

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

КОРЕКЦІЯ РЕЗИСТЕНТНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК І-ІІ СТАДІЙ О. М. Лобода.	3
АНТИОКСИДАНТНІ ЕФЕКТИ НУКЛЕІНАТУ НАТРІЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК І-ІІ СТАДІЙ: НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ Н.М. Степанова, Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, О.А. Романенко.	8
КОРЕКЦІЯ АНЕМІЇ САХАРАТОМ ЗАЛІЗА У ПАЦІЄНТІВ З ХХН V Д СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ І.О. Дудар, І.М. Шіфріс, Ю.І. Гончар, В. М. Савчук, О. М. Лобода, Е.К. Красюк, Н.Г. Алексеева.	13
СУЧАСНІ ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОГО СПЕКТРУ СЕЧІ ПІДЛІТКІВ З ІНФЕКЦІЄЮ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ В.В. Безрук, Т.О. Безрук, О.В. Бліндер.	22
ВПЛИВ КАНДЕСАРТАНУ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ В. А. Візір, О. Г. Овська, А. С. Садомов.	27
АСОЦІАЦІЇ АНТИГЕНІВ ГРУП КРОВІ СИСТЕМ АВ0 І РЕЗУС ІЗ РОЗВИТКОМ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК: ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ В.Я. Камінський, Л.Є. Ковальчук.	35
ГІПЕРОКСАЛУРІЯ ТА ПОКАЗНИКИ МУКОЗАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК І-ІІ ст.: ПІЄЛОНЕФРИТ М. Колесник, Н. Сташевська, Н. Степанова, В. Дріанська, А. Руденко, В. Кругліков, О. Корніліна.	42
БІОМАРКЕРИ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ О.В. Крайдашенко, М.О. Долінна.	48
ОСОБЛИВОСТІ ПРОДУКЦІЇ СЕКРЕТОРНОГО ЛЕЙКОПРОТЕАЗНОГО ІНГІБІТОРА (SLPI) У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ АБО ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ О.В. Лавренчук, Т.В. Порошина, І.В. Багдасарова, Ф.З. Гайсенюк, Г.М. Драннік.	51
СТАН ІМУНІТЕТУ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ ТА ЦИСТИТ А. Руденко, О. Корніліна, М. Мітченко, С. Пасечніков.	56
ВПЛИВ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ЛЮДИНИ НА СТРУКТУРНО- ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ З ГОСТРОЮ АБО ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І.І. Топчій, І.І. Кондаков, О.М. Кірієнко.	62

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ.	68
------------------------------------	-----------



ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
Національний нирковий фонд України

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (43) 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 № 6 від 12.09.2014 р.)

Наклад 500 прим.

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

Здано в набір 02.09.2014. **Підписано до друку** 10.09.2014

Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 8. Замовлення № 100514

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

№ 3 (43) 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 № 6 from 12.09.2014).

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 02.09.2014. **Signed to print** 10.09.2014.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 8. Order № 100914

Print Ltd «Poligraf plus»

Certificate of registration in the state register of subjects of publishing

№2148 (series DK) from 07.04.2005
03062, Tupoleva str., 8, Kyiv, tel/ 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

© Лобода О. М., 2014

УДК: 616.61-008.64:616.12-008.331.1

О. М. ЛОБОДА

КОРЕКЦІЯ РЕЗИСТЕНТНОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ
З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК І-ІІІ СТАДІЙ

О. М. LOBODA

CORRECTION OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE I-III

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: моксонідин, резистентна артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, варіабельність серцевого ритму.

Keywords: moxonidine, resistant hypertension, chronic kidney disease, heart rate variability.

Резюме. Цель исследования: Определить антигипертензивные свойства моксонидина при применении его в качестве дополнительного препарата к антигипертензивной терапии, а также его влияние на показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с резистентной АГ и ХБП.

Материал и методы исследования. Мы исследовали эффективность применения моксонидина (200-600 мг) у 35 пациентов с ХБП I-III ст. и резистентной АГ. АД измерялось до и через 3 месяца лечения моксонидином. Возраст пациентов был $53 \pm 5,8$ лет. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до лечения составила $68,7 \pm 23,0$ мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$. Также до и через 3 мес. после лечения определялись параметры частотного и временного анализа вариабельности сердечного ритма.

Результаты исследования. После лечения моксонидином САД достоверно снизилось с $153,6 \pm 8,1$ до $130,7 \pm 4,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). ДАД также показало достоверное снижение с $96,7 \pm 2,4$ до $80,9 \pm 2,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Снижение САД составило $22,9 \pm 7,9$ мм рт. ст. и снижение ДАД составило $15,9 \pm 3,1$ мм рт. ст. 29 пациентов (83%) достигли целевого уровня АД - 130/80 мм рт. ст. и меньше. У 5 пациентов (14%) не удалось достигнуть целевого уровня АД, но АД снизился $< 140/90$ мм рт. ст. У 1 пациента (3%) АД снизилось со 160/100 мм рт.ст. до 145/90 мм рт. Большинство пациентов (28 человек - 80%) достигли целевого АД при приеме моксонидина в дозе 0,4 мг/сут., - 7 больных (20%) использовали моксонидин в дозе 0,6 мг/сут. СКФ после лечения достоверно не изменялась. Моксонидин хорошо переносился у всех пациентов. У больных, получающих лечение моксонидином, наблюдалось улучшение большинства показателей временного и частотного анализов вариабельности сердечного ритма.

Выводы. Моксонидин хорошо переносился у всех пациентов и способствовал достижению целевого уровня АД у 83% пациентов с ХБП I-III ст. и резистентной АГ. Также при лечении моксонидином наблюдалось улучшение большинства показателей временного и частотного анализов вариабельности сердечного ритма. Дополнение существующей антигипертензивной терапии препаратом моксонидин может быть рекомендовано для лечения резистентной АГ у пациентов с ХБП I-III ст.

Summary. Aim. The aim was to investigate the use of the II-imidazoline receptor agonist moxonidine as an 'add-on' agent and determine its effect on heart rate variability in patients with CKD st. I-III and resistant hypertension.

Methods. We investigated the safety and efficacy of moxonidine (200-600 mg) in a group of 35 patients with CKD st. I-III whose had prior treatment with three or more antihypertensive medications, although without adequate control [systolic blood pressure (SBP) 145-165 mm Hg and/or diastolic BP (DBP) 95-100 mm Hg]. BP was measured according to internationally accepted guidelines before and after 3 month of treatment with moxonidine used as an 'add-on' agent in the patients with CKD st. I-III and resistant hypertension. Age of patients was $53 \pm 5,8$ years. Glomerular filtration rate (GFR) before treatment was $68,7 \pm 23,0 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Before and 3 months after treatment, we determined improvement in the time-frequency analysis of heart rate variability.

Results. Following treatment with moxonidine, the SBP significant fell from 153.6 ± 8.1 to $130.7 \pm 4.6 \text{ mmHg}$ ($P < 0.001$). The DBP also showed a significant reduction from $96.7 \pm 2,4$ to $80.9 \pm 2,6 \text{ mmHg}$ ($P < 0.001$). Reduction of SBP pressure was $22.9 \pm 7.9 \text{ mmHg}$ and reduction of DBP was $15.9 \pm 3.1 \text{ mmHg}$. 29 patients (83%) achieved the goal blood pressure - 130/80 mm Hg and less. 5 patients (14%) were not achieve goal blood pressure, but blood pressure lowered $< 140/90 \text{ mmHg}$. In 1 patient (3%) blood pressure decreased from 160/100 mm Hg to 145/90 mm Hg. The majority of patients (28 - 80%)

Лобода Олена Миколаївна
doctor_yelena@ukr.net

achieved these results while taking moxonidine dose of 0.4 mg / day, others - 7 (20%) patients - moxonidine used at a dose of 0.6 mg / day. GFR was not significant change after treatment. Moxonidine was well tolerated in all patients. Patients receiving treatment with moxonidine there was an improvement the time-frequency analysis of heart rate variability.

Conclusions. Moxonidine was well tolerated in all patients and contributed to the achievement of target blood pressure in 83% of patients with CKD st. I-III and resistant hypertension. We determined improvement in the time-frequency analysis of heart rate variability. These results suggest that moxonidine might have a place as an 'add-on' treatment in patients with CKD st. I-III whose hypertension is poorly controlled despite treatment with three or more antihypertensive agents.

ВСТУП. Актуальною та маловивченою проблемою в лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), зокрема й у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), є резистентна АГ. Частка хворих на резистентну АГ є достатньо великою серед нефрологічної популяції та потребує особливої уваги з точки зору профілактики, діагностики та лікування. Резистентною АГ слід вважати таку, при якій артеріальний тиск (АТ) залишається вище цільового рівня (для загальної популяції цільовий рівень становить < 140/90 мм рт. ст., у хворих на ХХН < 130/80 мм рт. ст.) на тлі застосування не менше 3 антигіпертензивних препаратів різних класів (в ідеалі всі ці препарати повинні використовуватися в оптимальних дозах і один з них повинен бути діуретиком) та немедикаментозних методів лікування. Навіть якщо АТ вдається контролювати за допомогою 4 і більше антигіпертензивних препаратів, така гіпертензія все одно вважається резистентною [5]. Чітких даних щодо поширеності резистентної АГ немає. За даними post hoc аналізу клінічних досліджень її поширеність варіює від 10% до 30% у хворих з артеріальною гіпертензією [2, 4]. Цей показник залишається високим навіть після виключення випадків так званої псевдорезистентної АГ [6]. В дослідженні L. De Nicola було показано, що резистентна АГ є поширеним явищем, вона пов'язана зі зниженим нирковим виживанням, незалежно від рівню АТ [1]. Хворі на ХХН, які з будь-яких причин, не досягли цільових рівнів АТ, мають по-перше високий ризик швидкого прогресування ХХН, по-друге – високий ризик розвитку кардіоваскулярних подій.

Розвиток ХХН часто супроводжується симпатичною гіперактивністю, що само по собі вже є фактором прогресування ХХН. Крім того, симпатична гіперактивність асоціюється з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій незалежно від її впливу на АТ [3, 8, 9]. Ці дані дозволяють вважати, що шляхом зниження симпатичної гіперактивності можна вплинути на прогресування ХХН та значно зменшити кардіоваскулярний ризик. Гіперсимпатикотонія є одним з факторів, що сприяє не тільки прогресуванню ХХН, але й виникненню різноманітних коморбідних станів [3, 8].

Для оцінки стану вегетативної нервової системи (ВНС) використовують різні методи:

таблиця Вейна, різноманітні вегетативні тести, вимірювання рівня адреналіну, та норадреналіну у плазмі, оцінювання зміни артеріального тиску та частоти серцевих скорочень при проведенні ортостатичної проби чи проби Вальсальви та ін. На цей час найбільш інформативним неінвазивним методом дослідження нейровегетативної регуляції вважається аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР), який надає змогу отримати інтегральну кількісну оцінку функціонального стану ВНС, визначити вплив симпатичних і парасимпатичних ланок ВНС [7].

На сьогодні моксонідин є одним з антигіпертензивних лікарських засобів, що найбільш часто використовуються. Це обумовлено не тільки його вираженим антигіпертензивним ефектом, але додатковими метаболічними властивостями.

Моксонідин – високоафінний агоніст імідазолінових рецепторів ІІ, розташованих в ростральному вентролатеральному відділі довгастого мозку. Стимуляція цих рецепторів знижує симпатичний потік і, відповідно, артеріальний тиск шляхом зменшення резистентності судин. Моксонідин зазвичай не змінює частоту серцевих скорочень, однак здатний пригнічувати епізоди тахікардії. Важлива властивість моксонідину полягає в його здатності запобігати розвитку і зменшувати існуючу гіпертрофію міокарда. Антигіпертензивний ефект триває значно довше, що пов'язано із затримкою препарату в центральній нервовій системі. Симпатогінгуючий ефект моксонідину, ймовірно, опосередковується практично повністю його впливом на рецептори- ІІ. Моксонідин має низьку афінність до центральних альфа-2-адренорецепторів; це пояснює низьку частоту побічних ефектів при його застосуванні в порівнянні з клонідином.

У дослідженні J. Neumann et al. додавання моксонідину до тривалої терапії антагоністом рецепторів ангіотензину ІІ привело до додаткового зниження середнього АТ на 9 ± 3 мм. рт. ст. Це дослідження підтвердило ранні спостереження про те, що у пацієнтів з ХХН ІІІ ст додавання моксонідину до інгібітору АПФ або антагоністу рецепторів ангіотензину ІІ добре переноситься, знижує артеріальний тиск та уповільнює темпи зниження швидкості клубочкової фільтрації

(ШКФ) в більшому ступені, ніж застосування антагоністів кальцію [9].

МЕТА: визначити можливості досягнення цільового АТ у хворих на ХХН з резистентною АГ при застосуванні моксонідину в комплексній антигіпертензивній терапії, оцінити вплив моксонідину на показники ВСР у хворих на ХХН І-ІІІ ст. з резистентною АГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У проспективне дослідження було включено 35 пацієнтів з ХХН І-ІІІ ст., що розвинулася на тлі гіпертонічної хвороби у 13 хворих, цукрового діабету 2 типу у 12 хворих, хронічного гломерулонефриту у 5 хворих та хронічного пієлонефриту у 5 хворих. Всі хворі знаходилися на диспансерному обліку у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та гемодіалізу КМКЛ № 3, що є клінічною базою відділу еферентних технологій Державної установи “Інститут нефрології Національної академії медичних наук України”. ШКФ становила $68,7 \pm 23,0$ мл/хв./ $1,73$ м². Відповідно стадіям ХХН пацієнти розділися наступним чином: ХХН І ст. – 11 осіб, ХХН ІІ ст. – 12 осіб, ХХН ІІІ ст. – 12 осіб. Всі хворі мали резистентну АГ. АТ коливався у межах 145-165/95-100 мм рт. ст., незважаючи на застосування в комплексному антигіпертензивному лікуванні не менше 3-х препаратів 1-го ряду (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту або блокатор рецептору до ангіотензину ІІ, діуретик, недигідропіридиновий блокатор кальцевих каналів або селективний β -блокатор) у цільових дозах.

Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у даному дослідженні.

Лікування препаратами, що містять у своєму складі моксонідин, було припинено у всіх пацієнтів протягом 6 тижнів до початку дослідження.

Жоден з досліджуваних пацієнтів не отримував лікування препаратами еритропоєтинів. Були виключені інші вторинні причини гіпертензії, такі як реноваскулярні, первинний альдостеронізм, феохромоцитома або синдром Кушинга. Всім пацієнтам було рекомендовано обмежити вживання солі < 6 г/добу.

Стандартне клініко-лабораторне дослідження проводилося усім хворим перед початком включення у дослідження, а також кожні 2 тижні протягом всього періоду спостереження (3 міс.). Всім обстеженим також проводилося вивчення показників ВСР до призначення моксонідину, а також 3 міс. після початку лікування.

Артеріальний тиск вимірювався згідно Рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2009 р.).

ШКФ оцінювалася за допомогою формули, отриманої в дослідженні Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD).

Дослідження ВСР здійснювалося на апаратно-програмному комплексі Полі-Спектр-8Е/8В (програма аналізу “Полі-Спектр”) згідно стандартам Робочої групи Європейського Кардіологічного Товариства і Північно-Американського товариства стимуляції і електрофізіології. Оцінювалися наступні параметри тимчасового аналізу: SDNN, rMSSD, pNN50. Параметри частотного аналізу включали: TP, HF, LF, VLF, LF/HF. Огляд показників ВСР представлений в табл. 1.

Для досягнення цільових рівнів АТ до комплексної антигіпертензивної терапії призначався моксонідин. Доза підбиралася індивідуально, від 0,2 до 0,6 мг на добу. Титування дози відбувалося протягом 2-3 тижнів. Тривалість спостереження становила 3 міс.

Таблиця 1

Огляд показників ВСР

Показники частотного аналізу		Од.	Опис
VLF	Потужність дуже низьких частот	мс2	Маркер активності гуморальної ланки регуляції
LF	Потужність низьких частот -	мс2	Характеризує стан симпатичного відділу ВНС
HF	Потужність високих частот	мс2	Маркер активності парасимпатичної ланки регуляції;
LF/HF	Відношення низькочастотної до високочастотної складової спектра	-	Відображає баланс між симпатичним та парасимпатичним відділами ВНС.
TP	Сумарна потужність спектру ВСР	мс2	Оцінює сумарну активність ВСР
SDNN	Стандартне відхилення всіх NN-інтервалів (нормальних інтервалів RR).	мс	Відображає всі періодичні складові варіабельності за час запису, тобто є сумарним показником ВСР.

Продовження табл. 1

Показники частотного аналізу		Од.	Опис
rMSSD	Квадратний корінь з суми квадратів різниці величин послідовних пар інтервалів NN	мс	Показник активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції
pNN50	Відсоток пар послідовних інтервалів NN, що розрізняються більш ніж на 50 мс - від загального числа NN інтервалів	%	Показник активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції
CV	Коефіцієнт варіації	%	Аналогічен показнику SDNN

Отримані дані досліджень підлягали статистичній обробці — t-тест для вибірок з попарно зв'язаними варіантами. Дані представлені як середня (M) $\pm$ стандартне відхилення (SD) або медіана (25:75 перцентиль). Різниця вважалася

достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Клінічну характеристику досліджуваних пацієнтів до та після закінчення лікування представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Кілічна характеристика досліджуваних пацієнтів

	До початку лікування	Через 3 міс. після початку лікування
Вік, роки	53 $\pm$ 5,8	
Стать, чоловіки/жінки	17/18	
ІМТ (кг/м ²)	31,2 $\pm$ 3,2	
Систолічний АТ	153,6 $\pm$ 8,1	130,7 $\pm$ 4,6*
Діастолічний АТ	96,7 $\pm$ 2,4	80,9 $\pm$ 2,6*
Креатинін сироватки, ммоль/л	97,6 $\pm$ 30,6	93,1 $\pm$ 29,9
pШКФ, мл/хв./1,73 м ²	68,7 $\pm$ 23,0	71,7 $\pm$ 24,4

* $p < 0,05$ порівняно з початком лікування

Через 3 міс. застосування моксонідину зниження систолічного АТ становило 22,9 $\pm$ 7,9 мм рт. ст., діастолічного АТ — 15,9 $\pm$ 3,1 мм рт. ст.

У 29 хворих (83%) вдалося досягти цільового рівню АТ — 130/80 мм рт. ст. та менше, у 5 хворих (14%) АТ не досяг цільових цифр, але встановився на рівні $< 140/90$ мм рт. ст. У 1 хворого (3%) АТ знизився від 160/100 мм рт. ст. до 145/90 мм рт.ст. При цьому більшість пацієнтів (28 — 80%)

досягли цих результатів при прийомі моксонідину в дозі 0,4 мг/добу, інші — 7 (20%) осіб — застосовували моксонідин в дозі 0,6 мг/добу.

Диференційована оцінка ефективності препарату залежно від стадії ХХН показала, що застосування моксонідину є ефективним на перших трьох стадіях ХХН. Однак більш виражене зниження тиску ми спостерігали на перших двох стадіях ХХН порівняно з третьою (табл. 3).

Таблиця 3

Антигіпертензивний ефект моксонідину у хворих на ХХН залежно від стадії

	ХХН І ст.	ХХН ІІ ст.	ХХН ІІІ ст.
САТ, мм рт. ст. до початку лікування	154,1 $\pm$ 8,0	152,1 $\pm$ 8,1	154,6 $\pm$ 8,6
САТ, мм рт. ст. через 3 міс.	129,1 $\pm$ 3,8*	129,2 $\pm$ 2,9*	133,8 $\pm$ 5,3*
Величина зниження САТ, мм рт. ст. через 3 міс.	25,0 $\pm$ 8,7	22,9 $\pm$ 8,4	20,8 $\pm$ 6,7

Продовження табл. 2

	ХХН I ст.	ХХН II ст.	ХХН III ст.
ДАТ, мм рт. ст. до початку лікування	96,4±2,3	96,7±2,4	97,1±2,4
ДАТ, мм рт. ст. через 3 міс.	79,5±1,5*	80,8±1,9*	82,1±3,3*
Величина зниження ДАТ, мм рт. ст. через 3 міс.	16,8±3,4	15,8±2,9	15,0±3,0

*p < 0,05 порівняно з початком лікування

Диференційована оцінка залежно від нозологічної форми ХХН продемонструвала, що найкращі результати мали хворі з ХХН, що виникла на тлі ЦД 2 типу – у 100% пацієнтів вдалося досягти цільових рівнів АТ. При гіпертензивній нефропатії вдалося досягти цільового рівню АТ у 10 (77%) з 13 пацієнтів, у 2 (16%) хворих АТ не досяг цільових цифр, але встановився на рівні < 140/90 мм рт. ст., а у 1 (7%) хворого АТ знизився від 160/100 мм рт. ст. до 145/90 мм рт.ст. У пацієнтів з хронічним гломерулонефритом та хронічним пієлонефритом вдалося досягти цільового рівню АТ у 3 (60%) та 4 (80%) осіб відповідно, у 2 (40%) хворих та 3 (20%) відповідно АТ не досяг цільових цифр, але встановився на рівні < 140/90 мм рт. ст.

Частота побічних явищ при застосуванні моксонідину була наступною: у 4 (11%) пацієнтів протягом 1 тижня спостерігалася сухість у роті, що мала легкий ступінь вираженості, та минула самостійно; 2 (6%) пацієнти скаржилися протя-

гом перших 2-3 днів на неінтенсивний головний біль, але який не потребував застосування знеболювального. Відміни препарату ці скарги не потребували. Ми не спостерігали алергічних та будь-яких інших негативних (крім вищезазначених) проявів при застосуванні моксонідину. Тенденція до зменшення креатиніну та збільшення ШКФ нами була розцінена, як результат покращення гемодинамічних умов нирки і була констатована лише через 3 місяця лікування.

Вивчення показників варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з ХХН I-III ст. свідчили про гіперактивність симпатичної нервової системи. В ході терапії моксонідином відзначено його позитивний вплив на активність симпатичної нервової системи, що виразилося в збільшенні загальної варіабельності серцевого ритму (показники часового аналізу: SDNN, rMSSD та pNN50, %, і спектральної потужності хвиль високої частоти HF, зменшенню показника LF/HF) (табл. 4).

Таблиця 4

Показники ВСР в динаміці лікування моксонідином у хворих на ХХН I-III ст. з резистентною АГ

Показники ВСР	До лікування	Через 3 міс.	Норма	p порівняно з початком лікування
Показники часового аналізу				
SDNN, мс	32 (29:51)	43 (28:48)	58 (42:78)	<0,001
rMSSD, мс	29 (24:39)	37 (28:41)	49 (32:61)	<0,01
pNN50, %	1,1 (0,5:4,8)	6,7 (1,9:7,4)	29 (10:51,4)	<0,001
Показники частотного аналізу				
TP, мс ²	739 (512:1285)	1348 (954:1501)	3790 (2948:4714)	<0,001
HF, мс ²	488 (206:557)	589 (224:697)	975 (460:1378)	<0,001
LF, мс ²	1364 (975:1697)	1079 (884:1101)	1170 (676,1:1933)	<0,001
VLF, мс ²	789 (328:929)	834 (518:921)	765 (301:1134)	<0,001
LF/HF	2,7 (1,9:3,1)	1,7 (1,4:3,9)	0,7 (0,48:0,98)	<0,001

ВИСНОВКИ:

- Застосування моксонідину (0,4-0,6 мг/добу) у комплексній антигіпертензивній терапії дозволило досягти цільового рівню АТ у 83% хворих на ХХН I-III ст. з резистентною АГ.
- Найкращої корекції резистентної АГ було досягнуто у пацієнтів з ХХН I-II ст.
- При додаванні моксонідину до існуючої гіпотензивної терапії цільовий рівень АТ – 130/80 мм рт. ст. та менше – був досягнутий у 100% пацієнтів з ХХН-I-III стадії на фоні ДН, у 77% хворих на гіпертензивну нефропатію, у 60% пацієнтів з хронічним гломерулонефритом – у 80% пацієнтів з хронічним пієлонефритом.
- Лікування моксонідіном добре переносилося; побічні явища, що виникали за його застосування не потребували відміни препарату.
- Застосування моксонідину дозволило наблизити більшість показників ВСР до нормальних значень, що може свідчити про зменшення гіперактивності симпатичної нервової системи у даної категорії хворих.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Burden of resistant hypertension in hypertensive patients with non-dialysis chronic kidney disease / L. De Nicola, S. Borrelli, F. B. Gabbai [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2011. – Vol. 34. – P. 58-67.
2. *Fagard R. H.* Resistant hypertension / R. H. Fagard // *Heart.* – 2012. – Vol. 98. – P. 254-261. – Режим доступу : <http://heart.bmj.com/content/98/3/254.full.pdf>.
3. *Park J.* Cardiovascular risk in chronic kidney disease: role of the sympathetic nervous system / J. Park // *Cardiology Research and Practice.* – 2012. – Vol. – 2012. – 8 p.
4. *Persell S. D.* Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008 / S. D. Persell // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1076-1080.
5. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research / D. A. Calhoun, D. Jones, S. Textor [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1403-1419.
6. Resistant hypertension revisited : a comparison of two university-based cohorts / J. P. Garg, W. J. Elliott, A. Folker [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 619-626.
7. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // *Europ. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 354-381.
8. Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment / E.L. Penne, J. Neumann, I.H. Klein [et al.] // *J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 22(2). – P. 208-215.
9. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment / J. Neumann, G. Ligtenberg, I. I. Klein [et al.] // *Kidney Int.* – 2004 – Vol. 65(5) – P. 1568-1576.

Надійшла до редакції 15.08.2014

Прийнята до друку 23.08.2014

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

УДК 616.61-002.3:615.37

Н.М. СТЕПАНОВА, Л.В. КОРОЛЬ, Л.Я. МИГАЛЬ, О.А. РОМАНЕНКО

АНТИОКСИДАНТНІ ЕФЕКТИ НУКЛЕЙНАТУ НАТРІЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ
НИРОК I-II СТАДІЙ: НЕУСКЛАДНЕНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ

N. STEPANOVA, L. KOROL, L. MIGAL, O. ROMANENKO

ANTIOXIDANT EFFECT OF NUCLEINAT SODIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE
I-II STAGES: UNCOMPLICATED PYELONEPHRITIS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine»

Ключові слова: пієлонефрит, оксидативний стрес, антиоксидантна система, лікування, нуклеїнат натрію.

Key words: pyelonephritis, oxidative stress, antioxidant defense, treatment, nucleinate sodium.

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

Резюме. Мета роботи: визначити антиоксидантні ефекти застосування Нуклеїнату натрію у хворих на неускладнений пієлонефрит з рецидивуючим перебігом.

Матеріал та методи. В роботі проаналізовано результати дослідження оксидантно/антиоксидантного (О/А) балансу крові 55 хворих на хронічну

хворобу нирок I-II ст.: неускладнений пієлонефрит з рецидивуючим перебігом. Жінок було рандомізовано у 2 групи: I (n=30) склали хворі, які у комплексному лікуванні отримували імуномодуючий препарат Нуклеїнат натрію у дозі 0,25 г 4 рази на добу протягом 14 днів, до II (n=25) увійшли пацієнтки, які застосовували виключно антибактеріальний лікарський засіб (згідно до встановленої чутливості виявлених збудників). Групу контролю склали 20 умовно-здорових донорів, співставлених за статтю та віком.

Результати. Встановлено, що до початку лікування в крові пацієнток спостерігається зниження загальної пероксидазної активності еритроцитів ($p < 0,0001$), церулоплазміну ($p = 0,03$), SH-груп ($p = 0,001$) та підвищення у сироватці крові МДА й індексу оксидативного стресу ($p < 0,0001$) порівняно з умовно-здоровими донорами. Комплексне лікування із застосуванням Нуклеїнату натрію статистично достовірно приводило до нормалізації зазначених показників та зниження активності N-ацетил- β -D-глюкозамінідази і β -галактозидази сечі ($p < 0,001$ та $p = 0,04$, відповідно).

Висновки. Для лікування хворих на ПН з рецидивуючим перебігом доцільно застосовувати нуклеїнат натрію у дозі 0,25 г 4 рази / добу, який сприяє зниженню активності оксидативних процесів та відновленню О/А балансу крові, що, у свою чергу, зменшує негативний вплив оксидативного стресу на організм хворого та підвищує антиоксидантний захист.

Summary. Objective: to determine the antioxidant effects of Nucleinat sodium in patients with uncomplicated recurrent pyelonephritis.

Material and methods. We have analyzed the indicators of oxidant / antioxidant (O / A) balance in the blood of 55 patients with uncomplicated recurrent pyelonephritis. Women were randomized into 2 groups: I (n=30) consisted of patients treated with Nucleinat sodium at a dose of 0.25 mg 4 times daily for 14 days to II (n=25) included patients who used only antibacterial therapy (according to the set sensitivity identified pathogens). The control group consisted of 20 conditional healthy donors, matched for sex and age.

Results. In the blood of patients prior to treatment were observed reduction of total peroxidase activity of red blood cells ($p < 0.0001$), ceruloplasmin ($p = 0,03$), SH-groups ($p = 0.001$) and increase in serum MDA, and oxidative stress index ($p < 0.0001$) compared with the conditionally healthy donors. Comprehensive treatment with Nucleinat sodium statistically significantly led to normalization of these parameters and decrease of urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase and β -galactosidase ($p < 0,001$ and $p = 0.04$, respectively).

Conclusions. For the treatment of uncomplicated recurrent pyelonephritis appropriate to apply Nucleinat sodium at a dose of 0.25 mg 4 times / day, which helps to reduce the activity of oxidative processes and the negative impact of oxidative stress on the patient, and increases of antioxidant protection.

ВСТУП. Протягом останнього десятиріччя відновлюється інтерес до проблеми патогенезу неускладненого пієлонефриту (ПН) та ефективності його лікування. Показано, що ураження нирки відбувається унаслідок декількох причин і, в першу чергу, прямої дії бактерій, гіпоксії та запальної реакції [3, 4]. У разі усіх патофізіологічних процесах, що супроводжуються запальними реакціями, головну роль у пошкодженні клітин та тканин грають активні форми кисню (АФК), формування яких є важливим захисним механізмом, що є основою неспецифічного імунітету: фагоцитоз призводить до багаторазового збільшення вмісту вільних радикалів у фагоцитуючих клітинах з одночасним підвищенням споживання кисню у 20 та більше разів. [5, 8-10]. Оксидативний стрес (ОС) стимулює рецептори клітин, які, у свою чергу, індукують продукцію прозапальних цитокінів та експресію адгезивних молекул. Ці події призводять до активації лейкоцитів, інфільтрації тканини цими клітинами (тобто розвитку запалення), продукції кисневих радикалів лейкоцитами і резидентними клітинами (наприклад, макрофагами, судинними гладком'язовими клітинами, ендотеліальними клітинами і фібробластами) [4, 8].

Основою лікування хворих на ПН є раціональна антибіотикотерапія. Проте, застосування антибактеріальних лікарських засобів, які не

завжди ефективним, що пов'язано, насамперед, з розвитком резистентності етіопатогенів та/або утворенням L-форм бактерій [3]. Негативним результатом лікування антибіотиками можна, також, вважати їх нефротоксичність та дисбактеріоз, що диктує необхідність пошуку нових додаткових терапевтичних засобів. У цьому зв'язку, для лікування пацієнток з ХрПН у комплексі з антибактеріальною терапією нами було застосовано імуномодуючий препарат Нуклеїнат натрію – імуномодуючий засіб, що нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів і фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність чинників неспецифічної резистентності; проявляє протизапальну активність [1, 3]. В основі фармакологічних ефектів препарату лежать такі механізми як прискорення процесів регенерації, пригнічення окислювальних процесів в клітинних мембранах, стабілізація мембран клітин і оптимізація окислювально-відновних процесів у тканинах [1, 3, 6].

МЕТОЮ роботи було визначення антиоксидантних ефектів застосування Нуклеїнату натрію у хворих на неускладнений пієлонефрит з рецидивуючим перебігом.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Нами було проведено проспективне когортне дослідження. Репрезентативну вибірку склали 55 хворих на хро-

нічну хворобу нирок I-II стадій: неускладнений пієлонефрит з рецидивуючим перебігом. Усі пацієнти були жіночої статі, віком від 17 до 65 років ($33,4 \pm 8,8$ років). Середня частота рецидивів протягом року склала $5,7 \pm 2,5$. Жінок було рандомізовано у 2 групи: I ($n=30$) склали хворі, які у комплексному лікуванні отримували імуномодулюючий препарат Нуклеїнат натрію у дозі 0,25 г 4 рази на добу протягом 14 днів, до II ($n=25$) увійшли пацієнтки, які застосовували виключно антибактеріальний лікарський засіб (згідно до встановленої чутливості виявлених збудників).

Групу контролю склали 20 умовно-здорових донорів, співставлених за статтю та віком.

Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Критеріями включення пацієнток до дослідження були: наявність клінічних ознак захворювання (дизурія, часте сечовипускання, підвищення температури тіла, відчуття болю та важкості у крестово-поясному куті й інші), лейкоцитурія, бактеріурія та часте рецидивування захворювання (3 та більше/рік). Критеріями виключення були: відмова хворої від участі у дослідженні, вагітність та період лактації, ознаки обструкції сечової системи, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв.

Інтенсивність оксидативних процесів оцінювали до та після лікування шляхом спектрофотометричного визначення вмісту МДА у сироватці крові (МДАс) та еритроцитах (МДАе) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Активність антиоксидантної системи захисту (АОЗ) оцінювали за вмістом у сироватці крові ферменту-антиоксиданту церулоплазміну (ЦП), що визначали за реакцією з п-фенілендіамін-дигідрохлоридом; трансферину (Тр) – за реакцією з залізо-амоній цитратом; SH-груп; загальної пероксидазної активності (ЗПА) еритроцитів, що визначали за реакцією з індигокарміном. Розраховували О/А баланс крові та індекс ОС (ІОС), як співвідношення сумарних змін активності оксидативних процесів до сумарного показника активності АОЗ [2]. Розрахунок ІОС здійсню-

вали за наступною формулою: $ІОС = \frac{МДА_x}{МДА_k} : [(\frac{ЦП_x}{ЦП_k} + \frac{Тр_x}{Тр_k} + \frac{SH_x}{SH_k}) : 3]$, де ІОС – індекс оксидативного стресу; МДА_x – вміст МДА у хворого; МДА_k – вміст МДА контролю (середнє значення); ЦП_x – вміст ЦП у хворого; ЦП_k – вміст ЦП контролю (середнє значення); Тр_x – вміст Тр у хворого; Тр_k – вміст Тр контролю (середнє значення); SH_x – вміст SH-груп у хворого; SH_k – вміст SH-груп контролю (середнє значення); 3 – кількість доданків. Розрахунок ІОС еритроцитах за формулою $ІОС_e = \frac{МДА_x}{МДА_k} : \frac{ЗПА_x}{ЗПА_k}$, де МДА_x – вміст МДА в еритроцитах у хворого; МДА_k – вміст МДА контролю (середнє значення); ЗПА_x – ЗПА хворого; ЗПА_k – ЗПА контролю (середнє значення) [2].

Для оцінки функціонального стану паренхіми нирок використовували визначення активності ферментів лізосомного походження – загальної НАГ та β-Гал, що визначали у разовій порції ранкової сечі за методом О.О. Покровського у власній модифікації.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10,0 for Windows» та «MedCalc». Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлкса. За розподілу відмінного від нормального кількісні характеристики представлені як медіана (Me) і інтерквартильний розмах (Q25- Q75). Для їх порівняння використовували критерій Манна-Уїтні (U). Показники з нормальним розподілом представлені як середнє значення (M) і стандартне квадратичне відхилення (SD). Для їх порівняння застосовували t-критерій Стюдента, достовірною вважали різницю за $p < 0,05$ [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз показників О/А балансу крові хворих на ПН до початку лікування продемонстрував зростання активності оксидативних процесів, яке, порівняно з групою умовно-здорових донорів, супроводжувалося достовірним збільшенням показників МДАс, МДАе та ІОС; у той же час, в крові хворих констатовано зниження ЗПА еритроцитів, вмісту ЦП та SH-груп (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні показників О/А балансу крові хворих на ПН порівняно з умовно-здоровими донорами

Показник (M±SD)	Умовно-здорові донори (n=20)	Хворі на ПН (n=55)	p
МДАс (мкмоль/л)	119,0±35,0	438,6±52,7	<0,0001
МДАе (мкмоль/л)	549±51	698,4±76,8	0,01
ІОСс (ум. од.)	1,036±0,04	4,7±1,9	<0,0001
ЦП (г/л)	0,218±0,01	0,18±0,06	0,03
ЗПАе (мкмоль/хв/1г Hb)	457±20	283,6±103	<0,0001
SH-групи (ммоль/л)	2,22±0,1	1,85±0,5	0,001

Після завершення лікування у крові хворих обох груп спостерігалось позитивне зниження рівнів МДАс (рис. 1) та ІОС (рис. 2), зростання вмісту ЦП до показників норми (рис. 3).

