

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ

Наказ МОЗ України №74/688 від 30.09.2014 р. (Про внесення змін до наказу Академії медичних наук України та Міністерства охорони здоров'я України від 30 вересня 2003 року №65/463)	3
--	---

ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ДІАЛІЗ В УКРАЇНІ: 2009-2013

Н.О. Сайдакова, Н.І. Козлюк, С.С. Ніколаєнко, Н.М. Степанова	21
--	----

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

ГОСПІТАЛІЗОВАНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V Д СТАДІЇ

І.М. Шіфріс, В.Ф.Крот, Ю.І. Гончар, Е.К. Красюк, І.О. Дудар	31
---	----

РОЛЬ ГІПОКСІЯ-ІНДУКОВАНОГО АПОПТОЗУ В ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕРИТУ У ДІТЕЙ

В.Г. Майданник, Є.А. Бурлака, І.В. Багдасарова, С.П. Фоміна, В.М. Непомнящий	41
--	----

ВЕГЕТАТИВНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДІАЛІЗОМ ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З ПОКАЗНИКАМИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ

О. Аблогіна, Н. Степанова, Н. Свиридова, Ю. Пономаренко, І. Дудар, Е. Красюк, О. Лобода, М. Колесник	46
--	----

ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕЗ СТИМУЛЮЮЧИХ ЗАСОБІВ ТРИВАЛОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V Д СТАДІЇ

М.О. Колесник, М.В. Кулизький, Ю.С. Бусигіна, А.В. Біленко, В.В. Новаківський	52
---	----

АКТИВНІСТЬ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ І ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ ПРИ ДІАЛІЗ-ЗАЛЕЖНІЙ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК

О. Б. Сусла	59
-------------------	----

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРЕПАРАТУ ЗАЛІЗА (ІІІ)-ГІДРОКСИД САХАРОЗНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ КОРЕКЦІЇ АНЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V Д СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ ТА НЕ ОТРИМУЮТЬ ЕРИТРОПОЕТИН СТИМУЛЮЮЧІ ЗАСОБИ (ПРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ)

І. О. Дудар, Ю. І. Гончар, І. М. Шіфріс, Е. К. Красюк, В. М. Савчук, О. М. Лобода, Ф. О. Прусський, В. Ф. Крот, Т. М. Нечипорук, Н. Г. Алексєєва	64
--	----

ПРОГНОЗУВАННЯ МАНІФЕСТАЦІЇ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Л.О. Зуб, В.Т. Кулачек	70
------------------------------	----

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ПОВІДОМЛЕННЯ	75
ПОВІДОМЛЕННЯ	76
ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ	77



ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
Національний нирковий фонд України

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (44) 2014

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

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

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

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

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

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

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

Журнал реферується та індексується у міжнародних наукометричних базах даних:

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

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

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 8 від 28.11.2014 р.)

Наклад 500 прим.

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

Здано в набір 29.11.2014. **Підписано до друку** 09.12.2014

Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 091214

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

№ 4 (44) 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. Maydannyyk
G. Nikulina
A. Romanenko
A. Rudenko
N. Saydakova
I. Topchiy
B. Sheyman

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

Certificate of registration: KB 8629 from 13.04.2004

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

Abstracting systems and journal databases:

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

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

Recommended for publication by Academic Council SI "Institute of nephrology NAMS of Ukraine" (protocol № 8 from 28.11.2014).

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 29.11.2014. **Signed to print** 09.12.2014.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 9,75. Order № 091214

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

**НАЦІОНАЛЬНА
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ**

**МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ**

НАКАЗ

Київ

30.09.2014

№ 74 / 688

Про внесення змін до наказу Академії медичних наук України та Міністерства охорони здоров'я України від 30 вересня 2003 року № 65/462

Відповідно до пункту 9 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого Указом Президента України від 13 квітня 2011 року № 467, та спільного наказу Міністерства охорони здоров'я України та Національної академії медичних наук України від 11 травня 2011 року № 280/44 «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «нефрологія»

НАКАЗУЄМО:

1. Внести до наказу Академії медичних наук України та Міністерства охорони здоров'я України від 30 вересня 2003 року № 65/462 «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю» такі зміни:

1) пункт 1 викласти в такій редакції:

«1. Затвердити:

1.1. Структуру організації поетапної медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю (додається).

1.2. Примірне положення про центр нефрології та діалізу Автономної Республіки Крим, обласний, міст Києва та Севастополя (додається).

1.3. Примірне положення про відділення госпітальної нефрології та діалізу (додається).

Юр.упр.

1.4. Примірне положення про відділення інтенсивної нефрології центру нефрології та діалізу Автономної Республіки Крим, обласного (міського, районного, міжрайонного), міст Києва та Севастополя (додається).

1.5. Примірне положення про відділення амбулаторної нефрології та інформаційно-технічного забезпечення центру нефрології та діалізу Автономної Республіки Крим, обласного, міського, районного, міжрайонного, міст Києва та Севастополя (додається).

1.6. Примірне положення про сателітний центр нефрології та діалізу (додається).

1.7. Примірне положення про міський, районний, міжрайонний центр нефрології та діалізу (додається).»;

2) пункт 5 викласти в такій редакції:

«Головному позаштатному спеціалісту МОЗ України з' спеціальності «Нефрологія», Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, керівникам структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій забезпечити функціонування обласного, міського та районного реєстрів хворих на хронічну хворобу нирок, пацієнтів з трансплантованою ниркою, гострим пошкодженням нирок.».

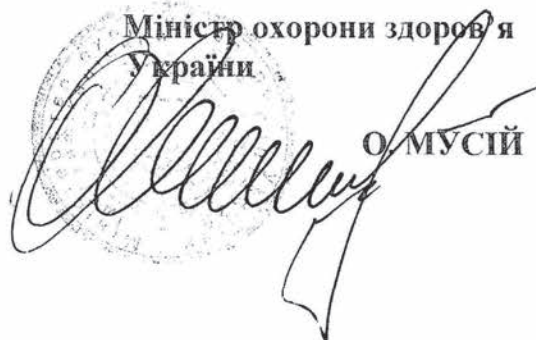
2. Контроль за виконанням цього наказу покласти на віце-президента НАМН України В. Цимбалюка та заступника Міністра – керівника апарату В. Лазоршинця.

Президент Національної академії
медичних наук України



А. СЕРДУК

Міністр охорони здоров'я
України



О. МУСІЙ

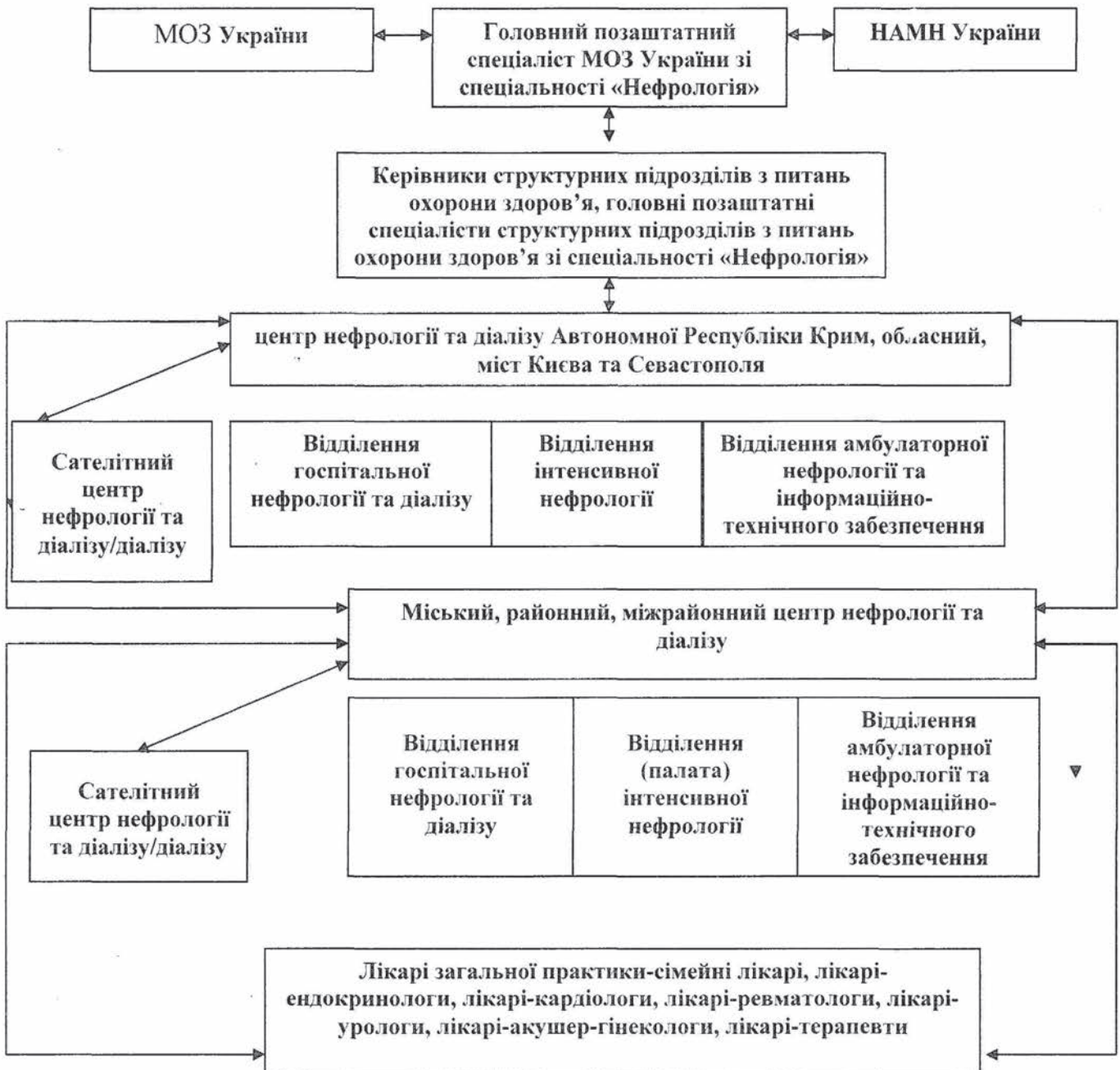
Юр.упр.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Академії медичних наук України
Міністерства охорони здоров'я України
30 вересня 2003 року № 65/462

(у редакції наказу НАМН та МОЗ України
від 30.09. 2014 року № 44/688)

**Структура організації поетапної медико-профілактичної допомоги
хворим нефрологічного профілю**



В.о. начальника лікувально-організаційного управління
НАМН України

В.о. директора Департаменту
медичної допомоги
МОЗ України

[Signature]
О. Петриченко

[Signature]
А. Терещенко

Юр.упр.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Академії медичних наук України
Міністерства охорони здоров'я України
від 30 вересня 2003 року № 65/462

(у редакції наказу НАМН та МОЗ України
від 30.09. 2014 року № 74/688)

ПРИМІРНЕ ПОЛОЖЕННЯ

**про центр нефрології та діалізу Автономної Республіки Крим, обласний,
міст Києва та Севастополя**

I. Загальні положення

1. Центр нефрології та діалізу Автономної Республіки Крим, обласний, міст Києва та Севастополя (далі – центр) є структурним підрозділом республіканської, обласних, міських (м. Києва та Севастополя) закладів охорони здоров'я.

2. Роботою центру керує завідуючий, який призначається керівником закладу охорони здоров'я.

3. Центр в своїй роботі керується законами України, актами Президента України та Кабінету Міністрів України, нормативно-правовими актами МОЗ України, цим Положенням, наказами головного лікаря, іншими нормативно-правовими актами.

4. Центр може бути клінічною та навчальною базою вищих медичних навчальних закладів.

5. Плани організаційно-методичної роботи центру узгоджуються з МОЗ Автономної Республіки Крим, структурними підрозділами з питань охорони здоров'я облдержадміністрацій, міст Києва та Севастополя.

II. Завдання та функції

1. Надас спеціалізовану медичну допомогу хворим нефрологічного профілю Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва і Севастополя включаючи прижиттєву морфологічну верифікацію діагнозу.

2. Надає організаційну та методичну допомогу міським, районним, міжрайонним центрам нефрології та діалізу та сателітним центрам.

3. Надає консультативну допомогу хворим нефрологічного профілю в терапевтичних лікувально-профілактичних закладах Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва та Севастополя.

4. Проводить науково-практичні конференції, семінари, інші заходи, спрямовані на покращення спеціалізованої допомоги хворим нефрологічного

Юр.упр.

профілю Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва та Севастополя.

5. Завідувач центру забезпечує функціонування неперсоніфікованого реєстру хворих на хронічну хворобу нирок, з гострим пошкодженням нирок або трансплантованою ниркою Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва та Севастополя та подає форму № 67 станом на 31 грудня до 01 лютого наступного року за звітним головному позаштатному спеціалісту МОЗ України зі спеціальності «Нефрологія» .

III. Організація роботи центру

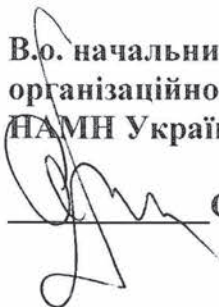
1. Організація роботи центру визначається відповідним Положенням про центр нефрології та діалізу Автономної Республіки Крим областей міст Києва та Севастополя.

2. У разі виникнення необхідності лікарі-нефрологи центру направляють хворих до ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

IV. Структура Центру

відділення госпітальної нефрології та діалізу;
відділення амбулаторної нефрології та інформаційно-технічного забезпечення;
відділення інтенсивної нефрології.

**В.о. начальника лікувально-
організаційного управління
НАМН України**



О. Петриченко

**В.о. директора Департаменту
медичної допомоги
МОЗ України**



А. Терещенко

Юр.упр.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Академії медичних наук України
Міністерства охорони здоров'я України
30 вересня 2003 року № 65/462

(у редакції наказу НАМН та МОЗ України
від 30.09. 2014 року № 74/688)

ПРИМІРНЕ ПОЛОЖЕННЯ

про відділення госпітальної нефрології та діалізу

І. Загальні положення

1. Відділення госпітальної нефрології та діалізу (далі – відділення) є складовою частиною центру нефрології та діалізу Автономної Республіки Крим, обласних, районних (міжрайонних), міст Києва та Севастополя.

2. Роботою центру керує завідувач, який призначається керівником закладу охорони здоров'я.

3. Відділення в своїй роботі керується законами України, актами Президента України та Кабінету Міністрів України, нормативно-правовими актами МОЗ України, цим Положенням, наказами головного лікаря, іншими нормативно-правовими актами.

4. Відділення може бути клінічною та навчальною базою вищих медичних навчальних закладів.

5. Плани організаційно-методичної роботи відділення узгоджуються із завідувачем центру.

II. Завдання та функції

1. Надає медико-профілактичну допомогу хворим нефрологічного профілю, включаючи прижиттєву морфологічну верифікацію діагнозу та застосування методів діалізної замісної ниркової терапії.

2. Надає організаційну та методичну допомогу сателітним та міським, районним або міжрайонним центрам нефрології та діалізу.

3. Здійснює консультативну допомогу, у тому числі виїзну, хворим нефрологічного профілю.

III. Організація роботи відділення

1. Організація роботи відділення визначається Положенням.

2. Координує діяльність відділення завідуючий центру до складу якого входить відділення.

Зр. упр.

IV. Примірні штатні нормативи

30-60 ліжок (залежно від потреби).

Професіонали:

1 посада завідувача відділення;

1 посада лікаря-нефролога на 15 ліжок нефрологічного стаціонару; (за наявності менше 45 ліжок посада завідувача центру вводиться замість 0,5 посади лікаря-нефролога; за наявності у відділенні нефрології та діалізу 45 ліжок і більше; посада завідувача відділення вводиться понад штатні посади лікарів);

1 посада лікаря-нефролога (діалізних залів) на 8 апаратів для гемодіалізу на одну діалізну зміну;

1 посада лікаря-нефролога для проведення гемодіалізу за невідкладними показаннями;

1 посада лікаря-хірурга на 20 діалізних місць;

1 посада лікаря-лаборанта з клінічної біохімії на 8 діалізних місць в одну діалізну зміну;

1 посада лікаря-нефролога на 25 хворих, які лікуються методом перитонеального діалізу.

