bittner [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 1448-1454.
32. K/DOQI Clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease // Am. J. Kidney Dis. – 2003. – Vol. 41, Suppl. 3. – P. 1-91.
33. *Kaysen G. A.* Lipid and lipoprotein metabolism in chronic kidney disease / G. A. Kaysen // J. Ren. Nutr. – 2009. – Vol. 19. – P. 73-77.
34. K/DOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update // Am. J. Kidney Dis. – 2012. – Vol. 60 (5). – P. 850-886.
35. Keane W. F. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis / W. F. Keane, J. E. Tomassini, D. R. Neff // J. Atheroscler. Thromb. – 2012. – Vol. 20. – P. 123-133.
36. *Keane W. F.* Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis / W. F. Keane, B. L. Kasiske, M. P. O'Donnell // Am. J. Nephrol. – 1988. – Vol. 8. – P. 261-271.
37. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention / M. J. Sarnak, A. S. Levey, A. C. Schoolwerth [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2154-2169.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney inter. – 2013. – Vol. 3, Suppl. – P. 1-150.
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical

- Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. // *Kidney inter.* – 2013. – Vol.3, Suppl. – P. 259-305.
40. *Lindeman R. D.* Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age / R. D. Lindeman, J. Tobin, N. W. Shock // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1985. – Vol. 33. – P. 278-285.
41. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / A. Upadhyay, A. Earley, J. L. Lamont [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 157. – P. 251-262.
42. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency / O. Samuelsson, H. Mulec, C. Knight-Gibson [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. – Vol. 12. – P. 1908-1915.
43. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease / B. C. Kwan, F. Kronenberg, S. Beddhu, A. K. Cheung // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1246-1257.
44. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria / K. Douglas, P. G. O'Malley, J. L. Jackson // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 145. – P. 117-124.
45. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 7-22.
46. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial / R. Collins, J. Armitage, S. Parish [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 2005-2016.
47. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A. S. Levey, J. Coresh, E. Balk [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139. – P. 137-147.
48. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia / P. S. Parfrey, R. N. Foley, J. D. Harnett [et al.] // *Kidney Int.* – 1996. – Vol. 49. – P. 1428-1434.
49. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study / P. Muntner, J. Coresh, J. C. Smith [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 58. – P. 293-301.
50. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency / M. Tonelli, L. Moyé, F. M. Sacks [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 138. – P. 98-104.
51. Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure / S. Prichard // *Am. J. Med. Sci.* – Vol. 325. – Vol. 209-213.
52. Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / M. Rahman, C. Baimbridge, B. R. Davis [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52. – P. 412-424.
53. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis / B. C. Fellström, A. G. Jardine, R. E. Schmieder [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 36. – 1395-1407.
54. *Sarnak M. J.* Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm / M. J. Sarnak, A. S. Levey // *Am. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 35, Suppl. 1. – P. 117-131.
55. Screening for monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline / H. A. Fink, A. Ishani, B. C. Taylor [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 156. – P. 570-581.
56. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis / S. Sandhu, N. Wiebe, L. F. Fried, M. Tonelli // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 2006-2016.
57. The acute effect of atorvastatin on proteinuria in patients with chronic glomerulonephritis / R. C. Ozsoy, M. G. Koopman, J. J. Kastelein, L. Arisz // *Clin. Nephrol.* – 2005. – Vol. 63. – P. 245-249.
58. The effect of cholesterol reduction with cholestyramine on renal function / A. V. Kshirsagar, D. A. Shoham, H. Bang [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46. – P. 812-819.
59. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study / J. Athobari, A. H. Brantsma, R. T. Gansevoort [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21. – P. 3106-3116.
60. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study / V. G. Athyros, D. P. Mikhailidis, A. A. Papageorgiou [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 57. – P. 728-734.
61. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial / C. Baigent, M. J. Landray, C. Reith [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 377. – P. 2181-2192.
62. The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis / A. A. Alsheikh-Ali, M. S. Ambrose, J. T. Kuvin, R. H. Karas // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 3051-3057.
63. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study / V. G. Athyros, A. A. Papageorgiou, B. R. Mercouris [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2002. – Vol. 18. – P. 220-228.
64. *Vaziri N. D.* Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences / N. D. Vaziri // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 262-272.
65. *Zoccali C.* Novel cardiovascular risk factors in end-stage renal disease / C. Zoccali, F. Mallamaci, G. Tripepi // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15 (Suppl. 1). – P. 77-80.

Надійшла до редакції 18.03.2014

Прийнята до друку 31.03.2014

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

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

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

9. Текст статті;

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

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

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

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

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати наступні підрозділи.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В описанні експериментальних досліджень зазначити вид (згідно з Міжнародною біологічною номенклатурою), 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).

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

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

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

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

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

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

Публікації для членів Національного ниркового фонду України безкоштовні, для інших — 30 грн. за сторінку відправленої статті (формат A4).

КОНТАКТИ:

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



ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!



Відповідно до вимог комітету ERA-EDTA
50% учасників **СМЕ-КУРСУ «ОСНОВИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ»**
мають бути громадянами інших країн, що неможливо гарантувати
через нестабільну політичну ситуацію в Україні.
У зв'язку з цим керівництво ERA-EDTA прийняло рішення
про перенесення **СМЕ-КУРСУ**, дату проведення якого
буде узгоджено та повідомлено пізніше.