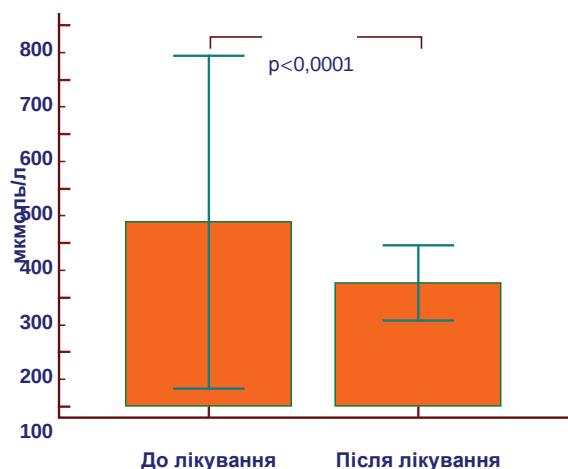


Рис. 1. Динаміка вмісту МДАс крові хворих на ПН.

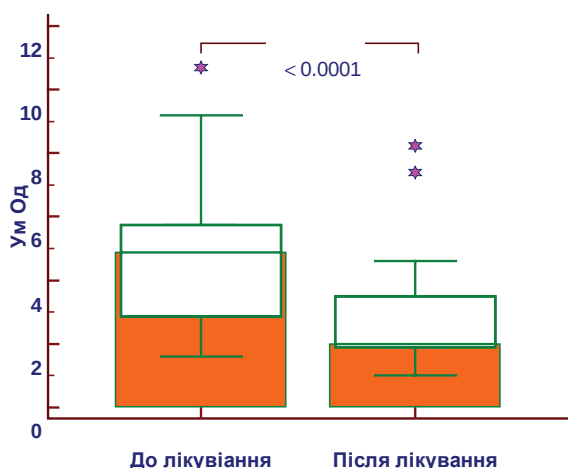


Рис. 2. Динаміка ІОС у крові хворих на ПН.

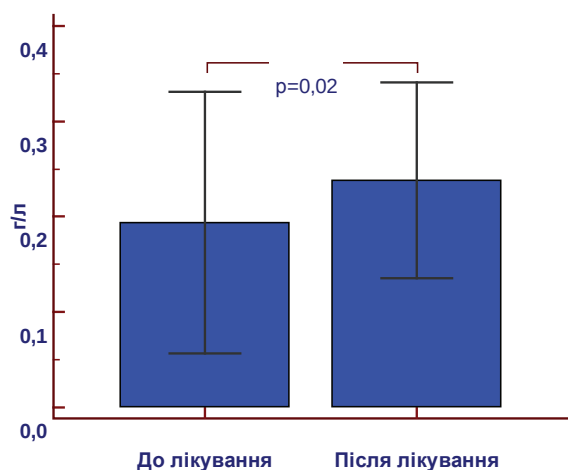


Рис. 3. Динаміка вмісту церулоплазміну крові хворих на ПН.

Порівняльний аналіз досліджуваних показників залежно від застосованого терапевтичного підходу визначив достовірно більше зниження МДАс й ІОС та підвищення вмісту ТР, ЦП і ЗПА еритроцитів крові у жінок, які отримували Нуклеїнат натрію (табл. 2).

Таблиця 2

Рівні показників О/А балансу крові хворих на ПН залежно від застосованого лікування

Показник (M±SD)	I група (n=30)	II група (n=25)	p
МДАс (мкмоль/л)	365,3±186	449,4±106	0,03
МДАе (мкмоль/л)	654,7±105,8	661,9±1148	0,8
ІОСс (ум. од.)	2,17±1,06	3,6±2,2	0,01
ТР (г/л)	3,74±1,1	2,58±1,4	0,01
ЗПАе (мкмоль/хв/1г Нб)	376±84,7	323,2±49,9	0,04
ЦП (г/л)	0,23±0,03	0,19±0,05	0,03
SH-групи (ммоль/л)	1,95±0,36	2,14±0,27	0,19

Поряд із показниками О/А балансу крові нами було оцінено ефективність лікувальних заходів за даними ензимологічних показників. Рисунок 4 демонструє зміни активності НАГ сечі у динаміці лікування Натрію нуклеїнатом.

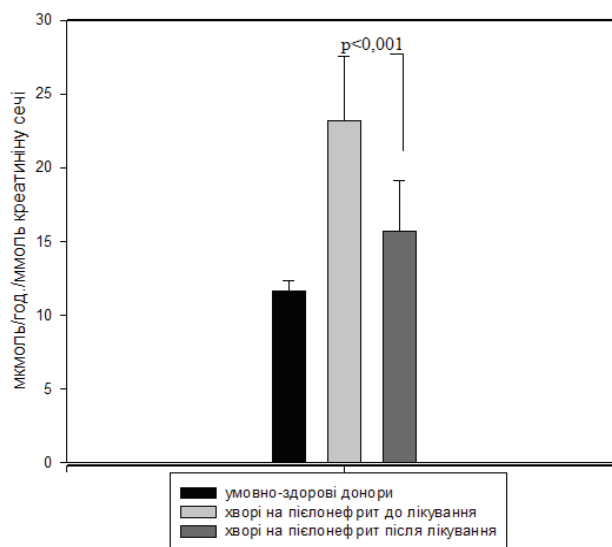


Рис. 4. Динаміка активності N-ацетил-β-Д-глюкозамінідази під впливом лікування Натрію нуклеїнатом.

Як видно з наведених даних, активність НАГ сечі у обстежених жінок до початку лікування перевищувала аналогічний показник у групі контролю ($p<0,001$). Після комплексного лікування із застосуванням Нуклеїнату натрію активність НАГ достовірно знизилась ($p<0,001$),

що свідчить про позитивний вплив препарату на функціональний стан каналцевого нефротелію. Спрямованість змін активності β -Гал сечі була аналогічною, хоча і менш вираженою (рис. 5).

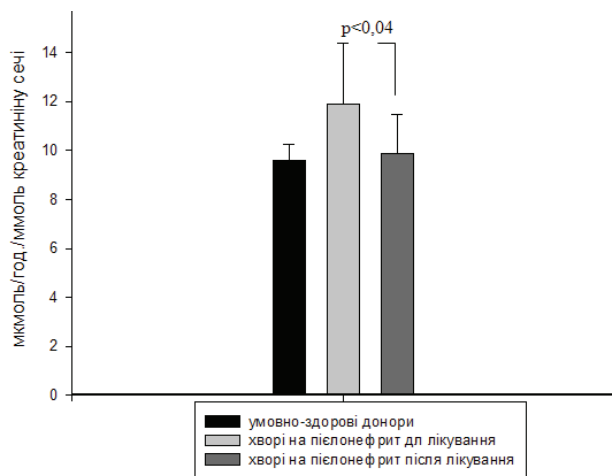


Рис. 5. Динаміка активності β -галактозидази під впливом лікування Натрію нуклеїнатом.

Встановлені зміни О/А балансу крові хворих на ПН під впливом застосування Нуклеїнату натрію, на нашу думку, перш за все обумовлені фармакотерапевтичними ефектами цього препарату, в основі яких лежать такі механізми як прискорення процесів регенерації; підвищення енергозабезпечення клітини шляхом стимулювання синтезу макроергічних сполук, таких як АТФ; нормалізація NO-синтезної активності, пригнічення окислювальних процесів у клітинних мембранах, стабілізація мембран клітин та оптимізація окислювально-відновних процесів в тканинах. Виявлені антиоксидантні ефекти застосування Нуклеїнату натрію у хворих на ПН найбільш імовірно пов'язані із його здатністю впливати саме на клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів і фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність чинників неспецифічної резистентності за рахунок активації енергетичного обміну в клітинах макрофагальної системи; а також протизапальною активністю, що активізує дію антибактеріальних лікарських засобів [1, 3, 6].

ВИСНОВКИ. Підсумовуючи отримані дані можна заключити, що у хворих на ПН з рецидивуючим перебігом доповнення традиційної антибактеріальної терапії Нуклеїнатом натрію у дозі 0,25 г 4 рази / добу сприяє зниженню активності окисдаивних процесів та відновленню О/А балансу крові, що, у свою чергу, зменшує негативний вплив окисдаивного стресу на організм хворого та підвищує антиоксидантний захист.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андріюк Л. В. Від нуклеїнових кислот до препарату Нуклеїнат / Л. В. Андріюк // *Новости медицины и фармации*. — 2007. — 14 (220). — С. 16-20.
2. Біохімічні методи оцінки окисдаивного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок: метод. рекомендації / уклад. Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, Г. Г. Нікуліна, М. О. Колесник; Міністерство охорони здоров'я Уераїни, Національна академія медичних наук України, Український Центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. — К. : [б. в.], 2013. — 30 с.
3. Дріанська В.Є. Вплив нуклеїнату на показники імунітету і лізосомальної ензимурії у хворих на пієлонефрит / В.Є. Дріанська, Н.М. Степанова, Ф.З. Гайсенюк та ін. // *Імунологія та алергологія : наука і практика*. — 2013. - №4. — С. 4-9.
4. Колесник М. Патогенез пієлонефриту: що ми знаємо і що ні / М. Колесник, Н. Степанова, В. Дріанська, А. Руденко, Н. Калініна, В. Кругліков, Л. Лебідь // *Укр. журн. нефрології та діалізу*. — 2011. — N 3 (31). — С. 34-46.
5. Нагорная Н. В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // *Здоровье ребенка*. — 2010. — № 2 (23). — С. 31-35.
6. Пат. № 82540 . Спосіб корекції імунологічних та біохімічних порушень у хворих на хронічний пієлонефрит / В. Є. Дріанська, Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, Ф. З. Гайсенюк, Н. М. Степанова, О. А. Романенко ; ДУ "ІННАМНУ"; у 2013 04530, 11.04 .2013; Оpub. 12. 08. 2013. — Бюл. № 15. — 2013. — 6 с.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : Медиафера, 2003. — 312 с.
8. Heymann F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis / F. Heymann, C. Trautwein, F. Tacke // *Inflamm Allergy Drug Targets*. - 2009. - Sep. 8 (4). - P. 307-18.
9. Jones Dean P. Radical-free biology of oxidative stress / Dean P. Jones // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* — 2008. - Vol. 295: P.849-868 <http://ajpcell.physiology.org/cgi/content/full/295/4/C849>
10. Kao M. P. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options [Текст] / М. Р. Kao, D. S., Ang, A. Pall, A. D. Struthers // *J. Hum. Hypertens.* — 2010. — Vol. 24. — N 1. — P. 1-8.
11. Puchades Montesa M. J. Study of oxidative stress in advanced kidney disease [Текст] / М. J. Puchades Montesa, М. А. González Rico, М. А. Solís Salguero [et al.] // *Nefrología*. — 2009. — Vol. 29. — N 5. — P. 464-473.

Надійшла до редакції 5.06.2014

Прийнята до друку 24.07.2014

© Дудар І.О., Шіфріс І.М., Гончар Ю.І., Савчук В. М., Лобода О. М.,
Красюк Е.К., Алексєєва Н.Г., 2014

УДК 616.61+616.155.194.8

І.О. ДУДАР¹, І.М. ШІФРІС¹, Ю.І. ГОНЧАР¹, В. М. САВЧУК², О. М. ЛОБОДА¹,
Е.К. КРАСЮК², Н.Г. АЛЕКСЄЄВА²

КОРЕКЦІЯ АНЕМІЇ САХАРАТОМ ЗАЛІЗА У ПАЦІЄНТІВ З ХХН V Д СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

I. DUDAR¹, I. SHIFRIS¹, Y. GONCHAR¹, V. SAVCHUK², O. LOBODA¹, E. KRASYUK², N. ALEKSIEVA²

CORRECTING OF ANEMIA USING IRON SUCROSE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE V D ON HEMODIALYSIS

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

²Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу, м. Київ, Україна

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

²Kyiv City Research Center of Nephrology and Hemodialysis

Ключові слова: анемія, хронічна хвороба нирок, дефіцит заліза, гемодіаліз, гемоглобін.

Keywords: anemia, chronic kidney disease, iron deficiency, hemodialysis, hemoglobin.

Резюме. Анемія являється частим ускладненням ХБП. Железодефіцит являється однією з основних причин анемії у ГД пацієнтів. Среди множества этиологических факторов дефицита железа у ГД пацієнтів, основными являются: недостаточное поступление железа с пищей и нарушение его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, кровопотери, состояние хронического воспаления, повышенная потребность в железе при использовании терапии стимуляторами эритропоэза.

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности железа (III)-гидроксид сахарозного комплекса (сахарата железа) в коррекции анемії у ГД пацієнтів.

Материалы и методы. В ретроспективное (период с 2010 по 2014 годы), эпидемиологическое исследование было включено 69 ГД пацієнтів с анемією из одного диализного центра. Средний возраст составил $49,53 \pm 3,9$ года, мужчин было 55,1% (38 больных) и в структуре ХБП преобладали пацієнты с гломерулонефритом (37 лиц, 53,6%). Анализировались еженедельные показатели гемоглобина. Уровни сывороточного ферритина и сатурации трансферрина, определялись до и после лечения Венофером.

Результаты. Лечение Венофером (железа (III)-гидроксид сахарозного комплекса для парентерального применения) позволило значительно увеличить уровни гемоглобина, сывороточного ферритина и сатурации трансферрина. На 2 – 3 неделе терапии уровень гемоглобина увеличился на 7,6% и 10,7%, соответственно. Через 14 дней после последней дозы Венофера констатировано повышение маркеров обмена железа: ферритин увеличился на 58%, насыщение трансферрина – 55%.

Выводы. На диализных стадиях ХБП оптимальным путем введения препаратов железа является внутривенный. Терапия Венофером способствует значительному увеличению уровня гемоглобина и показателей обмена железа на фоне благоприятного профиля безопасности.

Summary. Anemia is a common complication of CKD. Iron deficiency is one of a leading cause of anemia in HD patients. The causes of iron deficiency in these patients are multifactorial. Main factors that contribute to iron deficiency in HD patients are reduction intake and impaired intestinal absorption of dietary iron, blood losses, chronic inflammation and increased iron requirements during therapy with erythropoiesis-stimulating agents.

Aim. The aim was to study efficacy and safety of iron sucrose (Venofer) in HD patients with anemia.

Materials and methods. This study was an retrospective, epidemiologic, performed from 2010 to 2014 years. The study included 69 HD patients with anemia from dialysis single-center. 38 (55.1%) patients were men, average age $49,53 \pm 3,9$ years and the most common cause of ESRD was glomerulonephritis (37 patients, 53.6%). Hemoglobin value was analyzed weekly. The levels of serum ferritin and transferrin saturation, were determined before and after treatment with Venofer.

Results. Treatment with the Venofer resulted a significant increase of hematological and iron exchange parameters. At 2 – 3 weeks of therapy, hemoglobin levels increased by 7,6% and 10,7%, respectively. 14 days after the last dose Venofer serum ferritin and transferrin saturation levels have increased by 58% and 55%, respectively.

Conclusions. Intravenous iron is the preferred route of administration in HD patients. Venofer showing a significant increase both of hemoglobin and iron exchange markers levels on a background of insignificant frequency of treatment-related adverse events.

Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@mail.ru

ВСТУП. Анемія є найбільш частим ускладненням коморбідним станом у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), поширеність збільшується по мірі прогресування хвороби та досягає свого максимуму в популяції хворих які отримують лікування методами ниркової замісної терапії (НЗТ). Дослідження міжнародних тенденцій проведене на підставі даних DOPPS констатувало, що від 23 до 77 % пацієнтів з ХХН V Д стадії мали показники гемоглобіну нижчі цільових рівнів. Дані United States Renal Data System (USRDS) засвідчили, що частота анемії серед пацієнтів діалізних центрів США становить 58 %. За даними Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок у 2012 році розповсюдженість анемії в популяції пацієнтів з ХХН V ст.. (які отримують і не отримують НЗТ) становила 80 % [18, 23, 1, 2].

Значна розповсюдженість, негативний вплив на перебіг захворювання, погіршення якості життя, збільшення споживання ресурсів — далеко на повний перелік факторів, які спонукають світову нефрологічну спільноту до постійного пошуку нових та оптимізації існуючих методів корекції анемії у пацієнтів з ХХН V Д стадії.

Вперше повідомлення про можливість підвищення рівня гемоглобіну у гемодіалізних (ГД) пацієнтів без застосування гемотрансфузій було опубліковано в 1967. В цій роботі S. Shaldon поділився досвідом використання колоїдних внутрішньовенних форм заліза у 53 хворих зазначеної популяції. Й сьогодні застосування препаратів заліза залишається актуальною терапевтичною стратегією виходячи з сучасних уявлень про генез анемії у пацієнтів з ХХН та в світлі останніх рекомендацій експертної групи KDIGO [20,16].

Залізодефіцит - одна з основних визнаних причин зниження концентрації гемоглобіну, міоглобіну, зменшення активності цитохромів, пероксидази, нуклеозидних редуктаз, каталази. Знижена кількість цього мікроелементу не тільки сприяє розвитку залізодефіцитної анемії, але й провокує дисфункцію перерахованих ферментних систем організму. Визнаними показниками, що характеризують обмін заліза, є феритин і трансферин. Дефіцит заліза, як в загальній популяції, так і в популяції діалізних хворих, може проявлятися в формі абсолютно чи функціонального. Функціональний дефіцит відображає нездатність доставки заліза в кістковий мозок до проліферуючих еритробластів внаслідок недостатньо швидкого його вивільнення, незважаючи на достатні або збільшені запаси в організмі. Причини виникнення функціонального залізодефіциту досить різноманітні. Найбільш вагомими є:

- перевищення потреби кісткового мозку в порівнянні з мобілізацією та транспортної ємкістю по залізу;

- часткова блокада мобілізації та транспорту заліза медіаторами запалення;
- порушення метаболізму феритину на тлі запалення;
- фізіологічна реакція, коли синтез трансферину посилюється при ранньому дефіциті заліза [13]

Основними причинами залізодефіциту у ГД пацієнтів вважається недостатнє його поповнення з продуктів харчування, більш інтенсивні, в порівнянні з загальною популяцією, крововтрати (обумовлені втратами крові в діалізному контурі та частими лабораторними дослідженнями). Однак найбільш значимим у генезі зазначеного стану визнано опосередковане гепсидином, універсальним гуморальним регулятором метаболізму заліза, порушення абсорбції даного мікроелемента та блокада його вивільнення з депо. Ще одним істотним, по суті специфічним для даної популяції, фактором є виснаження запасів заліза через його мобілізацію при посиленому еритропоезі на тлі застосування еритропоетинстимулюючих (ЕПО) агентів. Додаткова потреба в залізі у хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються гемодіалізом, становить біля 3000 мг на рік [6, 26, 27, 11].

Лабораторними маркерами залізодефіциту у загальній дорослій популяції є рівень феритину в сироватці крові менш ніж 15 мкг/л. Концентрація феритину понад 100 мкг/л. виключає його. У пацієнтів з ХХН діагностичний рівень феритину, що відповідає абсолютному залізодефіциту, є істотно вищим, оскільки хронічне запалення індукує підвищення феритину в сироватці (феритин є білком гострої фази запальної реакції). Показник 100 мкг/л. недостатньо чутливий та специфічний і може недооцінювати частоту та вираженість дефіциту заліза у ГД пацієнтів. Феритин сироватки відображає запаси мікроелементу в організмі [10, 24, 16]. Висока концентрація феритину у ГД пацієнтів не завжди відбиває перевантаження залізом і може бути обумовлена хронічним запаленням, наявністю інфекції, порушенням нутритивного статусу та іншим. При вмісті феритину більш ніж 500 мкг/л. залізодефіцит у пацієнтів з ХХН малоймовірний, але не виключений. Результати досліджень демонструють, що чутливість цього маркеру, яка виключає залізодефіцит, становить 90% та 100% при рівні 300 мкг/л. і 500 мкг/л., відповідно. Цікавими та наочними, на нашу думку, є результати отримані Chuang з співавторами: лише 17% ГД пацієнтів з діагностованим залізодефіцитом мали рівень феритину понад 300 мкг/л. Разом з тим, за результатами інших досліджень, не встановлено зв'язку значного підвищення рівня феритину (1200 мкг/л.) зі збільшенням загальної смертності в зазначеній популяції хворих [14, 9, 7, 15].

Насичення трансферину сироватки (НТС це співвідношення рівня сироваткового заліза та загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки) відображає рівень циркулюючого заліза. Внаслідок добових змін рівня заліза в сироватці показник НТС може коливатися в широких межах. При наявності гострого або хронічного запалення НТС знижується, відображаючи функціональний дефіцит заліза у пацієнтів з ХХН [25].

Відповідно до останніх рекомендацій KDIGO корекцію дефіциту заліза пацієнтам з ХХН та анемією слід починати при зниженні рівня феритину менш ніж 500 мкг/л і насичення трансферину сироватки до 30% [16].

Ефективність різних форм (пероральних і парентеральних) препаратів заліза у пацієнтів з ХХН, в тому числі і тих які лікуються гемодіалізом, вивчена в численних дослідженнях. Результати порівняльних досліджень переконливо свідчать про значну перевагу застосування внутрішньовенних форм заліза в гемодіалітичній популяції. Зокрема, за результати метааналізу 7 досліджень, констатовано достовірне збільшення рівня гемоглобіну в групі ГД пацієнтів, які отримували внутрішньовенне залізо, в порівнянні з групою хворих, які перебували на пероральній терапії. Середній приріст гемоглобіну при застосуванні парентеральних форм на 8,3 г/л перевищував аналогічний показник в групі перорального заліза. Дані міжнародних реєстрів свідчать, що частота застосування внутрішньовенних форм заліза в ГД популяціях більшості економічно розвинених країн світу складає 50–70%. Зокрема, за даними DOPPS Practice Monitor, понад 65% ГД пацієнтів США щомісячно отримують терапію парентеральними препаратами заліза. З серпня 2010 року питома вага пацієнтів ГД центрів США, які приймають внутрішньовенні форми препаратів заліза, збільшилась на 15% [24, 19, 4]. Згідно останніх настанов KDIGO з лікування анемії при ХХН доцільним є більш широке використання препаратів заліза. Разом з тим, експерти акцентують увагу на необхідності оцінки стану обміну заліза (показників насичення трансферину та рівня феритину сироватки) не рідше 1 разу на 3 місяці на тлі/або без терапії ЕПО, а також для вирішення про початок або продовження лікування препаратами заліза. Частіше визначати вказані маркери слід при ініціації терапії або збільшенні дози ЕПО, після кровотеч, при оцінці результативності внутрішньовенного прийому препаратів заліза, а також на тлі інших подій, здатних спровокувати втрати даного мікроелементу. KDIGO 2012 рекомендує при лікуванні препаратами заліза врахувати потенційні переваги попередження або мінімізації гемотрансфузій, лікування ЕПО та пов'язаних із анемією симптомів, із ризиком

шкоди для окремих пацієнтів (анафілактоїдні або інші гострі реакції, невідомі довгострокові ефекти). Як ми бачимо, наголос зроблений і на необхідності суворого моніторингу небажаних явищ і побічної дії. При внутрішньовенному введенні початкової дози декстрану заліза рекомендується, а при використанні інших комплексів заліза пропонується здійснювати спостереження за пацієнтом протягом 60 хвилин після інфузії. Така тактика пояснюється більш високою частотою небажаних явищ при застосуванні парентеральних декстринових комплексів заліза – 29,2 на 1 млн. доз; для глюконату і сахарату заліза – 10,5 і 4,2 на 1 млн. доз, відповідно. За даними бази FDA застосування препаратів на основі декстрану заліза, також, асоціюється з найбільш високим рівнем летальності [16, 5, 8].

Вданий час на ринку є декілька вуглеводних комплексів заліза, в тому числі оригінальний комплекс сахарата заліза (препарат Венофер), що має сприятливі показниками безпеки при внутрішньовенному введенні. Багаточисельні клінічні та експериментальні дослідження засвідчили перевагу профілю безпеки Веноферу, як в порівнянні з іншими комплексами заліза, так і з відтвореними препаратами сахарата. Більшість авторів пов'язують токсичну дію з фармакологічними властивостями (молекулярною масою, стабільністю, складом) та процесом виробництва. Нестабільні комплекси заліза здатні спричиняти проблеми з безпекою та ефективністю, особливо у пацієнтів з хронічними захворюваннями, зокрема в ГД пацієнтів, у яких діаліз і наявні коморбідні стани самі по собі пов'язані з підвищенням важкості окислювального стресу і хронічного запалення [22, 21, 17, 12].

МЕТАДОСЛІДЖЕННЯ: метою дослідження було визначення ефективності і безпечності заліза (III) – гідроксид сахарозного комплексу (сахарат заліза) в корекції анемії у ГД пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проведене як епідеміологічне, одноцентрове. Ретроспективно аналізувалася медична документація 69 ГД пацієнтів, які отримували лікування ЗНТ протягом 2010 – 2014 років у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д). Середній вік пацієнтів склав $49,53 \pm 3,9$ роки, чоловіки становили 55,1% (38 хворих). В структурі ХХН V Д ст. більшість становили пацієнти з гломерулонефритом – 37 осіб. У 19 пацієнтів ХХН V стадії розвинулася на тлі негломерулярних уражень та у 13 – як наслідок діабетичної нефропатії. Питома вага хворих за типом ураження подано на рис. 1.

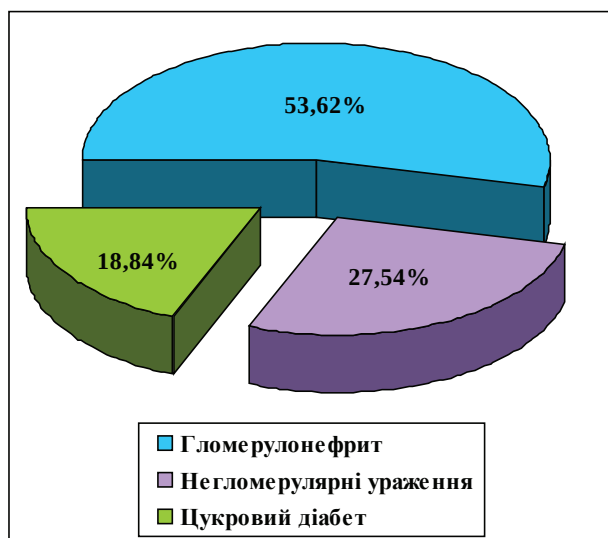


Рис. 1. Характеристика пацієнтів за типом ураження нирок

Відповідно міжнародним рекомендаціям діагностика та корекція анемія проводилась в декілька етапів. Перший етап - виявлення лабораторних відхилень показників обміну заліза, вітаміну В12 та фолівої кислоти (алгоритм 1,2), другий призначення ЕПО (див. рис. 2, 3.).

Після повного обстеження та ліквідації дефіциту фолієвої кислоти ($n=5$), для корекції дефіциту заліза всім пацієнтам призначали внутрішньовенно оригінальний препарат сахарату заліза Венофер. Критеріями включення в дослідження були: наявність в медичній документації щотижневого рівня гемоглобіну та лабораторних маркерів обміну заліза (феритин сироватки та насичення трансферину) до початку корекції дефіциту заліза, адекватне лікування ГД терміном понад 3 місяці, вік понад 18 років, рівень гемоглобіну менш ніж 100 г/л, наявність дефіциту заліза (рівень феритину сироватки ≤ 200 мкг/л та/або НТС $\leq 20\%$), наявність постійного судинного доступу – АВФ. Критеріями виключення – непереносимість сахарату заліза, наявність гострих або загострення хронічних інфекційних захворювань бактеріального та вірусного генеза, важкого ступеню білково-енергетичної недостатності, онкологічної патології, важких форм вторинного гіперпаратиреозу (ПГГ ≥ 800 пг / мл), проведення гемотрансфузій та / або хірургічних втручань менш ніж за 3 міс до початку лікування Венофером, використання тимчасового судинного доступу (центрального венозного катетера).

Доза Венофера розраховувалась відповідно до локальних протоколів, з урахуванням інструкції для застосування. Середня сумарна доза Веноферу для пацієнта склала $1256,3 \pm 24,2$ мг. Венофер вводили внутрішньовенно. Спостереження за пацієнтом проводили впродовж інфузії препарату та впродовж 60 хвилин після для констатації несприятливих подій.

Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA for Windows 6,0. Визначали середнє значення (М), стандартне відхилення (SD). Достовірність відмінностей оцінювали за загальноприйнятими у варіаційній статистиці Ст'юдента, χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Корекція дефіциту заліза є невід'ємною складовою лікування анемії при наявності дефіциту заліза у зазначених контингентів хворих і повинна проводитися до початку терапії ЕПО. Аналіз вихідних даних дозволив констатувати, що жоден хворий на момент початку лікування Венофером не отримував ЕПО терапію. Середній рівень гемоглобіну на початку лікування становив $81,97 \pm 9,27$ г/л., з коливаннями від 44 до 98 г/л. Через два тижня лікування рівень гемоглобіну збільшився на 7,6 %, через три – на 10,7%. Динаміка змін рівня гемоглобіну в процесі лікування надана на рис. 4. Аналіз даних рис. 4 наочно демонструє позитивну динаміку показника починаючи з першого тижня лікування. В цілому приріст рівня гемоглобіну склав 8,75 г/л. Через 3 тижні монотерапії Венофером у 16 (23,2 %) ГД пацієнтів констатовано досягнення цільових рівнів гемоглобіну. Разом з тим, через 14 днів після введення останньої дози (ОД) препарату, цей ефект зберігався у 13 (18,9%) хворих.

До початку лікування хворі мали суттєві індивідуальні відмінності, як за рівнем феритину сироватки (від 142 до 434 мкг/л), так і за відсотком сатурації трансферину (від 11 до 26 %). Лише в 6 (8,7%) ГД хворих показник сатурації трансферину перевищував 20%. Майже в 16% (11 осіб) обстеженої вибірки рівень феритину сироватки був менш ніж 200 мкг/л. Через 14 днів після введення останньої дози Венофера констатовано достовірне збільшення обох показників: феритин сироватки збільшився на 58%, сатурація трансферину – на 55%. В 100% пацієнтів рівень феритину перевищував 200 мкг/л., в 95,6% - 300 мкг/л ($\chi^2 = 11.95$; $p=0,00054$). Сатурація трансферину понад 20% констатована в 87% (60 хворих) відсотках випадків, понад 30% - у 17 (24,7%) ГД пацієнтів ($\chi^2 = 84.68$; $p<0,0001$).

Данні, щодо рівнів показників обміну заліза через 12 тижнів після ОД, на жаль були наявні в медичній документації лише у 29 ГД пацієнтів. Їх аналіз дозволив встановити, що вміст сироваткового феритину понад 300 мкг/л. зберігався в 28 (96,5%) хворих. Однак, кількість хворих, у яких зберігалися задовільні рівні насичення трансферину сироватки була нижчою: лише у 19 (65,5%) пацієнтів показник перевищував 20%, в тому числі лише у 8 (27,5) ГД хворих - перевищував 30%.

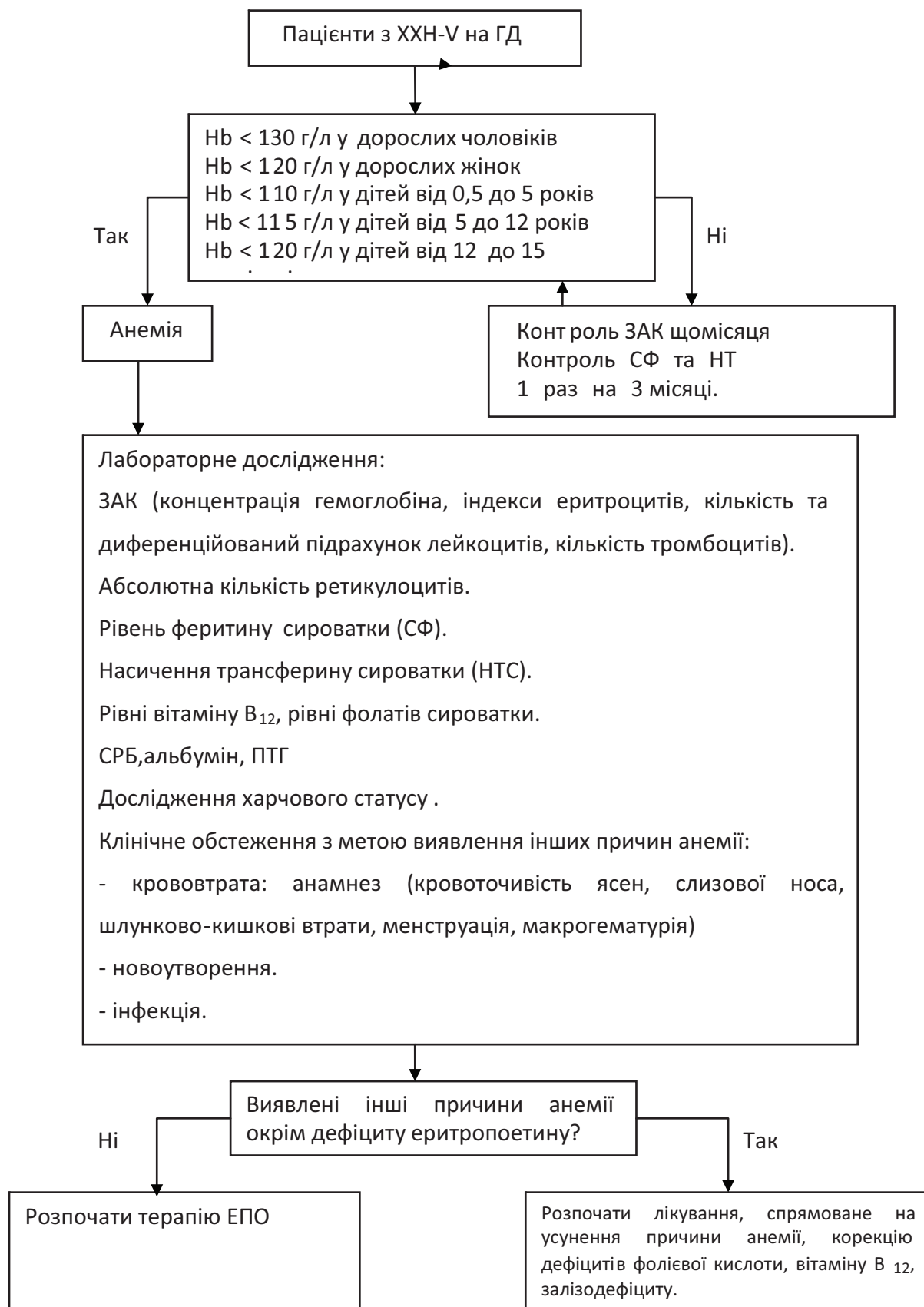


Рис. 2. Алгоритм діагностики анемії та вибір терапевтичних стратегій.