Фахівці:

1 посада сестри медичної палатної на 20 ліжок в зміну;

1 посада сестри медичної (діалізних залів) на 8 апаратів для гемодіалізу в одну діалізну зміну але не менше 1 посади на один діалізний зал в одну діалізну зміну;

1 посада сестри медичної процедурної на 15 ліжок стаціонару;

1 посада сестри медичної для проведення гемодіалізу за невідкладними показаннями;

1 посада сестри медичної на 25 хворих, які лікуються методом перитонеального діалізу;

1 посада сестри медичної операційної;

1 посада лаборанта (медицина)/фельдшера-лаборанта на 8 діалізних місць в одну діалізну зміну;

1 посада сестри медичної старшої вводиться відповідно до посади завідувача відділення.

Технічні службовці та робітники:

1 посада молодшої медичної сестри з догляду за хворими на 20 ліжок стаціонару у зміну;

1 посада молодшої медичної сестри (санітарки-прибиральниці) на 1 діалізний зал в одну діалізну зміну;

1 посада молодшої медичної сестри (санітарки-буфетниці) на 20 ліжок;

1 посада молодшої медичної сестри (санітарки-ванниці) на 30 ліжок;

1 посада сестри-господині за наявності не менше 30 ліжок;

0,5 посади молодшої медичної сестри процедурного кабінету на 60 хворих;

3

0,5 посади молодшої медичної сестри операційної;
1 посада молодшої медичної сестри лабораторії на 4 посади лікарів-лаборантів та лаборантів з середньою освітою.

Інженерно-технічний персонал:

1 посада інженера на 8 апаратів для гемодіалізу та систему очищення води, але не менше одного на центр;

1 посада техника на 8 діалізних місць в одну діалізну зміну, але не менше одного в одну діалізну зміну.

Примітка:

Одна діалізна зміна – час, необхідний для підготовки обладнання до гемодіалізу, проведення сесії гемодіалізу і підготовка обладнання та діалізного залу до наступної зміни гемодіалізу – 6,0 годин.

**В.о. начальника лікувально-організаційного управління
НАМН України**


_____ О. Петриченко

**В.о. директора Департаменту
медичної допомоги
МОЗ України**


_____ А. Терещенко

Юр. утр.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Академії медичних наук України

Міністерства охорони здоров'я України

30 вересня 2003 року № 65/462

(у редакції наказу НАМН та МОЗ України

від 30.09. 2014 року № 74/688)

ПРИМІРНЕ ПОЛОЖЕННЯ

**про відділення інтенсивної нефрології центру нефрології та діалізу
Автономної Республіки Крим, обласного (міського, районного,
міжрайонного), міст Києва та Севастополя**

I. Загальні положення

1. Відділення інтенсивної нефрології (далі – відділення) входить до складу центру нефрології та діалізу Автономної Республіки Крим, обласного (міського, районного, міжрайонного), міст Києва та Севастополя.

2. Роботою відділення керує завідуючий, який призначається керівником закладу охорони здоров'я.

3. Відділення в своїй роботі керується законами України, актами Президента України та Кабінету Міністрів України, нормативно-правовими актами МОЗ України, цим Положенням, наказами керівника закладу охорони здоров'я та іншими нормативно-правовими актами.

4. Відділення може бути клінічною та навчальною базою вищих медичних навчальних закладів.

5. Плани організаційно-методичної роботи відділення узгоджуються з завідуючим центром.

II. Завдання та функції

1. Надає спеціалізовану медичну допомогу хворим нефрологічного профілю, які потребують інтенсивної терапії.

2. Надає організаційну та методичну допомогу сателітним та міським, районним, або міжрайонним центрам нефрології та діалізу.

3. Надає консультативну допомогу хворим нефрологічного профілю області і міста, які потребують інтенсивної терапії.

III. Організація роботи відділення

1. Організація роботи відділення визначається Положенням.

2. Координує діяльність відділення завідувач центру до складу якого входить відділення.

Б.Ор.Укр.

IV. Примірні штатні нормативи

Професіонали:

- 1 посада завідувача відділення у кожному відділенні;
- 5 посад лікарів-нефрологів/анестезіологів на кожні 6 ліжок (1 цілодобовий пост), при більшій кількості ліжок на кожні 3 ліжка понад 6 додатково встановлюється ще 2,5 посади лікарів;
- 0,25 посади лікаря-хірурга на 6 ліжок;
- 2 посади лікаря-лаборанта з клінічної біохімії на 6-12 ліжок для роботи експрес-лабораторій.

Фахівці:

- 5 посад сестер медичних (1 цілодобовий пост) на 3 ліжка;
- 5 посад фельдшерів-лаборантів (1 цілодобовий пост) на 6-12 ліжок;
- 1 посада сестри медичної старшої у кожному відділенні.

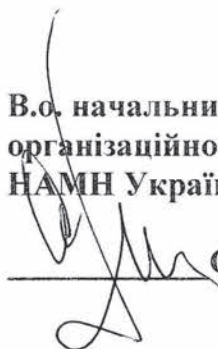
Технічні службовці та робітники:

- 5 посад молодших медичних сестер (1 цілодобовий пост) на 6 ліжок, при більшій кількості ліжок на кожні 3 ліжка понад 6 додатково встановлюється ще 2,5 посади молодших медичних сестер;
- 1 посада молодшої медичної сестри-прибиральниці для роботи експрес-лабораторій;
- 1 посада сестри-господини у штаті кожного відділення.

Інженерно-технічний персонал:

- 1 посада техніка за наявності 6 і більше ліжок.

В.о. начальника лікувально-
організаційного управління
НАМН України


О. Петриченко

В.о. директора Департаменту
медичної допомоги
МОЗ України


А. Терещенко



ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Академії медичних наук України

Міністерства охорони здоров'я України

30 вересня 2003 року № 65/462

(у редакції наказу НАМН та МОЗ України

від 30.09. 2014 року № 74/688)

ПРИМІРНЕ ПОЛОЖЕННЯ

про відділення амбулаторної нефрології та інформаційно-технічного забезпечення центру нефрології та діалізу Автономної Республіки Крим, обласного, міського, районного, міжрайонного, міст Києва та Севастополя

I. Загальні положення

Відділення амбулаторної нефрології та інформаційно-технічного забезпечення центру нефрології та діалізу (далі – відділення) входить до складу відповідного центру Автономної Республіки Крим, обласного, міського, міст Києва та Севастополя.

II. Завдання та функції

1. Ведення первинного та консультативного прийому хворих нефрологічного профілю.
2. Диспансерне спостереження за хворими нефрологічного профілю та після трансплантації нирки.
3. Своєчасна підготовка та вирішення питання про необхідність початку лікування методом нирково-замісної терапії (гемо- або перитонеального діалізу).
4. Ведення форми № 167-1/0 «Реєстраційна карта хворого з хронічною хворобою нирок, трансплантованою ниркою» і форми № 167-2/0 «Реєстраційна карта хворого з гострим пошкодження нирок (ГПН)» їх надання до головного центру.

III. Організація роботи

1. Керує роботою відділення завідувач, який призначається керівником закладу охорони здоров'я.
2. Координує діяльність відділення завідувачий центру відповідного рівня.

IV. Примірні штатні нормативи

Професіонали:

- 1 посада завідувача відділення, лікаря-нефролога;

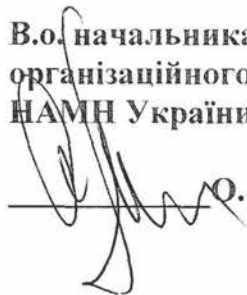


- 1 посада лікаря-нефролога консультативного кабінету;
- 1 посада лікаря-статистика;
- 1 посада адміністратора бази даних;
- 1 посада статистика медичного.

а) Консультаційний кабінет:


- 1 посада лікаря-нефролога;
- 1 посада сестри медичної кабінету;
- 1 посада на кабінет реєстратора медичного;
- 0,5 посади молодшої медичної сестри (санітарки-прибиральниці).

**В.о. начальника лікувально-
організаційного управління
НАМН України**



О. Петриченко

**В.о. директора Департаменту
медичної допомоги
МОЗ України**



А. Терещенко

ГОР.МОН.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Академії медичних наук України

Міністерства охорони здоров'я України

30 вересня 2003 року № 65/462

(у редакції наказу НАМН та МОЗ України

від 30.09. 2014 року № 74/688)

ПРИМІРНЕ ПОЛОЖЕННЯ про сателітний центр нефрології та діалізу

I. Загальні положення

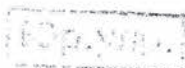
1. Сателітний(і) центр(и) є структурним(и) підрозділом(лами) центру нефрології та діалізу республіканського, обласного, міського або міжрайонного.
2. Роботою сателітного центру керує завідуючий, який призначається керівником закладу охорони здоров'я.
3. Роботу сателітного центру контролює завідуючий центру нефрології та діалізу відповідного рівня.
4. Завідуючий сателітного центру подає дані про діяльність завідуючому центру нефрології та діалізу відповідного рівня щоквартально.
5. Плани організаційно-методичної роботи центру угоджуються з завідуючим центру нефрології та діалізу відповідного рівня.

II. Завдання та функції

1. Діагностика та лікування хвороб сечової системи, у тому числі методом гемо-, чи перитонеального діалізу, диспансерне спостереження хворих нефрологічного профілю.
2. Надання консультативної допомоги хворим із захворюваннями сечової системи в інших лікувальних закладах Автономної Республіки, Крим області, міста, району чи районів.
3. Участь у науково-практичних конференціях, семінарах, спрямованих на впровадження результатів наукових досліджень та на удосконалення медичної допомоги нефрологічного профілю.
4. Проведення санітарно-просвітньої роботи з профілактики нефрологічних захворювань та їх ускладнень.

III. Організація роботи

1. Діяльність сателітного центру нефрології та діалізу визначається Положенням.



2

2. Координує діяльність сателітного центру нефрології та діалізу головний позаштатний спеціаліст зі спеціальності «Нефрологія» відповідного рівня.

3. Хворі направляються на лікування у сателітний центр консультантами нефрологічних центрів відповідних рівнів.

IV. Структура сателітного центру нефрології та діалізу

відділення госпітальної нефрології та діалізу;
консультативний кабінет сателітного центру нефрології та діалізу

V. Структура сателітного центру діалізу

відділення діалізу;
консультативний кабінет сателітного центру нефрології та діалізу

VI. Примірні штатні нормативи

Професіонали:

посада завідуючого відділенням встановлюється в наступному порядку: у відділенні з числом діалізних місць до 8 - замість 0,5 посади лікаря-нефролога, у відділенні з числом діалізних місць 8 і більше - 1 посаду понад штатну кількість посад лікарів-нефрологів;

1 посада лікаря-нефролога на 15 ліжок стаціонару;

1 посада лікаря-нефролога (діалізних залів) на 8 апаратів для гемодіалізу на одну діалізну зміну;

1 посада лікаря-нефролога для проведення гемодіалізу за невідкладними показаннями;

1 посада лікаря-лаборанта з клінічної біохімії на 8 діалізних місць в одну діалізну зміну;

1 посада лікаря-нефролога на 50 хворих, які лікуються методом перитонеального діалізу.

Фахівці:

1 посада сестри медичної палатної на 20 ліжок в зміну;

1 посада сестри медичної (діалізних залів) на 8 апаратів для гемодіалізу в одну діалізну зміну але не менше 1 посади на один діалізний зал в одну діалізну зміну;

1 посада сестри медичної процедурної на 15 ліжок стаціонару;

1 посада сестри медичної для проведення гемодіалізу за невідкладними показаннями;

1 посада сестри медичної на 25 хворих, які лікуються методом перитонеального діалізу;

1 посада фельдшера-лаборанта на 8 діалізних місць в одну діалізну зміну;

1 посада сестри медичної старшої вводиться відповідно до посади завідувача відділенням.



3

Технічні службовці та робітники:

1 посада молодшої медичної сестри з догляду за хворими на 20 ліжок стаціонару у зміну;

1 посада молодшої медичної сестри (санітарки-прибиральниці) на 1 діалізний зал в одну діалізну зміну;

1 посада молодшої медичної сестри (санітарки-буфетниці) на 20 ліжок;

1 посада молодшої медичної сестри (санітарки-ванниці) на 30 ліжок;

1 посада сестри-господині за наявності не менше 30 ліжок;

0,5 посади молодшої медичної сестри процедурного кабінету на 60 хворих;

1 посада молодшої медичної сестри лабораторії на 4 посади лікарів-лаборантів та лаборантів з середньою освітою.

Інженерно-технічний персонал:

1 посада інженера на 8 апаратів для гемодіалізу та систему очищення води, але не менше одного на центр;

1 посада техника на 8 діалізних місць в одну діалізну зміну, але не менше одного в одну діалізну зміну.

VII. Примірний штатний розпис консультативного кабінету сателітного центру нефрології та діалізу

1 посада лікаря-нефролога;

1 посада сестри медичної;

1 посада реєстратора медичного;

0,5 посади молодшої медичної сестри.

Примітка:

Одна діалізна зміна – час, необхідний для підготовки обладнання до гемодіалізу, проведення сесії гемодіалізу і підготовка обладнання та діалізного залу до наступної зміни гемодіалізу – 6,0 годин.

**В.о. начальника лікувально-організаційного управління
НАМН України**



О. Петриченко

**В.о. директора Департаменту
медичної допомоги
МОЗ України**



А. Терещенко

В.О. МОЗ

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Академії медичних наук України
Міністерства охорони здоров'я України
30 вересня 2003 року № 65/462

(у редакції наказу НАМН та МОЗ України
від 30.09 2014 року № 74/688)

ПРИМІРНЕ ПОЛОЖЕННЯ про міський, районний, міжрайонний центр нефрології та діалізу

I. Загальні положення

1. Міський, районний, міжрайонний центр нефрології та діалізу (далі – центр) є структурним підрозділом міської або районної лікарні.
2. Центр працює під керівництвом завідуючого, який призначається керівником закладу охорони здоров'я.
3. Центр у своїй роботі керується законами України, актами Президента України та Кабінету Міністрів України, нормативно-правовими актами МОЗ України, цим Положенням, наказами керівника закладу охорони здоров'я та іншими нормативно-правовими актами.
4. Центр може бути клінічною та навчальною базою медичних навчальних закладів.

II. Завдання та функції

1. Надання спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю міста, району чи декількох районів.
2. Надання консультативної допомоги хворим нефрологічного профілю в інших лікувальних закладах міста, району чи районів.
3. Проведення комплексу реабілітаційних заходів, спрямованих на соціальну і трудову адаптацію хворих нефрологічного профілю.
4. Проведення диспансерного нагляду за хворими нефрологічного профілю.
5. Здійснення планової госпіталізації хворих нефрологічного профілю для лікування.
6. Здійснення консультативної та організаційно-методичної допомоги з питань сучасних методів діагностики, лікування, етапності та спадкоємності у веденні хворих нефрологічного профілю фахівцями лікувальних закладів міста, району чи районів.
7. Організація конференцій, семінарів, спрямованих на впровадження результатів наукових досліджень та на удосконалення роботи нефрологічної

17/09/14

служби.

8. Організація та проведення санітарно-просвітницької роботи з питань профілактики захворювань нирок та попередження їх ускладнень.

9. Забезпечення функціонування реєстру хворих на хронічну хворобу нирок, з трансплантованою ниркою або після гострого пошкодження нирки.

10. Звіт за формою № 67 подається головному позаштатному спеціалісту Автономної Республіки Крим, обласних, міст Києва та Севастополя структурних підрозділів з питань охорони здоров'я облдержадміністрацій зі спеціальності «Нефрологія» станом на 31 грудня до 05 січня наступного року за звітним періодом.

III. Організація роботи

1. Організація роботи регламентується цим Положенням.

2. У разі виникнення необхідності спеціалісти-нефрологи центру направляють хворих до Центру нефрології та діалізу вищого рівня (Автономної Республіки Крим, обласного, міст Києва та Севастополя).

3. Діяльність центру координує головний позаштатний спеціаліст структурного підрозділу з питань охорони здоров'я облдержадміністрації зі спеціальності «Нефрологія».

IV. Структура центру

відділення госпітальної нефрології та діалізу;
відділення амбулаторної нефрології та інформаційно-технічного забезпечення;

відділення (палата) інтенсивної нефрології;
за необхідності сателітний(ні) центр(и) нефрології та діалізу.

V. Примірні штатні нормативи

Відділення госпітальної нефрології та діалізу:

15–30 ліжок.