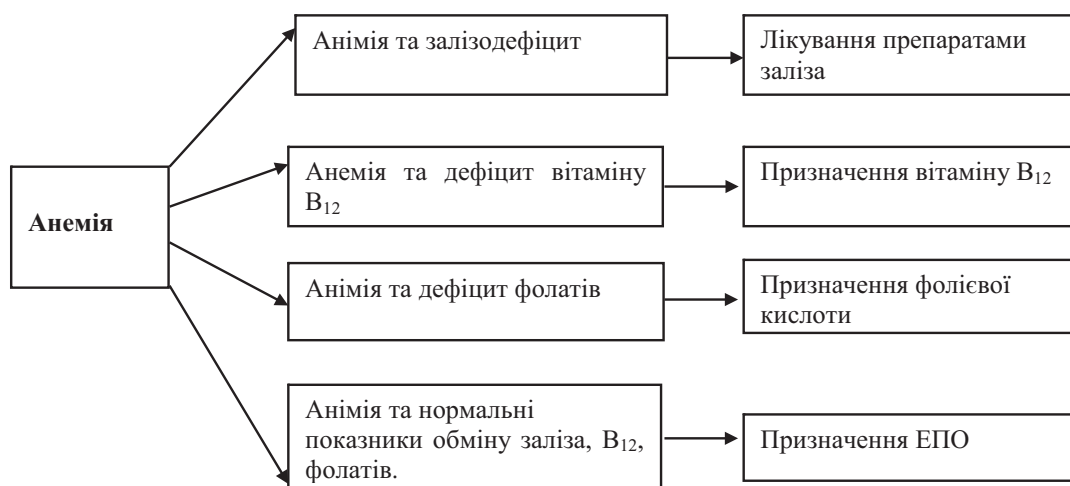


Рис. 3. Алгоритм лікування анемії залежно від показників лабораторного обстеження.

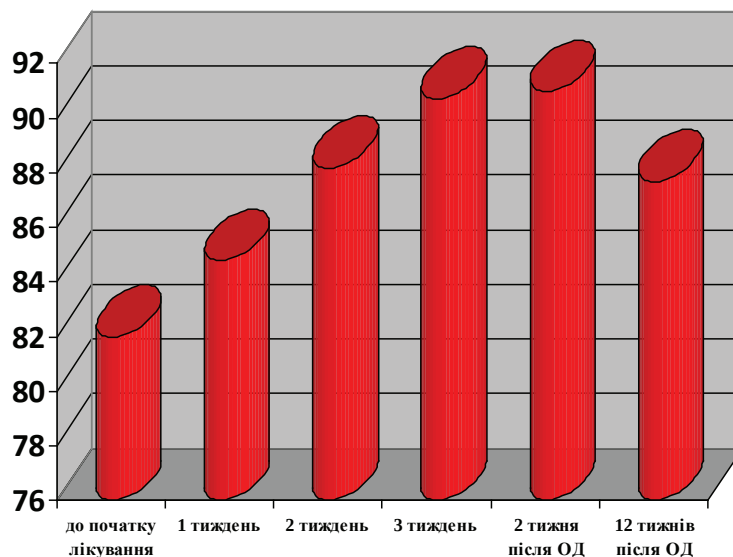


Рис. 4. Зміни показника гемоглобіну ГД пацієнтів на фоні лікування Венофером.

Дані, представлені в таб. 1. дозволяють простежити зміни рівня основних лабораторних маркерів обміну заліза в процесі лікування.

Таблиця 1

Динаміка показників обміну заліза на тлі терапії Венофером

Термін спостереження (тижні)	Показники	
	Феритин сироватки (мг/л)	Сатурація трансферину (%)
	M±SD	M±SD
До початку лікування (n = 69)	288,1±79,9	16,67 ±2,96
Через 2 тижні після ОД (n = 69)	455,3±95,8*	25,78±4,9*
Через 12 тижнів після ОД (n = 29)	449,1±85,6	24,97±5,3

Примітка. * - вірогідні відмінності між показниками до та після лікування Венофером, p<0,05.

Нами виявлена слабка негативна кореляція ($r = -0,2882$; $p = 0,0163$) між рівнями феритину сироватки та гемоглобіну до початку лікування Венофером і її відсутність ($r = -0,1977$; $p = 0,1035$) при проведенні аналізу показників через 14 днів після ОД. Проте, показники сатурації трансферину позитивно корелювали з рівнем гемоглобіну, як до початку лікування ($r = 0,4974$; $p = 0,00001$), так і після ОД ($r = 0,6638$; $p = 0,000001$) – рис. 5, 6.

Препарат добре переносився хворими. Відповідно до даних медичної документації, що

підлягала вивченню, серйозних побічних ефектів, в тому числі реакцій непереносимості препарату та анафілаксії, зареєстровано не було. З несерйозних небажаних явищ, які могли бути пов'язані з прийомом препарату, відмічались головний біль (1 випадок) та нудота (2 випадки). Слід зазначити, що зв'язок із призначеним препаратом розцінений як сумнівний, оскільки подібні скарги спостерігалися у цих хворих і до початку терапії. В усіх трьох випадках стани не потребували лікування, коригування дози або відміни препарату.

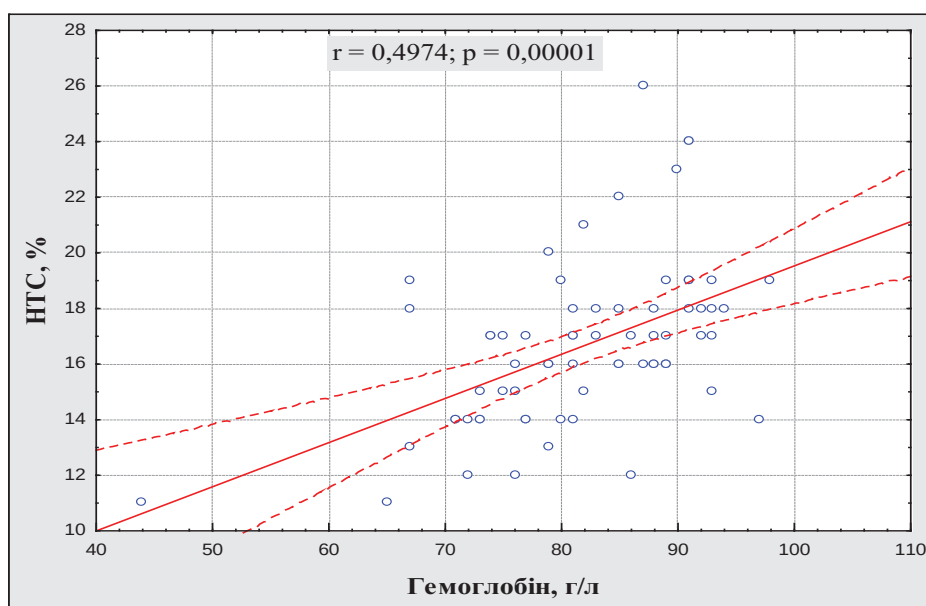


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між рівнями насичення трансферину сироватки та гемоглобіну до початку терапії Венофером.

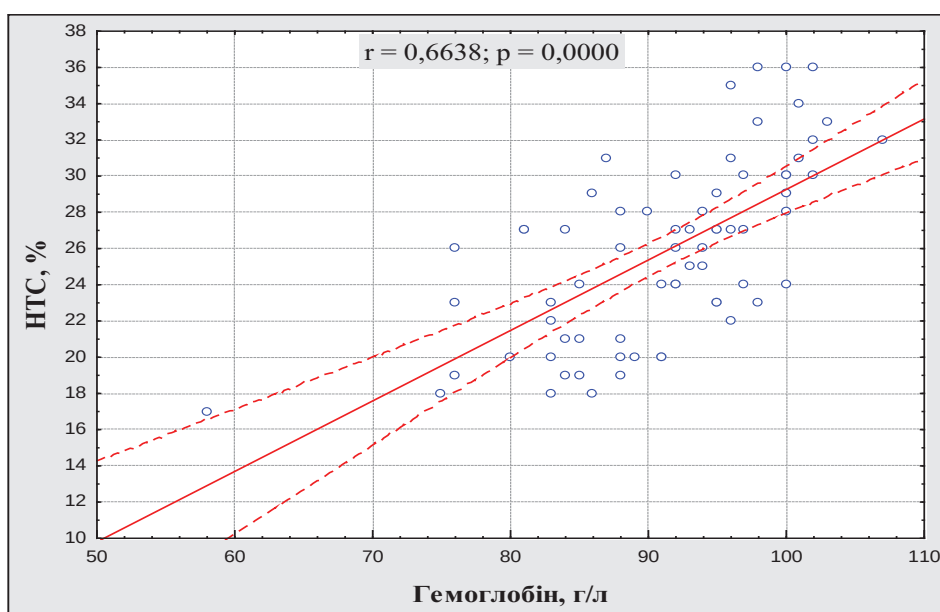


Рис. 6. Кореляційний зв'язок між рівнями насичення трансферину сироватки та гемоглобіну через 14 днів після ОД Венофера.

ОБГОВОРЕННЯ. Адекватна корекція анемії у хворих з ХХН V Д стадії, які лікуються гемодіалізом, не тільки покращує реабілітацію і якість життя хворих, а й безпосередньо впливає на рівень захворюваності та смертності ГД хворих, головним чином внаслідок зменшення серцево-судинних та інфекційних ускладнень [3, 6, 13, 16].

На сьогодні не викликає сумніву, що в генезі анемії при ХХН провідна роль належить зниженню здатності нирок синтезувати еритропоетин в кількостях, адекватних для підтримки гемопоезу. Разом з тим, по мірі прогресування захворювання, за рахунок порушення всмоктування заліза в шлунково-кишковому тракті, підвищених крововтрат (при лікуванні гемодіалізом), призначення дієти з обмеженням білку, а також через підвищені потреби заліза при лікуванні ЕПО препаратами розвивається дефіцит заліза, і кровотворення стає залізодефіцитним. У ГД хворих з нормальними або навіть підвищеними запасами заліза в організмі може розвинути функціональний дефіцит заліза - стан, при якому швидкість мобілізації заліза з депо стає недостатньою для забезпечення зростаючих потреб кісткового мозку в процесі еритропоезу, стимульованого ЕПО терапією. Ліквідація залізодефіциту у ГД пацієнтів є визнаною стратегією, спрямованою на підвищення ефективності лікування анемії у зазначених контингентів хворих. Доведено, що застосування внутрішньовенних форм препаратів заліза має значні переваги та сприяє не лише вірогідному підвищенню гемоглобіну, але і зниженню тижневої дози ЕПО майже на 30%. В усьому світі зростає питома вага ГД пацієнтів, які отримують внутрішньовенні препарати заліза [16, 13, 6, 19, 4].

Стратегія лікування внутрішньовенними препаратами заліза залежить від доступності конкретних препаратів заліза в різних країнах. При виборі того чи іншого препарату необхідно спиратися на наявні дані стосовно його ефективності та профілю безпеки. Останній лімітується не лише фармакологічними аспектами, а й особливостями виробництва. Ефективність парентерального препарату заліза Венофер доведена на великому клінічному матеріалі в проспективних, контрольованих, рандомізованих дослідженнях. На відміну від інших препаратів заліза для внутрішньовенного застосування, в першу чергу декстрану, Венофер зарекомендував себе як виключно безпечний препарат. Дуже низька частота виникнення небажаних, в тому числі анафілактоїдних реакцій була підтверджена значною кількістю досліджень [5, 8, 12, 17, 21, 22]. Отримані нами результати узгоджуються з даними іноземних дослідників. Як продемонстрували результати нашого дослідження, Венофер швидко і ефективно усуває наявний дефіцит заліза, підвищує рівень гемоглобіну та добре

переноситься ГД хворими. Результати проведеного нами кореляційного аналізу підтверджують наявні дані стосовно більшої чутливості показника насичення трансферину залізом, ніж сироваткового феритину, як маркера дефіциту заліза в зазначеній популяції хворих.

ВИСНОВКИ:

1. Діагностика обміну заліза є загальновизнаним методом обстеження пацієнтів, які лікуються гемодіалізом та мають анемію (гемоглобін <115 г/л).
2. Констатація залізодефіциту (феритин <200 мкг/л, насичення трансферину сироватки <20%) вимагає його корекції, як перший крок в лікуванні анемії у ГД пацієнтів.
3. При лікуванні препаратами заліза враховується потенційні переваги попередження або мінімізації гемотрансфузій, лікування ЕПО та пов'язаних із анемією симптомів із ризиком шкоди для окремих пацієнтів (анафілактоїдні або інші гострі реакції, невідомі довгострокові ефекти).
4. Метою лікування Венофером є збільшення концентрації гемоглобіна без ЕПО та нормалізації показників обміну заліза.
5. Препаратами вибору в лікуванні анемії у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом є внутрішньовенні препарати заліза.
6. Венофер (оригінальний препарат заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу) в розрахунковій дозі корегував запаси заліза у 100% пацієнтів, які лікуються ГД.
7. Венофер добре переносився пацієнтами та не мав серйозних небажаних явищ.
8. У більшості пацієнтів (65%) через 3 місяці лікування були констатовані показники обміну заліза в межах норми.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дудар І. О. Рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) у пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом, залежно від ступеня анемії та характеру ураження нирок / І. О. Дудар [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу: матеріали науково-практичної конференції «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок», м. Луцьк, 11-12 жовтня 2012 р. — 2012. — Додаток №1 до № 3 (35). — С. 90-94.
2. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2012 рік / уклад. Н.І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М.О. Колесник. — К., 2013. — 89с.
3. Шіфріс І.М. Фактори, що сприяють розповсюдженості бактеріальних інфекцій у гемодіалізній популяції / І. М. Шіфріс // Матеріали науково-практичної конференції «Урологія и нефрология: вчера, сегодня, завтра...», посвященной 45-

- летию Областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала, г. Харьков, 1-2 ноября, 2012 г. / Под ред. В.Н. Лессового, И.М. Антоняна – Харьков, 2012. – С. 202-203.
4. Arbor Research Collaborative for Health. DOPPS Practice Monitor, August 2013. Available at: <http://www.dopps.org/DPM/Default.asp>.
 5. *Bailie G. R.* Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. / G. R. Bailie [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P.1443-1449.
 6. *Besarab A.* Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. / A. Besarab [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 530-538.
 7. *Chuang C. L.* Early prediction of response to intravenous iron supplementation by reticulocyte haemoglobin content and high-fluorescence reticulocyte count in haemodialysis patients. / C. L. Chuang [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – Vol. 18. – P. 370.– 377.
 8. *Chertow G. M.* Update on adverse drug events associated with parenteral iron. / G. M. Chertow [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – Vol.21. – P.378-382.
 9. *Fishbane S.* The evaluation of iron status in hemodialysis patients. / S. Fishbane [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 2654 –2657.
 10. *Fishbane S.* Iron supplementation in renal anemia. / S. Fishbane // *Semin Nephrol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 319 –324.
 11. *Ganz T.* Immunoassay for human serum hepcidin / T. Ganz, G.Olbina, D.Girelli // *Blood.* – 2008. – Vol. 112. – P. 4292–4297.
 12. *Goldberg L.A.* Iron sucrose similars. / L.A. Goldberg. // *Hosp Pharm Eur* – 2010. – Vol. 48. – P. 21–22.
 13. *Horl W.* Clinical aspects of iron use in the anemia of kidney disease / W. Horl // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol 18. – P 382–393.
 14. *Kalantar-Zadeh K., Rodriguez R.A., Humphreys M.H.* Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. / K. Kalantar-Zadeh, R.A. Rodriguez, M.H. Humphreys // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 141 –149.
 15. *Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee G.H.* The fascinating but deceptive ferritin: To measure it or not to measure it in chronic kidney disease? / K. Kalantar-Zadeh, K. Kalantar-Zadeh, G.H. Lee. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P.9 –18.
 16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* – 2012. - № 2. – P. 279–335.
 17. *Piga A.* Evaluation and treatment of secondary iron overload. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y et al, eds. Disorders of Erythropoiesis, Erythrocytes and Iron Metabolism. / A. Piga [et al.]. // *European Society of Haematology Handbook.* . – 2009. – P. 585–604.
 18. *Pisoni R.L.* Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). / R.L. Pisoni [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44 [Suppl 1]. – P. 94-111.
 19. *Rozen-Zvi B.* Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. / B. Rozen-Zvi [et al.]. // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol.52. – P.897–906.
 20. *Shaldon S.* Chronic dialysis without transfusion. / S. Shaldon. // *Lancet.* – 1967. – Vol. 1. – P. 783-784.
 21. *Schellekens U.* The therapeutic equivalence of complex drugs. / U. Schellekens [et al.] // *Regul Toxicol Pharmacol.* – 2011. – Vol. 59. – P.176–183.
 22. *Toblli J.E.* Differences between the original iron sucrose complex Venofer® and the iron sucrose similar Generis®, and potential implications. / J.E. Toblli [et al.]. // *J Nephrol Hypert.* – 2009. – Vol.23. – P.53–63
 23. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013. <http://www.usrds.org/atlas.aspx>.
 24. *Weiner D. E., Winkelmayr W. C.* Commentary on ‘The DOPPS Practice Monitor for US Dialysis Care: Update on Trends in Anemia Management 2 Years Into the Bundle’: Iron(y) Abounds 2 Years Later / D. E. Weiner, W. C. Winkelmayr // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2013. – Vol. 62. – P. 1217 – 1220.
 25. *Wish J.B.* Assessing iron status: Beyond serum ferritin and transferrin saturation. / J.B. Wish. // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P.4 –8.
 26. *Young B.* Hepcidin for clinicians. / B. Young, J. Zaritsky // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 1384-1387.
 27. *Zaritsky J. et al.* Hepcidin - a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. / J. Zaritsky [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 1051-1056.

Надійшла до редакції 14.08.2014

Прийнята до друку 27.08.2014

© Безрук В.В., Безрук Т.О., Бліндер О.В., 2014

УДК 616.637:579]-02-053.6

В.В. БЕЗРУК¹, Т.О. БЕЗРУК¹, О.В. БЛІНДЕР²

СУЧАСНІ ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОГО СПЕКТРУ СЕЧІ ПІДЛІТКІВ З ІНФЕКЦІЄЮ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

V.V.BEZRUK¹, T.O.BEZRUK¹, O.V.BLINDER²

MODERN ETIOLOGIC AND GENDER FEATURES OF MICROBAL SPECTRUM OF URINE IN TEENAGERS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці¹
Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя, м. Чернівці²

*Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)¹
L.I.Medved's Institute of ecohygiene and toxicology (Chernivtsi)²*

Ключові слова: інфекція сечової системи, бактеріологічний аналіз сечі, підлітки.

Key words: infection of the urinary system, bacteriological investigation of urine, teenagers.

Резюме. В Україні отмечается увеличение количества подростков с инфекцией мочевыводящей системы.

Материалы и методы. Проведено бактеріологічне дослідження образців мочі 324 підлітків в Черновицькій області. Родову і видову приналежність виділених штамів в образцях мочі проводили общепринятыми мікробіологічними методами.

Результаты и обсуждение. Виявлено динамічне збільшення процента виділення етіологічних і клінічно значимих штамів серед підлітків обох статей. Виділення процента етіологічних і клінічно значимих штамів серед дівчаток-підлітків (3,75% - 18,52%) переважає в порівнянні з їх сверстниками (1,02% - 12,50%). Отзначається отрицательная динаміка в збільшенні процента результатів бактеріологічного дослідження мочі (1,46% - 14,81%) в групі «роста не виявлено».

Выводы. Інфекції мочевої системи у дітей являються актуальною проблемою нефрології, и нуждается в комплексном подходе к изучению возрастных и гендерных факторов распространенности инфекционно-воспалительных заболеваний мочевої системи среди детского населения разных возрастных групп.

Summary. In Ukraine the increase of amount of teenagers registers with the infection of the urinary system.

Materials and methods. A bacteriological investigation of urine of 324 teenagers is undertaken in the Chernivtsi region. Family and specific belonging of the distinguished stamms in the standards of urine was conducted by the generally accepted microbiological methods.

Results. The dynamic increase of percent of selection is educed etiologic and clinically meaningful stamms among the teenagers of both sexes. Selection of percent etiologic and clinically meaningful stamms among girls-teenagers (3,75% - 18,52%) prevails by comparison to their coevals (1,02% - 12,50%). A negative dynamics is marked in megascopic percent of results of bacteriological investigation of urine (1,46% - 14,81%) in a group «Height it is not educed».

Conclusions. Infections of the urinary system children have the issue of the day of nephrology, and needs complex going near the study of the age-related and gender factors of prevalence of Infections of the urinary system among child's population of the different age-related groups.

ВСТУП. Інфекції сечової системи (ІСС) є поширеною інфекцією у дітей та займають друге місце серед всіх інфекцій дитячого віку [5, 8]. В останні роки в структурі дитячої захворюваності прослідковується чітка негативна тенденція щодо збільшення показників захворюваності

та поширеності хвороб сечостатевої системи серед підлітків [1, 6]. В останні роки спостерігається чітка тенденція щодо видової зміни та збільшення відсотку виділення етіологічно значимих штамів збудників при інфекційно-запальних захворюваннях сечової системи у дітей [7, 8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ. Вивчити структуру і частоту виділення етіологічно значимої мікрофлори у сечі пацієнтів підліткового віку із інфекційно-запальними захворюваннями сечової системи.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Впродовж 2009-2013 рр. обстежено 324 дитини підліткового віку, мешканців Чернівецької області, із інфекційно-

Безрук Володимир Володимирович
vladimirbezruk@yandex.ru

запальними захворюваннями сечової системи. Діагноз встановлювали згідно до нормативних документів: класифікацією МКХ-10 (43-тя Всесвітня Асамблея Охорони Здоров'я, 1998) та відповідно до протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія» [5].

З метою верифікації діагнозу на базі сектору мікробіологічних досліджень відділу медико-екологічних проблем інституту екогігієни і токсикології ім. Л.І.Медведя (м. Чернівці) проведено бактеріологічне дослідження зразків сечі вище зазначених пацієнтів (Ліцензія АВ № 567097, видана 03.11.2010 р.; Дозвіл на роботу з біологічними патогенними агентами (БПА) III-IV груп патогенності № 1666/09, видане 05.08.2005 р. та чинне до 05.08.2010 р. та № 1952/06, видане 02.07.2010 р. та чинне до 02.07.2015 р.).

Родову та видову приналежність виділених штамів у зразках сечі проводили загальноприйнятими мікробіологічними методами [4]. До етіологічно значимих відносили штами, кількість яких в 1 мл сечі перевищувала, або була близькою до 1 10³ колонієутворюючих одиниць (КУО) у випадку виділення ентеробактерій [2]. При виділенні інших штамів: псевдомонад, золотистого стафілококу їх вважали етіологічно значимими – 1×10² КУО в 1мл. На разі виділення у зразках сечі дріжджеподібних грибів, то за етіологічно значимі штами вважали у кількості більше 4×10² КУО в 1мл.

Отримані дані обробляли статистично з використанням програм Excel 2007 з використанням методів варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Серед 324 обстежених дітей підліткового віку (15-17 років) впродовж 2009-2013 рр. 36,73% (абс. – 119) чоловічої статі та 63,25% (абс. – 205) жіночої статі.

Мікробіологічний «пейзаж», виділених збудників, із зразків сечі, обстежених підлітків вирізнявся різноманітністю; домінуючими штамми серед виділених збудників були роду **Enterobacteriaceae** – 63,8% та гриби – 15,5% (рис.1).

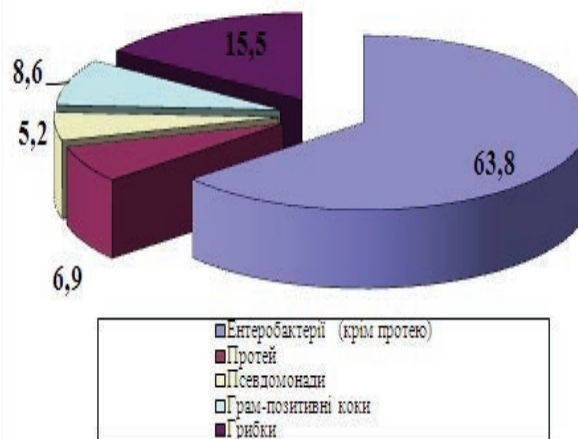


Рис.1. Загальний видовий спектр мікроорганізмів, виділених в сечі підлітків (%) впродовж 2009 – 2013 рр.

Аналіз результатів дослідження виділення збудників інфекційно-запальних захворювань сечової системи виявив динамічні зміни етіологічних чинників (рис. 2).

Аналізуючи виявлений видовий спектр штамів організмів (табл. 1, табл. 2) слід зазначити його етіологічну та гендерну відмінність від збудників інфекційно-запальних захворювань сечової системи, що притаманні іншим віковим категоріям дитячого населення [7] та пацієнтам інших вікових груп, що хворіють на інфекції сечовидільних шляхів [2, 3].

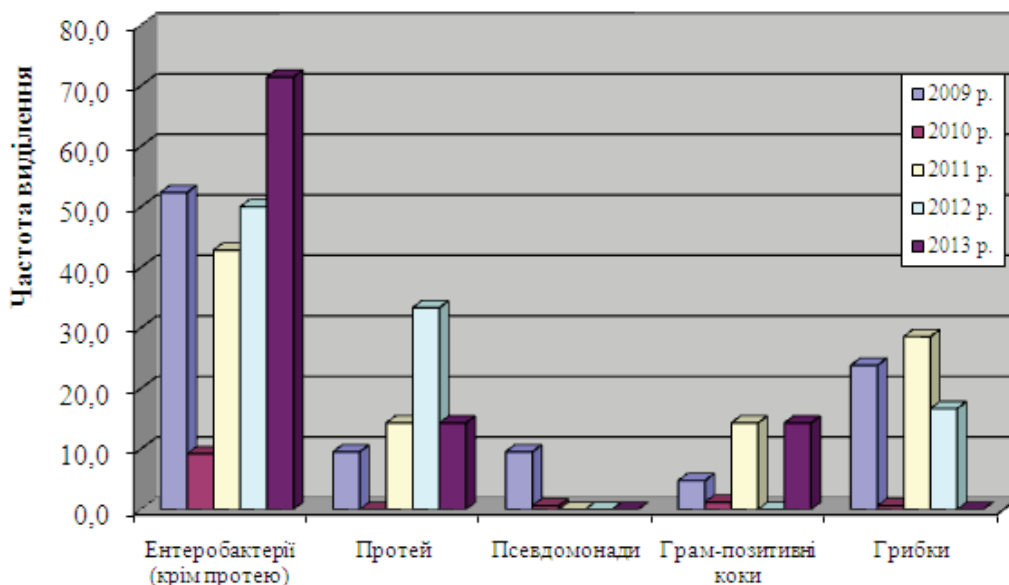


Рис.2. Динаміка етіологічного спектру мікроорганізмів, виділених в сечі підлітків (%) впродовж 2009 – 2013 рр.

У подальшому, в залежності від результатів отриманих штамів культур, при бактеріологічному дослідженні зразків сечі було сформовані групи за етіологічною значимістю штамів культур (табл. 2):

- виділена тільки резидентна (звичайна) мікрофлора (див. табл. 1);
- виділені етіологічно значимі штами (див. рис. 2);
- росту не виявлено.

Аналіз отриманих даних свідчить про сучасну тенденцію до поступового нівелювання гендерної «нерівності» при інфекційно-запальних

захворюваннях сечової системи, проблема перестала бути суто «жіночою» і актуальна для дітей чоловічої статі практично у всіх вікових групах [1].

В той же час слід наголосити про більший відсоток, у дослідженні, виділення етіологічно та клінічно значимих штамів серед дівчат-підлітків (3,75% – 18,52%) у порівнянні з їх однолітками (1,02% – 12,50%).

Відмічено динамічне (впродовж 2009-2013 рр.) збільшення відсотку виділення етіологічно та клінічно значимих штамів серед підлітків обох статей.

Таблиця 1

Гендерний розподіл видового спектру резидентної мікрофлори, виділеної з сечі підлітків

рік	Штами	Загальна кількість випадків виділення	юнаки			дівчата			t - критерій Стьюдента
			абс. к-кість	% від кількості аналізів	Похибка середнього значення	абс. к-кість	% від кількості аналізів	Похибка середнього значення	
2009	Candida spp.	2	1	0,52	0,52	1	0,36	0,355	0,27 p<0,05
	Corynebacterium spp.	43	30	15,71	2,63	13	4,63	1,25	3,80 p<0,01
	E. coli	9	3	1,57	0,90	6	2,14	0,86	0,45 p<0,05
	E. faecalis	13	6	3,14	1,26	7	2,49	0,93	0,41 p<0,05
	Коагулазо-негативні стафілококи	57	30	15,71	2,63	27	9,61	1,76	1,93 p<0,05
	Lactobacillus spp.	9	0	0,00	0,00	9	3,20	1,05	3,05 p<0,05
2010	Corynebacterium spp.	25	24	12,57	2,40	1	0,36	0,36	5,04 p<0,01
	E. coli	6	1	0,52	0,52	5	1,78	0,79	1,33 p<0,05
	E. faecalis	6	5	2,62	1,16	1	0,36	0,36	1,87 p<0,05
	Lactobacillus spp.	6	0	0,00	0,00	6	2,14	0,86	2,48 p<0,05
	Коагулазо-негативні стафілококи	52	27	14,14	2,52	25	8,90	1,70	1,72 p<0,05
2011	Corynebacterium spp.	13	2	50,0	7,00	11	68,75	2,23	2,55 p<0,05
	E. coli	4	1	25,0	6,06	3	18,75	0,98	1,07 p<0,05
	E. faecalis	1	0	0,0	0,00	1	6,25	0,35	17,76 p<0,001
	Lactobacillus spp.	5	0	0,0	0,00	5	31,25	1,51	20,74 p<0,001
	Коагулазо-негативні стафілококи	18	3	75,0	6,06	15	93,75	1,36	3,02 p<0,05

Продовження табл. 1.

рік	Штами	Загальна кількість випадків виділення	юнаки			дівчата			
			абс. к-кість	% від кількості аналізів	Похибка середнього значення	абс. к-кість	% від кількості аналізів	Похибка середнього значення	t - критерій Стюдента
2012	Candida spp.	1	0	0,00	0,00	1	2,50	0,62	4,05 p<0,01
	Corynebacterium spp.	15	4	40,00	15,49	11	27,50	5,85	0,75 p<0,05
	E. coli	2	0	0,00	0,00	2	5,00	1,22	4,10 p<0,01
	E. faecalis	6	1	10,00	9,49	5	12,50	2,92	0,25 p<0,05
	Lactobacillus spp.	4	0	0,00	0,00	4	10,00	2,37	4,22 p<0,01
	Коагулазо-негативні стафілококи	22	5	50,00	15,81	17	42,50	8,06	0,42 p<0,05
2013	Corynebacterium spp.	9	4	57,14	20,20	5	18,52	6,43	1,82 p<0,05
	E. faecalis	5	0	0,00	0,00	5	18,52	6,43	2,88 p<0,05
	Lactobacillus spp.	2	0	0,00	0,00	2	7,41	2,74	2,70 p<0,05
	Коагулазо-негативні стафілококи	18	3	42,86	20,20	15	55,56	14,25	0,51 p<0,05

Таблиця 2

Динаміка виділення етіологічно значимих штамів у сечі обстежених підлітків

рік	Результат аналізу	Загальна кількість випадків серед підлітків	юнаки			дівчата			
			абс. к-кість	% від кількості аналізів	Похибка середнього значення	абс. к-кість	% від кількості аналізів	Похибка середнього значення	t - критерій Стюдента
2009	Виділена тільки резидентна мікрофлора	77	42	14,33	2,05	35	7,29	1,19	2,98 p<0,05
	Виділені етіологічно значимі штами	21	3	1,02	0,59	18	3,75	0,87	2,60 p<0,05
	Росту не виявлено	17	10	3,41	1,06	7	1,46	0,55	1,64 p>0,05
2010	Виділена тільки резидентна мікрофлора	60	29	11,11	1,95	31	7,75	1,34	1,42 p>0,05
	Виділені етіологічно значимі штами	18	2	0,77	0,54	16	4	0,98	2,89 p<0,05
	Росту не виявлено	15	8	3,07	1,07	7	1,75	0,66	1,05 p>0,05

Продовження табл. 2.

рік	Результат аналізу	Загальна кількість випадків серед підлітків	юнаки			дівчата			
			абс. к-кість	% від кількості аналізів	Похибка середнього значення	абс. к-кість	% від кількості аналізів	Похибка середнього значення	t - критерій Стюдента
2011	Виділена тільки резидентна мікрофлора	20	4	57,14	5,22	16	72,73	2,42	2,71 p<0,05
	Виділені етіологічно значимі штами	6	1	14,29	3,69	5	22,73	2,28	1,95 p>0,05
	Росту не виявлено	3	2	28,57	4,76	1	4,55	1,13	4,91 p<0,0
2012	Виділена тільки резидентна мікрофлора	25	7	87,5	11,69	18	66,67	9,07	1,41 p>0,05
	Виділені етіологічно значимі штами	6	1	12,5	11,69	5	18,52	7,48	0,43 p>0,05
	Росту не виявлено	4	0	0	0	4	14,81	6,84	2,17 p<0,05
2013	Виділена тільки резидентна мікрофлора	17	6	60,0	15,49	11	44,0	9,93	0,87 p>0,05
	Виділені етіологічно значимі штами	7	1	10,0	9,49	6	24,0	8,54	1,10 p>0,05
	Росту не виявлено	11	3	30,0	14,49	8	32,0	9,33	0,12 p>0,05

Також слід звернути увагу на негативну динаміку щодо збільшення відсотку (1,46% – 14,81%) в групі результатів бактеріологічного дослідження сечі де не було виявлено росту бактерій та грибів («росту не виявлено»). На нашу думку, однією із можливих причин отриманих даних результатів є необґрунтоване та, на жаль на сьогоднішній день, не контрольоване застосування населенням антибактеріальних препаратів широкого спектру дії.

ВИСНОВКИ:

1. Впродовж останніх років спостерігається чітке динамічне збільшення відсотку виділення етіологічно та клінічно значимих штамів серед підлітків обох статей.
2. Виділення відсотку етіологічно та клінічно значимих штамів серед дівчат-підлітків у 1,5 – 3 рази переважає, у порівнянні з їх однолітками.

3. Інфекції сечової системи у дітей є актуальною проблемою нефрології та потребує комплексного підходу до вивчення вікових та гендерних чинників поширеності інфекційно-запальних захворювань сечової системи серед дитячого населення різних вікових груп.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Безрук В.В. Клінічна характеристика та медико-демографічні аспекти нефрологічної патології у підлітків Чернівецької області / В.В.Безрук, Т.О.Безрук // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – №1. – С. 56-59.
2. Клініко-мікробіологічна характеристика інфекцій сечової системи у жінок / Н.М. Степанова [та ін.] // Клин. антибиотикотерапия. – 2005. – №6(38). – С.33-35.
3. Концептуальная модель рецидивирующих инфекций мочевой системы / Н. А. Колесник [та ін.] // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2011. – №2 (30). – С. 5-17.

4. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.likar.info/biblioteka/article-43195-laboratorna-diagnostika/> — Назва з екрану.
5. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом» [Електронний ресурс]. — Режим доступу до наказу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
6. Сучасний стан підліткової захворюваності нефрологічного профілю у Чернівецькій області / Ю. М. Нечитайло, В. В. Безрук, Т. О. Безрук [та ін.] // Буковинський медичний вісник. — 2011. — № 3 (59), Том 15. — С. 132-134.
7. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis / G.J. Williams, P. Macaskill, S.F. Chan [et al.] // *Lancet Infect Dis.* — 2010. — №10 (4). — P. 240-250.
8. Bhat R.G. Pediatric urinary tract infections / R.G. Bhat, T.A. Katy, F.C. Place // *Emerg Med Clin North Am.* — 2011. — №29 (3). — P. 637-53.

Надійшла до редакції 22.04.2014

Прийнята до друку 27.06.2014

©Візір В. А., Овська О. Г., Садовов А. С., 2014

УДК: 616.12-008.33/34:615.225:616.61-78]34"-047.36

В. А. ВІЗІР, О. Г. ОВСЬКА, А. С. САДОВОВ

ВПЛИВ КАНДЕСАРТАНУ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ
У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

V. A. VIZIR, O. G. OVSKA, A. S. SADOMOV

EFFECT OF CANDESARTAN ON PARAMETERS OF DAILY BLOOD PRESSURE IN PATIENTS
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON HEMODIALYSIS

Запорізький державний медичний університет

Zaporizhzhya State Medical University

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, добове моніторування артеріального тиску, артеріальна гіпертензія, кандесартан.**Key words:** chronic renal disease, hemodialysis, ambulatory blood pressure monitoring, arterial hypertension, candesartan.**Резюме.** Вступлення. Достижения нормотензии в когорте гемодиализных пациентов является серьезной проблемой смежных дисциплин. Для верификации артериальной гипертензии используют рутинное измерение артериального давления и суточное мониторирование для контроля за артериальным давлением в междиализное время, которое считают важным предиктором сердечно-сосудистых осложнений среди данной категории больных.

Целью исследования стало определение особенностей показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов на программном гемодиализе под влиянием терапии кандесартаном.

Материалы и методы: 53 гемодиализным пациентам проведено суточное мониторирование артериального давления между диализными сессиями в динамике 12 недельного лечения кандесартаном циклическим в дозе 4-32 мг.**Результаты.** Установлено, что показатель распространенности артериальной гипертензии в популяции гемодиализных больных под влиянием терапии кандесартаном уменьшается с 53,6 % до 32,1 %. Пациенты на гемодиализе в 75 % случаев имеют повышенное пульсовое давление (>60 мм рт. ст.) процент которого под действием терапии кандесартаном уменьшается до 51,8. Преобладающим типом суточного профиля артериального давления как до, так и после лечения является «non-dipper». Кандесартан выявил положительное действие по отношению к статистически значимому снижению средних показателей и индексов времени артериального давления.**Выводы:** результаты исследования позволяют рекомендовать кандесартан для лечения артериальной гипертензии у гемодиализных больных.**Summary.** Introduce. Advances of normal blood pressure in patients on program hemodialysis presented a serious problem related disciplines. For verification hypertension used routine blood pressure measurement andВізір Вадим Анатолійович
vizir@zsmu.zp.ua

ambulatory monitoring to control the pressure in interdialytic time, which is an important predictor of cardiovascular events among these patients.

The aim of research was to investigate features of parameters the ambulatory monitoring of blood pressure in the dynamics after treatment of candesartan in patients receiving renal replacement therapy.

Materials and methods: 53 patients ongoing chronic hemodialysis were make the ambulatory monitoring of blood pressure before and after 12-weeks treatment of candesartan (4-32 mg).

Results. It was established that the prevalence of hypertension in a population of patients on hemodialysis influenced by candesartan treatment decreased from 53.6 % to 32.1 %. Patients on hemodialysis in 75 % of cases have increased pulse pressure (> 60 mm Hg), the percentage of which after therapy decreased to 51.8. Prevailing type of daily blood pressure as the treatment and after treatment is «non-dipper». Established that candesartan showed a positive effect in relation to a statistically significant reduction in the average time indices and blood pressure

Conclusion: results of the study allow to recommend candesartan for treatment of hypertension in hemodialysis patients.

ВСТУП. Серед хворих, що отримують замісну ниркову терапію (ЗНТ) методом програмного гемодіалізу, артеріальна гіпертензія (АГ) виявляється у 60-100 % [1]. АГ сприяє розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, ішемії міокарду, аритмії та призводить до прогресуючого погіршення функції нирок. [8]. З метою верифікації АГ у діалітичних хворих використовують рутинне вимірювання артеріального тиску (АТ) перед діалізною сесією, упродовж сеансу та після процедури гемодіалізу. Але ці дані мають високу варіабельність та погану відтворюваність [12]. Добове моніторування АТ (ДМАТ) на сьогодні вважається найбільш репрезентативним та стандартизованим методом верифікації АГ та контролю за лікуванням. Міждіалітичний АТ є найважливішим предиктором серцево-судинних подій, його контроль можливий за умов проведення ДМАТ між діалітичними сесіями [3, 18, 20]. Досягнення цільових цифр АТ, а саме переддіалітичного тиску $< 140/90$ мм рт.ст. та післядіалітичного $< 130/80$ мм рт.ст. [2, 15] досить часто викликає труднощі у діалітичних хворих. З одного боку це пов'язано з загрозою інтрадіалітичної гіпотензії, а з іншого - необхідністю нормалізації АТ як основної мети на шляху запобігання серцево-судинних ускладнень. За даними досліджень, нормотензія у гемодіалітичних хворих асоційована зі зниженням ризику виникнення кардіоваскулярних подій та летальності [10].

Зважаючи на високу розповсюдженість АГ та її негативні наслідки серед гемодіалітичних хворих, лікування АГ постає важливим завданням сучасної медицини. Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) в лікуванні АГ у гемодіалітичних хворих мають істотні переваги. Поряд з абсолютно еквівалентним, у порівнянні з іншими групами антигіпертензивних препаратів, ефектом [6], вони володіють позитивними метаболічними властивостями [5] та характеризуються дуже доброю переносимістю, що сприяє високій прихильності пацієнтів до лікування БРА [7]. Печінковий шлях елімінації БРА значно знижує ризик розвитку гіперкаліємії та не потребує корекції дози за умов ниркової недостатності у порівнянні з іншими препаратами [16].

За даними DOPPS використання БРА показало значне незалежне зменшення серцево-судинної смертності та зниження загальної смертності на 7 % у порівнянні з іншими групами препаратів в усіх країнах [17]. В ряді досліджень такий представник БРА як кандесартан виявив позитивні результати. Так, в роботі Suzuki зі співавт. група пацієнтів на кандесартані продемонструвала зниження частоти фатальних та нефатальних серцево-судинних ускладнень на 49 % у порівнянні з контрольною групою [9]. Gramann зі співавт. провели аналіз великомасштабних рандомізованих контрольованих випробувань у пацієнтів на замісній нирковій терапії з використанням багатьох груп препаратів, як то еритропоетини, статини, препарати, що блокують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, некальційовмісткі фосфатбіндери, гомоцистеїнзнижувачі, тощо. Метою аналізу стало вивчення впливу зазначеної терапії на виживаність та частоту кардіоваскулярних подій. З усього переліку досліджень тільки три роботи продемонстрували вплив на тверді кінцеві точки: зниження серцево-судинних ускладнень та підвищення виживаності, дві з них - роботи з використанням БРА, а саме кандесартан та телмісартан [14].

МЕТОЮ дослідження стало визначення особливостей добового моніторування та вплив на його показники терапії кандесартаном у хворих з ХХН V стадії, що лікуються програмним гемодіалізом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. До дослідження в основну групу були залучені 53 гемодіалітичні пацієнти (26 - жінок, 27 - чоловіків), що отримували лікування у відділенні хронічного гемодіалізу КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя. При включенні хворих в дослідження нами були використані наступні критерії: тривалість замісної ниркової терапії ≥ 3 місяців; вік 18 - 70 років; тижневий діалітичний час не менше 12 годин; показник адекватності гемодіалізу за $eKt/v \geq 1,2$, згода на участь у дослідженні. До критеріїв виключення відносилися: цукровий діабет, інфаркт міокарду або гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, стабільна стенокардія напруги, серцева недостатність III-IV ФК за NYHA, гострі

інфекційні процеси будь-якої етіології, діагностовані впродовж останніх 3 місяців, рівень С-реактивного протеїну >5 мг/л та онкологічні захворювання. Групу порівняння склали 52 пацієнти (27 жінок та 25 чоловіків) з ХХН III-IV стадії. Групою контролю стали 20 здорових добровольців (12 жінок та 8 чоловіків).

Всім пацієнтам до та після терапії кандесартаномбуло проведено ДМАТ, при цьому хворим з основної групи - в міждіалізний час, а саме після другої діалізної сесії, з використанням апарату цифрового автоматичного монітору реєстрації АТ «CardioTens» (Угорщина). Верифікація АГ здійснювалася згідно рекомендацій KDIGO [13] та ESH/ESC [11]. За даними моніторингу оцінювалися такі показники: середньодобові показники систолічного АТ (серСАТ), діастолічного (серДАТ), пульсового (серПАТ) добові індекси (ДІ) САТ, ДАТ, індекси часу (ІЧ) САТ в активний та пасивний періоди, ІЧ ДАТ в активний та пасивний періоди.

За 48 годин до включення в дослідження пацієнтам була скасована антигіпертензивна терапія, що включала блокатори кальцієвих каналів та інгібітори ангіотензин-перетворюючого

ферменту. Призначений препарат «Кандесар» (Ranbaxy, Індія), що містить кандесартануцил-ексетил, для прийому упродовж 12 тижнів. Середня доза у хворих основної групи склала $17,35 \pm 6,2$ мг, групи порівняння - $11,4 \pm 7,6$ мг.

Отримані результати були статистично оброблені з використанням параметричних (t-тест для вибірок з незв'язаними варіантами) та непараметричних (метод Манна-Уїтні) методів. Дані представлені у вигляді середньої арифметичної (М) $\pm$ стандартне відхилення (SD). Критичний рівень значущості (Р) при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. Цифрові дані оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При перевірці гіпотези щодо неоднорідності груп за показниками ДМАТ до проведення лікування встановлено, що статистично значущих ($P < 0,05$) розбіжностей між групою гемодіалітичних хворих та хворих на ХХН III, IV, V стадії за означеними показниками не існує, тобто групи є однорідними.

Таблиця 1

Характеристика показників ДМАТ до та після лікування

Показник	Гемодіалітичні хворі (n=56)		ХХН III, IV, V стадії (n=52)		Відхилення, %	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	Гемодіалітичні хворі	ХХН III, IV, V стадії
1	2	3	4	5	6	7
серСАТ, мм рт. ст.	$142,4 \pm 23,5$	$130,1 \pm 17,4$	$146,7 \pm 17,0$	$132, \pm 9,5$	-8,6	-9,4
серДАТ, мм рт. ст.	$76,0 \pm 13,7$	$71,4 \pm 12,2$	$82,1 \pm 12,9$	$76,1 \pm 11,7$	-6,1	-7,3
серПАТ, мм рт. ст.	$66,6 \pm 17,2$	$54,9 \pm 14,2$	$64,8 \pm 11,3$	$66,9 \pm 11,2$	-17,6	+2,1
ДІ САТ	$3,3 \pm 8,3$	$6,4 \pm 5,8$	$4,3 \pm 8,5$	$6,5 \pm 7,5$	+93,9	+51,2
ДІ ДАТ	$4,8 \pm 7,6$	$8,1 \pm 5,6$	$5,4 \pm 6,7$	$7,7 \pm 6,3$	+68,8	+42,6
ІЧ САТ активний період	$36 \pm 24,5$	$22,3 \pm 16,5$	$50,3 \pm 24,5$	$30,7 \pm 18,7$	-38,0	-39,0
ІЧ ДАТ активний період	$30,9 \pm 25,4$	$20,3 \pm 15,8$	$43,7 \pm 27,8$	$29,4 \pm 20,0$	-34,3	-32,7
ІЧ САТ пасивний період	$51,4 \pm 35,0$	$32,8 \pm 22,3$	$48,2 \pm 34,3$	$31,8 \pm 21,6$	-36,2	-34,0
ІЧ ДАТ пасивний період	$40,0 \pm 32,9$	$29,9 \pm 23,9$	$45,9 \pm 31,3$	$32,5 \pm 22,7$	-25,3	-29,2

Як видно з даних, представлених в табл. 1, у пацієнтів обох клінічних груп після проведення лікування мало місце вірогідне зниження показників системного артеріального тиску, а саме: систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску, ІЧ САТ та ДАТ. Так, в групі гемодіалітичних хворих рівень серСАТ, серДАТ та серПАТ знизився на 8,6% ($P<0,001$), 6,1% ($P<0,001$), 17,6% ($P<0,001$) відповідно. В групі хворих на ХХН III, IV, V стадії після проведення лікування спостерігалось майже аналогічне зниження зазначених показників відповідно на 9,4% ($P<0,001$), 7,3% ($P<0,001$), окрім ПАТ, який збільшився на 2,1% ($P<0,001$). В групі гемодіалітичних хворих після лікування показники ІЧ САТ в активний період, ІЧ ДАТ в активний період, ІЧ САТ та ДАТ знизилися відповід-

но на 38,0% ($P<0,001$), 34,3% ($P<0,001$), 36,2% ($P<0,001$), 25,3% ($P<0,001$). В групі хворих на ХХН III, IV, V стадії виявлене майже аналогічне вірогідне зниження досліджуваних показників відповідно на 39,0% ($P<0,001$), 32,7% ($P<0,001$), 34,0% ($P<0,001$) та на 29,2% ($P<0,001$).

В обох клінічних групах після лікування спостерігається підвищення показників ДІ САТ та ДІ ДАТ: в групі гемодіалітичних хворих на 93,9% ($P<0,001$) та на 68,8% ($P<0,001$) відповідно; в групі хворих ХХН III, IV, V стадії на 51,2% ($P<0,001$) та на 42,6% ($P<0,001$) відповідно.

Проаналізуємо як змінилася структура АТ за показником серСАТ в залежності від стадії захворювання. Структурну характеристику САТ в залежності від стадії захворювання до та після лікування наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Вплив терапії на серСАТ в залежності від стадії ХХН

Верифікація АГ за рівнем серСАТ	Гемодіалітичні хворі (n=56)		ХХН III стадії (n=17)		ХХН IV стадії (n=17)		ХХН V стадії (n=18)	
	до лікування, %	після лікування, %	до лікування, %	після лікування, %	до лікування, %	після лікування, %	до лікування, %	після лікування, %
Оптимальний АТ	26,8	39,3	23,5	52,9	0	11,8	0	16,7
Нормальний АТ	5,3	16,1	23,5	29,4	5,9	17,6	0	16,7
Високий АТ	14,3	12,5	29,4	5,9	11,8	23,5	5,6	22,2
АГ І ступеню	26,8	26,8	17,7	11,8	64,6	35,3	50	44,4
АГ II ступеню	23,2	5,3	5,9	0	11,8	11,8	38,8	0
АГ III ступеню	3,6	0	0	0	5,9	0	5,6	0

Для аналізу занормотензію приймали оптимальний, нормальний та високий АТ. На рис. 1 відображені зміни показника серСАТ під впливом лікування.

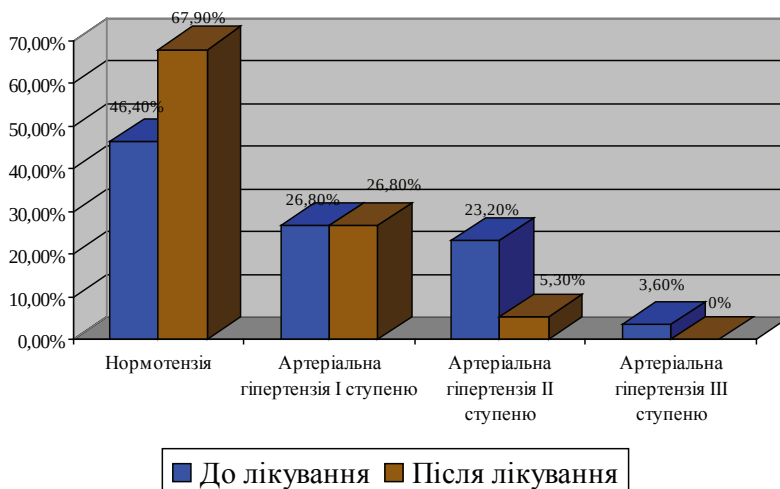


Рис. 1. Вплив терапії на ступінь АГ за даними серСАТ у гемодіалітичних хворих.

Так, кількість гемодіалітичних хворих, що мають нормотензію збільшилася після лікування на 21,5%, тобто з 46,4% до 67,9%. В групі гемодіалітичних пацієнтів до лікування АГ I ступеню мали 26,8 %, після лікування цей показник залишився без змін. При цьому відсоток хворих з АГ II ступеню під впливом терапії зменшився з 23,2 до 5,3 %. Після лікування АГ III ступеню у гемодіалітичних пацієнтів не була зафіксована, до лікування її відсоток складав 3,6.

В підгрупі хворих на ХХН III стадії до лікування гіпертензію 1-3 ступенів мали 23,6% пацієнтів, після лікування цей показник становив 11,8%. Кількість хворих ХХН III стадії, що мають допустимий рівень САТ після лікування збільшилася на 11,8 %.

В підгрупі хворих на ХХН IV стадії до лікування гіпертензію 1-3 ступенів мали 82,3% па-

цієнтів, після лікування цей показник становив 47,1%.

Кількість хворих з ХХН IV стадії, що були нормотензивними, після лікування збільшилася на 35,2%. В підгрупі хворих на ХХН V стадії до лікування гіпертензію 1-3 ступенів мали 94,4% пацієнтів, після лікування цей показник становив 44,4 %. Кількість нормотензивних пацієнтів з ХХН IV стадії, після лікування збільшилася на 50%

Tomson продемонстрував, що післядіалітичний ПАТ вищий за 60 мм рт.ст. асоційований з підвищенням ризику смерті в популяції діалітичних хворих [19]. Це дало підстави для розподілу хворих на 2 групи, а саме з ПАТ вищим та нижчим за 60 мм рт.ст. Характеристика показника ПАТ в залежності від стадії захворювання до та після лікування представлено у табл. 3.

Таблиця 3

Вплив терапії на рівень ПАТ в залежності від стадії ХХН

Значення ПАТ	Гемодіалітичні хворі (n=56)		ХХН III стадії (n=17)		ХХН IV стадії (n=17)		ХХН V стадії (n=18)	
	до лікування, %	після лікування, %	до лікування, %	після лікування, %	до лікування, %	після лікування, %	до лікування, %	після лікування, %
<60 мм рт.ст.	25,0	48,2	35,3	32,4	11,8	11,0	0,0	5,6
>60 мм рт.ст.	75,0	51,8	64,7	67,6	88,2	89,0	100,0	94,4

Як можна побачити з табл. 3, структура показника ПАТ у гемодіалітичних хворих та у хворих ХХН III, IV, V стадії після проведеного лікування змінилася. Так, в групі гемодіалітичних пацієнтів до лікування ПАТ більше 60 мм рт.ст. мали 75% пацієнтів, після лікування цей показник зменшився на 23,2% та становив 51,8%. Відповідно частка пацієнтів зі значенням ПАТ менше 60 мм рт.ст. після лікування збільшилася та становила 48,2%.

У підгрупі хворих ХХН III стадії означених покращень не відмічалось. Так, до лікування високий ПАТ мали 64,7% пацієнтів, після лікування цей показник збільшився на 2,9 % та становив 67,6%. Відповідно частка пацієнтів з ХХН III стадії з нормальним значенням ПАТ після лікування зменшилася та становила 32,4 %. В підгрупі хворих ХХН IV стадії до лікування високий ПАТ мали 88,2% пацієнтів, після лікування цей показник збільшився на 0,8 % та становив 89,0%. Відповідно частка пацієнтів з нормальним значенням ПАТ після лікування зменшилася та становила 11%. В підгрупі хворих ХХН V стадії до лікування високий ПАТ мали 100% па-

цієнтів, після лікування цей показник зменшився на 5,6 % та становив 94,4%. Відповідно частка пацієнтів з нормальним значенням ПАТ після лікування збільшилася та становила 5,6%. Кількість хворих з показником ПАТ > 60 мм рт.ст. під впливом лікування кандесартаном зазнала змін і представлена на рис. 2.

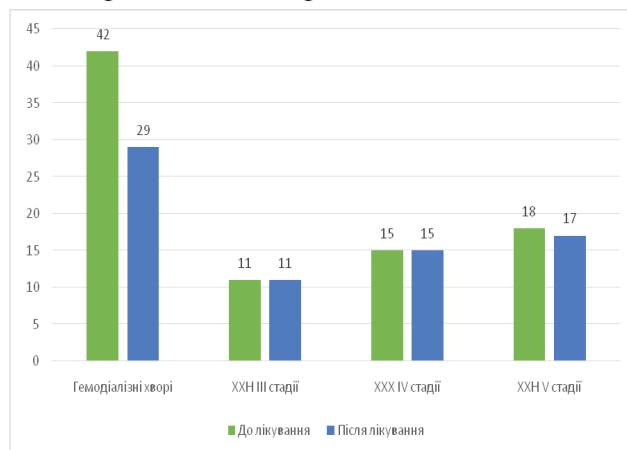


Рис. 2. Вплив терапії на кількість хворих з ПАТ > 60 мм рт.ст.

Найбільш ефективною дією відносно ПАТ препарат володів в групі саме гемодіалітичних хворих, а саме: кількість хворих з підвищеним ПАТ зменшилася більше, ніж вдвічі. Отримані результати мають значне практичне значення, тому що високий ПАТ асоційований з підвищенням ризику смерті в популяції діалітичних хворих [4], а терапія кандесартаном, знижуючи рівень ПАТ, можливо володіє позитивним впливом на ви-

живаність даної категорії хворих. За даними ретроспективних когортних досліджень саме ПАТ прямо корелює з кальцифікацією судин, підвищенням їх ригідності та підвищенням швидкості пульсової хвилі [8].

У табл. 4 представлені результати дослідження добового профілю як в основній групі, так і в групі порівняння.

Таблиця 4

Структурна характеристика ДІ САТ в залежності від стадії ХХН

Значення	Гемодіалітичні хворі (n=56)		ХХН III стадії (n=17)		ХХН IV стадії (n=17)		ХХН V стадії (n=18)	
ДІ САТ	до лікування, %	після лікування, %	до лікування, %	після лікування, %	до лікування, %	після лікування, %	до лікування, %	після лікування, %
Night-peaker	35,7	16,1	5,9	0	17,7	5,9	72,2	50
Non-dipper	37,5	53,6	41,2	47,1	52,9	52,9	22,2	33,3
Dipper	26,8	30,3	52,9	52,9	23,5	35,3	5,6	16,7
Over-dipper	0	0	0	0	5,9	5,9	0	0

Як можна побачити з табл. 4, структура показника ДІ САТ у гемодіалітичних хворих та у хворих ХХН III, IV, V стадії після проведеного лікування також змінилася. В підгрупі хворих на ХХН III стадії після лікування частка пацієнтів, що мали нормальний рівень ДІ САТ, не змінилася та відсоток пацієнтів, що мали від'ємний рівень ДІ САТ, скоротився до нуля, а частка пацієнтів з рівнем ДІ САТ нижче 10 відсотків збільшилася на 5,9% та становила 47,1%. В підгрупі хворих на ХХН IV стадії частка пацієнтів, що мали нормальний рівень ДІ САТ, після лікування збільшилася на 9,8% та становила 35,3%. Частка пацієнтів, що мали від'ємний рівень ДІ САТ, в підгрупі хворих ХХН IV стадії також скоротилася на 11,8% до 5,9%. Частка пацієнтів з рівнем ДІ САТ нижче 10 відсотків та вище 20 відсотків не змінилася та складала 52,9% та 5,9% відповідно. В підгрупі хворих на ХХН V стадії відсоток пацієнтів, що мали нормальний рівень ДІ САТ, після лікування збільшився на 11,1% та становив 16,7%. Частка пацієнтів, що мали від'ємний рівень ДІ САТ, в підгрупі хворих на ХХН V стадії скоротилася на 22,2% до 50,0%. Частка пацієнтів з рівнем ДІ САТ нижче 10 відсотків збільшилася на 11,1% та становила 33,3%.

Як видно з рис. 3, превалюючим типом добового профілю у пацієнтів на гемодіалізі як до лікування так і після лікування, виступає «non-dipper». Кількість хворих з нормальним добовим

профілем АТ, а саме «dipper» збільшилася після терапії кандесартаном на 3,5% за рахунок зменшення «night-peaker».

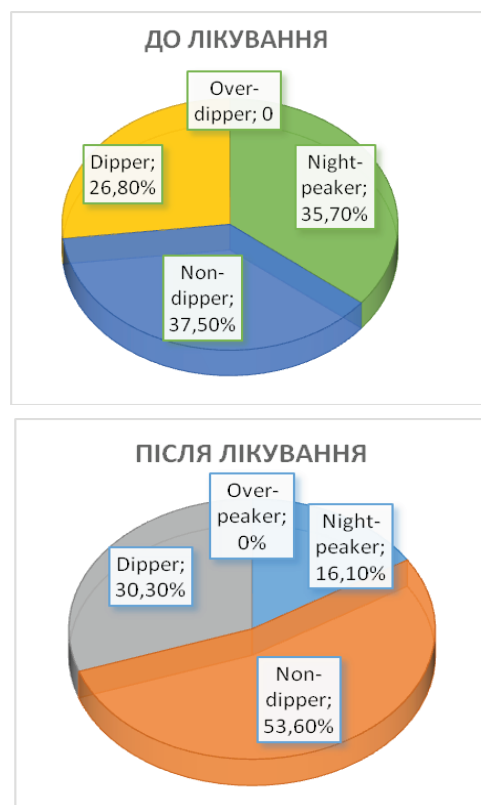


Рис. 3. Добовий профіль гемодіалітичних хворих.

У табл. 5 представлено структурну характеристику ІЧ САТ в активний період під вплив терапії кандесартаном.

Таблиця 5

**Структурна характеристика ІЧ САТ в активний період в залежності від стадії ХХН
під впливом лікування**

Показник	Гемодіалізні хворі (n=56)		ХХН III стадії (n=17)		ХХН IV стадії (n=17)		ХХН V стадії (n=18)	
ІЧ САТ активний період	до лікування, %	після лікування, %	до лікування, %	після лікування, %	до лікування, %	після лікування, %	до лікування, %	після лікування, %
Норма ІЧ	28,5	44,6	41,2	64,7	11,8	23,5	0,0	0,0
Можлива АГ	16,1	14,3	5,9	5,9	5,9	17,7	0,0	5,6
Безсумнівна АГ	17,9	35,7	29,4	29,4	11,8	35,3	22,2	72,2
Стабільна АГ	37,5	5,4	23,5	0,0	70,5	23,5	77,8	22,2

Для аналізу за показником ІЧ САТ за ймовірну АГ приймали можливу, безсумнівну та стабільну АГ. Як можна побачити з табл. 5, структура показника ІЧ САТ активний період у гемодіалітичних хворих та у хворих з ХХН III, IV, V стадії після проведеного лікування змінилася. В групі гемодіалітичних хворих до лікування нормальний рівень ІЧ САТ в активний період мали 28,5 % пацієнтів, після лікування цей показник збільшився на 16,1 % та становив 44,6 %. Частка пацієнтів з ймовірною АГ в означеній групі до лікування складала 71,5 %, після лікування зменшилася до 55,4 %. В підгрупі хворих на ХХН III стадії до лікування нормальний рівень ІЧ САТ активний період мали 41,2 % пацієнтів, після лікування цей показник збільшився на 23,5 % та становив 64,7 %. Відповідно, відсоток пацієнтів з ймовірною АГ після лікування зменшився з 58,8 % до 35,3 %. В підгрупі хворих на ХХН IV стадії до лікування нормальний рівень ІЧ САТ активний період мали 11,8 % пацієнтів, після лікування цей показник збільшився на 11,7 % та становив 23,5 %. Частка пацієнтів з ймовірною АГ після лікування зменшилася з 88,2 % до 76,5 %. Зокрема, відсоток пацієнтів зі стабільною АГ після лікування скоротився на 47,5 %, частка хворих з безсумівною АГ збільшилася на 23,5 %, відсоток хворих з можливою АГ збільшився на 13,5 %. В підгрупі хворих з ХХН V стадії до лікування нормальний рівень ІЧ САТ в активний період та рівень з можливою АГ не мав жоден пацієнт, після лікування 5,6 % пацієнтів мали рівень з можливою АГ. Безсумнівну АГ до лікування мали 22,2 % пацієнтів, після лікування частка збільшилася до 72,2 %, в означеній підгрупі відсоток хворих зі стабільною АГ до лікування складав 77,8 % після лікування цей показник зменшився до 22,2 %. Таким чином, терапія кандесартаном

виявилася ефективною зниженні показника ІЧ САТ в усіх групах досліджуваних.

ВИСНОВКИ:

1. Показник поширеності артеріальної гіпертензії в популяції гемодіалітичних хворих до лікування складав 53,6 %, терапія кандесартаном призвела до зменшення зазначеного показника до 32,1 %.
2. Кандесартан виявив статистично значущий вплив на показники добового моніторингу артеріального тиску серед хворих на гемодіалізі, а саме: середні рівні систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску знизилися на 8,6% ($P<0,001$), 6,1% ($P<0,001$), 17,6% ($P<0,001$) відповідно. Такі показники як індекс часу систолічного та діастолічного артеріального тиску в активний та пасивний періоди зменшилися відповідно на 38,0 % ($P<0,001$), 34,3% ($P<0,001$), 36,2 % ($P<0,001$) та 25,3% ($P<0,001$).
3. Пацієнти на гемодіалізі у 75 % випадків мали підвищений пульсовий тиск (>60 мм рт.ст), частка якого під дією терапії досліджуваним препаратом зменшилася до 51,8.
4. Гемодіалітичні хворі характеризуються патологічним добовим профілем, превалюючим типом є «non-dipper», який становить 37,5%. Терапія кандесартаном не змінює розподілу за типами, переважаючим залишається «non-dipper», при цьому частка «dipper» під впливом лікування збільшується з 26,8 до 30,3 % за рахунок зменшення відсотку хворих «night-reaker».

Отримані дані дають підстави рекомендувати даний препарат для прийому гемодіалітичним хворим з метою корекції артеріальної гіпертензії.

Перспективним вбачається дослідження з метою пошуку взаємозв'язків між показниками ДМАТ, індексом маси міокарду та таким маркером кардіального ураження як остеопонтин.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Пьянкина О. В.* Влияние уремических факторов на процессы ремоделирования периферических сосудов у больных хронической болезнью почек / О. В. Пьянкина, П. Б. Татаринцев, О. Н. Рагозин // Современные проблемы науки и образования. — 2013. - №1. Режим доступа до журналу: <http://www.science-education.ru/107-r8509>.
2. Уніфікований клінічний протокол «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V Д стадії: профілактика, діагностика та лікування серцево-судинних захворювань», Київ, 2011, -17 с.
3. *Agarwal R.* Managing hypertension using home blood-pressure monitoring among haemodialysis patients—a call to action / Rajiv Agarwal // J Nephrol Dial Transpl. — 2010— V. 25(6).— P. 1766-1771.
4. *Agarwal R.* Volume-associated ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients/ Rajiv Agarwal // Hypertension. — 2009. —V. 54. —P. 241-247.
5. *Barra S.* Vascular and metabolic effect of angiotensin II receptor blockers / Barra S., Vitagliano A., Cuomo V. [et al]// Expert Opin. Pharmacother.— 2009 — V. 10, № 2. —P. 173-189.
6. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension / Heran B.S., Wong M. M. Y., Heran I. K. [etal] // The Cochrane Library. — 2009. — V. 4. — P. 1-152.
7. Canadian Hypertension Education Program Outcomes Research Taskforce. Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in Ontario / Friedman O., McAlister F.A., Yun L. [etal] // Am. J. Med. — 2010. — V. 123, №2. —P. 173-181.
8. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues/ Locatelli F., Maralli D., Conte F. [etal] // Nephrol. Dial. Transpl. — 2000.— P. 69-80.
9. Effects of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients under going hemodialysis: an open-label randomized controlled trial/ Suzuki H., Kanno Y., Sugahara S [etal] // Am J Kidney Dis. — 2008.—V. 52, № 3.— P. 400-402.
10. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patient on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / Heerspink H. J., Ninomiya T., Zoungas S. [et.al] // Lancet. — 2009. —V. 373. —P. 1009-1015.
11. ESH/ESC Guide lines for the management of arterial hypertension 2013.
12. Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients / Agarwal R., Andersen M. J., Bishu K. [etal] // Kidney Int. — 2006. —V. 69. — P. 900-906.
13. KDIGO Clinical Practice Guide line for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Intsuppl. — 2012.—V. 2, № 5. — P. 336-415. Режим доступу: <http://www.kidney-international.org>).
14. Medical options to fight mortality in end-stage renal disease: a review of the literature / Rafael Kramann, Jürgen Floege, Markus Ketteler [etal] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2012. —V. 27, № 12. — P. 4298-4307.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis. Am J Kidney Dis. — 2005. - № 45. — P. 1- 153.
16. No impact of hyperkalaemia with renin—angiotensin system blockade in maintenance haemodialysis patients / Sang-Woong Han, Young-Woong Won, Joo-Hark Yi, and Ho-Jung Kim // Nephrol. Dial. Transplant. — 2007. —V. 22, № 4. —P. 1150-1155.
17. Prescription of antihypertensive agents to haemodialysis patients: time trends and associations with patient characteristics, country and survival in the DOPPS / Antonio Alberto Lopes, Jennifer L. Bragg-Gresham, Sylvia P. B. Ramirez [etal] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2009. - V. 24, № 9. — P. 2809-2816.
18. *Sinha A. D.* Peridialytic, intradialytic, and interdialytic blood pressure measurement in hemodialysis patients / Sinha A. D. , Agarwal R. // Am J Kidney Dis. — 2009.—V. 54. — P. 788-791.
19. *Tomson C. R.* Blood pressure and outcome in patients on dialysis / Tomson C. R // Lancet. — 2009. — V. 373. — P. 981-998.
20. *Walter H. Hörl.* Hypertension in end-stage renal disease: different measures and the prognostic significance / Walter H. Hörl // J Nephrol Dial Transpl. — 2010. —V. 25, № 10.—P. 3161-3166.

Надійшла до редакції 05.08.2014

Прийнята до друку 27.08.2014

© Камінський В.Я., Ковальчук Л.Є. 2014

УДК 616.611-002 + 616.15-097 + 616-097 + 612.118.221.2

В.Я. КАМІНСЬКИЙ, Л.Є. КОВАЛЬЧУК

АСОЦІАЦІЇ АНТИГЕНІВ ГРУП КРОВІ СИСТЕМ АВ0 І РЕЗУС ІЗ РОЗВИТКОМ ХРОНІЧНОЇ
ХВОРОБИ НИРОК: ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ

V. KAMINSKYI, L. KOVALCHUK

ASSOCIATIONS OF BLOOD GROUPS ANTIGENS OF AB0 AND RHESUS SYSTEMS WITH THE
DEVELOPMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE, GLOMERULONEPHRITIS

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University»

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит, група крові, система АВ0, резус, еритроцитарні антигени.

Key words: chronic kidney disease, glomerulonephritis, blood group, AB0 system, Rhesus, erythrocytic antigens.

Резюме. Вступление. Нахождение биологических маркеров генетической предрасположенности к формированию гломерулонефрита (ГН) будет способствовать определению вероятности его развития еще на ранней стадии и обеспечит рост профилактического направления медицины. Цель работы — оценить риск развития ГН по антигенам групп крови АВ0 и резус (Rh).

Материалы и методы. В исследование были включены 434 пациента с ГН (242 мужчин и 192 женщины, средний возраст — $37,56 \pm 13,01$ лет). Чтобы установить распределение фенотипов групп крови АВ0 и Rh среди населения, было обследовано 1428 здоровых лиц.

Результаты. Суммарное значение относительного риска развития ГН у всех Rh-отрицательных носителей АВ (IV) преобладало в 2,34 раза такое же в Rh-положительных. Суммарное значение относительного риска развития заболевания у Rh-отрицательных лиц преобладало такое же в Rh-положительных в зависимости от пола: у мужчин с А (II) и АВ (IV) — в 6,43 и 4,16 раза соответственно, у женщин с В (III) и АВ (IV) — в 9,34 и 2,15 раза соответственно. У всех пациентов общим признаком был высокий шанс заболеть ГН у носителей фенотипа АВ (IV) Rh— против 0 (I) Rh—.

Выводы. Доказан гендерный диморфизм маркеров наследственной предрасположенности к ГН: высокий риск заболеть имеют мужчины с фенотипами А (II) Rh— и АВ (IV) Rh—, женщины — В (III) Rh—, АВ (IV) Rh— и АВ (IV) Rh+. Резистентными к возникновению заболевания могут быть лица обоего пола с фенотипом 0 (I) Rh—, а также мужчины — В (III) Rh— и женщины — А (II) Rh— и В (III) Rh+.

Summary. Introduction. Finding of biological markers of genetic predisposition to the formation of glomerulonephritis (GN) will promote prediction the probability of its development still at an early stage and provide the growth of preventive direction of medicine. The purpose of the study is to evaluate the risk of GN development by antigens of AB0 and rhesus (Rh) blood groups.

Materials and methods. The study included 434 patients with GN (242M, 192F, aged 37.56 ± 13.01 y). 1428 healthy persons was surveyed to determine the distribution of phenotypes of AB0 and Rh blood groups in the population.

Results. The total value of the relative risk of GN development in all Rh-negative carriers AB prevailed by 2.34 times in the same Rh-positive. The total value of the relative risk of disease appearance in Rh-negative individuals prevailed in the same Rh-positive according to gender: in men with A and AB — 6.43 and 4.16 times, respectively, in women with B and AB — 9.34 and 2.15 times, respectively. In all patients, the common feature was a high chance of getting sick by GN in carriers phenotype AB Rh— versus 0 Rh—.