Професіонали:

1 посада лікаря-нефролога на 15 ліжок нефрологічного стаціонару; (посада завідуючого центру вводиться замість 0,5 посади лікаря-нефролога);

1 посада лікаря-нефролога (діалізних залів) на 8 апаратів для гемодіалізу в одну діалізну зміну;

1 посада лікаря-нефролога для проведення гемодіалізу за невідкладними показаннями;

1 посада лікаря-лаборанта з клінічної біохімії на 8 діалізних місць в одну діалізну зміну;



3

1 посада лікаря-нефролога на 25 хворих, які лікуються методом перитонеального діалізу.

Фахівці:

1 цілодобовий пост сестер медичних (палатних) на 15 ліжок;

1 посада сестри медичної (діалізних залів) на 8 апаратів для гемодіалізу або на один діалізний зал в одну діалізну зміну;

1 посада сестри медичної процедурного кабінету на 20 ліжок стаціонару;

1 посада сестри медичної для проведення гемодіалізу за невідкладними показаннями;

1 посада сестри медичної на 25 хворих, які лікуються методом перитонеального діалізу;

1 посада фельдшера-лаборанта на 8 діалізних місць у одну діалізну зміну;

1 посада сестри медичної старшої вводиться відповідно до посади завідувача центру.

Технічні службовці та робітники:

1 посада молодшої медичної сестри з догляду за хворими на 20 ліжок стаціонару у зміну;

1 посада молодшої медичної сестри (санітарки-прибиральниці) на 1 діалізний зал в одну діалізну зміну;

1 посада молодшої медичної сестри (санітарки-буфетниці) на 20 ліжок;

1 посада молодшої медичної сестри (санітарки-ванниці) на 30 ліжок;

1 посада сестри-господині за наявності не менше 30 ліжок;

0,25 посади молодшої медичної сестри процедурного кабінету;

1 посада молодшої медичної сестри лабораторії на 4 посади лікарів-лаборантів та лаборантів з середньою освітою.

Інженерно-технічний персонал:

1 посада інженера на 8 апаратів для гемодіалізу, систему очищення води, але не менше однієї на центр;

1 посада техніка на 8 діалізних місць в одну діалізну зміну, але не менше одного в зміну.

Примітка: Одна діалізна зміна – час, необхідний для підготовки обладнання до гемодіалізу, проведення сесії гемодіалізу і підготовка обладнання та діалізного залу до наступної зміни гемодіалізу – 6,0 годин.

В.о. начальника лікувально-
організаційного управління
НАМН України


О. Петриченко

В.о. директора Департаменту
медичної допомоги
МОЗ України


А. Терещенко

130.м.р.1

© Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С., Степанова Н. М., 2014

УДК: 616.61-085(477)

Н.О. САЙДАКОВА, Н.І. КОЗЛЮК, С.С. НИКОЛАЄНКО, Н.М. СТЕПАНОВА

ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ДІАЛІЗ В УКРАЇНІ: 2009-2013

N. SAIDAKOVA, N. KOZLYUK, S. NIKOLAENKO, N. STEPANOVA

PERITONEAL DIALYSIS IN UKRAINE: 2009-2013

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна
SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"**Ключові слова:** реєстр, перитонеальний діаліз, епідеміологія.**Key words:** register, peritoneal dialysis, epidemiology.**Резюме.** У роботі проаналізовано рівень та стан надання допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії методом перитонеального діалізу в Україні за період 2009-2013рр. Автори висловлюють щире подяку усім головним координаторам регіональних реєстрів, які надіслали відповідну інформацію до ДУ «Інститут нефрології НАМН України», чим сприяли формуванню Національного реєстру.**Summary.** We analyzed the information of the state of peritoneal dialysis in Ukraine for the period 2009-2013. The authors are grateful to all the main coordinators of the regional registries who had sent the relevant information to the SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», and contributed to the formation of the National Register.

В Україні у 2013 році перитонеальний діаліз (ПД) для лікування хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V стадії використовувався у 25 із 27 її адміністративних територіях (виняток склали Кіровоградська та Чернівецька області), де функціонувало 92 із 97 (98%) відділень нефрології та діалізу. П'ять років поспіль допомога надавалась у 69 із 71 (97%) відділеннях. За роки спостереження позитивної динаміки зазнала поширеність методу в Україні. Загальна кількість хворих, які отримували ПД збільшилась з 522 до 966 осіб (на 75%); їх приріст

значно випереджав його величину за лікування ГД (50%). Наочно зазначене положення проявлялося у темпі зростання пацієнтів, які уперше розпочали таке лікування – 131% та 48,6% відповідно; конкретно у 2013 р. їх було 282 проти 122 у 2009 р. Підкреслимо, що в розрахунку на млн. населення рівень забезпеченості ПД у 2013 р. становив 21,2 (966 хворих), серед вперше взятих на діаліз – 6,2 (282 хворих), їх величини перевищували показники 2009 р. у 1,8 та 2,4 рази відповідно. Загальні відомості щодо стану ПД в Україні подано у табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка основних показників стану перитонеального діалізу в Україні

Показник / Рік	2009	2010	2011	2012	2013	Приріст в %
Кількість відділень нефрології та діалізу	71	61	81	97	97	+36,6
Кількість хворих, які лікуються методом ПД (всього)	552	650	686	877	966	+75,0
Кількість хворих, які лікуються методом ПД (всього) на млн населення	12,0	14,1	15,0	19,2	21,3	+76,6
Кількість хворих, які вперше розпочали лікування ПД	122	167	140	237	282	+131,1
Кількість хворих, які вперше розпочали лікування ПД на млн населення	2,6	3,6	3	5,2	6,2	+138,4
Хворі, яким змінено метод лікування (абс.)	100	112	132	166	142	+42,0

В останні два роки в країні почав використовуватись автоматизований ПД (АПД); а саме: у 35 із 966 хворих (3,6%), 13 з них вперше у 2013 році. Вони зосереджені в Харківській області (14) та м. Києві (10), по 5 осіб в Луганській та Львівській областях. Переважали особи молодого та середнього віку – кожен третій був у віці 18-44 роки, кожен другий – 45-64 роки. За статтю не різнилися.

За період вивчення питома вага ПД, як в структурі ниркової замісної терапії (НЗТ), так й у структурі діалізу терапії, не зазнала суттєвих змін; вона дорівнювала 13,4% та 15,3% відповідно проти

Козлюк Надія Іванівна
org-metod@inephrology.kiev.ua

12% та 13% у 2009 р. Однак, порівняльний аналіз свідчить про збереження вираженої неоднорідності забезпеченістю та доступністю різних верств населення регіонів України.

Впродовж спостереження традиційно виділяються одні і ті ж території, де метод достатньо широко застосовується в клінічній практиці і, навпаки, забезпеченість ним перебуває в діапазоні 1,4 – 14,2 на млн. населення. До перших, з показником вищим за середній по Україні, відносяться 11 областей (Вінницька, Дніпропетровська, Житомирська,

Івано-Франківська, Львівська, Миколаївська, Одеська, Полтавська, Харківська, Хмельницька, Чернівецька) та АР Крим. До других – 9 областей (Волинська, Донецька, Запорізька, Луганська, Рівненська, Сумська, Тернопільська, Херсонська, Черкаська). В наступних 2 областях (Запорізькій і Київській), а також столиці і м. Севастополь – показник наближався до усередненого його значення по країні. Подібний розподіл регіонів й за кількістю хворих, які розпочали лікуватись ПД. Наведені дані проілюстровані на рис.1 та 2.

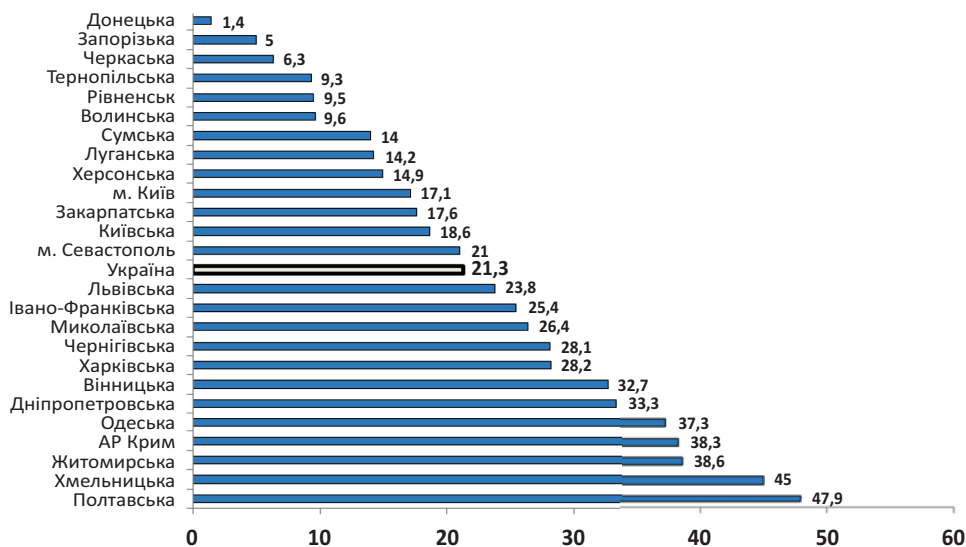


Рис. 1. Розподіл адміністративних територій за рівнем забезпеченості ПД у 2013 р. (на млн. населення).

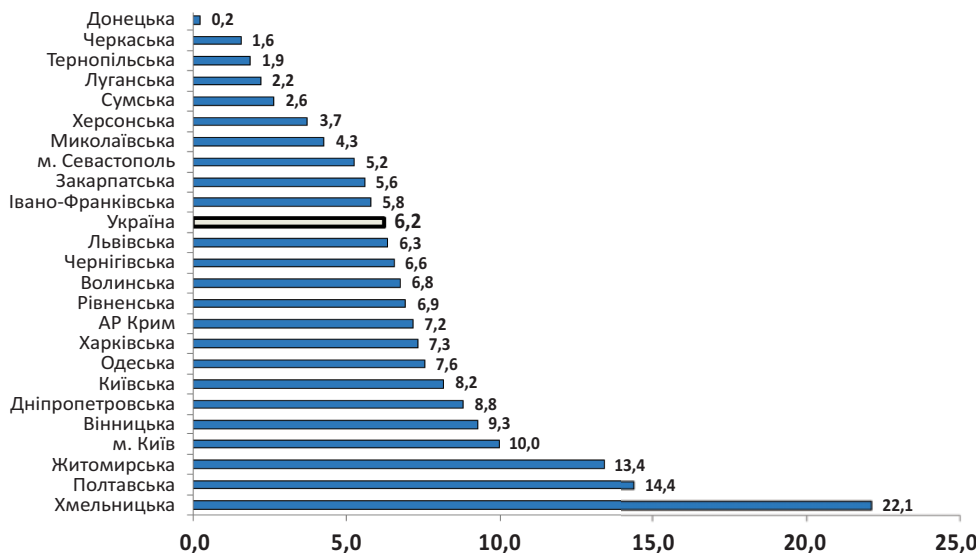


Рис. 2. Розподіл адміністративних територій за рівнем забезпеченості ПД хворих, розпочавших лікування вперше у звітному 2013 р. (на млн. населення).

За рівнем забезпеченості ПД простежується декілька особливостей. Зазначимо, що частіше він використовується в регіонах з високою щільністю населення (понад 75,5 осіб на 1 км²). Таких виявилось 10 із 16 (62,5 %), де забезпеченість наближалась чи перевищувала середнє значення по Україні, проти

44,4 % - в інших випадках. Певною мірою лінійна залежність спостерігається й відносно забезпеченості населення відділеннями нефрології та діалізу; у 8 із 16 (50%) величина показника була більшою за середню по Україні (2,1 на 1 млн.) і знаходилась в межах 2,0 – 5,8, тоді як в регіонах з низькою забезпеченістю ПД

за такою ознакою виділялись тільки 3 із 9 (33%) областей. На рис. 3 подано розподіл адміністративних

територій України за рівнем забезпеченості населення відділеннями нефрології та діалізу.

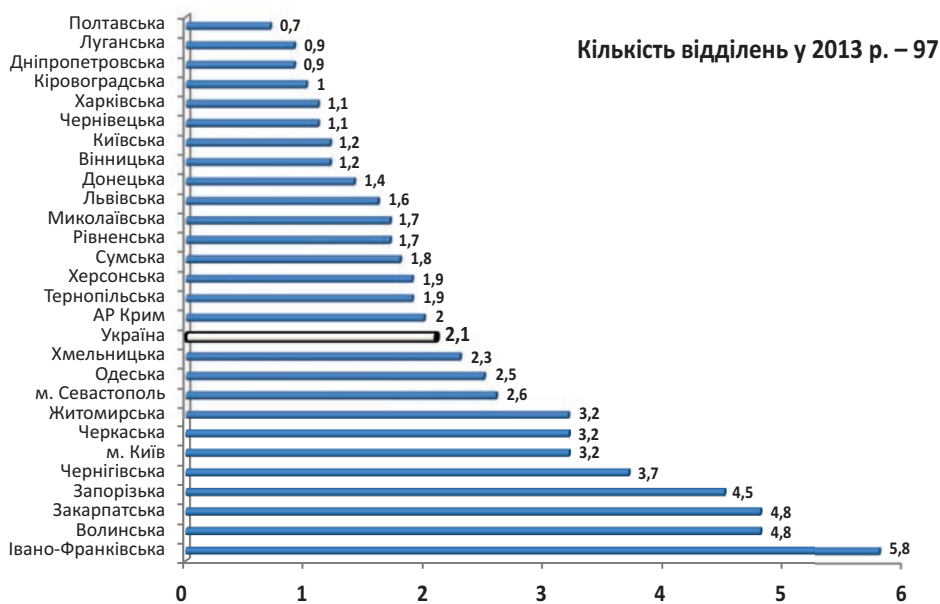


Рис. 3. Забезпеченість відділеннями нефрології та діалізу (на млн. населення) у 2013 р.

Водночас, варто підкреслити, що очікувана кореляція між частотою застосування ПД та питомою вагою сільського населення не знайшла підтвердження. Серед територій з високим і низьким рівнем забезпеченості методом відсоток жителів сільських поселень, практично однаковий – 56,2% та 55,6 % відповідно. Цікавими в аспекті оцінки забезпеченості населення ПД є дані розподілу пацієнтів за місцем проживання, статтю та віком. Оскільки статистично доведеної різниці відповідних показників між роками вивчення не доведено, зосередимось на аналізі даних за 2013 рік (рис.4).

різниці немає. У 2013 р. допомогу отримувало 50% чоловіків і 50 % жінок (у 2009 р. – 48,9% і 51,1%), розпочало – 54% та 46 % відповідно (51,6% і 48,4% відповідно). Відмінність простежена за місцем проживання. В містах частіше отримують ПД жінки (51,0±2,0%), тоді як в сільській місцевості - чоловіки (51,5±2,6%), при цьому останніх усюди більше серед тих, хто розпочав лікуватись у звітному році (53±3,6% та 56±5,1% в містах та селах). Повіковий спектр хворих з роками змінюється в бік зростання осіб старшого віку, що продемонстровано на рис. 5 та 6.

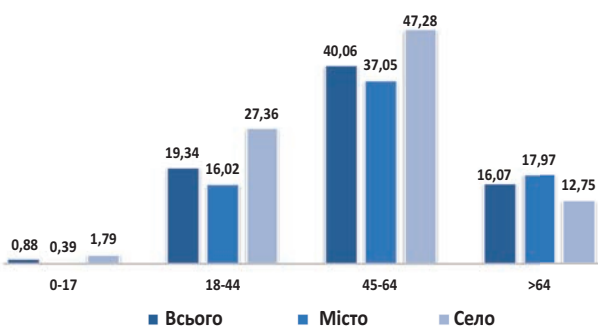


Рис. 4. Забезпеченість хворих ПД залежно від віку та місця проживання у 2013 р. (на млн. населення).