Conclusions. The sex dimorphism of hereditary predisposition markers for GN is proved: men with phenotypes A Rh— and AB Rh—, women with B Rh—, AB Rh— and AB Rh+ have high risk to be ill. The persons of both sexes with phenotype 0 Rh—, as well as men with B Rh— and women with A Rh— and B Rh+ may be resistant to disease.

Камінський Віталій Ярославович
kaminskiy_v@rambler.ru

ВСТУП. На сьогодні хронічна хвороба нирок (ХХН) належить до важливих соціально-економічних проблем. Ця патологія викликає занепокоєння у медичної громадськості України не лише своєю поширеністю, а й тією загрозою, яку вона становить для здоров'я нації [5]. Значну частину ХХН складає гломерулонефрит (ГН) [11]. Останній належить до мультифакторних за-

хворювань, які зумовлені поєднанням екзогенних та спадкових чинників. Нині для дослідження багатьох патологій широко застосовують маркерний підхід [7]. Значну увагу приділяють оцінці асоціацій захворювання з ознаками, які можуть відігравати певну роль у його розвитку [6]. Визначення таких асоціацій допомагає з'ясувати фактори ризику у виникненні певної патології. Одним із найбільш доступних методів маркерного аналізу є вивчення еритроцитарних антигенів груп крові систем АВ0 і резус (Rh) [4]. Так, встановлено взаємозв'язок зазначених маркерів зі схильністю або, навпаки, резистентністю до низки різноманітних захворювань [8, 9, 10, 12]. Але таких досліджень щодо ХХН, ГН у літературі не було виявлено.

Отримані дані дадуть змогу медичним працівникам будь-якої спеціальності прогнозувати розвиток хвороб, їх доцільно використати при розробці профілактичних заходів проти цих патологій серед населення, а також — у медико-генетичному консультуванні для визначення емпіричного ризику захворювань [7].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ — оцінити ступінь ризику розвитку ХХН: ГН за антигенами груп крові систем АВ0 і Rh.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Для досягнення поставленої мети нами проведено клініко-генетичне обстеження 434 пацієнтів (242 чоловіків та 192 жінок) із ХХН, ГН. Середній вік хворих складав $(37,56 \pm 13,01)$ років. Діагноз встановлювали згідно з рекомендованими критеріями (наказ МОЗ України № 593 від 12.12.2004 року). Для верифікації морфологічної форми захво-

рювання хворим проводили пункційну біопсію нирки за допомогою біопсійного пістолету фірми Bard Magnum (USA) та одноразових голків наступним дослідженням ниркового біоптату методиками світлової й електронної мікроскопії та імуногістохімії. Для визначення популяційного розподілу фенотипів систем груп крові АВ0 і Rh проведено опитування 1428 здорових осіб. Усі обстежені були жителями західного регіону України.

Для аналізу асоціацій між розвитком ХХН, ГН та антигенами груп крові систем АВ0 і Rh нами використовувався стандартний статистичний метод визначення відносної частоти ризику (X) виникнення певного захворювання. Для цього у двох вибірках (хворі та контрольна група) порівнювали частоти двох ознак, наприклад, А проти 0.

Якщо співвідношення А/0 було однаковим у двох вибірках — асоціація відсутня. Значення X дорівнювало 1 за відсутності відмінностей між порівнюваними групами осіб. За наявності асоціації значення X було більше або менше 1, при цьому ступінь підвищення характеризував величину ризику [3]. Для статистичного аналізу отриманих даних використовували стандартні критерії хі-квадрат (χ^2) або Фішера-Ірвіна (ϕ) та співвідношення шансів (Odds Ratio (OR)) [1, 2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Для дослідження генетичної обтяженості до ХХН, ГН проведено аналіз кількісного та відносного розподілу здорових та хворих осіб за фенотипами груп крові (табл. 1).

Таблиця 1

Кількісний та відносний розподіл здорових осіб та хворих на хронічну хворобу нирок, гломерулонефрит за антигенами груп крові

Група крові систем АВ0 і Rh	Кількість здорових	Кількість хворих на ХХН, ГН	χ^2 , p	OR
0 (I)	458 (32,07 %)	116 (26,73 %)	4,21; p=0,040	0,77 (0,61-0,98)
A (II)	565 (39,57 %)	194 (44,70 %)	3,42; p=0,064	1,23 (0,99-1,53)
B (III)	301 (21,08 %)	76 (17,51 %)	2,41; p=0,121	0,80 (0,60-1,05)
AB (IV)	104 (7,28 %)	48 (11,06 %)	5,84; p=0,016	1,59 (1,11-2,28)
Rh+	1194 (83,61 %)	385 (88,71 %)	6,32; p=0,012	1,53 (1,10-2,12)
Rh–	234 (16,39 %)	49 (11,29 %)	6,32; p=0,012	0,65 (0,47-0,91)

Встановлено, що ХХН: ГН найчастіше розвивався за наявності фенотипу А (II) — 44,70 %. Друге та третє місця за частотою відповідно займали 0 (I) — 26,73 % та В (III) — 17,51 %. Найрідше серед пацієнтів із ГН зафіксовано носіїв антигенів АВ (IV) — 11,06 %. Зазначений порядок поширеності фенотипів у хворих співпадав з таким у популяції здорових осіб. Однак нами виявлено статистично значуще зростання частоти фенотипу АВ (IV) у хворих на ХХН, ГН

порівняно зі здоровими особами ($\chi^2=5,84$ при $p=0,016$), а також відповідне зменшення частоти фенотипу 0 (I) ($\chi^2=4,21$ при $p=0,040$). Водночас з вірогідністю $p=0,012$ серед пацієнтів спостерігалося збільшення носіїв антигена Rh і відповідне зменшення серед тих хворих, які його не мали ($\chi^2=6,32$).

Наступним етапом роботи було вивчення розподілу груп крові у хворих на ХХН: ГН залежно від статі (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл груп крові у хворих на хронічну хворобу нирок, гломерулонефрит залежно від статі

Група крові систем АВ0 і Rh	Кількість здорових	Кількість хворих на ХХН: ГН	χ^2 , p	OR
Чоловіки				
0 (I)	146 (33,56 %)	62 (25,62 %)	4,24; p=0,039	0,68 (0,48-0,97)
A (II)	166 (38,16 %)	119 (49,17 %)	7,29; p=0,007	1,57 (1,14-2,15)
B (III)	92 (21,15 %)	41 (16,94 %)	1,49; p=0,223	0,76 (0,51-1,15)
AB (IV)	31 (7,13 %)	20 (8,26 %)	0,15; p=0,700	1,18 (0,66-2,11)
Rh+	384 (88,28 %)	213 (88,02 %)	0,00; p=0,981	0,97 (0,60-1,57)
Rh—	51 (11,72 %)	29 (11,98 %)	0,00; p=0,981	1,03 (0,64-1,67)
Жінки				
0 (I)	312 (31,42 %)	54 (28,13 %)	0,67; p=0,413	0,86 (0,61-1,21)
A (II)	399 (40,18 %)	75 (39,06 %)	0,04; p=0,834	0,96 (0,70-1,31)
B (III)	209 (21,05 %)	35 (18,23 %)	0,62; p=0,432	0,84 (0,57-1,25)
AB (IV)	73 (7,35 %)	28 (14,58 %)	9,88; p=0,002	2,17 (1,37-3,45)
Rh+	810 (81,57 %)	172 (89,58 %)	6,72; p=0,010	1,91 (1,17-3,09)
Rh—	183 (18,43 %)	20 (10,42 %)	6,72; p=0,010	0,52 (0,32-0,85)

Встановлено гендерні відмінності розподілу зазначених показників. Так, статистично вагоме зростання ймовірності виникнення досліджуваної патології в 1,29 раза існувало у чоловіків за наявності антигену А (II) ($\chi^2=7,29$ при $p=0,007$), а відповідно у жінок — в 1,98 раза за наявності антигену АВ (IV) ($\chi^2=9,88$ при $p=0,002$). Також у пацієнтів чоловічої статі з фенотипом 0 (I) спостерігалось зменшення ймовірності розвитку ХХН: ГН в 1,31 рази ($\chi^2=4,24$ при $p=0,039$). По-

рівняльним аналізом частоти носіїв Rh залежно від статі не зафіксовано статистичної вірогідності у чоловіків, зате її встановлено у хворих жіночої статі: у Rh-позитивних — зростання частоти, а в Rh-негативних — її зменшення ($\chi^2=6,72$ при $p=0,010$).

Далі нами було визначено розподіл хворих на ХХН, ГН за антигенами груп крові систем АВ0 та Rh (табл. 3).

Таблиця 3

Кількісний та відносний розподіл здорових осіб та хворих на хронічну хворобу нирок, гломерулонефрит за антигенами груп крові систем АВ0 та резус

Група крові системи АВ0	Кількість здорових носіїв Rh+	Кількість хворих на ХХН, ГН носіїв Rh+	Кількість здорових носіїв Rh—	Кількість хворих на ХХН, ГН носіїв Rh—
0 (I)	377 (26,40 %)	112 (25,81 %) $\chi^2=0,03$; p=0,854; OR=0,97 (0,76-1,24)	81 (5,67 %)	4 (0,92 %) $\chi^2=16,17$; p=0,000; OR=0,17 (0,07-0,45)
A (II)	485 (33,96 %)	171 (39,40 %) $\chi^2=4,08$; p=0,043; OR=1,26 (1,01-1,58)	80 (5,60 %)	23 (5,30 %) $\chi^2=0,01$; p=0,903; OR=0,96 (0,60-1,53)
B (III)	255 (17,86 %)	65 (14,98 %) $\chi^2=1,74$; p=0,187; OR=0,81 (0,61-1,09)	46 (3,22 %)	11 (2,53 %) $\chi^2=0,32$; p=0,570; OR=0,81 (0,42-1,55)
AB (IV)	77 (5,39 %)	37 (8,53 %) $\chi^2=5,15$; p=0,023; OR=1,65 (1,10-2,47)	27 (1,89 %)	11 (2,53 %) $\chi^2=0,41$; p=0,524; OR=1,38 (0,69-2,78)

Порівняльним аналізом поєднань антигенів систем АВ0 та Rh встановлено відмінності в обстежених пацієнтів від таких у контрольній групі. Rh-позитивних хворих за даними характеристиками розподілено наступним чином: $A(II) > 0(I) > B(III) > AB(IV)$. При цьому частота носіїв А (II) та АВ (IV) була значуще вищою порівняно з популяцією здорових осіб (відповідно $\chi^2=4,08$ при $p=0,043$ та $\chi^2=5,15$ при $p=0,023$). Rh-негативні пацієнти за послідовним зменшенням частоти різних фенотипів системи АВ0 склали інший розподіл: $A(II) > B(III) = AB(IV) > 0(I)$. Слід зазначити, що носіїв антигенів В (III) та АВ (IV) зареєстровано однакову кількість – по 11 осіб (2,53 %), тому ці фенотипи зайняли спільне друге-третє місце за поширеністю серед Rh-

негативних пацієнтів. У останніх з антигеном 0 (I) показано статистично вагоме зниження частоти порівняно з контролем ($\chi^2=16,17$ при $p=0,000$).

Отже, більша ймовірність розвитку ХХН: ГН спостерігалася у носіїв антигенів А (II) Rh+ та АВ (IV) Rh+. Цікавим виявився той факт, що серед хворих значно рідше, ніж у здорових, реєструвалися носії фенотипу 0 (I) Rh-. Це може вказувати на певну резистентність до виникнення ХХН: ГН у таких людей.

Логічним продовженням нашої роботи був статистичний аналіз розподілу різних фенотипів груп крові систем АВ0 та Rh залежно від статі (табл. 4).

Таблиця 4

Розподіл за антигенами груп крові систем АВ0 та резус у хворих на хронічну хворобу нирок, гломерулонефрит залежно від статі

Група крові системи АВ0	Кількість здорових носіїв Rh+	Кількість хворих на ХХН, ГН носіїв Rh+	Кількість здорових носіїв Rh-	Кількість хворих на ХХН, ГН носіїв Rh-
Чоловіки				
0 (I)	129 (29,66 %)	60 (24,79 %) $\chi^2=1,59$; $p=0,207$; OR=0,78 (0,55-1,12)	17 (3,91 %)	2 (0,83 %) $\chi^2=4,34$; $p=0,037$; OR=0,25 (0,07-0,94)
A (II)	150 (34,48 %)	99 (40,91 %) $\chi^2=2,49$; $p=0,114$; OR=1,32 (0,95-1,82)	16 (3,68 %)	20 (8,26 %) $\chi^2=5,62$; $p=0,018$; OR=2,34 (1,20-4,57)
B (III)	82 (18,85 %)	40 (16,53 %) $\chi^2=0,42$; $p=0,516$; OR=0,86 (0,57-1,30)	10 (2,30 %)	1 (0,41 %) $\phi=2,21$; $p=0,108$; OR=0,25 (0,05-1,40)
AB (IV)	23 (5,29 %)	14 (5,79 %) $\chi^2=0,01$; $p=0,923$; OR=1,11 (0,57-2,19)	8 (1,84 %)	6 (2,48 %) $\chi^2=0,08$; $p=0,780$; OR=1,38 (0,49-3,89)
Жінки				
0 (I)	248 (24,97 %)	52 (27,08 %) $\chi^2=0,28$; $p=0,600$; OR=1,12 (0,79-1,59)	64 (6,45 %)	2 (1,04 %) $\chi^2=7,93$; $p=0,005$; OR=0,19 (0,05-0,68)
A (II)	335 (33,74 %)	72 (37,50 %) $\chi^2=0,85$; $p=0,356$; OR=1,18 (0,86-1,63)	64 (6,45 %)	3 (1,56 %) $\chi^2=6,30$; $p=0,012$; OR=0,27 (0,09-0,79)
B (III)	173 (17,42 %)	25 (13,02 %) $\chi^2=1,93$; $p=0,164$; OR=0,72 (0,46-1,13)	36 (3,63 %)	10 (5,21 %) $\chi^2=0,70$; $p=0,403$; OR=1,51 (0,75-3,05)
AB (IV)	54 (5,44 %)	23 (11,98 %) $\chi^2=10,28$; $p=0,001$; OR=2,39 (1,43-3,98)	19 (1,91 %)	5 (2,60 %) $\phi=0,60$; $p=0,573$; OR=1,47 (0,56-3,83)

Порівняльним аналізом поєднань антигенів систем АВ0 та Rh встановлено відмінності в обстежених пацієнтів залежно від статі порівняно з такими у контрольній групі. Серед Rh-позитивних хворих обох статей за частотою фенотипів відзначено той самий розподіл, що й у загальній популяції. Залежно від статі Rh-негативні пацієнти за частотою асоціацій із досліджуваними антигенами склали наступні ряди: чоловіки – A(II)>AB(IV)>0(I)>B(III), жінки – B(III)>AB(IV)>A(II)>0(I). При цьому серед хворих чоловіків носії антигенів A (II) Rh– переважали таких у популяції здорових осіб ($\chi^2=5,62$ при $p=0,018$), а частота 0 (I) Rh–, навпаки, була

нижчою ($\chi^2=4,34$ при $p=0,037$). Подібна ознака зафіксована у жіночій вибірці хворих – знижена частота фенотипу 0 (I) Rh– ($\chi^2=7,93$ при $p=0,005$). Відмінним у жінок було наступне: більша схильність до розвитку ХХН: ГН за наявності антигенів АВ (IV) Rh+ ($\chi^2=10,28$ при $p=0,001$) та менша схильність – у носіїв антигенів А (II) Rh– ($\chi^2=6,30$ при $p=0,012$).

Визначення відносного ризику розвитку ХХН: ГН залежно від груп крові проти контрольної групи проводилося у загальній вибірці хворих, а також окремо для осіб чоловічої та жіночої статі (табл. 5).

Таблиця 5

Асоціації між антигенами груп крові системи АВ0 та хронічною хворобою нирок, гломерулонефритом

Порівняльні групи	Величина відносного ризику проти контролю		
	Всі хворі	Чоловіки	Жінки
Система АВ0			
0:A	0,738	0,592	0,921
0:B	1,003	0,953	1,034
0:AB	0,549	0,658	0,451
A:0	1,356	1,688	1,086
A:B	1,360	1,609	1,122
A:AB	0,744	1,111	0,490
B:0	0,997	1,049	0,968
B:A	0,735	0,622	0,891
B:AB	0,547	0,691	0,437
AB:0	1,822	1,519	2,216
AB:A	1,344	0,900	2,041
AB:B	1,828	1,448	2,290
Rh+: Rh–	1,540	0,975	1,943

Ризик досліджуваного захворювання залежав від антигенів системи АВ0. В усій групі пацієнтів встановлено найтісніші асоціації між захворюванням і фенотипом АВ (IV) порівняно з усіма іншими фенотипами, особливо з В (III) та 0 (I). Аналіз статевих особливостей формування ХХН, ГН показав, що у чоловіків найбільший ризик виникнення захворювання спостерігався за наявності антигену А (II), зокрема проти 0 (I) та В (III). Дещо менша ймовірність формування патології відзначена в осіб АВ (IV) проти 0 (I) та В (III). Подібно до загальної вибірки пацієнтів, у жінок найсуттєвіші асоціації досліджуваної па-

тології зафіксовано за наявності групи АВ (IV) порівняно з усіма іншими групами, проте ризик захворіти у них був вищим (більш, ніж удвічі) в усіх випадках. Слід зазначити, що для всіх досліджуваних пацієнтів встановлено найнижчу ймовірність захворіти за наявності фенотипів 0 (I) та В (III) проти АВ (IV). Цікавим також виявився той факт, що шанс виникнення ХХН, ГН у Rh-позитивних жінок практично вдвічі вищий, ніж у Rh-позитивних чоловіків.

Закономірним продовженням роботи було виявлення асоціацій між антигенами АВ0, Rh та ХХН: ГН (табл. 6).

Таблиця 6

**Асоціації між поєднанням антигенів груп крові систем АВ0 і резус
та хронічною хворобою нирок: гломерулонефритом**

Порівняльні групи	Величина відносного ризику проти контролю		
Система АВ0 та Rh	Всі хворі	Чоловіки	Жінки
0 Rh+:A Rh+	0,843	0,705	0,976
0 Rh+:B Rh+	1,165	0,953	1,451
0 Rh+:AB Rh+	0,618	0,764	0,492
A Rh+:0 Rh+	1,187	1,419	1,025
A Rh+:B Rh+	1,383	1,353	1,487
A Rh+:AB Rh+	0,734	1,084	0,505
B Rh+:0 Rh+	0,858	1,049	0,689
B Rh+:A Rh+	0,723	0,739	0,672
B Rh+:AB Rh+	0,530	0,801	0,339
AB Rh+:0 Rh+	1,617	1,309	2,031
AB Rh+:A Rh+	1,363	0,922	1,982
AB Rh+:B Rh+	1,885	1,248	2,947
0 Rh–:A Rh–	0,172	0,094	0,667
0 Rh–:B Rh–	0,207	1,176	0,113
0 Rh–:AB Rh–	0,121	0,157	0,119
A Rh–:0 Rh–	5,822	10,625	1,500
A Rh–:B Rh–	1,202	12,500	0,169
A Rh–:AB Rh–	0,706	1,667	0,178
B Rh–:0 Rh–	4,842	0,850	8,889
B Rh–:A Rh–	0,832	0,080	5,926
B Rh–:AB Rh–	0,587	0,133	1,056
AB Rh–:0 Rh–	8,250	6,375	8,421
AB Rh–:A Rh–	1,417	0,600	5,614
AB Rh–:B Rh–	1,704	7,500	0,947

У загальній групі пацієнтів найбільший ризик виникнення захворювання спостерігався у Rh-негативних носіїв антигенів АВ (IV), А (II) та В (III) проти 0 (I). Відповідно найменший ризик існував у осіб з фенотипом 0 (I) Rh⁺, що ще раз підтверджує наші попередні результати. Найтісніші групові асоціації у вибірці всіх пацієнтів серед Rh-позитивних та Rh-негативних виявлено за наявності антигену АВ (IV) проти інших антигенів. Сумарне значення величини відносного ризику розвитку ХХН, ГН у Rh-негативних

носіїв АВ (IV) переважало у 2,34 раза таке ж у Rh-позитивних. Аналіз статевих особливостей формування ХХН, ГН залежно від фенотипів АВ0 та Rh показав гендерний диморфізм. І у Rh-негативних, і у Rh-позитивних чоловіків найбільший ризик виникнення захворювання спостерігався за наявності антигенів А (II) та АВ (IV) проти 0 (I) і В (III). Однак сумарне значення величини відносного ризику розвитку ХХН, ГН у Rh-негативних носіїв А (II) та АВ (IV) переважало відповідно у 6,43 та 4,16 раза таке ж у Rh-

позитивних. Найсуттєвіші асоціації серед Rh-негативних жінок встановлено за наявності антигенів В (III) та АВ (IV) проти 0 (I) і А (II). У Rh-позитивних осіб жіночої статі найбільший шанс розвитку патології відзначено при групі крові АВ (IV) проти усіх решти груп, особливо В (III). Сумарне значення відносного ризику виникнення ХХН: ГН у Rh-негативних жінок-носіїв В (III) та АВ (IV) переважало відповідно у 9,34 та 2,15 разів таке ж значення у Rh-позитивних. Слід зазначити, що в усіх трьох групах спільною ознакою був високий шанс захворіти на ХХН, ГН у носіїв фенотипу АВ (IV) Rh⁻ проти 0 (I) Rh⁻. Також з'ясовано, що Rh-негативні чоловіки та Rh-позитивні жінки з групою В (III) можуть бути резистентними до розвитку ХХН, ГН.

ВИСНОВКИ:

1. Порівняльним аналізом частот фенотипів за антигенами системи АВ0 при ХХН: ГН у Rh-позитивних пацієнтів обох статей встановлено наступний розподіл: А(II)>0(I)>В(III)>АВ(IV). У Rh-негативних хворих такий розподіл відрізнявся: у чоловіків — А(II)>АВ(IV)>0(I)>В(III), а у жінок — В(III)>АВ(IV)>А(II)>0(I).
2. Найбільша ймовірність розвитку ХХН: ГН у загальній вибірці спостерігалася у носіїв антигенів А (II) Rh⁺ та АВ (IV) Rh⁺. У групі усіх хворих значно рідше, ніж у здорових, виявлялися носії фенотипу 0 (I) Rh⁻.
3. Доведено гендерний диморфізм маркерів спадкової схильності до ХХН: ГН: найвищий ризик захворіти мають чоловіки з фенотипами А (II) Rh⁻ та АВ (IV) Rh⁻, жінки — В (III) Rh⁻, АВ (IV) Rh⁻ та АВ (IV) Rh⁺. Резистентними до виникнення захворювання можуть бути особи обох статей з антигенами груп 0 (I) Rh⁻, а також чоловіки — В (III) Rh⁻ та жінки — А (II) Rh⁻ і В (III) Rh⁺.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у вивченні ступеня ризику розвитку ХХН: ГН за антигенами груп крові систем АВ0 і Rh залежно від клінічного синдрому захворювання та наявності коморбідної патології.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Бабич П. Н.* Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение второе. Применение критерия хи-квадрат / П. Н. Бабич, А. В. Губенко, С. Н. Лапач // Український медичний часопис. — 2004. — № 2 (40). — С. 138-144.

2. *Бабич П. Н.* Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление, интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Губенко, С. Н. Лапач // Український медичний часопис. — 2005. — № 2 (46). — С. 113-119.
3. *Бочков Н. П.* Клиническая генетика: учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина; под ред. Н. П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 592 с.
4. *Колодченко В. П.* Розподіл комбінацій еритроцитарних антигенів крові систем АВ0 та Rh у людей різного віку / В. П. Колодченко // Проблеми старения и долголетия. — 2012. — № 2 (21). — С. 163-170.
5. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М. О. Колесник [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. — 2011. — № 4 (32). — С. 3-11.
6. Особливості HLA-фенотипів у хворих на хронічну хворобу нирок, гломерулонефрит з нефротичним синдромом / М. О. Колесник [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. — 2011. — № 4 (32). — С. 20-31.
7. *Уваєва О.* Аналіз асоціації резус-фактора з інфекційними хворобами людей / О. Уваєва // Вісник Львівського університету: Серія біологічна. — 2009. — Вип. 51. — С. 43-48.
8. АВ0 blood group and cancer / S. Iodice [et al.] // European Journal of Cancer. — 2010. — № 46. — Р. 3345-3350.
9. АВ0 blood group and risk of pancreatic cancer: a study in Shanghai and meta-analysis / H. A. Risch [et al.] // American Journal of Epidemiology. — 2013. — Vol. 15, № 177 (12). — Р. 1326-1337.
10. *Joh H. K.* АВ0 blood group and risk of renal cell cancer / H. K. Joh, E. Cho, T. K. Choueiri // Cancer Epidemiology. — 2012. — № 36. — Р. 528-532.
11. *McGrogan A.* The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature / A. McGrogan, F. M. Franssen, S. V. Corinne // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2011. — № 26. — Р. 414-430.
12. Role of АВ0 blood group as a prognostic factor in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage / F. Dentali [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2013. — № 11. — Р. 187-189.

Надійшла до редакції 23.06.2014

Прийнята до друку 16.07.2014

© Колесник М.О., Сташевська Н.В., Степанова Н.М., Дріянська В.Є., Руденко А.В.,
Кругліков В.Т., Корніліна О.М., 2014

УДК 616.61-002.3-036.87:616.633.461.2

М. КОЛЕСНИК, Н. СТАШЕВСЬКА, Н. СТЕПАНОВА, В. ДРІЯНСЬКА, А. РУДЕНКО,
В. КРУГЛІКОВ, О. КОРНІЛІНА

ГІПЕРОКСАЛУРІЯ ТА ПОКАЗНИКИ МУКОЗАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК І-ІІ СТ.: ПІЄЛОНЕФРИТ

M. KOLESNYK, N. STASHEVSKA, N. STEPANOVA, V. DRYANSKAYA, A. RUDENKO,
V. KRUGLYKOV, O. KORNYLINA

HYPEROXALURIA AND BIOMARKERS OF MUCOSAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH RECURRENT PYELONEPHRITIS

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

Ключові слова: рецидивуючий пієлонефрит, мукозальний імунітет, гіпероксалурія, лізоцим, лактоферин, секреторний імуноглобулін А.

Keywords: recurrent pyelonephritis, mucosal immunity, hyperoxaluria, lysozyme, lactoferrin, secretory immunoglobulin A.

Резюме. Метою роботи було провести порівняльний аналіз показників мукозального імунітету сечі та слини хворих на хронічний рецидивуючий пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії.

Матеріал та методи. До обсерваційного одномоментного дослідження включено 40 хворих на хронічний рецидивуючий пієлонефрит жіночої статі, віком від 21 до 48 років ($31,6 \pm 7,7$). Залежно від наявності гіпероксалурії (екскреція оксалатів з сечею більше 0,45 ммоль за добу) пацієнток було розподілено на II групи: до I ($n=29$) включено жінок з гіпероксалурією, до II ($n=11$) – увійшли хворі з нормальним рівнем екскреції оксалатів ($78,2 \pm 28,4$ проти $43,8 \pm 5,2$; $p < 0,001$). Стан мукозального імунітету оцінювали шляхом визначення вмісту лізоциму, лактоферину, секреторного імуноглобуліну А (sIg A) та фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α) у зразках сечі та вмісту sIg A й антитіл класу sIg A до ліпополісахариду (ЛПС) грамнегативних бактерій (анти-ЛПС-sIgA) у слині.

Результати. Визначено достовірно вищий рівень sIg A та анти-ЛПС-sIgA у слині хворих на рецидивуючий пієлонефрит з гіпероксалурією (298 ± 104 проти $150,1 \pm 79,3$ мг/л; $p < 0,001$) та ($0,353 \pm 0,16$ проти $0,211 \pm 0,09$ УООШ; $p < 0,001$), відповідно. У сечі жінок I групи встановлено статистично значуще підвищення вмісту ФНП- α $44 [16,2-130,5]$ проти $21 [14,2-345]$ нг/мл ($p=0,04$) та лізоциму $14,0 [2,5-36,5]$ проти $1,45 [0,12-7,5]$ нг/мл ($p=0,002$). Усі досліджувані показники (анти-ЛПС-sIgA у слині та sIg A, лактоферин й лізоцим сечі) мали прямий кореляційний зв'язок з рівнем добової екскреції оксалатів.

Висновки. Визначену гіперпродукцію показників мукозального імунітету можна пояснити формуванням дисбіозу кишківника під впливом постійної антибактеріальної терапії. Дисбаланс мікрофлори кишківника, у свою чергу, порушує метаболізм оксалатів з формуванням гіпероксалурії, викликає включення механізмів системного та локального імунітету, підвищуючи синтез антитіл до ЛПС, sIg A, лактоферину та лізоциму.

Summary: The aim of our study was to compare the performance of mucosal immunity in urine and saliva of patients with chronic recurrent pyelonephritis subject to availability of hyperoxaluria.

Material and methods. To observational cross-sectional study included 40 women with chronic recurrent pyelonephritis, aged 21 to 48 years (31.6 ± 7.7). Depending on the availability hyperoxaluria (oxalate excretion in the urine than 0.45 mmol per day) patients were divided into II Groups: for I ($n=29$) included women with hyperoxaluria, to II ($n=11$) - includes patients with normal excretion oxalate (7.2 ± 2.4 vs 43.8 ± 5.2 ; $p < 0.001$). State of mucosal immunity was assessed by determining the content of lysozyme, lactoferrin, secretory immunoglobulin A (sIg A) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in urine samples and content sIg A and class antibodies sIg A to lipopolysaccharide (LPS) of gram-negative bacteria (anti-LPS-sIgA) in saliva.

Results. We have identified significantly higher levels of sIg A and anti-LPS-sIgA in the saliva of patients with recurrent pyelonephritis with hyperoxaluria (298 ± 104 vs 150.1 ± 79.3 mg / l, $p < 0.001$) and (0.353 ± 0.16 vs 0.211 ± 0.09 , $p < 0.001$), respectively. In the urine of women of group I we have found a statistically significant increase in the content of TNF- α $44 [16.2-130.5]$ vs $21 [14.2-3.45]$ pg/ml ($p=0.04$) and lysozyme $14.0 [2.5-36.5]$ vs $1.45 [0.12-7.5]$ ng/ml ($p=0.002$). All the studied parameters (anti-LPS-sIg A in saliva and sIg A, lactoferrin and lysozyme urine) had a direct correlation with the level of daily oxalate excretion.

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

Conclusions. Overproduction of indicators of mucosal immunity may be explained by the formation of intestinal dysbiosis under the influence of continuous antibiotic therapy. The imbalance of intestinal microflora, in turn, leads to the formation of hyperoxaluria and increases the production of antibodies to LPS, sIg A, lactoferrin and lysozyme.

ВСТУП. Актуальність проблеми рецидивуючої інфекції сечової системи (pISS) обумовлена, перш за все, її значною поширеністю серед жінок сексуально активного віку [2, 3, 7]. Так, з приводу ISS у світі щоденно реєструється більше 1,5 мільйонів звернень [7]. Рецидивуючий перебіг захворювання розвивається у 25% жінок, які перенесли гостру ISS [13]. Під цим терміном розуміють наявність більше двох рецидивів ISS впродовж півроку або більше трьох загострень протягом року [7, 13].

Одним із важливих патогенетичних механізмів розвитку pISS є зміни в імунологічній реактивності організму, серед яких порушенням мукозального імунітету надають особливого значення [12]. Адже шкіра і слизові оболонки є першою лінією захисту проти інфекційних агентів, що перешкоджає проникненню мікроорганізмів у сечову систему [12, 16]. Основу місцевого імунітету слизових оболонок забезпечують численні клітинні та гуморальні фактори. Клітинні фактори включають фагоцити (моноцити, макрофаги, нейтрофіли) та клітини природної цитотоксичності (природні кілери та деякі субпопуляції моноцитів, макрофагів й нейтрофілів). До гуморальних факторів природної резистентності належать система комплементу, неспецифічні імуноглобуліни, лізоцим, інтерферони, лактоферин, трансферин, опсоніни, фібрoneктин, бета-лізени, тощо [6, 16]. Гуморальні фактори у комплексі з клітинними формують захисні бар'єри, що забезпечує динамічну рівновагу між макроорганізмом і нормальною мікрофлорою [3, 6].

Гіпероксалурія вважається основним фактором ризику формування оксалатно-кальцієвих конкрементів, які складають близько 75% з усіх ниркових каменів [8, 9]. Рівень екскреції оксалатів з сечею, є ключовим чинником, що визначає насичення організму оксалатом [9, 15]. За нормального харчування щоденне надходження оксалату в організм становить 70-920 мг/добу [11]. Приблизно 50% оксалату метаболізується кишковою флорою (*Oxalobacter formigenes*) і 25% виділяється у незмінному виді [11]. *Oxalobacter formigenes* — анаеробна бактерія, яка бере участь у метаболізмі оксалату кальцію в кишечнику [14]. Ця бактерія у великій кількості присутня у більшості дорослого населення та на 70% зменшує ризик виникнення оксалатних каменів [8, 11].

Результати наших попередніх досліджень визначили значну поширеність (>80%) гіпероксалурії у жінок з рецидивуючим пієлонефритом [10]. Логічно було припустити, що довготривалий прийом антибактеріальних лікарських засо-

бів, навіть у профілактичних дозах, порушує видовий та кількісний склад мікробіоти кишечника хворих та призводить до знищення *O. formigenes* і формування гіпероксалурії, що водночас зменшує резистентність до інфікування слизових оболонок патогенними мікроорганізмами.

МЕТОЮ нашої роботи було провести порівняльний аналіз показників мукозального імунітету сечі та слини хворих на хронічний рецидивуючий пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ. До обсерваційного одномоментного дослідження включено 40 хворих на хронічний рецидивуючий пієлонефрит жіночої статі, віком від 21 до 48 років ($31,6 \pm 7,7$).

Критеріями включення пацієнток до дослідження були: наявність клінічних ознак захворювання (дизурія, часте сечовипускання, підвищення температури тіла, відчуття болю та важкості у крестовидній області та інші), лейкоцитурія та бактеріурія.

Критеріями виключення були: відмова хворої від участі у дослідженні, вагітність та період лактації, ознаки обструкції сечової системи, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв.

Залежно від наявності гіпероксалурії (екскреція оксалатів з сечею більше 0,45 ммоль за добу) [15] пацієнток було розподілено на II групи: до I (n=29) включено жінок з гіпероксалурією, до II (n=11) — увійшли хворі з нормальним рівнем екскреції оксалатів ($78,2 \pm 28,4$ проти $43,8 \pm 5,2$; $p < 0,001$). Частота рецидивів пієлонефриту протягом року була достовірно вищою у пацієнток I групи — $5,7 \pm 3,7$ проти $3,4 \pm 1,03$ ($p = 0,01$).

Стан мукозального імунітету оцінювали шляхом визначення вмісту лізоциму, лактоферину, секреторного імуноглобуліну A (sIg A) та фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α) у зразках сечі та вмісту sIg A й антитіл класу sIg A до ліпополісахариду (ЛПС) грамнегативних бактерій (анти-ЛПС-sIgA) у слині.

Рівні лактоферину та sIg A визначали з використанням імуноферментних (ІФА) тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Росія), вміст лізоциму — з використанням ІФА-набору фірми «Immunodiagnostik» (Німеччина). ФНП- α вивчали за допомогою імуноферментної тест-системи фірми «Procon» (Росія, С-Пб), для дослідження анти-ЛПС-sIgA використовували тест системи, впроваджені лабораторією імунології Кримського державного медичного університету.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програм «Statistica

10.0» та «MedCalc», з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл за тестом Колмогорова-Смірнова. За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (tS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q25-Q75); для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок визначали за методом Спірмена (ρ) [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Аналіз вмісту загального sIg A та анти-ЛПС-sIgA у слинні хворих на рецидивуючий пієлонефрит продемонстрував їх достовірно вищий рівень у жінок з гіпероксалурією (298 ± 104 проти $150,1 \pm 79,3$ мг/л; $p < 0,001$) та ($0,353 \pm 0,16$ проти $0,211 \pm 0,09$ УООЩ; $p < 0,001$), відповідно (рис. 1, 2).