У 2013 році, як й п'ять років поспіль, кожен третій з них був житель села (36,7±2,6% та 33,9±3,4% по роках вивчення; $p > 0,05$). Мешканців міських поселень було в 1,7 – 2 рази більше (63,3±2,0 та 66,1±2,4 % відповідно; $p > 0,05$). Таке ж співвідношення зберігалось й серед пацієнтів, які вперше розпочали лікуватись - 33% та 32,8 % проти 67 % та 67,2% відповідно. В структурі за статтю

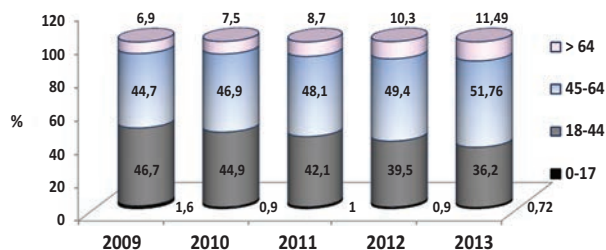


Рис. 5 Динаміка повікової структури хворих, які отримували ПД.

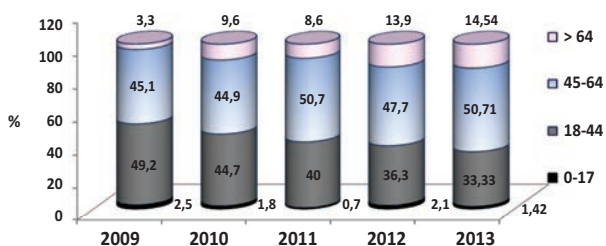


Рис. 6. Динаміка повікової структури хворих, які вперше розпочали лікування ПД.

У 2013 р. найбільше пацієнтів лікувалось у віці 45-64 роки (51,8%), тоді як у 2009 р. – 18-44 р. (46,7%); у 1,7 рази зростає їх кількість після 64 років (11,49% проти 6,9 % у 2009 р.) і, водночас, понад в 2 рази їх стало менше у 0-17 років (0,72% проти 1,6% відповідно). Подібна, проте більш виражена тенденція спостерігалася й серед тих, що розпочали лікування. Для підтвердження зазначимо, що після 64 років таких випадків було у 4,4 рази більше, ніж 5 років тому назад. За порівняльним аналізом показників по адміністративним територіям можна простежити, що за вказаною віковою категорією виділяється 6 областей (Донецька, Житомирська,

Івано-Франківська, Тернопільська, Херсонська, Хмельницька) та столиця, де їх відсоток коливався від 18,5% до 33%, а серед вперше розпочавших лікування він перебував в межах 20-100% у Донецькій, Житомирській, Івано-Франківській, Миколаївській, Полтавській, Тернопільській, Чернігівській областях та м. Києві. Разом з тим, на відміну від попередніх років у звітному році жоден хворий після 64 років не отримувал ПД у 6 областях (Волинській, Запорізькій, Луганській, Сумській, Херсонській, Черкаській), АР Крим та м. Севастополь.

Нозологічну основу ХХН V ст. у ПД-пацієнтів подано рис. 7 та 8.

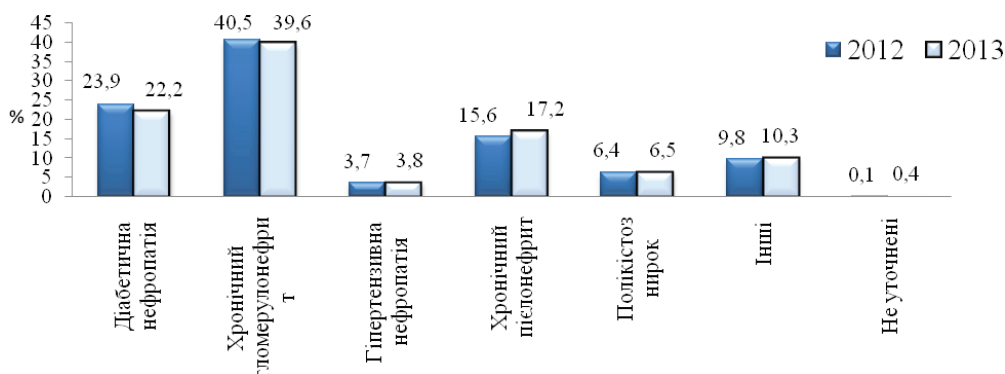


Рис. 7. Нозологічна основа ХХН V ст. у ПД-пацієнтів (2012-2013 рр.).

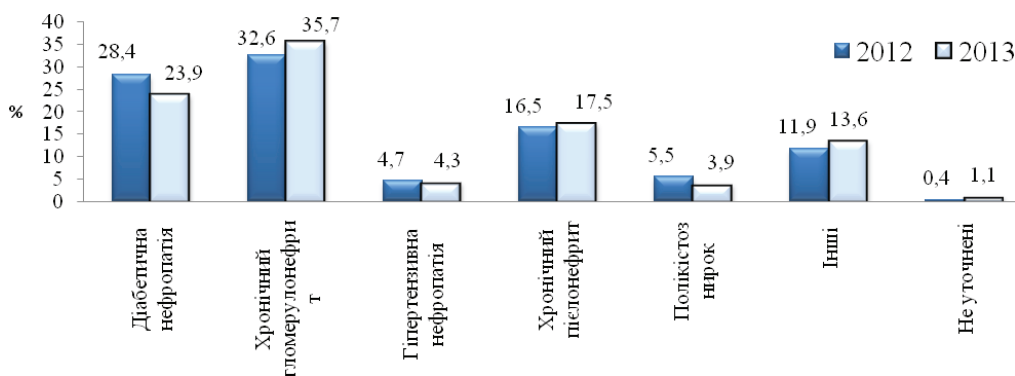


Рис. 8. Нозологічна основа ХХН V ст. у ПД-пацієнтів, які розпочали лікування у 2012-2013 рр.

Як у загальній когорті ПД-хворих, так і у пацієнтів, які розпочали лікування у 2012-2013 роках домінував хронічний гломерулонефрит (ХГ). Варто зауважити на відмінності від загальної структури причин розвитку ХХН V стадії. В даному випадку при збереженні першого місця за ХГ, два наступні займали хронічний пієлонефрит (ХП) та діабетична нефропатія (ДН), тобто мали зворотній порядок.

З накопиченням досвіду лікування хворих на ХХН V стадії методом ПД позитивно змінилися строки його тривалості (рис. 9). Найчастіше, як і в минулі роки, він складає 1-3 роки - 43,8 % (423 хворих). Разом з тим, достовірно зростає кількість

хворих, які отримували лікування понад 5 р. - з $5,8 \pm 0,9\%$ до $14,3 \pm 1,4\%$ у 2013 р. При цьому варто наголосити, що в 12 регіонах, тобто практично в половині з тих, що увійшли в дослідження відсоток таких випадків суттєво вищий, ніж в цілому по Україні. Він перебуває в межах 20%-55,2% у Волинській, Донецькій, Запорізькій, Закарпатській, Івано-Франківській, Київській, Миколаївській, Сумській, Херсонській, Черкаській областях, АР Крим та м. Севастополь. В інших 13 адміністративних територіях картина виглядає наступним чином: в Тернопільській області жоден пацієнт не дожив до вказаного строку, а серед решти - показник коливався від 2,6% в столиці до 13,3% в Чернігівській.

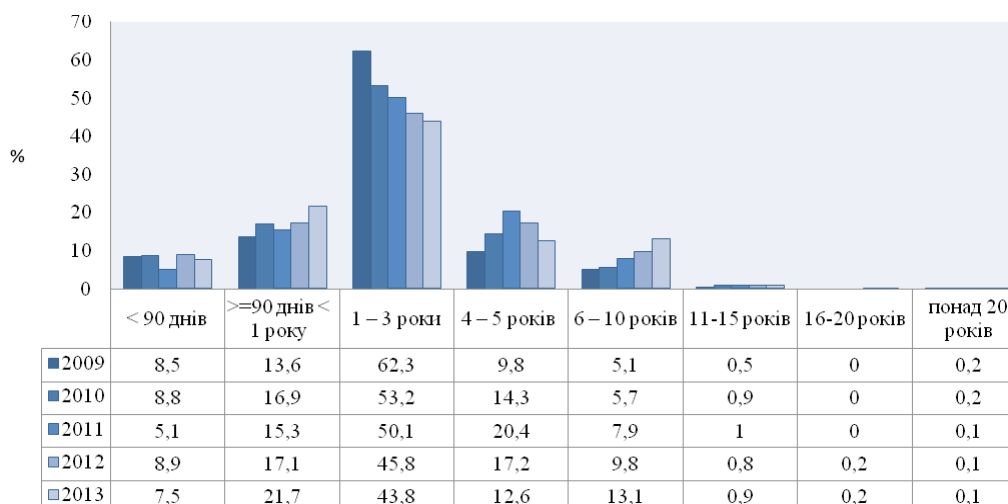


Рис. 9. Тривалість лікування методом ПД.

Зростання випадків заміни методів лікування, яке спостерігалось до 2012 р. змінилося протягом останнього року їх зменшенням (на 14,5%), в результаті у 2013 р. вона була у 142 хворих (Табл. 2). Посту-

пово зменшується питома вага зміни ГД на ПД та ПД на ГД. Більш виразнішим цей процес відбувається у разі заміни ГД на ПД (темп зменшення 30,7%), повільнішим він є в іншому випадку (на 13,4%).

Таблиця 2

Хворі, яким змінено модальність НЗТ

	2009	2010	2011	2012	2013
Хворі, яким змінено метод лікування (абс.)	100	112	132	166	142
Питома вага зміни ГД на ПД (%)	1,2	1,0	1,2	1,3	0,9
Питома вага зміни ПД на ГД (%)	10,3	10,6	11,7	11,9	10,3
Причини зміни лікування (абс. дані):					
Ускладнення судинного доступу	18	19	24	26	22
Ускладнення з боку черевної порожнини	32	46	45	59	39
Неадекватність ГД	6	8	6	7	3
Неадекватність ПД	14	14	23	30	42
Відмова хворих від ГД чи ПД	30	25	34	44	36

Неадекватність ГД, як причини заміни лікування, за 5 років стала меншою у 2 рази, відсоток її в структурі склав 2,1% у 2013 р (у 3-х із 142 хворих). Неадекватність ПД зростає в 3 рази з 14 до 42 випадків, тільки за останній рік з $18,1 \pm 2,9\%$ до $29,6 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$). Позитивна тенденція спостерігається у разі заміни лікування внаслідок ускладнень з боку черевної системи, які відносяться до найбільш загрозливих і поширених. Їх достовірно менше: у 2013 р. - $27,5 \pm 3,7\%$ проти $35,5 \pm 3,7\%$ в 2012 р. Частота ускладнень судинного доступу серед інших причин не зазнала суттєвих змін; питома вага їх останні два роки дорівнює 15,5%. Викликає занепокоєння і потребує окремого аналізу той факт, що

кожний четвертий відмовляється від того чи іншого методу діалізу. Більша половина хворих (59,8%), яким було замінено лікування зосереджена в 5 регіонах (АР Крим - 31, Київська область – 19, Одеська – 20, Полтавська – 10, Дніпропетровська – 8); поодинокими вони є і в інших.

В контексті зазначеного розглянемо такий важливий аспект питання допомоги ПД, як розвиток перитоніту. За його частотою можна, певним чином, оцінювати якість лікування. Згідно отриманих даних, з роками чітко простежується зменшення діалізних перитонітів: з $18,5 \pm 3,8\%$ у 2009р. до $8,1 \pm 3,1\%$ у 2013 р. ($p < 0,05$) (рис.10).

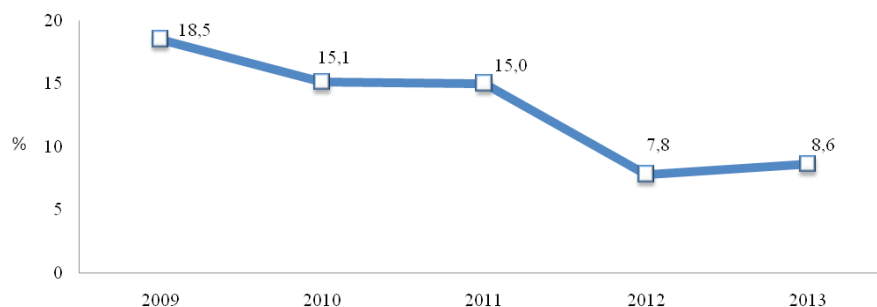


Рис. 10. Питома вага діаліз-асоційованих перитонітів у ПД-пацієнтів.

Проте, «географія» їх поширеності дещо розширилась. Так, якщо у 2009 р. вони були у 10 із 25 регіонів, де застосовувався метод, що становило 40%, то у 2013 р. - у 13 із 25 (52%). Разом з тим, мав місце перерозподіл випадків перитоніту: у 2013 р. із 80 - 62 вони припадали на п'ять регіонів (77,5%), а саме: АР Крим (10), Вінницька область (13), Закарпатська (9), Одеська (12), Чернігівська (18). Відсоток ускладнення перебував в межах 13,3% (АР Крим), 60% - (Чернігівська). На решті територій (8) випадки були поодинокі, а в 12 областях відсутні (Волинська, Дніпропетровська, Донецька, Луганська, Сумська, Тернопільська, Харківська, Херсонська, Хмельницька, Черкаська та в містах Києві та Севастополі). Простежити залежність частоти розвитку перитонітів від кількості хворих, які отримують ПД, не вдалося. Тоді як, впродовж років вивчення, визначаються регіони, де традиційно тримається високе значення показника. До таких відносяться Вінницька, Житомирська, Закарпатська, Одеська, Чернігівська області та АР Крим. Це визначає задачу не тільки поглибленого вивчення ситуації, але й потребу удосконалення системи інфекційного контролю в кожному відділенні. Проведення трендового моніторингу вивчення збудників інфекції із результатами чутливості до них антибактеріальних препаратів стане передумовою поліпшення ситуації. Актуалізації

потребує активно-конструктивна профілактика, коли в попередженні розвитку ускладнень активну позицію займають як медичні працівники, так й пацієнти. Сприятиме такому підходу проведення освітницької роботи за спеціально розробленою програмою. Наприклад, у вигляді короткотривалих курсів, а також інформаційних листів для широкого використання серед пацієнтів та їх родичів.

Найважливішим аспектом проблеми надання діалізної терапії є її адекватність. Далі проаналізуємо основні показники, за якими можна судити про якість лікування ПД-хворих. Передусім відмітимо, що відповідна інформація надійшла до реєстру від частки пацієнтів серед тих, хто отримував ПД. Вона була різною і залежала від конкретних біохімічних та клінічних обстежень, на що будемо наголошувати за поданням результатів. Варто вказати на загальну негативну тенденцію, що проявилася у зменшенні кількості досліджень з роками вивчення і пов'язана, на нашу думку, із складною нестабільною соціально-економічною ситуацією в країні. У 2013 році показник Kt/v був розрахований у 51% хворих; у 5 областях лише у 20-40% (Волинська, Дніпропетровська, Донецька, Київська, Одеська), а також АР Крим і м. Севастополі. Відсоток хворих, у яких він не досягав 1,7 збільшився на 56% порівняно з 2009 роком і становив 13,1% проти 8,4% (рис.11).

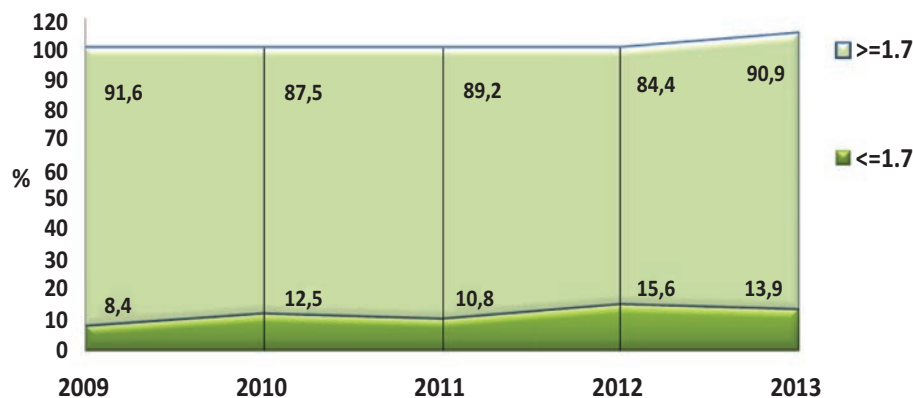


Рис. 11. Розподіл ПД-хворих за рівнем показника Kt/V.

Звертає на себе увагу факт, що у всіх хворих Луганської та Херсонської областей, у 66,7% - Київської зафіксовано таке положення, а ще в двох областях (Житомирській та Черкаській) - у 20 та

28,6%. Негативна динаміка потребує подальшого моніторингу й аналітико-синтетичного аналізу з іншими показниками. В контексті зазначеного викликає занепокоєння, що в 6 адміністративних

територіях (Луганська, Київська, Херсонська, Черкаська, Чернігівська, АР Крим) відсоток хворих з діурезом менше 200мл становив 28,6% - 60%. З них у 5 – показник $Kt/v < 1,7$. Це мотивує питання доцільності ПД в таких поєднаних випадках. Хоча з часом простежується позитивна динаміка і кількість хворих з діурезом > 1000 мл збільшилась з 0,3% у 2009 р. до 9,6% у 2013 р. В 7 регіонах, де питома вага з таким діурезом складає 15 – 83,3%, а $kt/v \geq 1,7$ спостерігається в 85,7-100%, можна свідчити про адекватність діалізоної терапії.

Відомості щодо маси тіла подані у 70,9%. Із 660 хворих у вірогідної більшості показник не переви-

щував 25 кг/м^2 ($55,9 \pm 1,9\%$ проти $44,1 \pm 1,9\%$ коли був більшим за 25 кг/м^2). Таке положення спостерігалось в 12 регіонах, де у 60-100% пацієнтів була зазначена величина показника (АР Крим, Волинська, Закарпатська, Івано-Франківська, Луганська, Львівська, Сумська, Харківська, Херсонська, Черкаська, а також столиця та м. Севастополь).

З роками зростає кількість ПД-хворих, які мають артеріальну гіпертензію; у 2013 р. - $72,1 \pm 1,4\%$ проти $67,8 \pm 1,9\%$ у 2009 р. ($p < 0,05$), а в 7 областях її мають 90-100% (Вінницька, Дніпропетровська, Донецька, Житомирська, Сумська, Тернопільська, Черкаська) та м. Севастополь (рис.12).

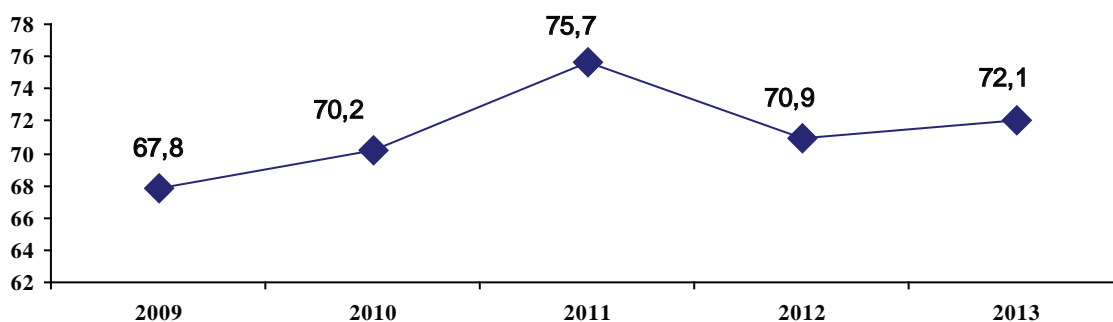


Рис. 12. Динаміка хворих ПД, які мають артеріальну гіпертензію.

На жаль, на фоні зростання хворих із артеріальною гіпертензією зменшується кількість тих з них, які отримують антигіпертензивну терапію (рис.13).

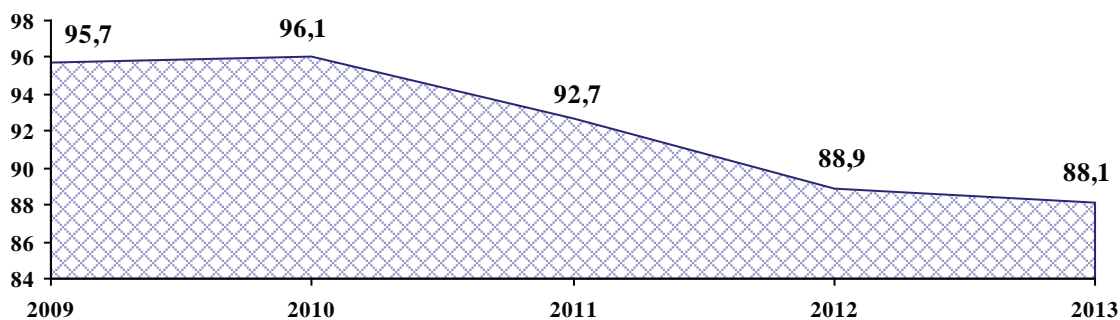


Рис.13. Динаміка ПД-хворих, які отримують антигіпертензивну терапію.

Така картина може відбивати неадекватність ПД за рахунок недостатнього контролю гіповолемії. Співпадіння у 50% регіонів, де ПД-пацієнти одночасно мають артеріальну гіпертензію і низьке значення Kt/v вказує на зниження якості методу лікування і потребує удосконалення його організації.

Цільові рівні гемоглобіну було досягнуто у кожного третього ПД-хворого ($29,2 \pm 1,5\%$). Проте, з кожним попереднім роком, показник достовірно зменшується. У 2009 р. таких випадків – $34,8 \pm 2,0\%$. Певним чином це пов'язано із забезпеченістю лікуванням, зокрема еритропоетином та препаратами заліза. За 5 років відсоток пацієнтів, які отримували перший із зазначених препаратів не змінився: у 2013 р. $50,4\% \pm 2,4$ проти

$47,5\% \pm 3,0\%$ у 2009 р. Достовірно більше пацієнтів використовували препарати заліза: $86,1 \pm 1,2\%$ проти $79,5 \pm 1,9\%$ відповідно. Простежено, що в областях, де у більшості хворих рівень гемоглобіну $< 110 \text{ г/л}$ менший відсоток тих, хто приймає відповідне лікування. До них відносяться Житомирська, Київська, Тернопільська, Хмельницька, Черкаська області.

Далі оцінимо стан мінеральних порушень. Динаміка рівня кальцію, фосфору, паратиреоїдного гормону у сироватці крові не набула значних змін. Варто зазначити, що біля 40% хворих мають високі значення фосфатів та рівень паратиреоїдного гормону вище 300 пг/мл , $8,8\%$ - виражену гіперкальцемію (рис.14,15,16).

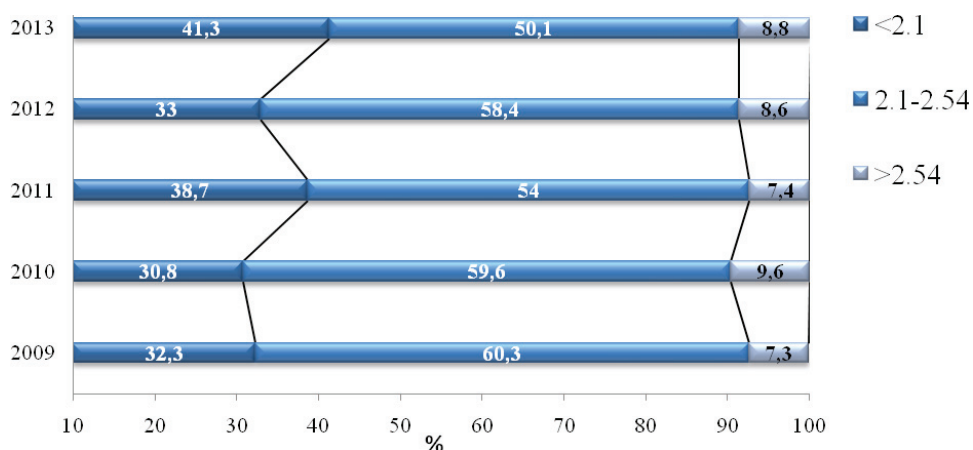


Рис. 14. Розподіл ПД-хворих за рівнем загального кальцію крові (ммоль/л).

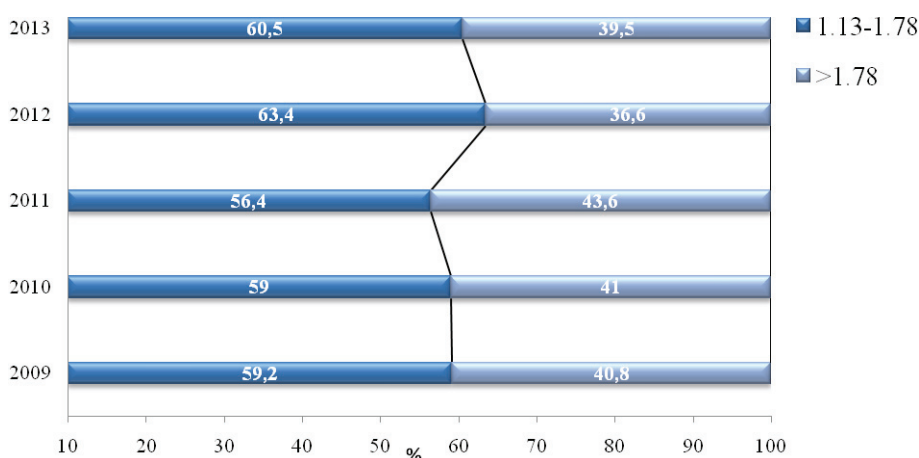


Рис. 15. Розподіл ПД-хворих за рівнем фосфору крові (ммоль/л).

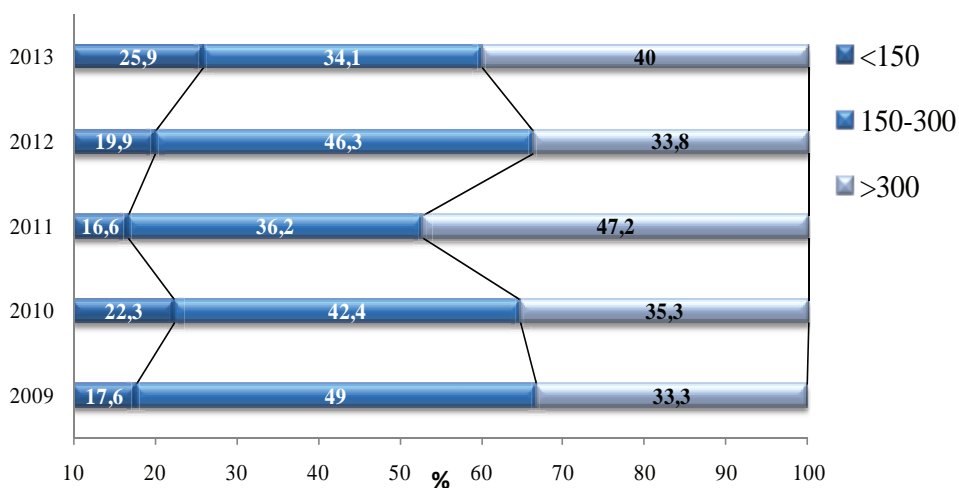


Рис. 16. Розподіл ПД-хворих за рівнем паратиреоїдного гормону (пг/мл).

Наведені дані свідчать про відсутність явних позитивних змін і підтверджують наявність у значної кількості ПД-хворих порушення кальцій-фосфорного обміну, яке є характерним для хворих ХХН V стадії, і привертає увагу, загострює актуальність питання адекватної тактики лікування.

Вона існує й у разі ГД терапії, що підтверджується результатами порівняльного аналізу основних якісних показників двох категорій хворих (рис.17). Зведені дані свідчать про подібність більшості показників за винятком кальцій-фосфорного обміну, порушення якого більш виражені.

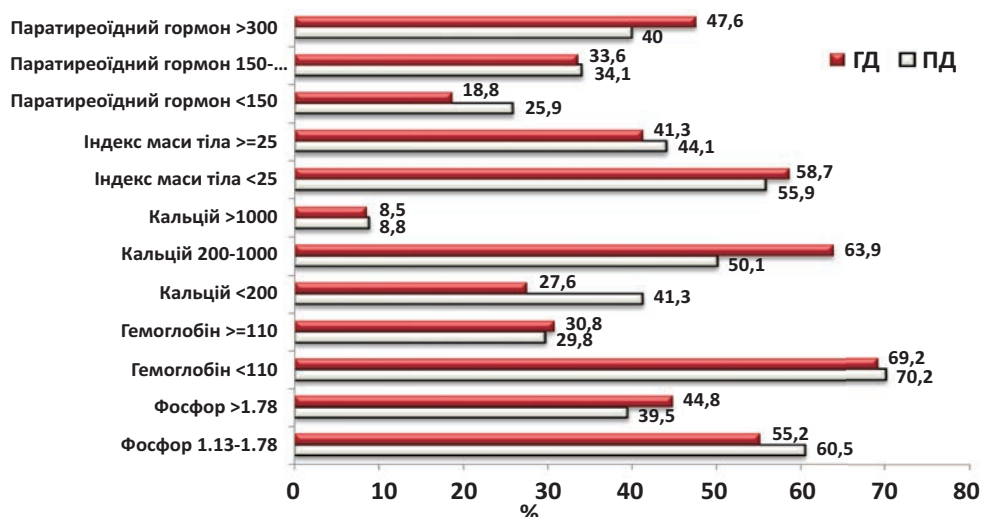


Рис. 17. Питома вага хворих на ГД та ПД за основними показниками якості лікування у 2013 р.

Фосфор-зв'язуючі препарати, як і в минулі роки, отримувало понад 87% пацієнтів, найчастіше карбонат кальцію – 67%. Проте, за цим, достатньо високим усередненим показником, приховуються області, де тільки третій-пятий лікується відповідним чином.

Позитивно слід оцінити динаміку змін показників інфікованості вірусами гепатитів В та С у ПД-хворих. У 2013 р. таких випадків було 1,4% проти 3,1% у 2009 р. (на 54,8%).

Відомості про померлих, які отримують ПД подані на рис.18 та у табл. 3.

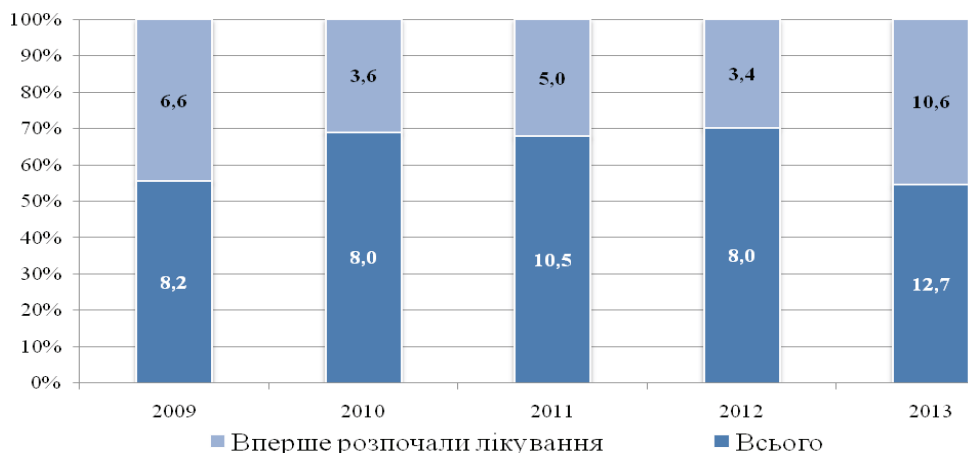


Рис. 18. Динаміка питомої ваги померлих серед загальної кількості ПД хворих та тих, які вперше розпочали лікування.

Таблиця 3

Смертність пацієнтів, які отримували ПД (%)

	2009	2010	2011	2012	2013
<90 днів	6,67	7,69	5,56	4,29	12,61
>=90 днів <1 року	17,79	17,31	13,89	11,43	16,81
1-3 роки	55,56	44,23	50,00	51,43	41,18
4-5 років	8,89	19,23	20,83	24,29	16,81
6-10 років	11,11	7,69	9,72	7,14	11,76
11-15 років	0,00	1,92	0,00	0,00	0,8
16-20 років	0,00	1,92	0,00	0,00	0,00
понад 20 років	0,00	0,00	0,00	1,43	0,00

Аналіз даних свідчить про варіабельність показників за роками вивчення. Звертає на себе увагу тенденція до більш низької виживаності пацієнтів з роками. Проте, практично у двічі збільшилось хворих, які отримували лікування менше 90 днів і 4-5 років. Серед усіх, як і раніше, найбільший відсоток із 3-річною виживаністю.