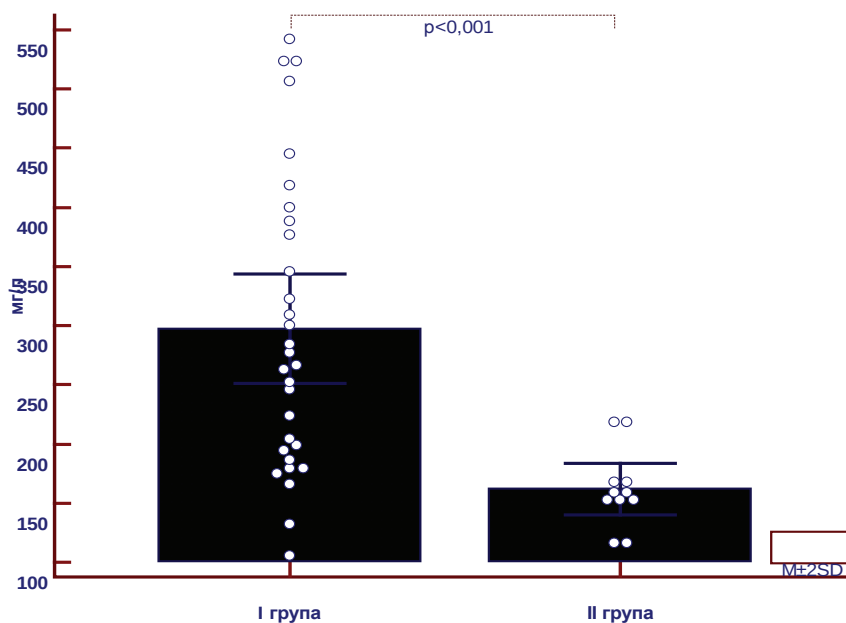


Рис. 1. Вміст sIg A у слині хворих на рецидивуючий пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії.

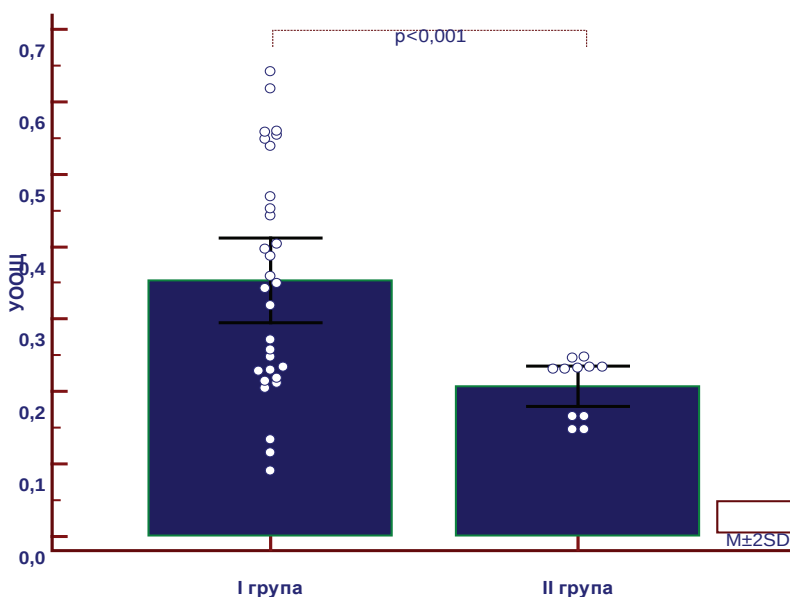


Рис. 2. Вміст анти-ЛПС-sIg A у слині хворих на рецидивуючий пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії.

Крім того, вміст загального sIg A у слині мав достовірний прямий кореляційний зв'язок з кількістю рецидивів пієлонефриту; чим частіше відбувались рецидиви, тим вищою була концентрація sIg A ($R=0,49$; $p=0,003$) (рис. 3).

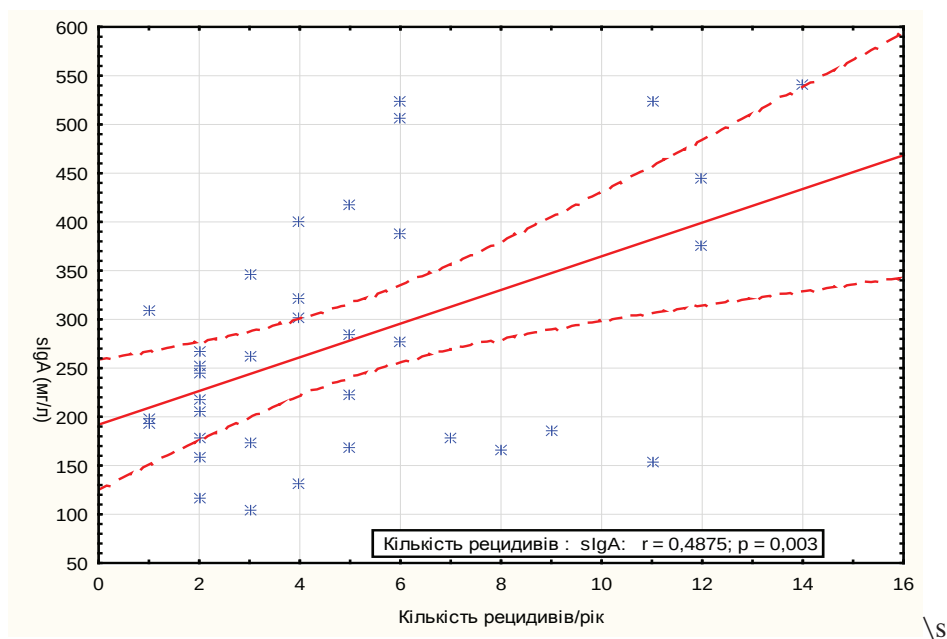


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між концентрацією загального sIg A у слині хворих на пієлонефрит та частотою рецидивів захворювання.

Вміст анти-ЛПС-sIg A, у свою чергу, мав прямий сильний кореляційний зв'язок з концентрацією оксалатів у сечі ($p < 0,001$). Тобто, чим вищою була концентрація оксалатів у сечі, тим більшим був вміст анти-ЛПС-антитіл у слині хворих (рис. 4).

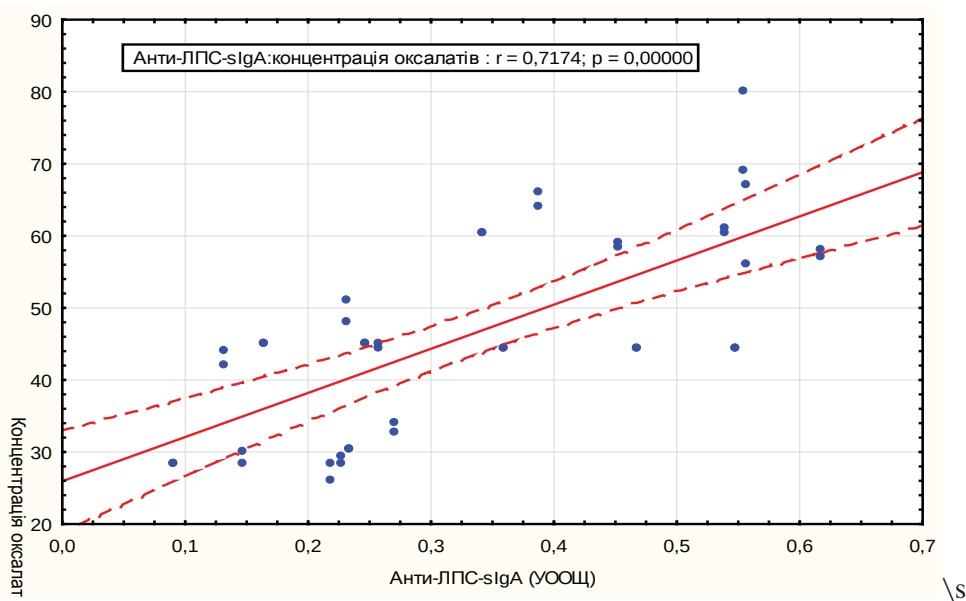


Рис. 4. Взаємозв'язок між вмістом антитіл класу sIg A до ліполісахариду у слині хворих на рецидивуючий пієлонефрит та концентрацією оксалатів у сечі.

sIg A синтезується мукозальним епітелієм та відіграє важливу роль у формуванні механізмів місцевої резистентності, протидіє масованому надходженню антигенів через слизові оболонки, перешкоджає адгезії бактерій, нейтралізує ентеротоксини, сприяє фагоцитозу [6]. Визначену гіперпродукцію sIg A у хворих з гіпероксалурією можна розцінити як компенсаторно-приспосувальну реакцію слизової оболонки на довгостроково існуючий антигенний стимул, а саме персистенцію патогенної мікрофлори.

Відомо, що рівень антитіл до ЛПС грамнегативних бактерій у слині корелює з кількісними і видовими змінами складу мікрофлори кишківника, зокрема з підвищенням вмісту умовно-патогенних ентеробактерій і, певною мірою, відображає ступінь вираженості місцевого запального процесу [1]. Саме тому можна припустити найбільший ступінь дисбіозу кишківника у хворих на рецидивуючий пієлонефрит з гіпероксалурією.

Наступним етапом нашої роботи був порівняльний аналіз рівню ФНП- α у сечі обстежених пацієнтів. ФНП- α звернув нашу увагу, оскільки є основним медіатором запалення у відповідь на інфекцію, який синтезується В- і Т-лімфоцитами, НК-клітинами та моноцитами/макрофагами саме у вогнищі запалення [4].

ФНП- α транскрибується у відповідь на різні стимулятори, включаючи ентеротоксин, гриби, віруси, у т.ч. й ендотоксин [4, 6].

Встановлено статистично значуще підвищення вмісту ФНП- α у сечі хворих з гіпероксалурією 44 [16,2-130,5] проти 21 [14,2-345] пг/мл ($p=0,04$) (рис. 6).

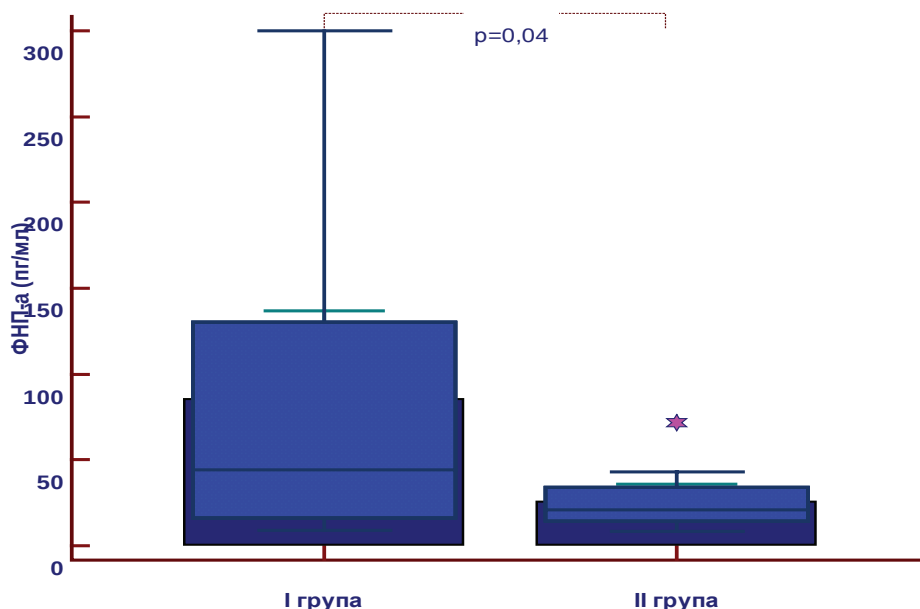


Рис. 6. Вміст ФНП- α у сечі хворих на рецидивуючий пієлонефрит залежно від наявності гіпероксалурії.

Вдвічі більший рівень ФНП- α у сечі хворих I групи може бути пов'язаний як, безпосередньо, з інфекційним навантаженням, так і з модулюючою дією ангіотензину II на ФНП- α -залежні механізми, що ведуть до ренального фіброзу [2, 4].

Аналіз гуморальної ланки мукозального імунітету за показниками sIg A, лізоциму та лак-

тоферину сечі визначив їх достовірний прямий кореляційний зв'язок з рівнем добової екскреції оксалатів (табл. 1). Тобто, чим більшим був рівень екскреції оксалатів, тим вищими були концентрації досліджуваних гуморальних факторів імунітету.

Таблиця 1

Сила кореляційного зв'язку між рівнем добової екскреції оксалатів та гуморальними факторами імунітету, визначених у зразках сечі хворих на рецидивуючий пієлонефрит

Досліджуваний показник	Коефіцієнт Спірмену (ρ)	95% ДІ для ρ	p
sIg A	0,37	0,07 – 0,61	0,001
Лізоцим	0,5	0,23 – 0,7	0,0009
Лактоферин	0,38	0,07 – 0,62	0,001

Крім того, у сечі хворих I групи встановлено достовірно вищу концентрацію лізоциму у порівнянні з пацієнтами II групи – 14,0 [2,5-36,5] проти 1,45 [0,12-7,5] нг/мл (рис. 5).

Лізоцим виконує роль модулятора імунологічних реакцій, найважливішою функцією якого

є імунологічний контроль біоценозу середовища. Підвищення активності лізоциму у хворих на пієлонефрит з гіпероксалурією, на нашу думку, пов'язано з його посиленням синтезом макрофагами та клітинами епітелію сечової системи під впливом персистуючої бактеріальної інфекції.

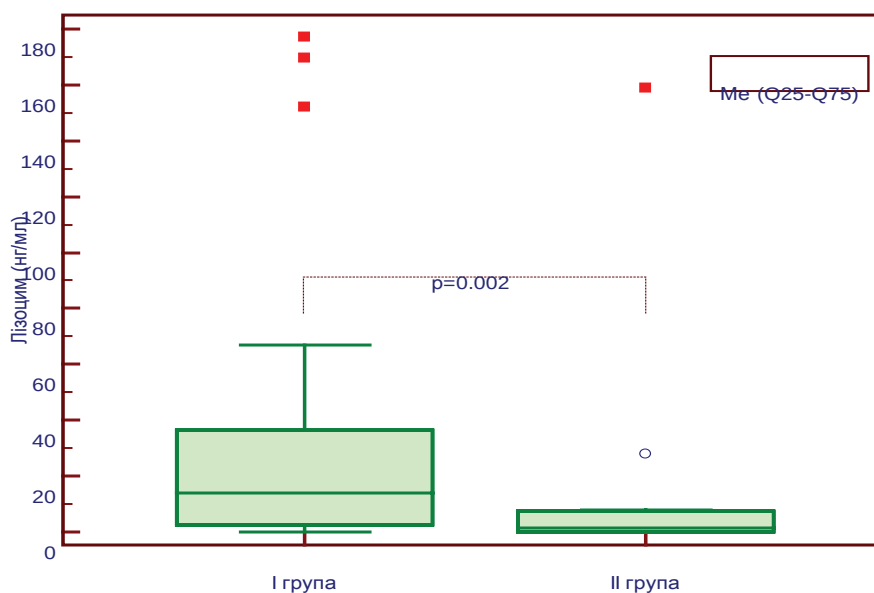


Рис. 5. Концентрація лізоциму сечі залежно від наявності гіпероксалурії у хворих на рецидивуючий пієлонефрит.

ВИСНОВКИ. У хворих на хронічну хворобу нирок I-II ст.: пієлонефрит з рецидивуючим перебігом та гіпероксалурією спостерігалось статистично значуще підвищення синтезу загального sIg A та антитіл до ЛПС грамнегативних бактерій у сліні ($p < 0,001$), достовірно вища концентрація ФНП- α ($p = 0,04$) і лізоциму ($p = 0,002$) у сечі. Усі досліджувані показники (анти-ЛПС-sIg A у сліні та sIg A, лактоферин й лізоцим сечі) мали прямий кореляційний зв'язок з рівнем добової екскреції оксалатів.

Визначену гіперпродукцію показників мукозального імунітету можна пояснити формуванням дисбіозу кишківника під впливом постійної антибактеріальної терапії. Адже, часте рецидивування пієлонефриту, з відповідною необхідністю застосування антибактеріального лікування, призводить до дисбіозу кишечника. Дисбаланс мікрофлори кишківника, у свою чергу, порушує метаболізм оксалатів з формуванням гіпероксалурії, викликає включення механізмів системного та локального імунітету, підвищуючи синтез антитіл до ЛПС, sIg A, лактоферину та лізоциму.

Подальші дослідження необхідні з метою визначення можливих причин гіперпродукції зазначених показників мукозального імунітету у хворих на пієлонефрит з гіпероксалурією.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Алекушина А.В. Комплексный способ диагностики выраженности дисбактериоза кишечника / А.В. Алекушина // Клин. лаб. диагн. — 2010. — № 11. — С. 48–51.
2. Колесник М. О. Патогенез пієлонефриту : що ми знаємо і що ні / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, В. Є. Дріянська, А. В. Руденко, Н. А. Калініна, В. Т. Кругліков // Український журнал нефрології та діалізу. — 2011. - № 3 (31). — С. 34-46.
3. Нормальна мікрофлора уrogenітального тракту та її роль у підтриманні імунітету слизових оболонок / О. С. Воронкова, О. А. Сірокваша, Т. М. Полішко, А. І. Вінніков // Вісник Дніпропетровського університету. — Біологія. Екологія. — 2008. — Вип. 16, т. 1. — С. 51–56.
4. Рабсон Л. Основы медицинской иммунологии: пер. с англ. / Л. Рабсон, А. Ройт, П. Делвиз. - М.: Мир, 2006. — 320 с.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2003. — 312 с.
6. Bordon Yvonne. Mucosal immunology: A wee immune response / Bordon Yvonne [Електронний ресурс] // Nature Reviews Immunology. — 2013. — Vol. 13. — Режим доступу : <http://www.nature.com/nri/journal/v13/n4/full/nri3426.html>
7. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. — 2013.
8. Hatch M. Intestinal transport of an obdurate anion: oxalate / Hatch M., Freel R/ W. // Urol. Res. — 2005. — Vol. 33. — P. 1-16.
9. Hatch M. The Roles and Mechanisms of Intestinal Oxalate Transport in Oxalate Homeostasis / M. Hatch, R. W. Freel // Seminars in Nephrology. — 2008 — Vol 28. — № 2. — P. 143-151.
10. Kolesnyk M. Effect of hyperoxaluria on the progression of chronic kidney disease in women with recurrent uncomplicated pyelonephritis / M. Kolesnyk, N. Stepanova, L. Surzhko, N. Stashevska // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2012. — Vol. 27 (Supplement 2). — P. 107.
11. Lieske J. C. Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria / Lieske J. C., Goldfarb D. S., De Simone C., [et al.] // Kidney Int. — 2005/ - Vol. 68. — P. 1244-1249.

12. Principles of mucosal immunology / Phillip D. Smith et al. — Garland Science, 2013. — 529 p.
13. Raheela Mohsin. Recurrent urinary tract infections in females / Raheela Mohsin, Khurram Mutahir Siddiqui // J Pak Med Assoc. — 2010. — Vol. 60. — No. 1. — P. 55-59.
14. Sensitivity of Human Strains of Oxalobacter formigenes to Commonly Prescribed Antibiotics / J. N. Lange, Kyle D. Wood, H. Wong, R. Otto, [et al.] // Urology. — 2012. — Vol. 79(6). — P.1286-1289.
15. Stef Robijn. Hyperoxaluria: a gut—kidney axis? / Stef Robijn, Bernd Hoppe, Benjamin A Vervaet, Patrick C D'Haesele et al // Kidney International. — 2011. — № 80. — P. — 1146–1158.
16. Williams A. Immunology : mucosal and body surface defences / Andrew Williams, Tracy Hussell, Clare Lloydby. — Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2012. — 398 p.

Надійшла до редакції 15.05.2014

Прийнята до друку 23.06.2014

© Крайдашенко О.В., Долінна М.О., 2014

УДК: 616.61-07:577.112]:616.12-008.331.1

О.В. КРАЙДАШЕНКО, М.О. ДОЛІННА

БИОМАРКЕРИ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

O.V. KRAYDASCHENKO, M.A. DOLINNAYA

BIOMARKERS OF KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Запорізький державний медичний університет

Zaporizhzhya State Medical University

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічний гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальна тканина нирок, біомаркери.

Keywords: arterial hypertension, chronic glomerulonephritis, tubulointerstitial kidney tissue, biomarkers.

Резюме. Важную роль в развитии стойких нарушений функции почек играет вовлечение почечной тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) с развитием ее фиброза. Данное обстоятельство послужило поводом для попытки использования нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL), интерлейкина-18 (IL-18) для оценки поражения ТИТ почек при хроническом гломерулонефрите (ХГН) и гипертонической болезни (ГБ).

Цель. Изучение характера взаимосвязи между биомаркерами и клинико-морфологическими параметрами, отражающими поражение ТИТ почек у больных ХГН и ГБ.

Материалы и методы. Обследовано 44 больных ГБ и 49 пациентов ХГН с артериальной гипертензией. Для анализа поражения ТИТ почек у больных ХГН использовались данные прижизненного морфологического исследования почек. Уровни NGAL и IL-18 крови, мочи определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Все пациенты имели сохраненную функцию почек. В группе больных ГБ микроальбуминурия (МАУ) выявлена у 32%. У пациентов ХГН средний уровень суточной протеинурии составил 0,5 (0,1;1,2) г/сут. При морфологическом исследовании у 98% больных ХГН наблюдалась дистрофия эпителия канальцев. Интерстициальный фиброз (ИФ) встречался у всех пациентов ХГН, причем у 45% имел очаговый характер, а у 55% — диффузный. Некротические изменения эпителия канальцев наблюдались в 69% случаев, утолщение тубулярной базальной мембраны — у 61% пациентов. При корреляционном анализе обнаружена связь между уровнем NGAL сыворотки крови и ИФ ($r=0,35$, $p=0,05$), утолщением тубулярной базальной мембраны ($r=0,42$, $p=0,05$); уровнем NGAL мочи и дистрофией эпителия канальцев ($r=0,29$, $p=0,05$). Показатель IL-18 сыворотки крови коррелировал с дистрофией эпителия канальцев ($r=0,69$, $p=0,05$), некрозом эпителия канальцев ($r=0,37$, $p=0,05$), ИФ ($r=0,31$, $p=0,05$). Несмотря на сохраненную функцию почек и отсутствие МАУ (в 64% случаев), показатели, оценивающие ТИТ почек, у больных ГБ повышены.

Выводы. Для оценки поражения ТИТ почек у больных ХГН и ГБ возможно использование таких маркеров, как NGAL сыворотки крови, мочи и IL-18 сыворотки крови. NGAL сыворотки крови наиболее точно отображает ИФ и изменения тубулярной базальной мембраны; NGAL мочи — дистрофию эпителия канальцев. IL-18 сыворотки крови является показателем дистрофии и некроза эпителия канальцев, ИФ.

Долінна Марія Олександрівна
mdolinnaya@yandex.ru

Summary. *Involving of renal tubulointerstitial tissue (TIT) with fibrosis development plays an important role in the persistent renal dysfunction. This circumstance gave rise to the attempts of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin-18 (IL-18) use to estimate kidney TIT lesion in chronic glomerulonephritis (CGN) and essential hypertension (EH).*

Aim. *To study the relationship between the biomarkers and clinical, morphological parameters reflecting renal TIT damage in CGN and EH patients.*

Materials and methods. *We examined 44 hypertensive patients and 49 patients with CGN and hypertension. We used data of the kidney morphological study for the analysis of renal TIT lesion in CGN patients. Levels of blood and urine NGAL and IL-18 were determined using immunoassay kits.*

Results. *All patients had preserved renal function. In hypertensive patients microalbuminuria (MAU) was detected in 32%. Patients with CGN had average daily proteinuria 0,5 (0,1:1,2) g/day. Morphologically tubular epithelium dystrophy was observed in 98% of patients with CGN. Interstitial fibrosis (IF) was seen in all patients with CGN, and 45% had focal character, while 55% – diffuse. Necrotic changes in the tubular epithelium were observed in 69% of cases, thickening of tubular basement membrane – 61% of patients. Correlation analysis found an association between the level of serum NGAL and IF ($r=0,35$, $p=0,05$), tubular basement membrane thickening ($r=0,42$, $p=0,05$); urinary NGAL levels and tubular epithelium dystrophy ($r=0,29$, $p=0,05$). Serum IL-18 was correlated with tubular epithelium dystrophy ($r=0,69$, $p=0,05$); tubular epithelium necrosis ($r=0,37$, $p=0,05$), IF ($r=0,31$, $p=0,05$). Despite normal renal function and absence of MAU (in 64% of cases), the indicators of renal TIT damage in hypertensive patients are increased.*

Conclusions. *Serum, urine NGAL and serum IL-18 can be used as markers of renal TIT lesion in CGN and EH patients. Serum NGAL reflects most accurately IF and tubular basement membrane changes; urine NGAL – tubular epithelium dystrophy. Serum IL-18 is an indicator of tubular epithelium necrosis, IF.*

ВСТУП. Однією з основних проблем нефрології є вивчення механізмів прогресування захворювань нирок і розвитку хронічної ниркової недостатності. Інтерес дослідників більшою мірою зосереджений на формуванні ураження клубочкового апарату нирки, проте, важливу роль у розвитку стійких порушень функції нирок відіграє залучення ниркової тубулоінтерстиціальної тканини (ТІТ) з розвитком її фіброзу [1, 3]. Відомо, що зниження рівня клубочкової фільтрації корелює переважно зі ступенем тубулоінтерстиціальних, а не клубочкових ушкоджень, і більшість патологічних змін, які визначають результат захворювань нирок, відбуваються саме в нирковому інтерстиції [2, 4].

На сьогоднішній день в клінічній практиці використовуються такі маркери ураження нирок, як рівень креатиніну крові, визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і альбумінурія. Однак ці показники, відображаючи в цілому зміни гломерулярного апарату, не несуть інформації про пошкодження ТІТ нирок. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває пошук нових неінвазивних методів діагностики, які дозволять на ранніх стадіях діагностувати ураження ТІТ нирок і починати адекватне лікування.

Дана обставина послужила приводом для спроби використання нейтрофільного желатиназо-асоційованого ліпокаліна (NGAL), інтерлейкіну-18 (IL-18), які вже виправдали себе в діагностиці гострого пошкодження нирок, для оцінки ураження ТІТ нирок при хронічному гломерулонефриті (ХГН) та гіпертонічній хворобі (ГХ) [5, 6]. Однак використання цих показників в рутинній практиці обмежено неоднозначністю отриманих даних різних досліджень і недостат-

ньою доказовою базою, що залишає це питання актуальним.

МЕТА. Вивчити характер взаємозв'язку між біомаркерами та клініко-морфологічними параметрами, які відображають ураження ТІТ нирок у хворих на ХГН і ГХ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. На базі кардіологічного та нефрологічного відділень Запорізької обласної клінічної лікарні обстежено 44 хворих ГХ і 49 – ХГН і артеріальною гіпертензією. У всіх пацієнтів проаналізовано клінічний варіант перебігу захворювання, виконані стандартні лабораторні та інструментальні дослідження.

Для аналізу ураження ТІТ нирок у хворих на ХГН використовувалися дані прижиттєвого морфологічного дослідження нирок.

Рівні NGAL і IL-18 визначали імуноферментним методом на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету. Рівень NGAL в сироватці крові та сечі за допомогою наборів BioVendor (Чехія), рівень IL-18 в сироватці крові – Bender Medsystems (Австрія). Сироватку відокремлювали методом центрифугування негайно та заморожували при температурі -70°C до моменту проведення методики. Сечу негайно заморожували при температурі -70°C до моменту проведення методики.

Отримані дані дослідження статистично оброблені. Використовувались параметричні (t-тест для вибірок з незв'язаними варіантами) та непараметричні (метод Манна-Уїтні) методи, застосовувався тест хі-квадрат (χ^2) Пірсона; кореляційний аналіз. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значущості $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді середньої арифметичної (М) $\pm$ стандартне відхилення (SD) або медіани (25:75 перцен-

тиль). Отримані в результаті досліджень цифрові дані оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ. Основні клініко-лабораторні показники представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Результати основних клініко-лабораторних параметрів

Показник	Хворі на ХГН (n=49)	Хворі на ГХ (n=44)
Пол ч/ж, %	69/31	36/64
Вік, років	36,4±11,5	50,2±11,2
Тривалість, міс.	87,1±85,8	133,6±92,3
ІМТ, кг/м ²	26,2±5,0	30,2±4,8
Гемоглобін, г/л	135,5±16,8	135,0±14,0
Альбумін, г/л	39,8±7,2	43,5±3,6
Холестерин, ммоль/л	5,9±2,1	5,7±1,3
Креатинін крові, мкмоль/л	101,9±26,4	80,5±14,6
Мочевина крові, ммоль/л	6,0±2,0	5,1±1,3
ШКФ (MDRD), мл/хв/1,73 м ²	80,0±27,0	82,8±14,7
ШКФ (Cockcroft-Gault), мл/хв/1,73 м ²	91,7±29,3	96,8±17,4

Встановлено, що жінки частіше хворіють ГХ, а чоловіки — ХГН ($p<0,001$). Середній вік хворих на ГХ на 38% вище, тривалість захворювання на 53% довше, ніж у хворих на ХГН. Статистично достовірні відмінності виявлені за показником індексу маси тіла (ІМТ): у хворих ГХ він на 15% вище, ніж у хворих ХГН ($p<0,001$).

Статистично значущих відмінностей за показниками основних лабораторних параметрів не виявлено. Всі пацієнти мали збережену функцію нирок (див. табл. 1).

При морфологічному дослідженні 88% випадків склав мезангіопроліферативний гломерулонефрит, 7% — мембранозний, 5% — мембрано-

проліферативний. У 98% хворих ХГН спостерігалася дистрофія епітелію каналців. Інтерстиціальний фіброз (ІФ) зустрічався у всіх пацієнтів із ХГН, причому у 45% він мав вогнищевий характер, а у 55% — дифузний. Некротичні зміни епітелію каналців спостерігалися в 69% випадків, потовщення тубулярної базальної мембрани — у 61% пацієнтів.

У групі ГХ мікроальбумінурія (МАУ) виявлена у 32% хворих. У пацієнтів зі ХГН середній рівень добової протеїнурії склав 0,5 (0,1:1,2) г/доб.

Дані біомаркерів за аналізованими групами представлені у табл. 2.

Таблиця 2

Досліджувані біомаркери

Показник	Хворі на ГН (n=49)	Хворі на ГХ (n=44)
NGAL сироватки крові, нг/мл	6,4±2,6	9,7±5,5
NGAL сечі, нг/мл	5,9±2,4	6,1±2,7
IL-18 сироватки крові, пг/мл	850,2±515,0	720,7±249,2

При кореляційному аналізі виявлено зв'язок між рівнем NGAL сироватки крові та ІФ ($r=0,35$, $p=0,05$), потовщенням тубулярної базальної мембрани ($r=0,42$, $p=0,05$); рівнем NGAL сечі та дистрофією епітелію каналців ($r=0,29$, $p=0,05$). Показник IL-18 сироватки крові корелював із дистрофією епітелію каналців ($r=0,69$, $p=0,05$),

некрозом епітелію каналців ($r=0,37$, $p=0,05$), ІФ ($r=0,31$, $p=0,05$).

Значення NGAL сироватки крові у групі хворих на ГН підвищені у 67% пацієнтів, а в групі хворих ГХ — у 74% хворих ($p<0,001$). Встановлено, що у пацієнтів з ГХ показник NGAL сироватки крові на 51% вище, ніж у хворих на

ХГН. В обох групах середнє значення NGAL сечі не має статистично достовірних відмінностей ($p < 0,001$). Показник NGAL сечі підвищений практично у однаковій кількості хворих – 69% у хворих ХГН, 63% – ГХ. Також, статистично достовірно ($p < 0,001$) визначено, що рівень IL-18 сироватки крові у хворих з ГХ нижче, ніж у хворих з ХГН. IL-18 сироватки крові в групі хворих ХГН підвищений у 69% пацієнтів, а в групі хворих ГХ – у 67% хворих.

Таким чином, виявлені нами кореляційні зв'язки між маркерами та даними морфологічного дослідження нирок у хворих ХГН: ГН дозволяють використовувати NGAL сироватки крові та сечі, IL-18 сироватки крові для оцінки ураження ТІТ нирок у пацієнтів з ГН і ГХ. Незважаючи на збережену функцію нирок і відсутність МАУ (в 64% випадків), показники, які оцінюють ТІТ нирок, у хворих ГХ є підвищеними.

Виявлення маркерів раннього ураження ТІТ нирок дозволить запобігти прогресуванню фіброзу ТІТ і підвищити ефективність раннього застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту.

ВИСНОВКИ:

1. Для оцінки ураження ТІТ нирок у хворих на ХГН: ГН і ГХ можливе використання таких маркерів, як NGAL сироватки крові, сечі і IL-18 сироватки крові.
2. NGAL сироватки крові найбільш точно відображає ІФ та зміни тубулярної базальної мембрани; NGAL сечі – дистрофію епітелію каналців.
3. IL-18 сироватки крові є показником дистрофії та некрозу епітелію каналців, ІФ.
4. Незважаючи на збережену функцію нирок і відсутність МАУ (в 64% випадків), показники, які оцінюють ТІТ нирок, у хворих ГХ є підвищеними.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Арутюнов Г.П. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Клиническая нефрология. – 2011. – №1. – С. 52-57.
2. Арутюнов Г.П. Экспериментальные модели поражения тубулоинтерстициальной ткани почек при артериальной гипертензии / Г.П. Арутюнов, А.В. Соколова, Л.Г. Оганезова // Клиническая нефрология. – 2011. – №2. – С. 75-78.
3. Пролетов Я.Ю. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, О.В. Галкина и др. // Нефрология. – 2013. – №1(17). – С. 60-69.
4. Савош В.В. Клеточные механизмы формирования тубулоинтерстициальных изменений при первичных гломерулопатиях / В.В. Савош, Т.А. Летковская, Е.Д. Черствый и др. // Мед. журнал. Белорусский государственный медицинский университет. – 2007. – №4. – С. 98-100.
5. Blumczynski A. Hypertensive nephropathy in children – do we diagnose early enough? / A. Blumczynski, J. Soltysiak, K. Lipkowska, M. Silska et al. // Blood Press. – 2012. – №21(4). – P. 233-9 [Epub 2012 Mar 19].
6. Fasset R.G. Biomarkers in chronic kidney disease / R.G. Fasset, S.K. Venuthurupalli, G.C. Gobe et al. // Kidney Int. – 2011. – №80(8). – P. 806-821.

Надійшла до редакції 11.08.2014

Прийнята до друку 28.08.2014

© Лавренчук О.В., Порошина Т.В., Багдасарова І.В., Гайсенюк Ф.З., Драннік Г. М., 2014

УДК 616.65-002.2-008.8-078.7

О.В. ЛАВРЕНЧУК, Т.В. ПОРОШИНА, І.В. БАГДАСАРОВА, Ф.З. ГАЙСЕНЮК, Г.М. ДРАННІК

ОСОБЛИВОСТІ ПРОДУКЦІЇ СЕКРЕТОРНОГО ЛЕЙКОПРОТЕАЗНОГО ІНГІБІТОРА (SLPI) У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ АБО ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ

O. LAVRECHUK, T. POROSHINA, I. BAGDASAROVA, F. GAISENUK, G. DRANNIK

PECULIARITIES OF PRODUCTION OF SECRETORY LEUCOCYTE PROTEINASE INHIBITOR IN CHILDREN WITH ACUTE OR CHRONIC PYELONEPHRITIS

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, м. Київ

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: пієлонефрит, діти, імунітет, секреторний лейкопротеазний інгібітор

Key words: pyelonephritis, children, immunity, secretory leucocyte proteinase inhibitor

Резюме. Цель: установить особенности продукции SLPI в крови и моче, определить их взаимосвязь с клинико-лабораторными данными и особенностями течения пиелонефрита.

Лавренчук Ольга Василівна
lvi_lov@meta.ua

Матеріали і методи: Концентрацію SLPI определяли иммуноферментным методом в периферической крови и моче детей с пиелонефритом; из них острый пиелонефрит (ПН) диагностировано у 19 детей, обострение хронического ПН – у 12 и ХрПН в состоянии ремиссии – у 26 больных.

Результаты. Статистически достоверного отличия концентрации SLPI у детей острым и хроническим ПН, и, соответственно, в стадии обострения и ремиссии хронического ПН не установлено ($p < 0,05$). У пациентов с ОПН ($rK=0,605$) и обострением ХрПН ($rK=536$) существует корреляционная связь между концентрацией SLPI и количеством лимфоцитов в периферической крови ($p < 0,05$). Показатели уровней нейтрофилов как основных продуцентов протеаз, СОЭ и СРБ корреляционно не связаны с концентрацией SLPI в периферической крови и моче ($p > 0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о роли SLPI в патогенезе острого и обострении хронического инфекционного воспаления в почках при участии лимфоцитов как основных эффекторов адаптивного иммунного ответа.

Summary. Aims. The goal of the work is to determine the role and significance of the level of the secretory leucocyte proteinase inhibitor (SLPI) in children's blood and urine with acute (A) and chronic (Ch) pyelonephritis (PN).

Materials and methods. In 26 patients with ChPN in the stage of remission and in 12 patients with ChPN at the stage of exacerbation, and in 19 patients with APN were used to study the level of SLPI in children's blood and urine by the enzyme-linked immunosorbent assay and corresponding test-systems.

Results. It was found that statistically significant difference between the concentration of SLPI in children with APN and ChPN, and, accordingly, in the acute stage and remission of ChPN not found ($p < 0.05$). There is a correlation between the concentration of SLPI and the number of lymphocytes in the peripheral blood ($p < 0,05$) in patients with APN ($rK=0,605$) and with ChPN at the stage of exacerbation ($rK=536$). Correlations between the level of SLPI, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate and the numbers of neutrophils is not installed ($p > 0,05$).

Conclusions. The results indicated the participation of SLPI into the pathogenesis of APN and ChPN at the stage of exacerbation.

ВСТУП. Захворюваність на інфекційні запалення сечової системи у всьому світі є високою та має тенденцію до збільшення. Відсутність комплексних досліджень з питань етіологічного спектру, топічної діагностики, лікування та профілактики їх рецидивів визначає доцільність виконання науково-дослідних робіт з урахуванням новітніх даних сучасної імунології [3].

Відомо, що запалення є універсальною, генетично запрограмованою реакцією на ушкодження різної природи. За правилом, запалення розвивається локально, але в його реалізації приймають участь практично усі системи організму, насамперед, імунна та нейроендокринна. Вважається, що імунні механізми є провідними на стадії ініціації патологічного процесу. Встановлено, що в імунних реакціях при запаленні можуть брати участь клітини не тільки загальної (інтегральної) та асоційованої з слизовими імунної системи. Учасниками запалення виступають також ендотелій, епітелій, стромальні клітини, резидентні та мігруючи в місце запалення імункомпетентні клітини, у тому числі макрофаги і Т-лімфоцити [6]. Залучення в процес запалення багатьох типів клітин і систем визначає формування складних механізмів регуляції запальної і імунної реактивності як на локальному, так і системному рівнях.

Особлива роль в генезі запалення належить толл-подібним (Toll-like) рецепторам (TLR), унікальність яких полягає у розпізнаванні груп консервативних молекул мікроорганізмів та

структур ендогенного походження (так званих лігандів). Встановлено, що хронічне подразнення TLR рецепторів лігандами (у тому числі й сапрофітної флори, наприклад, LPS у складі ендотоксину (ЕТ) грам-негативних бактерій, пептидогліканом, флагеліном, вірусною РНК, білками теплового шоку збудника чи господаря, некротичним дебрисом, фібріногеном, фібронектином призводить до тривалої продукції прозапальних цитокінів та індукції системного та локального запалення [5]. Дуже важливо, що визволення LPS відбувається не тільки під час руйнування бактеріальної клітини, а й при травмах, опіках, збільшенні кишкової проникності, внаслідок лікування вже існуючої бактеріальної інфекції [15]. У нормі відповіді з TLR чітко врегульовані, що попереджує запалення. Активація ж TLR спричиняє негайну відповідь клітин, спрямовану на знешкодження чужорідних патогенів, а саме: індукцію TLR–NF–kB сигнального шляху запалення – продукцію прозапальних цитокінів, оксиду азоту, вивільнення активних форм кисню [5]. Так, моноцити/макрофаги відповідають на початкові стимули від LPS TLR–4 й TLR–2-залежною секрецією TNF–6, IL–6, IL–8, що призводить до запальної реакції [7]. Уроєпітеліоцити, позитивні за TLR–4, не відповідають на LPS через відсутність CD–14 рецепторів, проте відповідають TLR–4-залежною секрецією IL–8 (атрактант для нейтрофілів) при взаємодії з Р-фімбріями E.coli [2]. Активація TLR на дендритних клітинах моноцитарного походження

призводить до прискорення фагосомального вивільнення через формування та злиття лізосом з фагосомами й наступним процесінгом і завантаженням антигенних пептидів в головний комплекс гістосумісності II класу та індукції специфічної (адаптивної) імунної відповіді [5].

В цьому зв'язку важливими є нові дані щодо патогенетично значущих біологічних ефектів секреторного лейкопротеазного інгібітора - secretory leucoprotease inhibitors (SLPI), що постійно виробляється епітеліальними клітинами слизових, нейтрофілами і макрофагами для протидії специфічних протеаз - катепсину G, еластази і трипсину з нейтрофілів, серіну з моноцитів, химази і триптази з тучних клітин [13, 14].

Згідно з новими даними експериментальних досліджень SLPI, посилений синтез яких є індуктованим інфекційними антигенами (АГ) процесом [2], вказують ще й антибактеріальні і протизапальні властивості.

Механізм SLPI-опосередкованої антибактеріальної активності полягає в зв'язуванні інгібітора протеази в бактеріальній мРНК і ДНК та інгібіції еластази-опосередкованої деградації опсонинів і рецепторів, які приймають участь в фагоцитозі та регуляції протеолітичного процесінгу антимікробних пептидів, наприклад, кателіцидінів [3, 6]. В цьому зв'язку важливими є дані щодо продукції SLPI також і епітеліальними клітинами ниркових каналців, що експресують TLR, завдяки чому вони виконують функцію клітин природного імунного захисту – нейтрофілів і моноцитів, які першими взаємодіють і реагують на інфекційні АГ [8]. За таких умов ймовірна участь епітеліальних клітин нирок в каскадних та мережних цитокін-опосередкованих реакціях та підтримці хронічного запалення за мінімальної кількості імунокомпетентних клітин *in situ* [7].

За даними Subramaniyam D. et al. [13] *in vitro* LPS-індуковане збільшення SLPI дозозалежно впливає на хемотаксис нейтрофілів (прямий зв'язок) та їх апоптоз (зворотній зв'язок); при цьому SLPI вже не впливає на IL-8-реліз та/чи адгезію нейтрофілів к фібронектину. Важливо, що SLPI пригнічує індуковану LPS і ліпоейхоєвою кислотою (LTA) NF- κ B активацію і TLR-залежну експресію генів прозапальних цитокінів (TNF- β , MCP-1, IL-6) в епітеліальних кліти-

нах [9]. SLPI також приймають участь у процесах вільно-радикального окислення як одного з універсальних механізмів ушкодження клітин при запаленні. Так, SLPI впливає на збільшення глутатіона, що опосередково впливає на показники оксидативного стресу [11]. Преінкубація клітин зі SLPI призводить в LPS-стимульованих моноцитах до інгібіції простагландин-Н-синтази-2 (PGHS-2), ключового ферменту в PGE2 цАМФ-залежного шляху синтезу матричних металопротеїназ (ММП). Інгібіція PGHS-2 відбувається в діапазоні 0,1–10 мкг/мл SLPI і супроводжується зниженням PGE2 внаслідок пригнічення інтерстиціальної колагенази (MMP-1) і желатінази В (MMP-9) [11].

В зв'язку з наведеними даними щодо протизапальних і антибактеріальних властивостей SLPI при інфекційному запаленні, **метою роботи** було встановити особливості продукції SLPI в крові і сечі та їх взаємозв'язок з клініко-лабораторними даними і особливостями перебігу ПН у дітей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. В дослідження було включено 55 дітей, хворих на пієлонефрит (ПН). Після клініко-лабораторного обстеження пацієнти були розподілені на групи, з них гострий ПН спостерігався у 19 дітей, загострення (З) хронічного ПН - у 12 та ХрПН в стані ремісії (Р) - у 26 хворих.

Визначення вмісту SLPI у периферичній крові та сечі проведено імуноферментним методом на багатоканальному аналізаторі "Sunrise" (Австрія) у відповідності до інструкцій виробників. Використовували тест-системи "Nucult biotechnology" Human SLPI (Нідерланди).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою одно- та багатфакторного дисперсійного аналізу (програми "Microsoft Excel" і "MedStat"). Вибір процедур аналізу і критеріїв перевірки статистичних гіпотез програми "MedStat" відповідає міжнародним стандартам GCP, ICH та задовольняє вимогам доказової медицини (EBM) [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Індивідуальний аналіз показників рівнів SLPI, співставлення їх з клініко-лабораторними даними та особливостями перебігу захворювання представлений у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники SLPI в сечі та периферичній крові дітей, хворих на ПН, за даними описової статистики

Групи хворих		медіана (пг/мл)	25% кuartиль	75% кuartиль	Мін.	Макс.	похибка медіани	ліва границя (95%)	права границя (95%)
ГПН	кров	3454,7	2911	3740,9	1099,5	4327,5	305,1	2314,8	3907,8
	сеча	150,7	55,7	316	24,6	750,8	62,96	62,6	278
ХрПН	кров	3263,9	2395,9	3483,3	1099,5	4327,5	243,6	2395,9	3483,3
	сеча	81,8	40	194	0,7	750,8	32,09	57,1	150

Продовження табл. 1

Групи хворих		медіана (пг/мл)	25% квартиль	75% квартиль	Мін.	Макс.	похибка медіани	ліва границя (95%)	права границя (95%)
ХрПН, З	кров	178,65	48,8	449,7	26,8	750,8	93,33	29,8	450,5
	сеча	3235,3	2314,8	3554,9	1099,5	4327,5	409	2162,2	3740,9
ХрПН, Р	кров	81	36,4	170,7	0,7	453,2	38,03	40	150
	сеча	3397,5	2677,3	3421,3	2395,9	4012,7	213,5	2663	3483,3

Порівняльний аналіз центральних тенденцій (W-критерій Вілкоксона, W факт.=262,0) показників SLPI в сечі показав, що, незважаючи на майже двократне, за середніми даними, збільшення концентрації SLIP у хворих на ГПН, ніж при ХрПН, різниця не була статистично значущою ($p=0,139$). Більш очікуваними були результати порівняльного аналізу центральних тенденцій (W факт.=97,0) показників SLPI в крові у хворих на ГПН та ХПН, які достовірно не відрізнялись ($p=0,664$). Не виявлено кореляційний взаємозв'язок ($p>0,05$) показників SLPI в сечі і крові у пацієнтів з ПН.

Не виявлено статистичної різниці рівнів SLPI в крові та сечі при порівнянні даних у хворих з гострим та клініко-лабораторними ознаками загострення хронічного ПН ($p>0,05$), та, відповідно, у хворих з загостренням ХрПН та в стані ремісії ($p>0,05$). Кореляційний зв'язок між показниками SLPI в крові та сечі у хворих з загостренням та ремісією ХрПН також відсутній ($p>0,05$).

За індивідуальним аналізом показників рівнів SLIP та співставлення їх з особливостями перебігу захворювання, визначено, що у хворих на гострий ПН в активній стадії 8 дітей (7 з первинним ПН), спостерігався підвищений рівень протеаз в сечі різного ступеня вираженості. У 4 дітей дослідження сечі проводились в перші дні захворювання, до призначення антибактеріальної терапії, і показники SLIP становили від 146 до 360 пкг/мл, у решти хворих (4 дітей) в стані лабораторної ремісії, на тлі призначення антибактеріальної терапії. – від 47 до 100 пкг/мл,

Серед 12 пацієнтів з хронічним ПН в активній стадії, найвищий рівень SLIP в сечі (від 160 до 750 пкг/мл) визначався у 6 (10,7%) дітей з вторинним варіантом ПН обумовленим СМР і рецидивуючим перебігом. У 2 дітей з хронічним вторинним ПН, ускладненим СМР, що знаходились в стані часткової лабораторної ремісії, показники протеаз були нижчі нормативних.

Хворі на первинний ПН (4/7,1%) мали високий рівень SLIP в сечі при латентному перебігу захворювання з персистуючою лейкоцитурією в ан.сечі без клінічних та інших лабораторних ознак активності запального процесу.

Хронічний ПН в стані ремісії спостерігався у 26 хворих. Найвищі рівні SLIP в сечі – від 270 до 680 пкг/мл визначені у 9 (16,0%) дітей з вторинним обструктивним ПН. Незначне зростання показників SLIP в сечі і рівнів в межах норми від 78 до 115 пкг/мл, документовано у 9 хворих з вторинним обструктивним ПН, після проведеної хірургічної корекції в анамнезі і відсутністю рецидивів на протязі 3 років. У 6 (10,7%) дітей з хронічним первинним ПН рівні SLIP були в межах норми, або мали незначне підвищення до 79 пкг/мл у хворих з частими рецидивами ПН. Дитина з хронічною нирковою недостатністю 3 ступеня, що розвинулась на тлі безперервно рецидивуючого вторинного обструктивного ПН, мала найвищий показник SLIP сечі – 3774,2 пкг/мл.

Подальший аналіз даних SLPI та співставлення їх з основними лабораторними показниками активності запального процесу (ШОЕ, СРБ, нейтрофіли і лімфоцити) дозволив встановити закономірності продукції SLIP при ПН. Зв'язок між цими показниками оцінено методом кореляційного та регресійного аналізу. Кореляційні зв'язки оцінювали за допомогою критерія Кендала (кількісні показники представлені рангами); за визначенням, наявність кореляції не свідчить про наявність причинно-наслідкового зв'язку між двома ознаками. Причинно-наслідковий зв'язок варіабельності показників оцінювали за допомогою лінійного регресійного аналізу, показники SLPI включені в модель як залежна перемінна, а ШОЕ, СРБ, нейтрофіли і лімфоцити - незалежна (визначаюча). Критерієм статистичної достовірності даних був рівень $p<0,05$ [1].

Проведений аналіз даних показав існування лінійного кореляційного зв'язку ($p<0,05$) між показниками SLPI та лімфоцитів в периферичній крові у хворих на ГПН ($rK=0,605$) та загострення ($rK=536$) ХрПН.

На рис.1 наведено графічне зображення отриманих результатів.

Для аналізу адекватності моделі був проведений аналіз залишків – різниці фактичного значення ознаки і його теоретичного значення в межах побудованої моделі. Графічне зображення результатів аналізу наведено на рис. 2.



Рис. 1. Графічне зображення результатів кореляційного аналізу показників SLPI та лімфоцитів в периферичній крові ($p=0,018$).



Рис. 2. Графічне зображення результатів аналізу різниці фактичного значення показників SLPI та лімфоцитів в периферичній крові і його теоретичного значення.

Встановлено, що існує лінійний кореляційний зв'язок між залишками та результуючою ознакою. Це означає, що побудована лінійна модель не повністю описує залежність між цими двома ознаками, і на кожний з цих показників впливають додаткові фактори, які не увійшли в аналіз. Подальший аналіз даних показав, що показники ШОЕ, СРБ і нейтрофілів за даними кореляційного регресійного аналізу не впливають на коливання концентрації SLPI в периферичній крові у хворих на ГПН та загострення ХрПН ($p>0,05$).

Також не знайдено статично доведеної залежності між показниками SLPI (кров, сеча) та, відповідно, лімфоцитами, нейтрофілами, ШОЕ і СРБ у хворих на ПН в стадії ремісії ($p>0,05$).

Враховуючи дані літератури щодо посиленого синтезу SLPI під впливом інфекційних АГ, найбільш цікавим результатом проведеної роботи є дані про відсутність взаємозв'язку між показниками SLPI та нейтрофілів і його існування між SLPI та лімфоцитами в периферичній крові у хворих на гострий та з загостренням ХрПН. Як відомо, ГПН — це перший епізод бактеріально-обумовленого ураження інтерстицію нирки. При цьому саме інтерстицій нирки є місцем прояву реакцій адаптивного імунітету за участю, насамперед, лімфоцитів [4]. З урахуванням результатів Subramaniam D. et al. [13], які показали, що під впливом LPS-залежної продукції SLPI відбувається збільшення хемотаксису нейтрофілів в 6 разів і зниження їх апоптотичної загибелі на 73% ($p=0,006$), вважаємо, що саме ці ефекти SLPI на нейтрофіли пояснюють встановлені нами особливості реагування показників SLPI при ГПН.

Враховуючи, що на сьогоднішній день не встановлено поліморфізму та дефіциту гена SLPI [8], моніторинг концентрації SLPI в периферичній крові у дітей є додатковим лабораторним показником активності ПН та залучення реакцій адаптивного (специфічного) імунітету в патогенез захворювання.

ВИСНОВКИ:

1. Встановлено, що в периферичній крові дітей, хворих на гострий і хронічний ПН, знаходиться значна концентрація SLPI, біологічні ефекти якого на системному на локальному рівнях задіяні у патогенезі інфекційного запалення в нирках.
2. Кількість в периферичній крові нейтрофілів як основних продуцентів протеаз кореляційно не зв'язана з концентрацією їх інгібітора — SLPI. За даними кореляційного регресійного аналізу, відсутній взаємозв'язок ($r=0$, $p>0,05$) показників SLPI, ШОЕ і СРБ у хворих на гострий та хронічний ПН.
3. В периферичній крові хворих на гострий і загострення хронічного ПН збільшення концентрації SLPI асоційовано зі збільшенням відносної кількості лімфоцитів. Існує міцний кореляційний зв'язок ($p<0,05$) між цими показниками у хворих на ГПН ($r_K=0,605$) та, відповідно, з загостренням ХрПН ($r_K=536$).
4. Отримані результати є доказом залучення SLPI у патогенез гострого та загострення хронічного інфекційного запалення в нирках за участю лімфоцитів як основних клітин адаптивної імунної відповіді.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Лях Ю. М. Основы компьютерной биостатистики : анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. М. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко / Донецк : 2006, 211 с.
2. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / А. Н. Маянский // Цитокины и воспаление. — 2003. — № 3. — С. 15–18.
3. Основы нефрології / за редакцією М. О. Колесника // К.: Тов “Доктор-Медіа”, 2010. — 380 с.
4. Тареев Е. М. Клиническая нефрология. — М.: Медицина, 1983. — 880 с.
5. Хаитов Р. М. Значение функциональной активности толл-подобных рецепторов и других рецепторов врожденной иммунной системы в физиологии почек // Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, М. В. Пашенков // Рос. Физиол. Журн. им. И. М. Сеченова — 2007. — Т. 91, № 5. — С. 505–520.
6. Черешнев В. А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Медицинская Иммунология. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 361–368.
7. Чикилева И. О. Двойственная роль толл-подобных рецепторов в регуляции противоопухолевого иммунитета / И. О. Чикилева, А. В. Караулов, Н. Ю. Анисимова, М. В. Киселевский // Иммунология. — 2010. — № 1. — С. 52–55.
8. Doulas S. Anti-Inflammatory and Antimicrobial Roles of Secretory Leukocyte Protease Inhibitor / S. Doulas, A. Kolokotronis, P. Stefanopoulos // Infection and Immunity. — 2005. — №.3. — P. 1271–1274.
9. Greene C. M. Secretory leucoprotease inhibitor impairs toll-like receptor 2- and 4-mediated responses in monocytic cells / C. M. Greene, N. G. McElvaney, S. J. O'Neill [et al.] // Infection and immunity. — 2004 (June). — P. 3684–3689.
10. Ohlsson S. Novel distribution of the secretory leucocyte proteinase inhibitor in kidney / S. Ohlsson, I. Ljungkrantz, K. Ohlsson [et al.] // Mediators of Inflammation. — 2001. — Vol. 10. — P. 347–350.
11. Sallenave J. M. Secretory leukocyte protease inhibitor and elafin/trappin-2. Versatile mucosal antimicrobials and regulators of immunity / J. M. Sallenave // American journal of respiratory cell and molecular biology. — 2010. — Vol. 42, №.6. — P. 635–643.
12. Subramaniam D. Secretory leukocyte protease inhibitor inhibits neutrophil apoptosis / D. Subramaniam, C. Hollander, U. Westin [et al.] // Respiriology. — 2011. — Vol. 16. — №2. — P. 300–307.
13. Williams S. E. SLPI and elafin : one glove, many fingers / S. E. Williams, T. I. Brown, A. Roghanian, J. M. Sallenave // Clinical Science. — 2006. — Vol. 110. — P. 21–35.
14. Xiaoyuan Wang. Endotoxins : structure, function and recognition / Xiaoyuan Wang, P. J. Quinn // Springer science+business media b.v., 2010. — 415 p.

Надійшла до редакції 05.08.2014

Прийнята до друку 27.08.2014

© Руденко А.В., Корніліна О.М., Мітченко М.В., Пасечніков С.П., 2014

УДК: 616.61-002.3-06:616.62-002-097

А. РУДЕНКО, О. КОРНІЛІНА, М. МІТЧЕНКО, С. ПАСЕЧНИКОВ

СТАН ІМУНІТЕТУ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ ТА ЦИСТИТ

A. RUDENKO, O. KORNILINA, N. MITCHENKO, S. PASECHNIKOV

STATE OF URINARY TRACTS' IMMUNITY IN PATIENTS WITH ACUTE PYELONEPHRITIS AND CYSTITIS

ДУ “Інститут урології НАМН України”, Київ

SI “Insitute of Urology NAMS of Ukraine”, Kyiv

Ключові слова: імунологічні показники сечі, гострий пієлонефрит, цистит

Key words: immunological indices of urine, acute pyelonephritis, cystitis

Резюме. Матеріал и методи. Было обследовано 64 женщины, больных острым пиелонефритом (ОП), и 15 здоровых женщин, в моче которых определяли, характеризующие состояние иммунитета мочевыводящих путей. Проведен анализ иммунологических данных мочи у больных с ОП (впервые выявленным) и при обострении хронического пиелонефрита; с сопутствующим циститом (острым или хроническим) или без него.

Результаты. В моче больных ОП отмечалось значительное увеличение уровня следующих имму-

Руденко Адель Вікторівна
miclab@mail.ru

нологических показателей - C3-компонента комплемента, лактоферрина, лизоцима, миелопероксидазы, иммуноглобулинов A, M, G, секреторного IgA (sIgA), секреторного компонента (SC) и дисбалансом цитокинов ФНО α и ИЛ-10 с преобладанием провоспалительных.

Выводы. В моче больных с ОП и циститом, наблюдалось наибольшее повышение уровня вышеуказанных показателей, кроме уровня IgA, sIgA и SC. Не выявлено достоверных различий между группами больных с ОП и сопутствующим острым или хроническим циститом, за исключением уровня IgM, достоверное увеличение которого установлено у пациенток с острым циститом.

Summary. Materials and methods. 64 patients with acute pyelonephritis (AP) and 15 healthy women were examined. In urine were determined indices which characterized a state of urinary tracts' immunity. The analysis of immunological data of urine was carry out in patients with AP (first detected) and by exacerbation chronic pyelonephritis with concomitant cystitis (acute or chronic) or without him.

Results. In urine of AP patients were marked useful increase of levels of many immunological indices - complement's C3-component, lactoferrin, lysozym, myeloperoxidase, immunoglobulins A, M, G, secretory IgA (sIgA), secretory component (SC) and cytokine's disbalans TNF- α and IL-10 with predomination of proinflammatory cytokines.

Conclusions. In urine of patients with AP and cystitis observed the greatest elevation of above-mentioned indices levels except IgA, sIgA and SC level. The reliable differences between the groups of patients with AP with concomitant acute or chronic cystitis don't showed save the IgM level which reliable rised in patients with acute cystitis.

ВСТУП. В останні роки пієлонефрит та цистит займають одне з провідних місць серед урологічних захворювань, абсолютну перевагу серед хворих мають жінки. Щодо населення України, то за даними на 2012 р. захворюваність на інфекції нирок була на рівні 1666,5 на 100 тис. населення, серед дорослих старше 18 років цей показник склав 1808,3 випадків; поширеність та захворюваність на цистит — 493,9; а на гострий цистит (вперше встановлений) — 349,9 випадків [9]. Причиною виникнення пієлонефриту є інфекція, яка проникає у нирки з током крові або з інфікованого сечового міхура, тобто пієлонефрит провокують усі захворювання, які порушують відтік сечі з нирки і створюють сприятливі умови для розмноження в останній різних патогенів. З сечі хворих виділяють переважно ентеробактерії (кишкову паличку, клебсієлу, ентеробактер, протеї), стафілококи. За власними даними суттєву роль у якості чинників запального процесу в сечовивідних шляхах та нирках відіграють *U.urealyticum/parvum* та *M.hominis* [4, 8, 12]. Однак, до 30 % випадків у сечі хворих на пієлонефрит та цистит не виявляється патогенна мікрофлора. Гострий пієлонефрит — це запальний процес інфекційного генезу верхніх сечовивідних шляхів, але за даними літератури у 50 % випадків присутня симптоматика, яка свідчить про одночасне ушкодження нижніх сечовивідних шляхів, що супроводжується дизурією [3].

Слід зазначити, що тільки інфікування сечових шляхів та нирок недостатньо для розвитку в них запального процесу. Слизові оболонки сечового міхура і нирки легко звільняються від інфекційних збудників, що потрапляють до організму, якщо відсутні провокуючі фактори [5]. Гострий інфекційно-запальний процес розвивається в умовах не тільки утруднення відтоку сечі з нирки, а й при порушенні імуні-

тету як системного, так і локального. При порушеному стані імунної системи слизових оболонок, які є вхідними воротами для більшості інфекційних патогенів, відбувається їх адсорбція на імунокомпетентних клітинах. Крім того, слизова оболонка сечового міхура має певну резистентність до інфекційних агентів за рахунок наявності антибактеріальних механізмів, постійно й активно діючих у здорових жінок (низьке значення рН, висока концентрація сечовини, антиадгезивний мукополісахаридний шар на поверхні епітелію, інгібітори росту бактерій, імуноглобуліни, антимікробні пептиди [1, 7]. Отже, слизові оболонки та контактуючі з ними біологічні рідини представляють спільно функціонуючу систему організму, тому дослідження імунологічних показників у сечі, певним чином, віддзеркалює стан локального імунітету сечовивідних шляхів.

Мета роботи — дослідити рівні імунологічних показників у сечі жінок, хворих на гострий пієлонефрит та за наявності симптомів циститу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проведені у відділі запальних захворювань ДУ «ІУ НАМНУ» (сертифікована ліцензія від 06 грудня 2012 року за № 071351, серією АД Міністерства охорони здоров'я України) та лабораторії мікробіології, вірусології та мікології ДУ «ІУ НАМНУ» (Свідоцтво № ПТ-252/13 від 16.07.13 р.).

Було обстежено 64 жінки репродуктивного віку (середній вік $31,5 \pm 1,6$ років), з яких у 43 хворих діагностовано гострий пієлонефрит (ГП) та у 21 пацієнтки - загострення хронічного пієлонефриту (ХП). Цистит був зареєстрований у 40 жінок (у 16 хворих — гострий та у 24 — хронічний). Гострий цистит діагностували у 14 хворих на ГП та у 13 пацієнток із загостренням ХП; супутній хронічний цистит зареєстровано у 2 та 11 хворих на ГП та ХП.

Контрольну групу склали 15 клінічно здорових жінок, у яких не було скарг на захворювання нирок та сечового міхура і при мікробіологічному обстеженні не було виявлено будь-яких мікроорганізмів.

При первинному обстеженні зразків сечі за методом імуноферментного аналізу визначали рівень імуноглобулінів (Ig) A, M, G, лактоферину (ЛФ) та секреторного імуноглобуліну A (sIgA) («Вектор-Бест», Росія); концентрацію C3-компонента комплементу («Полігност», Росія); концентрацію секреторного компонента (SC) («Цитокін», Росія); вміст лізоциму та мієлопероксидази (МПО) (Immunodiagnostik, Німеччина); рівень фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіну 10 (ІЛ-10) («Procon», Росія) та ІЛ-15 (Invitrogen, Канада).

Отримані дані опрацьовані статистично на персональному комп'ютері за допомогою програми «STATISTICA 6.0» з використанням непараметричного *U*-критерія Манна-Уїтні [11].

Для кожного показника визначали медіану (*Me*), нижній та верхній квартилі (25 % та 75 %). Достовірну різницю ($p < 0,05$) визислювали за програмою AtteStat, версія 13.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Гострим пієлонефритом прийнято класифікувати всі випадки, коли відсутня можливість чіткого розмежування гострого (вперше зареєстрованого) та загострення хронічного пієлонефриту (повторні атаки у випадку рецидивуючого ХП) із урахуванням ідентичної клінічної картини й тактики лікування [10, 14]. Але в нашому дослідженні заплановано провести порівняльний аналіз імунологічних показників у сечі хворих на ГП та загострення ХП. Як слідує із даних, наведених у таблиці 1, більшість досліджених показників в обох групах хворих були достовірно підвищені в порівнянні до контрольних, але між групами хворих достовірних відмінностей не було виявлено.

Таблиця 1

Імунологічні показники у сечі жінок, хворих на ГП та при загостренні ХП

Показники	Здорові жінки (n=13)		Хворі жінки			
			ГП (n=43)		ХП (загостр.) (n=21)	
	Me	25%-75%	Me	25%-75%	Me	25%-75%
C3, нг/мл	5,0	1,15-11,5	25,0 *	5,0-310,0	22,8 *	8,2-246,0
ЛФ, нг/мл	0	0-1,0	95,0 *	18,2- 310,0	50,0 *	25,0-205,0
Лізоцим, нг/мл	1,15	0,75-5,8	42,0 *	14,7-125,0	23,6 *	11,8-41,0
МПО, нг/мл	0	0-10,0	28,0 *	11,0-94,0	28,0 *	26,0-35,0
IgM, мкг/мл	0	0-0,5	0,50 *	0,25-1,70	0,52	0-1,25
IgA, мкг/мл	1,75	1,0-3,25	6,75 *	1,38-20,75	3,72 *	2,5-6,55
IgG, мкг/мл	2,0	0-2,5	9,75 *	0,60-26,75	16,5 *	4,2-42,0
sIgA, мкг/мл	0	0-0,15	0,55 *	0,06-1,75	0,32 *	0,20-0,80
SC, мкг/мл	0,16	0,04-0,32	0,39 *	0,14-0,92	0,42 *	0,25-0,78
ФНП, пг/мл	19,0	12,7-42,0	103,5 *	42,0-220,0	118,0 *	31,5-260,0
ІЛ-10, пг/мл	37,0	35,0-75,0	52,5	29,0-86,5	82,0	70,0-90,0
ІЛ-15, пг/мл	41,2	33,2-48,2	31,5	21,5-39,0	31,5	22,0-52,0

Примітка: * - вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно до групи здорових жінок

Вивчення стану імунітету слизових оболонок сечовивідних шляхів включало дослідження факторів неспецифічного антимікробного захисту — комплементу, лактоферину, лізоциму

та мієлопероксидази, гуморального імунітету та рівня деяких цитокінів. Аналіз отриманих результатів представлений у таблицях 1-3.

Таблиця 2

Імунологічні показники у сечі жінок, хворих на ГП та при загостренні ХП, за наявності дизурії

Показники	Здорові жінки (n=13)		Жінки, хворі на ГП та ХП (загостр.)			
			наявність циститу (n=40)		відсутність циститу (n=24)	
	Me	25%-75%	Me	25%-75%	Me	25%-75%
СЗ, нг/мл	5,0	1,15-11,5	22,0 *	4,0-525,0	33,5 *	13,0-64,0
ЛФ, нг/мл	0	0-1,0	100,0 *	22,5-305,5	48,2	15,0-254,5
Лізоцим, нг/мл	1,15	0,75-5,8	45,0 *	35,1-136,0	18,5 * ▽	9,8-42,0
МПО, нг/мл	0	0-10,0	53,5 *	25,0-100,5	24,0 * ▽	0-28,0
IgM, мкг/мл	0	0-0,5	0,88 *	0,20-2,0	0,45	0,22-1,0
IgA, мкг/мл	1,75	1,0-3,25	4,12 *	1,6-25,5	6,75 *	2,5-12,0
IgG, мкг/мл	2,0	0-2,5	13,8 *	0,5-35,0	12,0 *	0,8-25,0
sIgA, мкг/мл	0	0-0,15	0,41*	0,14-1,63	0,58 *	0,18-1,45
SC, мкг/мл	0,16	0,04-0,32	0,37	0,14-0,86	0,56 *	0,20-0,89
ФНПа, пг/мл	19,0	12,7-42,0	118,5 *	33,8-275,0	93,5 *	60,5-220,0
ІЛ-10, пг/мл	37,0	35,0-75,0	76,0	46,0-112,5	67,0	34,0-83,0
ІЛ-15, пг/мл	41,2	33,2-48,2	27,0	19,8-39,0	33,8	30,0-52,0

Примітки: * - вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно до групи здорових жінок;▽ - достовірні відмінності ($p < 0,05$) порівняно до хворих за наявністю циститу

Комплемент — це система білків, функціональна активність яких проявляється каскадом пов'язаних між собою ферментативних реакцій. Система комплементу приймає участь в індукції специфічної відповіді, клітинній кооперації, стимуляції фагоцитозу, регуляції рівня імунних комплексів - їх дисоціації, переробці та елімінації. Центральним компонентом комплементу є СЗ, оскільки його активація можлива за різними шляхами - як за класичним (за участю антитіл класів IgM, IgG, С-реактивного протеїну, білку А стафілококу), так і за альтернативним (активуючі фактори - IgA, бактеріальні субстанції, віруси, гриби, паразити тощо). Дослідження системи комплементу за рівнем СЗ-компоненту виявило його підвищення у жінок, хворих як на ГП, так і з загостренням ХП (табл. 1). Достовірних відмінностей між хворими з супутнім циститом або без нього не встановлено (табл. 2, 3).

Лактоферин (ЛФ) як залізов'язуючий глікопротеїн чинить бактерицидну та бактериостатичну дію, але проявляє також і імунорегуляторні властивості: сприяє впливу на диференціацію та проліферацію імунокомпетентних клітин, підвищує цитотоксичність моноцитів та природніх кілерів, контролює продукцію цитокінів макрофагами, модулюючи тим самим запальну відповідь [15].

Визначення концентрації ЛФ у сечі обстежених жінок показало виражену місцеву запальну реакцію в більшій мірі у пацієнток з вперше виявленим ГП, оскільки викид цього протеїну із поліморфноядерних нейтрофілів відбувається при розвитку гострого запалення і свідчить про адекватну реакцію організму на проникнення патогенів. Найбільше зростання рівня ЛФ відмічено у хворих із проявами циститу і саме у пацієнток, що страждали саме на хронічний цистит.

Першу лінію захисту організму від патогенних мікроорганізмів створює також лізоцим (мурамідаза) — низькомолекулярний фермент класу гідролаз, що продукується лізосомами нейтрофілів, який шляхом гідролізу руйнує муреїновий шар клітинної стінки (пептидоглікан) грампозитивних і в меншій мірі грамнегативних бактерій; приймає участь в регуляції проникливості мембран та тканинних бар'єрів; впливає на хемокінез, опсонізацію та деградацію антигенного матеріалу; стимулює антитілоутворення [2], як і ЛФ чинить бактерицидну та бактериостатичну дію. Вміст лізоциму в рідинах оцінюється співвідношенням лізоциму, який виходить з клітин, що його синтезують (постійно та найбільш інтенсивно макрофаги), та швидкістю його деградації у тканинах та катаболізму у нирках.