Питома вага померлих серед хворих, що лікувались методом ПД зростає як серед усіх, так й серед тих, хто отримував його вперше в звітному році. А саме: у 2013 р. показник становив $12,6 \pm 1,1\%$ проти $8,2 \pm 1,20\%$ ($p < 0,05$) та $10,6 \pm 1,8\%$ проти $6,6 \pm 2,2\%$ відповідно ($p < 0,05$). Ситуація поглиблюється, якщо зважити, що кількість регіонів з показниками смертності вищими за середні по Україні, зростає. У 2009 р. їх було 4, а у 2013 р. – 10, де його величина перебувала в межах 13,2 у Вінницькій до 45,8% - у Хмельницькій області. Із 35 хворих на АПД померло 2, що становило 5,7%.

Серед причин смерті переважають серцево-судинні захворювання, доля їх вірогідно збільшується з $48,9 \pm 2,2\%$ у 2009 р. до $68,1 \pm 1,5\%$, практично вдвічі стало більше випадків з приводу цереброваскулярних хвороб (з 4,4% до 8,4% відповідно). Варто вказати на зменшення у 4,5 рази (з 15,6% до 3,4% відповідно) інфекційних хвороб, як причин смерті. Злоякісні новоутворення не перевищували 1,9 - 4,5% за роками вивчення. Замітимо, що є області, де усі пацієнти помирали від кардіо-васкулярної патології: Волинська, Закарпатська, Одеська, Рівненська, та АР Крим. За високим відсотком кількості померлих від цереброваскулярної патології виділяються Івано-Франківська, Київська, Луганська, Львівська, Полтавська, Чернігівська області. Зменшення практично утричі випадків смерті з інших причин свідчить про покращення діагностики (рис. 19).

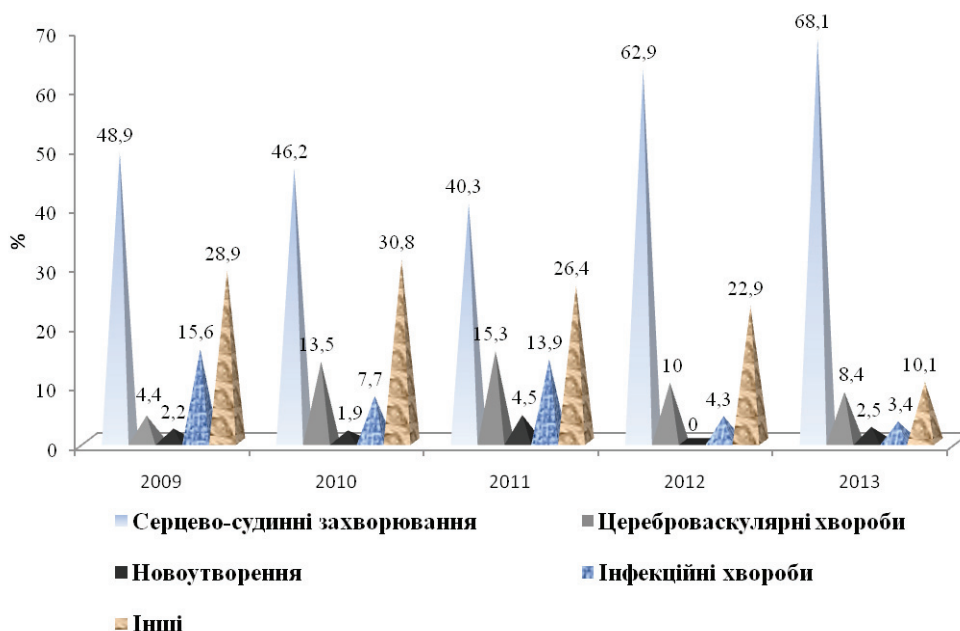


Рис. 19. Причини смертності ПД_пацієнтів.

Підсумовуючи аналіз стану ПД в Україні слід підкреслити, що він став другим за частотою застосування методом НЗТ. Проте, у 6 областях лікування ПД отримують лише 5-10 хворих. Однак викликає занепокоєння збільшення удвічі кількості пацієнтів з неадекватним діалізом. Збільшився рівень смертності як серед усіх ПД-пацієнтів, так і серед тих, які розпочали лікування вперше. У значної кількості хворих мають місце порушення кальцій-фосфорного обміну, що свідчить про неадекватність медичної терапії як згаданих змін, так і використання еритропоетин стимулюючих лікарських засобів та препаратів заліза. Разом з тим, зусилля спрямовані на підвищення контролю ПД-асоційованих інфекцій, дозволили суттєво (у 4,5 рази) зменшити інфекційні ускладнення.

Вважаємо за необхідне звернути увагу, що на тепер ПД, як метод НЗТ, не знайшов широкого застосування серед жителів сільських місцевостей та невеликих міст, особливо на територіях з низькою щільністю населення.

Таким чином, протягом останніх 4 років використання ПД, як модальності НЗТ в Україні зростає швидкими темпами, а виявлені недоліки потребують покращення організації цього виду лікування, належного забезпечення лікарськими засобами та підвищення професіоналізму медичних працівників.

Надійшла до редакції 03.11.2014
Прийнята до друку 21.11.2014

© Шіфріс І.М., Крот В.Ф., Гончар Ю.І., Красюк Е.К., Дудар І.О., 2014

УДК: 616.61-036.12:362.11

І.М. ШІФРІС¹, В.Ф. КРОТ¹, Ю.І. ГОНЧАР¹, Е.К. КРАСЮК², І.О. ДУДАР¹ГОСПІТАЛІЗОВАНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ
ХВОРОБУ НИРОК ВД СТАДІЇI. SHIFRIS¹, V. KROT¹, Y. GONCHAR¹, E. KRASYUK², I. DUDAR¹

HOSPITAL MORBIDITY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D

¹Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна²Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу, м. Київ, Україна¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»²Kyiv City Research Center of Nephrology and Hemodialysis**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, госпіталізації, випадок, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, нирково-замісна терапія.**Keywords:** chronic kidney disease, hospitalizations, event, hemodialysis, peritoneal dialysis, renal replacement therapy.**Резюме.** Затрати, пов'язані з стаціонарним лікуванням, за даними європейських дослідників, становлять значительну частку вартості медичних послуг у популяції пацієнтів, які отримують лікування методами почечно-замісної терапії (ПЗТ). Лише кілька досліджень порівнювали рівні госпіталізації в популяціях пацієнтів, які лікуються гемодіалізом (ГД) і перитонеальним діалізом (ПД).

Цілью дослідження було вивчення структури госпіталізованої захворюваності хворих ХБП VД ст., які перебували на лікуванні ГД і ПД.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз (період з 01 січня по 31 грудня 2013 року) частоти і структури госпіталізації пацієнтів, які перебували на лікуванні методами ПЗТ. Аналізовано всі випадки госпіталізації з урахуванням модальності та тривалості лікування ПЗТ, демографічних і гендерних характеристик, типу ураження нирок. На протяженні 2013 року на лікуванні методами ПЗТ перебувало 351 пацієнт, з них методом ГД 296 і ПД 55 хворих.**Результати.** Всього зареєстровано 173 випадки госпіталізації, з них 142 (82,08%) – первинні і 31 (17,92%) – повторні. Незалежно від модальності ПЗТ, найбільш поширеними причинами госпіталізації були серцево-судинні захворювання (ССЗ), бактеріальні інфекції та анемія. Ініціацією ПЗТ обумовлено 41 випадок госпіталізації (28 ГД і 13 ПД), більшість пацієнтів були старше 45 років. Частота госпіталізації пацієнтів з ХБП VД ст., які лікувалися ПД, була достовірно вищою, ніж при лікуванні ГД: 70,9±6,1% і 34,8±2,8%, $p < 0,0001$. Середній койко-день був достовірно вищим при госпіталізації ГД пацієнтів, ніж ПД (30,09±17,21 і 21,82±10,56, відповідно; $p = 0,0007$).**Висновки.** Більше 40% пацієнтів з ХБП VД ст. мали як мінімум одну госпіталізацію на протяженні календарного року. Найбільш частими причинами госпіталізації ГД пацієнтів, які лікувалися більше 3-х місяців, були бактеріальні інфекції, ССЗ та анемія. Основними причинами госпіталізації ПД пацієнтів, які лікувалися більше 3-х місяців, були анемія, ССЗ та бактеріальні інфекції.**Summary.** According to opinion of European researchers the expenses, associated with in-patient treatment, constitutes the significant part of health service expenditure in population of patients on renal replacement therapy (RRT). Only in few studies the hospitalization levels were compared for population of patients on hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD).**Aim.** The aim of this study was analysis the hospital morbidity pattern in patients with CKD stage 5D on HD and PD.**Materials and methods.** It was performed the retrospective (for period 01 Jan to 31 Dec 2013) analysis of hospitalization structure and rate for patients, were treated by RRT. All hospitalization admissions were assessed in view of modality and duration of RRT, demographic/gender characteristics, and renal affection type. In 2013 the RRT treatment were provided to 351 patients, including the 296 on HD and 55 on PD.**Results.** Overall 173 cases of hospitalization were recorded, including 142 (82,08%) primary and 31 (17,92%) readmissions. Irrespective of RRT modality the three most common causes of hospitalization were cardiovascular diseases (CVD), bacterial infections, and anemia. 41 hospitalization was caused by RRT initiation (28 HD and 13 PD), the most of patients aged 45 years and older. The hospitalization rate in PD patients with was significantly higher than in patients on HD: 70,9±6,1% vs. 34,8±2,8%, respectively; $p < 0,0001$. The duration of hospitalization was significantly higher by HD- than PD patients (30,09±17.21 vs. 21.82±10.56, respectively; $p = 0,0007$).Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@mail.ru

Conclusions. During follow-up, at least one hospitalization had more than 40% patients with CKD stage 5D. In HD patients the most common causes of hospitalization were bacterial infections, CVD and anemia. Anemia, CVD and bacterial infections were the most frequent causes hospitalization in PD patients.

ВСТУП. Поширеність і захворюваність ХХН є проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Популяція хворих, які отримують лікування методами НЗТ, зростає швидше, ніж населення світу (темпу росту - 7%). Темп приросту аналогічного показника в Європі в 2012 році становив 2%. У якості модальності НЗТ в 2012 році гемодіаліз (ГД) становив 89%, перитонеальний діаліз (ПД) – 11%. Відповідно до даних Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок в Україні в 2013 році в структурі діалітичних методів ГД становив 84,6%, ПД – 15,4% [4, 1].

Надання спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам з ХХН ВД ст., є невід'ємною складовою медичних програм як в розвинених, так і в країнах, що розвиваються та потребує значних фінансових витрат, пов'язаних з загальним менеджментом. За даними United States Renal Data System (USRDS) лише в 2009 році витрати на надання медичної допомоги хворим на ХХН ВД ст. в США становили 42,5 млрд. доларів. За даними італійських дослідників середні річні витрати на одного пацієнта з ХХН ВД ст. становлять 53,764 € (56,049€ ГД та 34,978€ ПД). При цьому витрати, безпосередньо пов'язані з діалізом, складають 59% загальних витрат, 21% - лікувально-діагностичні процедури, 13% - госпіталізації та 6,7% забезпеченням лікарськими засобами. Середня тривалість перебування в стаціонарі становила 10,2 та 14,4 днів в популяції ГД та ПД популяції, відповідно [3, 7].

В діалітичній популяції США, не залежно від модальності, має місце 2 госпіталізації на рік на одного пацієнта. Середня тривалість перебування діалітичного хворого в умовах стаціонару США становить 7,2 дні. За даними DOPPS Practice Monitor, саме стаціонарне лікування, становить основну частину вартості медичних послуг у зазначеній популяції. Річний рівень госпіталізації, серед країн Європи, був найнижчим в Італії та найвищим у Франції. Середня тривалість перебування хворого в умовах стаціонару коливалась від 8,7 дня в Великобританії до 14,7 в Німеччині. Аналогічні коливання, за результатами цього дослідження, спостерігались при тривалості госпіталізації понад 30 днів: від 5,7% у Великобританії до 11,4% у Німеччині. Середня тривалість госпіталізації з приводу серцево-судинних захворювань була найнижчою в Великобританії і найвищою в Німеччині. Госпіталізації з причин, пов'язаних із судинним доступом, за винятком інфекцій, були найбільш поширеними у Великобританії та Франції і вдвічі перевищували аналогічні показники в Іспанії, Італії та Німеччині. В структурі госпіталізації за перше рангове місце конкурували ССЗ та неінфекційні ураження з боку судинного доступу. Рівень інфекційної госпіталізації, не пов'язаної з судинним доступом,

становив від 9% до 14% за даними п'яти Європейських країн [3, 6].

Не зважаючи на наявність певних переваг ПД, в першу чергу, пов'язаних зі стабільністю гемодинаміки, порівняно з ГД, вплив модальності діалітичного лікування на негативні наслідки залишається суперечливим. Цікавими, в цьому контексті, є результати отримані дослідниками зі США. Результати проведеного дослідження не встановили достовірної різниці між ГД та ПД популяціями хворих в частоті та середній тривалості госпіталізації, як в залежності від поточної модальності, так і першого методу НЗТ. Найбільш поширеними причинами госпіталізації хворих при лікуванні ГД були ураження судинного доступу (40%), ССЗ (19%) та інфекції (12%). В ПД популяції інфекційні захворювання (36%), ССЗ (19%) та перитоніти (21%) [2]. Дані отримані в популяції хворих на ХХН ВД ст. Канади, засвідчили, що 25% ГД та 32% ПД пацієнтів, мали як мінімум одну госпіталізацію протягом року після початку НЗТ. Результати проспективного 18-місячного дослідження частоти госпіталізацій в залежності від типу діалізу, дозволили констатувати, що ПД був пов'язаний з більш високою частотою госпіталізації на початку дослідження ($p < 0,001$) та через три місяці після початку дослідження ($p < 0,001$). Аналогічні результати продемонстровані і в Європейських країнах (EURODOPPS): лікування ПД протягом 12 місяців було прямо пов'язане з підвищеним ризиком госпіталізації (RR = 1,73, $p < 0,001$) [5, 6].

На сьогодні є відомим, що вивчення повторних госпіталізацій - один з можливих шляхів оцінки перебігу та прогнозу захворювання, можливості удосконалення медичної допомоги. Повторна госпіталізація - важлива міра якісної медичної допомоги, яка обходиться США в 17 млрд. доларів щорічно. За даними USRDS у 2010 році понад 36% хворих на ХХН ВД ст. мали епізоди регоспіталізації, які в подальшому були асоційовані з погіршенням прогнозу. Частота повторної госпіталізації залежала від віку, статі, раси, причини первинної госпіталізації та в середньому становила 37% при ССЗ та 34% при інфекційних захворюваннях [8].

Дані, щодо частоти та структури госпіталізації в популяції пацієнтів з ХХН ВД ст. в Україні на сьогодні відсутні.

Хоча захворюваність пацієнтів істотно виходить за рамки госпіталізації, дані госпіталізацій часто використовуються як об'єктивний показник захворюваності. На додаток до очевидних економічних наслідків, госпіталізації мають значний негативний вплив на якість життя. В більшості порівняльних досліджень між ГД та ПД популяціями, в якості кінцевого результату використовуються показники смертності. Лише декілька досліджень порівнювало рівні госпіталізації в двох популяціях.

Деякі дослідники не виявили жодних відмінностей у частоті госпіталізації між двома групами, інші дослідження показали більш високі показники в ПД популяції. Разом з тим, на думку провідних експертів, на теперішній час є доцільним проведення порівняльного рандомізованого дослідження, з наперед визначеною первинною кінцевою точкою, в якості якої мають використовувати госпіталізацію при застосуванні різних модальностей НЗТ.

У зв'язку з цим вивчення структури госпіталізації пацієнтів з ХХН ВД ст., які отримують НЗТ діалітичними методами залишається актуальним та є підґрунтям для розробки клінічних рекомендацій, спрямованих на збільшення тривалості та якості життя цієї категорії хворих.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: вивчити структуру госпіталізованої захворюваності хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ГД та ПД.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Нами проведено ретроспективний аналіз структури госпіталізації пацієнтів, які отримували лікування методами НЗТ у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д). На першому етапі дослідження аналізу підлягали всі випадки госпіталізації хворих на ХХН ВД ст., які мали місце з 01 січня по 31 грудня 2013 року з урахуванням модальності та тривалості лікування НЗТ, демографічних, гендерних показників, типу ураження нирок.