Таблиця 3

Імунологічні показники у сечі жінок, хворих на ГП та при загостренні ХП, за наявності супутнього гострого або хронічного циститу

Показники	Здорові жінки		Хворі з супутнім циститом (n=40)			
			гострий цистит (n=16)		хронічний цистит (n=24)	
	Me	25%-75%	Me	25%-75%	Me	25%-75%
СЗ, нг/мл	5,0	1,15-11,5	23,0 *	2,2-760,0	21,0 *	5,0-385,0
ЛФ, нг/мл	0	0-1,0	81,5 *	22,5-206,5	149,5 *	22,0-324,0
Лізоцим, нг/мл	1,15	0,75-5,8	77,5 *	35,5-137,5	43,0 *	10,6-108,5
МПО, нг/мл	0	0-10,0	46,5 *	25,0-70,0	71,0 *	19,5-142,8
IgM, мкг/мл	0	0-0,5	1,70 *	0,28-2,18	0,40 **	0-0,92
IgA, мкг/мл	1,75	1,0-3,25	9,50 *	1,88-25,8	3,42	1,6-16,5
IgG, мкг/мл	2,0	0-2,5	20,4 *	2,2-35,0	6,8	0,5-54,5
sIgA, мкг/мл	0	0-0,15	0,40 *	0,12-1,62	0,41 *	0,14-1,88
SC, мкг/мл	0,16	0,04-0,32	0,45 *	0,12-0,92	0,37 *	0,14-0,66
ФНП α , пг/мл	19,0	12,7-42,0	146,0 *	21,5-336,0	112,0 *	42,0-185,0
ІЛ-10, пг/мл	37,0	35,0-75,0	70,0	40,0-90,0	82,0	50,0-196,0

Примітки: * - вірогідні відмінності ($p < 0,05$) порівняно до групи здорових жінок;

♦ - достовірні відмінності ($p < 0,05$) порівняно до групи хворих на гострий цистит

Чутливість бактерій до дії лізоциму підвищує МПО-система, при цьому мікроорганізми, що локалізовані у фаголізосомах нейтрофілів та моноцитів, підпадають під дію мієлопероксидази (МПО), яка секретується у середину фагосоми або в позаклітинний простір. Фізіологічними субстратами МПО можуть бути аніон хлора та оксид азоту [13]. Нами документовано підвищення рівня лізоциму та МПО у хворих жінок в обох групах, але достовірно ці показники були підвищені у хворих за наявності циститу (табл. 1, 2). Відмінності встановлені при порівнянні пацієнток із супутнім гострим або хронічним циститом (табл. 3) – при високому рівні лізоциму у сечі хворих на гострий цистит одночасно спостерігалось зменшення вмісту МПО і навпаки у хворих на хронічний цистит, що можна розглядати як компенсаторні коливання. Можна припустити, що підвищення лізоциму у хворих з гострим запальним процесом у нирках та сечовому міхурі відбувається за рахунок посиленої деградації значної кількості нейтрофілів.

При дослідженні в сечі показників, що характеризують стан гуморального імунітету, у хворих жінок встановлено підвищення рівня імуноглобулінів всіх класів (М, А, G), але достовірна різниця з контрольними показниками

щодо імуноглобулінів всіх класів виявлена у хворих з вперше виявленим ГП, а найбільше збільшення рівня IgG відмічено у хворих із загостренням ХП на тлі більшого зниження IgA (табл. 1). У пацієнток за наявності циститу визначались більш високі рівні IgM та IgG та понижені рівні IgA в порівнянні до хворих без циститу (табл. 2). При гострому циститі у сечі хворих жінок зареєстровано достовірне підвищення імуноглобулінів всіх класів відносно контрольних показників, але достовірна різниця при порівнянні груп хворих встановлена тільки для IgM (табл. 3).

Необхідно зазначити, що згідно сучасній доктрині на поверхню епітеліального шару в умовах норми можуть проходити тільки димерні форми імуноглобулінів, тому підвищення концентрацій інших імунних білків формується, можливо, в наслідок певних порушень, наприклад, розщеплення структури sIgA на окремі фрагменти, підвищення локальної трансудації білків з циркуляції.

Рівень найбільш важливого для місцевого імунітету секреторного IgA достовірно перевищував контрольний показник в обох групах хворих - з ГП та із загостренням ХП, і в більшій мірі у пацієнток без дизурії (табл. 1, 2). Секреторний IgA проявляє активність у біологічних серед-

овищах з високим вмістом протеолітичних ферментів, а його резистентність до дії останніх обумовлена секреторним компонентом. Рівні SC у порівнюваних групах хворих як на ГП, так і ХП у стадії загострення майже в однаковій мірі достовірно перевищували контрольний показник (див. табл. 1). При аналізі рівнів даного показника в залежності від наявності циститу спостерігалось збільшення медіани для SC в групі пацієнток за відсутності циститу (табл. 2). Не виявлено суттєвих відмінностей при статистичній обробці даних щодо вмісту sIgA та SC у хворих на пієлонефрит із супутнім гострим або хронічним циститом (табл. 3).

Відомо, що розвиток локального запалення у сечовивідних шляхах під впливом інфекційних факторів обумовлений перш за все альтерацією клітин. Типовою реакцією клітини на ушкодження є дестабілізація цитоплазматичної мембрани з виходом внутрішньоклітинного вмісту за її межі. У відповідь на це відбувається активація імунокомпетентних клітин з подальшим викидом пула медіаторів запалення, що синтезуються *de novo*, до яких відносяться цитокіни як про-, так і протизапальні [6]. Зрештою створюються сприятливі передумови для повного знешкодження мікроорганізмів та знищення вогнища запалення. Слід зазначити, якщо в нормі клітини слизових оболонок сечовивідних шляхів – епітеліоцити та внутрішньоепітеліальні Т-лімфоцити з γ/δ Т-клітинними рецепторами, продукують в невеликих концентраціях прота протизапальні цитокіни, тим самим підтримують певний баланс, то порушення динамічної рівноваги у системі взаємоконтролюючих цитокінів – прозапального (ФНП- α) та протизапального (ІЛ-10) – приводить до їх накопичення та реалізації деструктивних ефектів. Взаємовідносини згаданих вище цитокінів характеризуються тим, що ФНП- α обумовлює високий рівень ІЛ-10, але при досягненні найбільшого рівня ІЛ-10 починає гальмувати секрецію власного індуктора (саморегуляція по принципу зворотного зв'язку). Крім того, ІЛ-10 як протизапальний цитокін здатний пригнічувати секрецію ФНП- α через інгібіцію експресії головного комплексу гістосумісності II класу активованих моноцитів/макрофагів.

Отримані нами результати демонструють порушення локальних імунних реакцій, що обумовлені дисбалансом продукції цитокінів при інфекційно-запальному процесі у сечовивідних шляхах. У групах хворих на ГП та загострення ХП спостерігалось порушення співвідношення прота протизапального цитокінів (ФНП- α /ІЛ-10) з перевагою ФНП- α – відповідно 1,97 та 1,44 проти 0,51 в групі здорових жінок. Зберігався дисбаланс у хворих і за наявності циститу (1,56) або за його відсутності (1,40), що свідчить про запальний процес на слизових оболонках сечовивідних

шляхів, і в першу чергу, нирок. Наявність у хворих на пієлонефрит супутнього гострого циститу сприяло більш значному підвищенню рівня прозапального ФНП- α і, відповідно, збільшувалось співвідношення ФНП- α /ІЛ-10 до 2,08 проти 1,36 у пацієнток з хронічним циститом. Таке підвищення екскреції прозапального медіатора з сечею може розвиватися в результаті атаки інфекційними агентами епітеліального шару сечового міхура, зміни метаболізму і структури епітелію та активації локальних механізмів імунного захисту слизової оболонки від пошкодження.

Визначення рівня ІЛ-15 обумовлено тим, що він продукується не тільки макрофагами, моноцитами, а й епітеліальними клітинами. ІЛ-15 активує макрофаги, сприяє підвищенню синтезу ними ФНП- α , потенціюючи дію останнього; бере участь в активації Т-лімфоцитів антигенпрезентуючими клітинами, стимулює проліферацію і диференціювання Т- і В-лімфоцитів у клітині-ефектори, синтез цитокінів, імуноглобулінів; приймає участь у регуляції активності природних та лімфокінактивованих кілерів, цитотоксичних Т-клітин. Аналіз вмісту ІЛ-15 у сечі виявив зниження його рівнів у жінок, хворих на ГП та загострення ХП, в порівнянні до групи здорових жінок, що може свідчити про зменшення функціональної активності епітеліоцитів. Статистичних відмінностей між групами хворих не виявлено, втім за наявності циститу пониження рівня ІЛ-15 було трохи більшим.

ВИСНОВКИ:

1. Стан місцевого імунітету сечовивідних шляхів за даними дослідження сечі хворих на гострий пієлонефрит та загострення хронічного характеризувався підвищенням вмісту показників неспецифічного захисту (С3-компонента комплементу, лактоферину, лізоциму та мієлопероксидази), факторів гуморального імунітету (імуноглобулінів класів А, М, G, секреторного IgA й секреторного компоненту), а також дисбалансом про- та протизапальних інтерлейкінів (ФНП- α /ІЛ-10).
2. У сечі жінок, хворих на гострий пієлонефрит з супутнім циститом, спостерігалось найбільше зростання рівня лактоферину, лізоциму, мієлопероксидази, IgM, IgG, ФНП- α порівняно до групи жінок, у яких була відсутня прояви циститу. В той же час у хворих без циститу відмічалось зростання рівня IgA, sIgA та секреторного компоненту відносно контролю.
3. При аналізі даних, що характеризують стан локального імунітету сечовивідних шляхів, не виявлено достовірних відмінностей між групами хворих на гострий пієлонефрит з супутнім гострим або хронічним циститом, за винятком рівня IgM, достовірно підвищення якого встановлено у хворих на гострий цистит.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Арзуманян В. Г. Антимикробные пептиды как факторы местного иммунитета при вульвовагинальном кандидозе / В. Г. Арзуманян, Е. Т. Мальбахова, Л. М. Комиссарова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 4. — С. 46-49.
2. Добротина Н.А. Лизоцим как модулятор иммунологических реакций / Н. А. Добротина, Ж.А. Казацкая, Емельянова Г. Ю. // Вопр. мед. химии. — 1987. - № 4. - С. 66-69
3. Забиров К.И. Восходящая инфекция мочевых путей и почек у женщин: Экспериментально-клиническое исследование: автореф. дис...д-ра мед. наук. — М., 1997. — С.34.
4. Загребина О.С. Этиологическое значение *Ureaplasma urealyticum* в развитии воспалительных процессов половых и мочевых органов у женщин: Дис...канд. мед. наук. — М., 2001. — С. 8-20, 130-136.
5. Карамов Э. В. Мукозный иммунитет и его особенности / Э. В. Карамов, А. В. Гарманова, Р. М. Хаитов // Иммунология. — 2008. — № 6. — С. 377-384.
6. Кадагидзе З.Г. Цитокины / З. Г. Кадагидзе // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 131-139.
7. Лопаткин Н.А. Неосложненные и осложненные инфекции мочеполовых путей. Принципы антибактериальной терапии / Н. А. Лопаткин, И. И. Деревянко // Рус. мед. журн. — 1997. — 24. — С. 1579-1588.
8. Лоран О.Б. Современные подходы к диагностике и лечению острого необструктивного пиелонефрита у женщин / О. Б. Лоран, Синякова Л. А., Косова И. В. // Медицинский совет. — 2008. - ! 1. — С. 59-63.
9. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2011-2012 рік. — Київ, 2013. — С. 37-42, 59, 75.
10. Патент на винахід № 10192 А. Спосіб диференційної діагностики гострого пієлонефриту / О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечников, В. М. Лісовий [та інш.] // Опубл. 25.12.1996, бюл. № 4.
11. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
12. Руденко А. В. Роль *Mycoplasma hominis* в этиологии и патогенезе нефрологических и урологических заболеваний: Дис... докт. биол. наук / А. В. Руденко. — Киев, 1985. — 368 с.
13. Рулева Н. Ю. Миелопероксидаза: биологические функции и клиническое значение / Н. Ю. Рулева, М. А. Звягинцева, С. Ф. Дугин // Современные наукоемкие технологии. — 2007. — № 8 — С. 11-14.
14. Урологія. Діючі протоколи надання медичної допомоги / Науково-методичне видання // За ред. д.м.н., проф. С. П. Пасечнікова. — К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. — 626 с.
15. Legrand D. Lactoferrin and host defence: an overview of its immuno-modulating and anti-inflammatory properties / D. Legrand, E. Ellass, A. Pierce [et al.] // Biometals. — 2004. — Vol. 17, № 3. — P. 225-229.

Надійшла до редакції 05.08.2014

Прийнята до друку 27.08.2014

© Топчій І.І., Кондаков І.І., Кірієнко О.М.? 2014

УДК 616.61-008.64-08:611-013.85:577.128

І.І. ТОПЧІЙ¹, І.І. КОНДАКОВ², О.М. КІРІЄНКО¹

ВПЛИВ КРІОЕКСТРАКТУ ПЛАЦЕНТИ ЛЮДИНИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ З ГОСТРОЮ АБО ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

I.I. TOPCHII¹, I.K. KONDAKOV², O.M. KIRIENKO¹

EFFECT OF CRYO PLACENTA EXTRACT ON THE STRUCTURE AND FUNCTION OF KIDNEYS RATS WITH ACUTE OR CHRONIC RENAL FAILURE

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»¹

ДУ «Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України»²

SI "National Institute of Therapy named after L. Malaya of NAMS of Ukraine"¹

SI "Institute for Problems of Criobiology and Criomedicine NAS of Ukraine"²

Ключові слова: експериментальний нефрит, кріоекстракт плаценти, морфологія і функція нирок

Keywords: an experimental nephritis, a cryoextract of placenta, morphology and function of kidneys

Резюме. Матеріал и методы. На экспериментальном материале при моделировании острой

Топчій Іван Іванович
itopchii@yandex.ua

и хронической почечной недостаточности у 75 белых беспородных крыс проведено исследование действия криоэкстракта аллогенной плацентарной ткани на морфологию и функциональные показатели почек.

Результаты и обсуждение. Введение КЭП в ранние сроки повреждения почек приводит к быстрому устранению изменений эпителия канальцевого аппарата и предотвращает развитие ХПН. Эффект от введения КЭП сохраняется около 16 недель

Выводы. Под влиянием КЭП в начале развития острой почечной недостаточности функция почек сохраняется. При сформировавшейся хронической почечной недостаточности функция почек улучшается на краткий срок и введение криоэкстракта не влияет на развитие ХНН.

Summary. *Material and methods.* On an experimental material at modelling of acute and chronic nephritic insufficiency at 75 white not purebred rats action research a cryoextract of placenta (CEP) on morphology and functional indicators of kidneys is carried out.

Results and discussion. Introduction CEP in early terms of damage of kidneys leads to fast elimination of changes of an epithelium of the tubular device and prevents development a CKI. The effect from introduction CEP remains about 16 weeks.

Conclusions. Under the influence of CEP in the beginning of development of acute kidney insufficiency function of kidneys remains. At the generated chronic insufficiency function of kidneys improves for short term and introduction of CEP does not influence on development CKI.

ВСТУП. Гостре пошкодження нирок часто приводить до високої летальності або розвитку хронічної хвороби нирок (ХНН). [6, 9]. Серед засобів, які використовують в комплексній терапії захворювань нирок, основну масу складають хіміотерапевтичні препарати, які самі можуть мати негативний вплив на функцію нирок. У зв'язку з цим ведуться пошуки альтернативних методів допоміжної або замісної ниркової терапії. Принципово новим і перспективним сучасним напрямом досліджень по відновленню функцій пошкоджених органів і тканин є клітинна терапія, зокрема використання різних типів стволових клітин [8, 10]. Відомий спосіб терапевтичної трансплантації фетальної тканини нирок під її капсулу, в її тканину, в черевну порожнину [3]. Проте ці методи не позбавлені серйозних недоліків, що пов'язано з необхідністю досить тривалого культивування клітин, а також високою вартістю отриманого препарату. Сучасні погляди на механізм дії стволових клітин ґрунтуються на вірогідності непрямої дії введених клітин та їх вмісту після руйнування клітинної мембрани [8]. В Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України розроблено метод кріоконсервування фрагментів плаценти людини і лабораторні дослідження показали, що після кріоконсервування в тканині плаценти не відбувається зниження кількості біологічно активних речовин. [2]. У літературі є повідомлення про ефективність використання препаратів плаценти при деяких видах патології, основним патогенетичним механізмом розвитку яких є порушення мікроциркуляції, а також гормонального і імунологічного гомеостазу [7]. Разом з тим, ефективність препаратів плаценти при хворобах нирок не вивчалась, у зв'язку з чим метою дослідження було вивчення впливу кріоекстракту плаценти людини на структурно-функціональний стан нирок щурів з гострим пошкодженням та хронічною нирковою недостатністю.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ. Матеріалом дослідження служили 75 білих безпородних щурів – самців вагою 200–300 г, віком 4 місяця. Для моделювання гострої ниркової недостатності (ГНН) щурів витримували 24 години без їжі, після чого підшкірно вводили 50% водний розчин гліцеролу в дозі 10 мл на кг маси тіла [4]. Тварин всіх груп перемішували на добу в обмінні камери і збирали сечу в умовах спонтанного діурезу протягом доби до забою. В пробах сечі і крові визначали рівень креатиніну, розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) [1]. Під час забою тварин проводився забір крові для встановлення рівня креатиніну у сироватці та для приготування цитологічних препаратів, які забарвлювали по Паппенгейму для підрахунку формули крові і розрахунку індексу зрушення ядра. Алогенний кріоекстракт плаценти (КЕП) був отриманий згідно методичним рекомендаціям [2] та попереднім експериментам. КЕП вводився підшкірно в дозі 0,5 мл 3 рази на тиждень. Початок експерименту для всіх груп відраховувався з моменту введення гліцеролу.

Тварини були розподілені на 3 групи:

I – група контролю – інтактні тварини (n=5)

II – група тварин – з моделлю гострої ниркової недостатності – ГНН.

Експериментальні тварини були розділені на 2 підгрупи: 1) без введення КЕП (n = 15) та 2) з введенням КЕП (n=15). Через 3, 8 і 16 тижнів тварин виводили з експерименту.

III – група тварин з моделлю хронічної ниркової недостатності 8 тижнів після введення гліцеролу, у яких розвився інтерстиціальний нефрит (n=20) Експериментальні тварини були розділені на 2 підгрупи: 1) без введення КЕП (n=10), та 2) з введенням КЕП (n=10). Через 10 і 16 тижнів тварин виводили з експерименту.

Тварин всіх груп піддавали евтаназії відповідно до Директиви 86/609 ЄС і угодою Ради

Європи ЕТз 123, всі експерименти проводилися відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів над тваринами» схваленими Першим національним конгресом з біоетики (20 вересня 2001 р. Київ, Україна) і згідно з «Правилами використання лабораторних експериментальних тварин» (1984, додаток 4).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою стандартної програми Statgraph 2.1. Рівень достовірності складав 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Показники функції нирок у інтактних тварин контрольної групи були такі: добовий діурез — $30,12 \pm 0,3$ мл; ШКФ — $0,63 \pm 0,05$ мл/хв; креатинін крові — $38,75 \pm 4,3$ мкмоль/л та креатинін сечі — $1,27 \pm 0,01$ ммоль/л.

Дослідження функцій нирок, виконані через 3 тижні після моделювання гліцеролової ГНН показали, що у шурів сформувалося гостре порушення видільної функції нирок — зменшення добового діурезу майже в 4 рази до $5,2 \pm 1,1$ мл ($p < 0,01$) та ШКФ до $0,27 \pm 0,01$ мл/хв ($p < 0,05$), що майже в 2,5 рази нижче показників у інтактних тварин. Порушення функції нирок також характеризувалося збільшенням креатиніну крові і сечі $286,0 \pm 29$ проти $38,75 \pm 4,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та $5,22 \pm 0,5$ проти $1,27 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю.

Введення КЕП сприяло деякому покращенню показників, особливо зниження рівнів креатиніну крові до $86,0 \pm 7,0$ мкмоль/л. Показники рівню креатиніну сечі значно виросли до $8,42 \pm 0,7$ ммоль/л, хоча добовий діурез знизився до $4,82 \pm 0,1$ мл, що свідчить про зростання концентраційної можливості нирок.

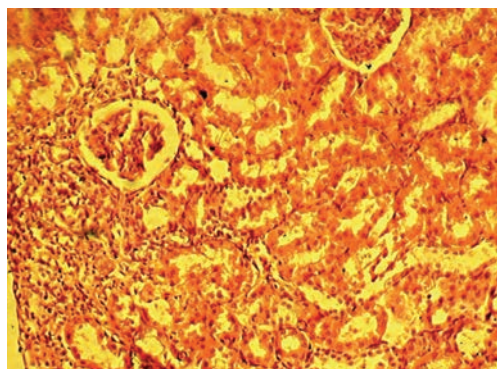
При подальшому спостереженні за розвитком ниркової недостатності через 8 тижнів було зафіксовано збільшення добового діурезу до $11,04 \pm 0,1$ мл, а на тлі введення КЕП — до $21,4 \pm 0,2$ мл — практично у 2 рази ($p < 0,05$). Збільшилась також ШКФ від $0,33 \pm 0,03$ мл/хв (без введення КЕП) до $0,44 \pm 0,03$ мл/хв у групі з введенням КЕП, але показники рівнів креатиніну крові та сечі знизились незначно. В подальшому через 16 тижнів виникав стан стійкої олігоурії $5,7 \pm 1,1$ мл, що майже в 6 разів нижче від показників інтактних тварин і введення КЕП не впливало на добовий діурез $7,5 \pm 0,5$ мл. ШКФ при цьому практично не змінювалось у як у групі без лікування так і після введення КЕП. Рівні креатиніну крові і сечі залишалися високими в обох варіантах експерименту — $62,5 \pm 0,5$ проти $54,5 \pm 0,5$ мкмоль/л ($p < 0,05$) та $9,8 \pm 0,9$ проти $19,8 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,01$), що в значній мірі перевищувало показники контрольної групи.

При дослідженні функціональних показників нирок тварин групи ІІІ через 10 і 16 тижнів добовий діурез на обох термінах спостереження був низьким — $5,2 \pm 0,6$ проти $6,33 \pm 0,6$ мл та $7,2 \pm 0,6$ проти $5,7 \pm 1,1$ мл відповідно. ШКФ

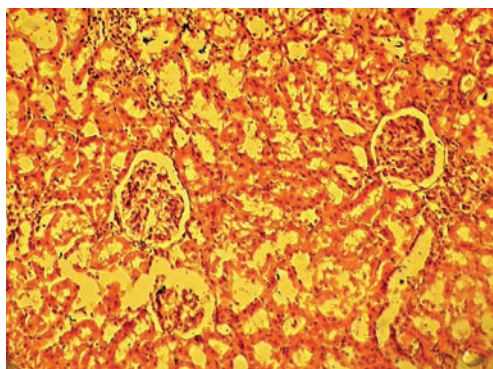
також була незначною — $0,42 \pm 0,04$ мл/хв проти $0,32 \pm 0,04$ мл/хв через 10 тижнів та $0,46 \pm 0,04$ мл/хв проти $0,38 \pm 0,02$ мл/хв — через 16 тижнів. Показники рівню креатиніну крові і сечі також були високими. Таким чином, введення КЕП на ранніх термінах ГНН (1 тиждень) викликає відчутні поліпшення через 3 тижні (різке і вірогідне зниження рівня креатиніну крові з $286,0 \pm 20,0$ мкмоль/л до $86,0 \pm 7,0$ мкмоль/л ($p < 0,01$)). Через 8 тижнів всі показники функцій нирок практично досягають норми. Ефект від введення КЕП до 16 тижня починає зникати і функціональні показники нирок вірогідно не відрізняються від показників у тварин, які не отримували КЕП. Вивчення гістологічних препаратів через 3 тижні після початку моделювання патології нирок за допомогою введення гліцеролу показало розвиток гідропічної дистрофії і некрозу епітелію звитих канальців як проксимальних, так і дистальних. Просвіт канальців був збільшений (до 16–20 мкм) і заповнений відторгнутим епітелієм, аналогічна ситуація спостерігалася і в мозковій речовині нирки. Збиральні трубочки різко розширені і закупорені колоїдом. Розміри ниркових клубочків складали 8883 ± 93 мкм², що вірогідно по відношенню до показників в групі з інтактними тваринами. Площа судинних петель і площа капсули Шумлянського складали $5418,7 \pm 61,2$ і $4095,7 \pm 66,1$ мкм², що вірогідно нижче, ніж в нормі. Виявляється лімфостаз, і наявність лімфогістіоцитарних інфільтратів докола окремих клубочків.

В групі тварин, яким через тиждень після введення гліцеролу вводили КЕП, виявляється помірне інтерстиціальне гостре запалення, порушення кровообігу, що супроводжується венозним повнокров'ям, а так само лімфостазом. Все це поєднується з дистрофічними явищами, які характерні для течії ГНН без введення КЕП. Проте метричні параметри, отримані при вивченні мікропрепаратів, показують, що при невірогідних відмінностях площі поперечного перетину клубочків і судинних петель, розміри капсули Шумлянського були достовірно нижче, ніж в контролі і у інтактних тварин (рис. 1).

Морфологічна картина на 8 тиждень з моменту введення гліцеролу характеризувалася наявністю гідропічної дистрофії, некрозами епітелію звитих канальців і венозною гіперемією. Просвіт канальців збільшений, в інтерстиції вогнища лейкоцитарної інфільтрації. Виявлено вірогідне збільшення розмірів клубочків, зменшення площі судинних петель і розтягання капсули Шумлянського до нормальних значень. Вірогідно знижувалася кількість ядер в клубочку від 85 (норма) до 74. При вивченні гістологічних препаратів в групі тварин, яким вводили КЕП, виявлено зменшення просвіту звитих проксимальних і дистальних канальців (рис. 2).

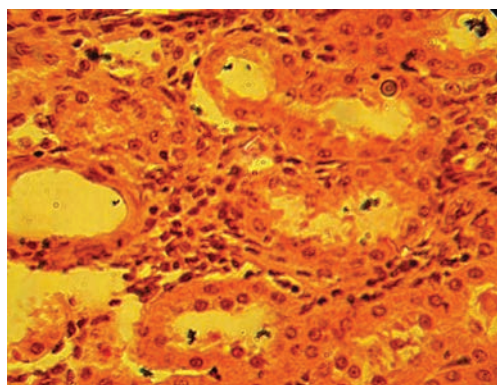


а

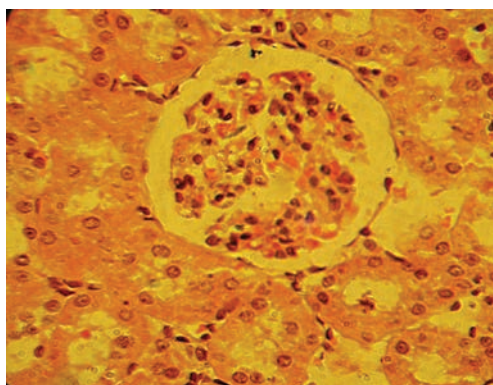


б

Рис. 1. Лімфогістіоцитарна інфільтрація коркової речовини нирки в контролі (а). В групі з введенням КЕП (б) запалення виражене менше. Забарвлення гематоксиліном-еозином. X 140



а

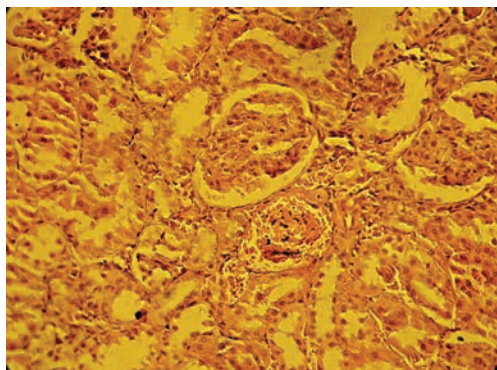


б

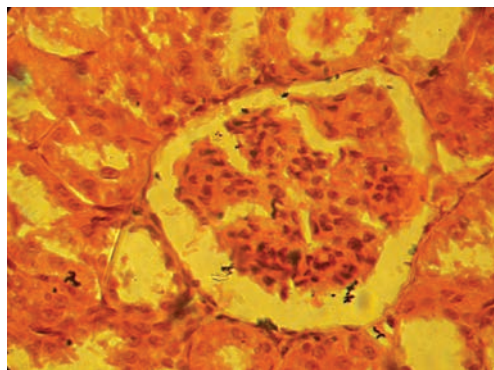
Рис. 2. Гістологічна картина нирок на 8-му тижні після введення гліцеролу. Дистрофія епітелію звитих каналців і інтерстиціальне запалення (а); відсутність запального інфільтрату і некрозів епітелію каналців (б) після введення КЕП. Забарвлення гематоксиліном-еозином. X 400

Гіалінокапельна дистрофія виявлялася в одиничних епітеліюцитах, в інтерстиції відсутнє запалення. Розміри клубочків не відрізняються від групи контролю, проте не досягають нормальних розмірів. На 16 тижень експерименту, що відповідає віддаленим термінам перебігу ХНН, метричні параметри клубочків були достовірно нижче, ніж в групі через 8 тижнів. Клітини епітелію проксимальних і дистальних каналців знаходились в стані гіаліново-крапельної і гідропічної дистрофії (рис.3а). Місцями каналці заповнені

відторгнутим епітелієм. Ядра епітелію каналців гіперхромні, мають по 2-3 ядерця. Площа капілярів клубочку була вища, ніж в групі контролю — $9376,3 \pm 120,2$ мкм² і вірогідно не відрізнялась від норми. Площа капсули Шумлянського зменшувалася в порівнянні з групою через 8 тижнів і нормою. Клубочки зменшені у тварин обох груп, в основному неправильної, полігональної форми, що, очевидно, пов'язане з їх деформацією із-за здавлення розширеними лімфатичними протоками і розширеними венами (рис. 3б).



а



б

Рис. 3. Гістологічна картина нирок на 16-му тижні після введення гліцеролу. Дистрофія епітелію звитих каналців, інтерстиціальне запалення і венозна гіперемія і лімфостаз (а); через 16 тижнів після введення КЕП - некроз епітелію каналців (б). Забарвлення гематоксиліном-еозином. X 400

Порівнюючи показники площі клубочка, капілярів і капсули Шумлянського в групах тварин через 16 тижнів з введенням і без введення КЕП можна відзначити не лише погіршення з попередніми термінами цих параметрів, але і недостовірну відмінність їх. Клітини епітелію проксимальних і дистальних каналців знаходились в стані гіаліново-крапельної і гідропічної дистрофії (рис. 3а). Місцями каналці заповнені відторгнутим епітелієм. Ядра епітелію каналців гіперхромні, мають по 2-3 ядерця.

При вивченні гістологічних препаратів тварин, яким КЕП вводили при ХНН (8 тижнів перебіг без лікування) виявлено відсутність поліпшення метричних показників гломерулярного апарату. На віддаленому терміні після введення КЕП метричні показники клубочка знижені в 2 рази в порівнянні з нормою, знайдена венозна гіперемія, просвіт судин розтягнутий. В інтерстиції спостерігаються крововиливи, лейкоцитарна інфільтрація і розростання сполучної тканини. Клітини епітелію знаходяться в стані дистрофії, місцями ядра гіперхромні і мають 2-3 ядерця. Разом з тим, аналізуючи показники розмірів клубочка і площі капілярів клубочка необхідно відзначити вірогідне поліпшення цих показників відносно групи через 16 тижнів. Введення КЕП в групі через 16 тижнів не призводило до поліпшення морфологічної картини в нирках. Порушення кровообігу, ліфостаз на тлі інтерстиціального нефриту, а також нефросклероз, негативно впливали на метричні показники гломерулярного апарату, які були в 2,5 разів нижче за норму ($p < 0,05$).

Наші данні свідчать про те, що незважаючи на наявність регенеративних процесів в епітелії дистальних і проксимальних каналців, у тварин без впливу КЕП переважали дистрофічні і некротичні процеси, що спостерігалось на протязі 6 тижнів після початку експерименту. На віддалених термінах до дистрофічних і некротичних процесів приєднувалось запалення, спостерігалась лейкоцитарна інфільтрація інтерстиція і інтерстиціальний набряк. Подальше збільшення інтерстиціального тиску приводило до ще більшого здавлення каналців і порушення кровообігу в нирці, розростання сполучної тканини, що приєдналось в місцях запалення і лише посилювало здавлення судин інтерстиція, що підтверджується крововиливами і венозним повнокров'ям. Застосування КЕП може впливати на поліпшення стану тварин в залежності від термінів його введення. Відомо, що екстракт плаценти сприяє швидкому загоєнню ран і виразок, стимулює регенерацію гепатоцитів, відновлення пошкоджених нервів [3]. Здатність екстракту плаценти прискорювати загоєння ран деякі дослідники пояснюють високим вмістом в ній вільного і зв'язаного нікотінамід-аденіндінукліотидфосфата відновленого

(NADPH) і полідезоксирібонуклеотіда. Фактори росту і низькомолекулярні пептиди беруть участь у формуванні міжклітинного матриксу і в процесах клітинної адгезії, а протизапальна дія препаратів плацентарних приводить до зменшення агрегації тромбоцитів. Встановлено, що водний екстракт плаценти може стимулювати синтез колагену, необхідного для загоєння дефекту, а також впливати на структуру ниркової тканини у зв'язку з наявністю таких ростових чинників як фактор росту фібробластів, ендотеліального та епітеліального фактору росту [3, 7]

Таким чином, покращення морфологічних показників нирок при призначенні КЕП на ранніх етапах їх пошкодження може бути пов'язане з регенеративними властивостями екстракту плаценти завдяки збалансованому вмісту великої кількості факторів росту і інших цитокінів.

ВИСНОВКИ:

1. Введення КЕП в ранні терміни приводить до зменшення пошкоджень епітелію каналцевого апарату і розвитку ХНН. Ефект від введення КЕП зберігається 16 тижнів, надалі розвивається ХНН.
2. Введення КЕП на тлі сформованої ХНН приводить до деякого поліпшення стану тварин, проте ефект цей не стійкий і морфологічна картина погіршується через 6 тижнів.
3. Введення КЕП на пізніх термінах розвитку ХНН є неефективним.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. // Барнаул: Алтайское книжн. из-во. — 1972. — 199 с.
2. Грищенко В. І. Заготівля, кріоконсервування плацентарної тканини і її клінічне застосування / Грищенко В. І., Прокопюк О. С., Кузьміна І. Ю. // Метод. реком. — Харків. — 1996. — 15 с.
3. Грищенко В. І. Трансплантация продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса. От понимания механизма действия к повышению эффективности применения / Грищенко В. І., Гольцев А. Н. // Проблемы криобиологии. — 2002. — № 1. — С. 54–58.
4. Кондаков І. І. Вплив гліцеролу на функціонально-морфологічні показники нирок при моделюванні гострої та хронічної ниркової недостатності у щурів / Кондаков І. І., Топчій І. І., Кірієнко О. М. // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — N 3(39). — С.14-21.
5. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники / Меркулов Г. А. // М.: Медгиз — 1961. — 341 с.
6. Bellomo R. Acute kidney injury / Bellomo R., Kellum J. A., Ronco C. // Lancet. — 2012. — N. 380. — P. 756-766.
7. Dane M.J. Glomerular endothelial surface layer acts as a barrier against albumin filtration / Dane M.J., van den Berg B.M., Avramut M.C. [et al.] // Am J Pathol. — 2013. — V. 182. — P.1532-1540.

8. *Hu Jie*. Mesenchymal stem cells attenuate ischemic acute kidney injury by inducing regulatory T cells through splenocyte interactions / Hu Jie, Zhang Li, Wang Nan // *Kidney Int* . – 2013. – N. 84. – P. 521-531.
9. *Leung K.C.* Chronic kidney disease following acute kidney injury - risk and outcomes / Leung K. C., Tonelli M., James M. T. // *Nat Rev Nephrol*. – 2013. – N9. – P.77-85
10. *Luz-Crawford P.* Mesenchymal stem cells repress Th17 molecular program through the PD-1 pathway / Luz-Crawford P., Noel D., Fernandez X. // *PLoS ONE*. – 2012. –N 7. – P. 45272

Надійшла до редакції 05.06.2014

Прийнята до друку 27.07.2014

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 кошою рисою — ініціали та прізвище авторів), місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок; у посиланнях на статтю — прізвище та ініціали авторів, назву журналу або іншого періодичного видання, збірники наукових праць, рік, номер, номер (том, випуск) і кількість сторінок (від і до); у посиланнях на автореферат кандидатської чи докторської дисертації — прізвище та ініціали автора, назву автореферату, місто, рік видання, загальну кількість сторінок.

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

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

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

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

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

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

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