Відповідно даним офіційної медико-статистичної звітності протягом 2013 року лікування методами НЗТ в умовах КМНПЦН та Д отримали 351 хворий на ХХН ВД ст., в тому числі ГД – 296 пацієнтів та ПД – 55 осіб. Протягом періоду, що підлягав вивченню, було госпіталізовано 142 хворих (чоловіків – 67,60 ± 3,93 %, жінок – 32,40 ± 3,93 %). Всього зареєстровано 173 випадки госпіталізації.

За типом ураження нирок серед госпіталізованих переважали хворі на гломерулярні недіабетичні – 87 осіб, негломерулярні та діабетичні – 25 та 30, відповідно.

Питома вага госпіталізованих хворих за типом ураження подано на рис. 1.

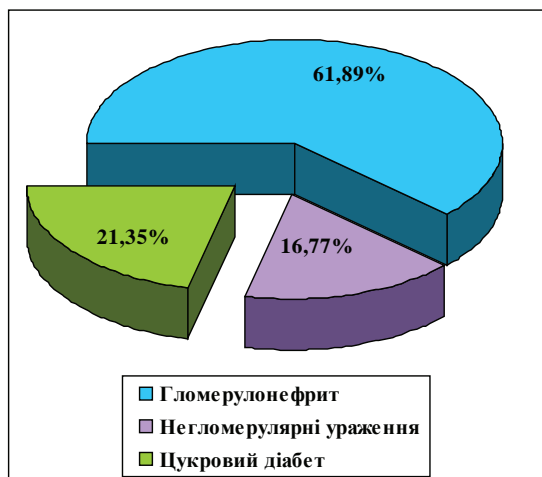


Рис.1. Характеристика пацієнтів за типом ураження нирок.

Середній вік госпіталізованих пацієнтів становив 50,49 (20-82) роки. З загального числа випадків серед жінок було 57, середній вік яких склав – 53,7 ± 15,35 (26 – 76) та чоловіків – 116, середній вік – 49,14 ± 13,13 (20 – 82).

Розподіл госпіталізованих за віком був наступним: до 29 років – 19 осіб (13,4%), у віці 30-44 – 26 (18,3%) та 45 – 59 років – 59 (41,55%) хворих та понад 60 років – 38 (26,76%) пацієнтів.

За модальністю НЗТ розподіл пацієнтів, які мали принаймні один епізод госпіталізації, був наступним: 103 лікувались ГД та 39 – ПД.

Структура госпіталізації та питома вага госпіталізованих розраховувалася від загальної кількості пацієнтів, які отримували лікування методами НЗТ протягом зазначеного терміну. Відповідно, питома вага в залежності від модальності, розраховувалася від загальної кількості пацієнтів, які лікувались ГД чи ПД.

На другому етапі дослідження вивчали частоту, структуру і предиктори регоспіталізації з використанням клініко-епідеміологічного аналізу за даними спостереження протягом календарного року.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Визначали середнє значення (M), стандартне відхилення (SD), стандартну похибку (m). При цьому використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Ст'юдента, χ^2 . Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTIKA for Windows 6,0. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ. Структура та загальний рівень госпіталізації вивчені у загальній популяції хворих на ХХН ВД ст. за 2013 рік. Протягом періоду, що підлягав аналізу, всього зареєстровано 173 випадки госпіталізації, в тому числі 142 (82,08 %) – первинні та 31 (17,92 %) повторні. Загальна кількість випадків обумовила 4636 (3592 за рахунок госпіталізації ГД хворих та 1044 – ПД пацієнтів) днів перебування пацієнтів з ХХН ВД ст. в умовах стаціонару, середній ліжко-день склав 26,8 ± 15,14. Середня кількість випадків на одного хворого становила 0,49 та була вірогідно вищою при лікуванні ПД ніж ГД: 0,89 та 0,42, відповідно; $p < 0,0001$. Середня тривалість перебування в умовах стаціонару з розрахунку на одного хворого, який лікувався НЗТ, становила в загальній групі пацієнтів 13,2 дні, 12,14 ± 17,7 та 18,98 ± 11,72 при госпіталізації ГД та ПД пацієнтів, відповідно ($p = 0,0031$).

В структурі первинної госпіталізації, незалежно від модальності, найбільша питома вага випадків, припадала на ініціацію лікування НЗТ. Протягом періоду, що підлягав вивченню НЗТ розпочали 28 (68,3%) чоловіків та 13 (31,7%) жінок, в тому числі ГД – 17 (60,%) та 11 (39,3%) та ПД – 9 (69,2%) та 4 (30,8%), відповідно. Структура первинної гос-

піталізації в залежності від модальності НЗТ нада- на на рис. 2. Незважаючи на наявні відмінності в структурі первинної госпіталізації при лікуванні ГД та ПД, найбільш поширеними причинами госпіта- лізації в обох групах пацієнтів були ССЗ, інфекції та анемія (табл. 1). Важка анемія була другою при-

чиною госпіталізації хворих на ХХН ВД ст.. Аналіз даних в залежності від модальності НЗТ дозволив констатувати, що питома вага пацієнтів, які лікува- лись ПД та потребували госпіталізації, обумовленої анемією, є вірогідно вищою ніж при лікуванні ГД (20% та 4,39 %, відповідно; $p=0,0069$).

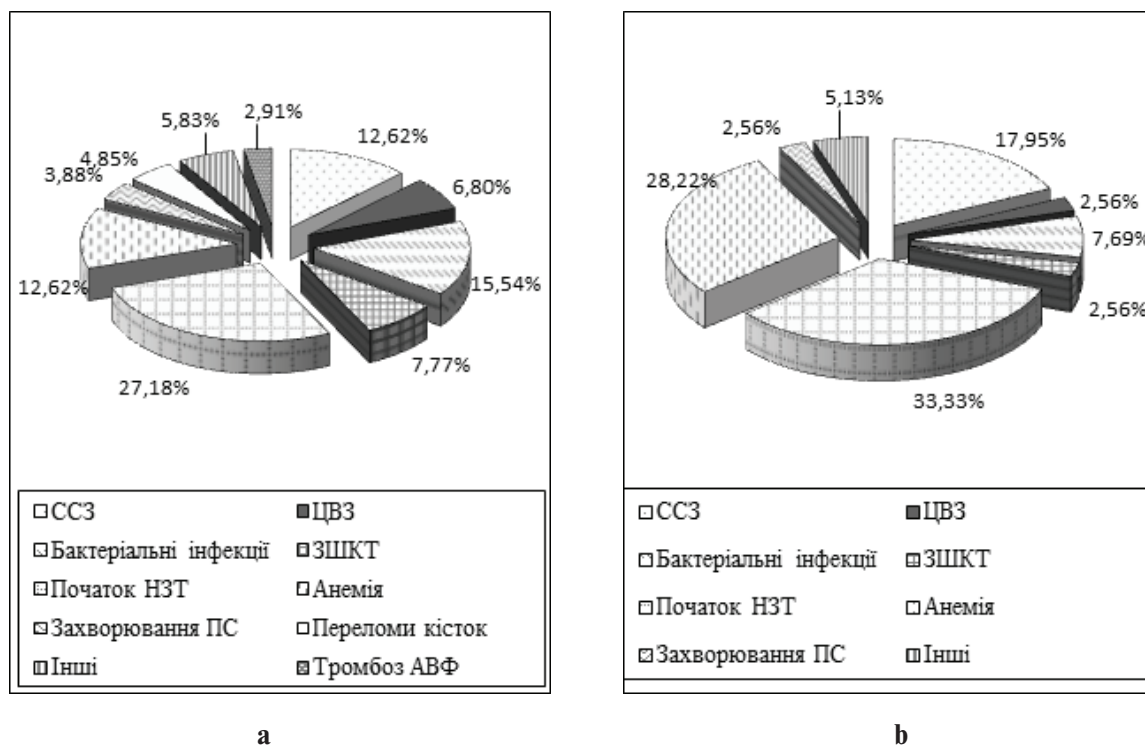


Рис. 2. Структура первинної госпіталізації пацієнтів, які лікуються гемодіалізом (а) та перитонеальним діалізом (б).

Аналогічні дані отримані і при аналізі частоти госпіталізації з приводу ССЗ. Хвороби цього класу були причиною госпіталізації 4,39% пацієнтів, які лікувались ГД та 12,72% хворих групи ПД ($p=0,014$). Проте, рівень госпіталізації з при- воду бактеріальних інфекцій становив 5,41% та не мав вірогідних відмінностей при аналізі в обох групах пацієнтів ($p=0,98$). В цілому в структурі первинної госпіталізації пацієнтів, які лікуються ГД, друге місце належало бактеріальним інфекціям (15,54%), третє посідали ССЗ та анемія (по

12,62%). При лікуванні ПД, за питомою вагою ви- падків, друге місце посідали госпіталізації з при- воду анемії (28,22 %), третє – ССЗ (17,95).

Як наочно демонструють дані таблиці 1, не- зважаючи на встановлену перевагу питомої ваги пацієнтів які лікуються ПД та потребували госпіта- лізації, середній ліжко-день їх лікування в умовах стаціонару, є вірогідно нижчим, як в цілому, так і при аналізі з основних причин ($21,82 \pm 10,56$ проти $30,3 \pm 17,15$; $p=0,0045$).

Таблиця 1

Загальна структура випадків первинної госпіталізації хворих на ХХН ВД ст. які лікувались методами НЗТ у КМНПЦН та Д в 2013 році (n = 351).

Причина госпіталізації	Загальна кількість випадків		Середній ліжко-день M ± SD	ГД (n = 296)			ПД (n = 55)			p*	p**
	n	%		кількість випадків	%	середній ліжко-день M ± SD	кількість випадків	%	середній ліжко-день M ± SD		
	n	%	n	%	M ± SD	n	%	M ± SD			
Початок НЗТ	41	28.87	31.1±11.42	28	27.18	32.57±11.28	13	33.33	28.38±12.36	0.026	0.31
Анемія	24	16.9	21.96±8.27	13	12.62	26.77±7.57	11	28.22	16.27±4.78	0,0069	0,0005
ССЗ	20	14.1	27.25±25.9	13	12.62	31.31±31.66	7	17.95	19.71±4.89	0.014	0.21
Бактеріальні інфекції	19	13.38	32.32±22.78	16	15.54	34.81±24.06	3	7.69	19.0±3.61	0.98	0.023
ЗШКТ	9	6.34	20.33±12.34	8	7.77	22.37±11.45	1	2.56	4	0.70	

Продовження табл. 1

Причина госпіталізації	Загальна кількість випадків		Середній ліжко-день M ± SD	ГД (n = 296)			ПД (n = 55)			p*	p**
	n	%		n	%	M ± SD	n	%	M ± SD		
			кількість випадків							середній ліжко-день	кількість випадків
ЦВЗ	8	5.63	23,86±10,17	7	6.8	25,71±10,53	1	2.56	20.0	0.80	
Захворювання ПС	5	3.52	27,4±12,30	4	3.88	29,0±13,59	1	2.56	21.0	0.78	
Переломи кісток	5	3.52	37,6±5,42	5	4.85	37,6±5,42	0		0		
Інші	8	5.63	23,75±15,39	6	5.83	21,17±13,80	2	5.13	31,5±23,33	0.46	0,66
Тромбоз АВФ	3	2.11	30,33±12,66	3	2.91	30,33±12,66	0		0		
Всього	142		27,82±16,06	103		30,09±17,21	39		21,82±10,56	0,000005	0,0007

p* - різниця між кількістю випадків госпіталізації в групах порівняння

p** - різниця тривалості госпіталізації в групах порівняння

Разом з тим, оцінка вірогідності результатів дослідження, дозволила встановити лише статистично значиму різницю середнього ліжко-дня при госпіталізації з приводу бактеріальних інфекцій та анемії. Тривалість госпіталізації ГД пацієнтів з інфекціями майже вдвічі перевищувала аналогічний показник при лікуванні ПД. При госпіталізації з метою корекції анемії середній ліжко-день в гру-

пі лікування ГД на 10 днів перевищував показник групи пацієнтів, які лікуються ПД.

Аналіз клініко - лабораторних показників госпіталізованих хворих не дозволив встановити суттєві відмінності в залежності від модальності діалізу, та відповідно, їх впливів на показники госпіталізації. При ініціації НЗТ (табл. 2) статистично значимими були відмінності показника сатурації трансферину.

Таблиця 2

Клініко-лабораторні показники госпіталізованих хворих в період ініціації НЗТ

Клініко-лабораторні показники	ГД (n = 28)	ПД (n = 13)	p
	M ± SD	M ± SD	
Вік (роки)	50.96±13.7	53.62 ±15.30	0.49
Гемоглобін (г/л)	82,39±15.66	87.77±17.56	0.35
САТ (мм. рт. ст.)	141.96±19.45	136.15±11.92	0.24
ДАТ (мм. рт. ст.)	85.53±9.1	84.23±6.40	0.6
ІМТ	24,88±5,57	21,11±1,33	0.6
Альбумін (г/л)	38,96±7.53	37.65±5.57	0.7
Паратгормон (пг/мл)	584.53±379.1	978,75±434.63	0.39
Фосфор (ммоль/л)	2.45±1.03	3.44±1.1	0.22
Калій (ммоль/л)	5.27± 0.98	4.48±0.87	0.07
Кальцій (ммоль/л)	1.18±0.39	1.02±0.18	0.11
Феритин (пг/мл)	326.88± 333.1	421.04±284.07	0.74
% насичення трансферину	24.24±20.2	38.96±23.8	0.07

Не встановлено і клінічно значущих відмінностей при аналізі показників при первинній госпіталізації в групах пацієнтів, які лікувались ме-

тодами НЗТ терміном понад 3 місяці, окрім рівня гемоглобіну (табл. 3).

Таблиця 3

Клініко-лабораторні показники госпіталізованих хворих в залежності від метода НЗТ

Клініко-лабораторні показники	ГД (n = 75)	ПД (n = 26)	p
	M ± SD	M ± SD	
Вік (роки)	49,02±14,37	52,61±13,27	0.26
Гемоглобін (г/л)	82,03±18,27	90,46±17,74	0.01
САТ (мм. рт. ст.)	143.44±19.85	137.94±17.15	0.1
ДАТ (мм. рт. ст.)	85.97±10.73	82.56±9.3	0.06
ІМТ	23,19±4,21	23,75±3,68	0,49
Альбумін (г/л)	39,81±6.2	37.11±7.22	0.22
Паратгормон (пг/мл)	646.91±377.4	754,75±332.63	0.72
Фосфор (ммоль/л)	2.35±0.86	2.61±1.21	0.54
Калій (ммоль/л)	5.13± 0.97	4.48±0.87	0.01
Кальцій (ммоль/л)	1.26±0.36	1.1±0.27	0.02
Феритин (пг/мл)	357.18± 314.14	393.04±288.37	0.76
% насичення трансферину	27.5±16.4	28.2±20.1	0.92

Цільові рівні гемоглобіну на момент госпіталізації були досягненні лише у 20,3 % та 23% хворих, які лікувались ГД та ПД, відповідно. На фоні певної рівноваги показників обміну заліза в групах порівняння, показник сатурації трансферину, був в межах цільових значень лише у кожного четвертого та кожного п'ятого пацієнта, які лікувались ГД та ПД, відповідно.

Слід зазначити, що показник сатурації трансферину, був чутливим маркером, пов'язаним з показниками госпіталізації при лікуванні ГД понад 3 місяці, причиною госпіталізації яких були анемія та ССЗ. Дані кореляційного аналізу демонструють наявність вірогідного середнього негативного зв'язку % насичення трансферину сироватки з середньою тривалістю госпіталізації ГД пацієнтів ($r=-0,4993$; $p=0,0094$, рис. 3).

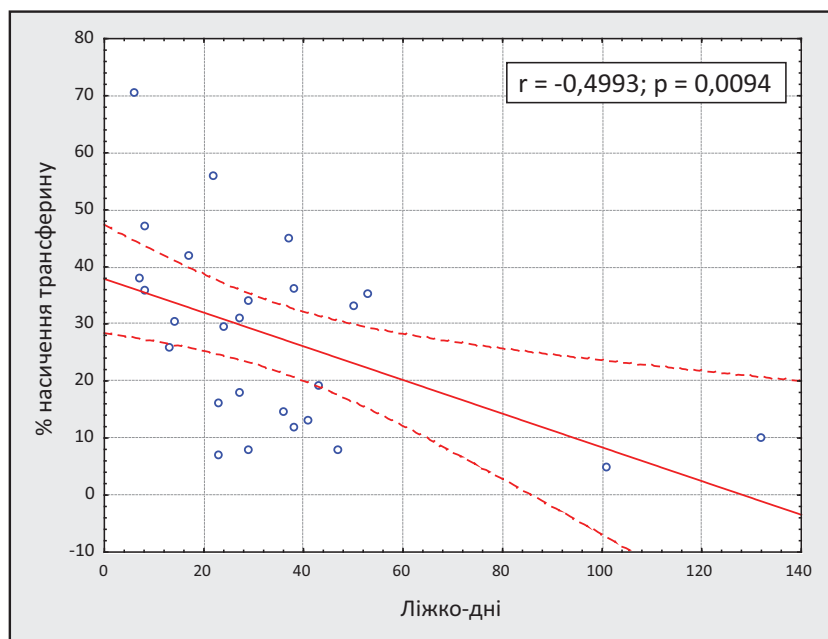


Рис. 3. Взаємозв'язок між тривалістю госпіталізації (анемія та ССЗ) та сатурацією трансферину сироватки пацієнтів, які лікуються гемодіалізом.

Проте, при аналізі показників ГД хворих, причиною госпіталізації яких були бактеріальні інфекції, встановлений сильний негативний зв'язок між зазначеними показниками ($r=-0,7202$; $p=0,0025$) (рис. 4).

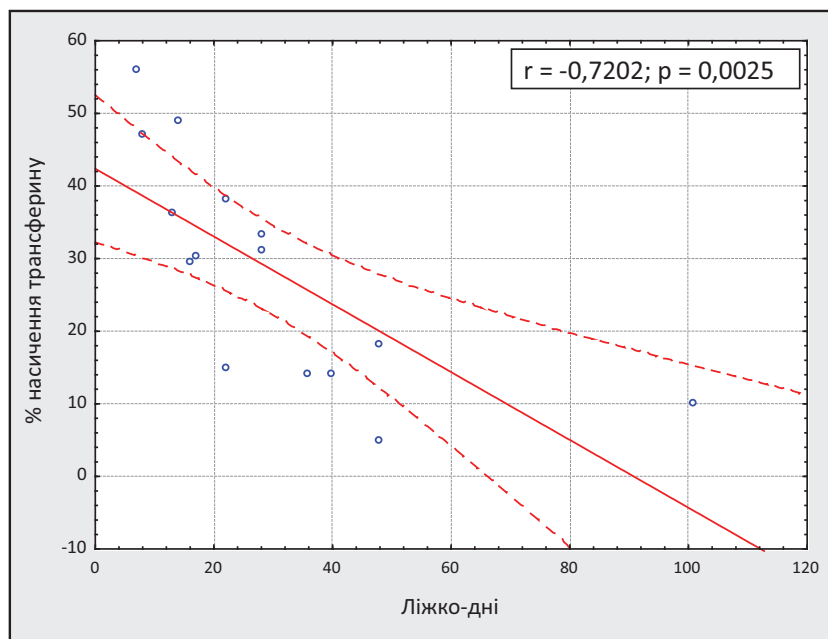


Рис. 4. Взаємозв'язок між тривалістю госпіталізації при бактеріальних інфекціях та сатурацією трансферину сироватки ГД пацієнтів.

Аналіз аналогічних показників в групі госпіталізованих хворих на ХХН VД ст., які лікуються ПД, також дозволив встановити кореляційний зв'язок, проте не вірогідний ($r=-0,3006$; $p=0,3183$ та $r=-0,8263$; $p=0,3809$ - від всіх причин та при бактеріальних інфекціях, відповідно).

Подальший кореляційний аналіз дозволив встановити наявність зв'язку тривалості лікуван-

ня ГД пацієнтів в умовах стаціонару з іншими відомими предикторами негативних наслідків в зазначеній популяції хворих. Констатовано, що ІМТ позитивно корелює з тривалістю госпіталізації при ССЗ ($r=0,5645$; $p=0,0445$) та негативно – при бактеріальних інфекціях ($r=-0,6177$; $p=0,0108$, рис. 5).

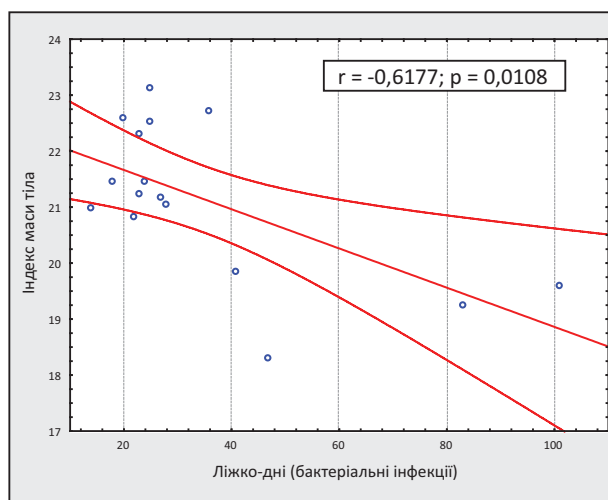
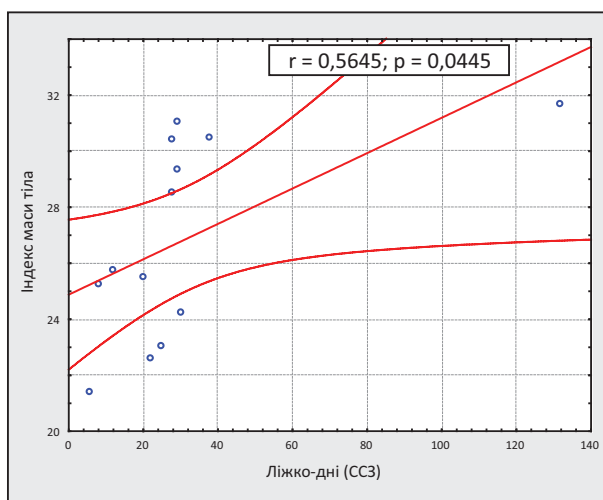


Рис. 5. Взаємозв'язок між тривалістю госпіталізації та ІМТ пацієнтів, які лікуються ГД.

В групі ГД хворих, які лікуються НЗТ понад 3 місяці тривалість госпіталізації також позитивно пов'язана з рівнем фосфору сироватки ($r=-0,3604$; $p=0,0335$; рис. 6). Слід зазначити, що

рівні фосфору понад 1,75 ммоль/л були виявленні у вірогідної більшості госпіталізованих пацієнтів ($58/77,33\pm 4,83\%$ проти $17/ 22,67\pm 4,83\%$; $p < 0,05$) цієї когорти.

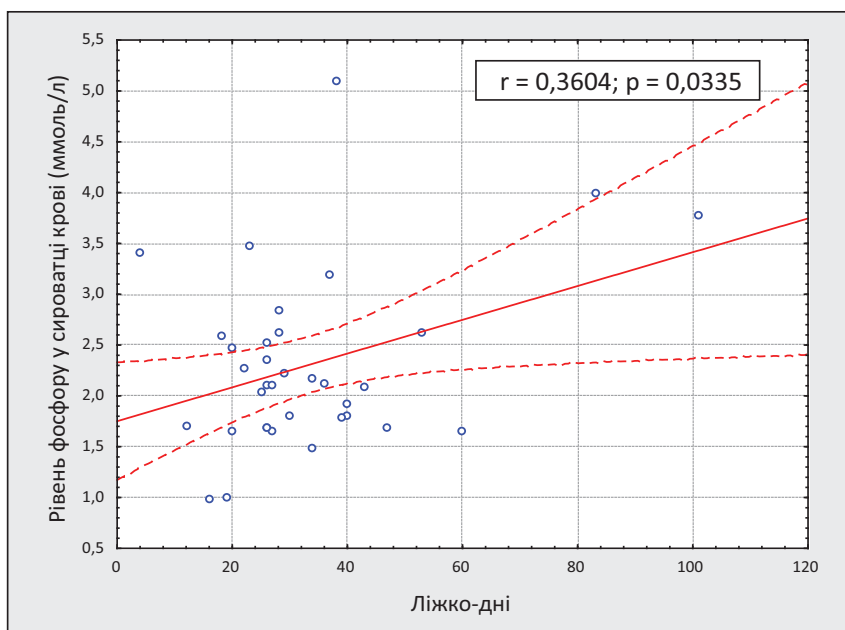


Рис. 6. Взаємозв'язок між тривалістю госпіталізації та рівнем фосфору сироватки пацієнтів, які лікуються гемодіалізом.

Аналіз випадків первинної госпіталізації в залежності від статі дозволив констатувати домінуюче становище осіб чоловічої статі при лікуванні, як ГД, так і ПД ($p = 0,0000005419$; табл. 4).

Таблиця 4

Питома вага випадків первинної госпіталізації за гендерною ознакою

Модальність НЗТ	Загальна кількість хворих	Всього госпіталізовано		Чоловіки		Жінки	
		п	%±m	п	%±m	п	%±m
ГД	296	103	34,8±2,8*	67	65,0±4,7**	36	35,0±4,7
ПД	55	39	70,9±6,1*	29	74,36±7,0**	10	25,64±7,0

*- достовірна різниця між питомою вагою госпіталізації в групах порівняння,

** - достовірна різниця між особами чоловічої та жіночої статі, $p < 0,001$

Аналіз в залежності від віку (табл. 5) дозволив встановити, що найбільша кількість та питома вага випадків госпіталізації за для початку лікування діалізними методами (36,58%) мала місце у хворих на ХХН ВД ст. в віці 45 – 59 років. Серед 15 госпіталізованих осіб цієї вікової групи вірогідно більше було чоловіків ніж жінок ($80 \pm 10,69\%$ та $20,0$

$\pm 10,69\%$, відповідно; $p < 0,05$). Другою, за загальною чисельністю, була когорта осіб похилого віку (34,1%), разом з тим першою, за питомою вагою пацієнтів, які почали лікування ПД (46,15 %). Понад 70% хворих, які розпочали лікування НЗТ, були старше 45 років ($71,43 \pm 8,69\%$ та $69,23 \pm 13,32\%$ ГД та ПД, відповідно).

Таблиця 5

Вікова та гендерна структура випадків госпіталізації в період ініціації НЗТ

Вік (роки)	ГД			ПД			χ^2	P
	п	п (%)		п	п (%)			
		Чоловіки	Жінки		Чоловіки	Жінки		
< 30	2	2 (100%)		1	1 (100%)		0,004	>0,05
30 – 44	6	3 (50%)	3 (50%)	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,14	>0,05
45 – 59	12	9 (75%)	3 (25%)	3	3 (100%)		1,497	>0,05
≥ 60	8	3 (37,5%)	5 (62,5%)	6	3 (50%)	3 (50%)	1,221	>0,05

Аналіз оцінки впливу віку на частоту госпіталізації пацієнтів, які лікуються методами НЗТ понад 3 місяці, не дозволив встановити вірогідні відмінності в залежності від модальності. Незалежно від причини госпіталізації та модальності НЗТ, найбільша питома вага випадків зареєстрована серед хворих на ХХН ВД ст. в віці 45 – 59 років.

При госпіталізації з приводу ССЗ спостерігалась певна перевага при лікуванні ГД та ПД. ІХС була причиною 11(84.62%) випадків госпіталізації серед пацієнтів, які лікувались ГД та 6 (85.71%) ПД пацієнтів. АГ була причиною госпіталізації 2 хворих при лікуванні ГД та 1 пацієнта, який отримував лікування ПД. В структурі інфекційної госпіталізованої захворюваності при лікуванні ПД всі випадки були обумовлені перитонітами. При лікуванні ГД найбільша частка випадків обумовлена пневмоніями (10/62,5 %). Причиною 3 (18,75%) випадків був бактеріальний ендокардит, 2 (12,5%) – флегмона та 1 (6,25%) ексудативний плеврит.

Аналіз структури госпіталізації в залежності від типу ураження нирок та модальності НЗТ дозволив констатувати, що переважна кількість випадків була зареєстрована при гломерулярних недіабетичних ураженнях, що опосередковано відповідає домінуючому становищу цього виду уражень нирок в структурі причин ХХН ВД ст. серед пацієнтів, які лікуються НЗТ в КМНПЦН та Д. Питома вага випадків, за цим типом ураження нирок, становила 62,1% та 58,97% при лікуванні ГД та ПД, відповідно. Серед госпіталізованих з цукровим діабетом, питома вага випадків при лікуванні ПД вдвічі перевищувала показник при ГД (33,33±7,55 проти 16,5±3,66; $p=0,028$). Найменша кількість випадків госпіталізації зареєстровано при негломерулярному типі ураження – 21,35% та 7,69% при лікуванні ГД та ПД, відповідно, про-

те різниця не є статистично значимою ($p=0,056$). Переважна кількість госпіталізації з приводу бактеріальних інфекцій зареєстрована серед пацієнтів з гломерулярним типом ураженнями (12/63,15%). При цукровому діабеті мали місце 4 (21,05%) епізоди інфекцій та при негломерулярному типі ураження – 3 (15,79%).

Повторні госпіталізації (ПГ) протягом року мали місце у 20,4% хворих (21 випадок) при лікуванні ГД та у 25,64% (10 випадків) ПД пацієнтів. Середній рівень регоспіталізації хворих на ХХН ВД ст. в 2013 році становив 21,83%. Середній вік становив в групі ГД $51,76\pm 16,02$ та в групі ПД $49,3\pm 15,08$; $p=0,68$ Середній-ліжко день становив $22,31\pm 8,62$ та не мав статистично значимих відмінностей в залежності від модальності НЗТ (ГД $23,9\pm 8,49$; ПД $19,3\pm 8,88$, $p=0,19$). В структурі випадків повторної госпіталізації ГД пацієнтів 23,8% (5 випадків) становили бактеріальні інфекції, по 19,04% (4 випадки) ССЗ та ЦВЗ, по 14,29% (3 випадки) анемія та переломи кісток та 9,52 (2 випадки) неінфекційні ураження АВФ. В структурі випадків регоспіталізації ПД пацієнтів 50% обумовлені анемією, 30% (3) – ССЗ, по 10% - бактеріальні інфекції (гангрена) та неінфекційна патологія ПД доступу.

Аналіз основних клініко-лабораторних показників не дозволив встановити значущих відмінностей між пацієнтами, які лікуються ГД та ПД, окрім рівня гемоглобіну та ІМТ. Рівень гемоглобіну серед повторно госпіталізованих ПД пацієнтів був вірогідно нижчим, ніж ГД пацієнтів, а саме $76,0\pm 6,52$ проти $81,61\pm 6,82$ ($p=0,042$). ІМТ становив в групі ПД $20,74\pm 3,99$ проти $23,62\pm 3,99$; $p=0,04$. Визначення відносних шансів (OR) повторної госпіталізації проводилось на підставі клініко-лабораторних даних, зареєстрованих при першому випадку. Дані надані в табл. 6.

Таблиця 6

Відносні шанси повторної госпіталізації

Параметр	Всього n=142	Випадки ПГ n=31	Без ПГ n=111	OR	95% ДІ	p
Стать						
ч	96	21	75	1,01	0,39-2,57	>0,05
ж	46	10	36	0,99	0,38-2,5	>0,05
Вік						
< 45	45	3	42	0,18	0,04-0,66	<0,05
> 45	97	28	69	5,68	1,51-25,05	<0,05
Модальність НЗТ						
ГД	103	21	82	0,79	0,29-1,92	>0,05
ПД	39	10	29	1,4	0,51-3,45	>0,05
Гемоглобін						
< 90 г/л	105	28	77	4,12	1,09-18,3	<0,05
> 90 г/л	37	3	34	0,24	0,05-0,92	<0,05
ІМТ						
<22	71	21	50	2,56	1,03-6,47	<0,05
≥ 22	71	10	61	0,39	0,15-0,97	<0,05

Вік понад 45 років, рівень гемоглобіну менше 90 г/л та ІМТ менш ніж 22 – є вірогідними та значущими предикторами повторної госпіталізації дорослих пацієнтів з ХХН Д ст.. Визначені фактори є спільні при лікуванні ГД та ПД.

ВИСНОВКИ.

Таким чином, вперше в Україні на значному клінічному матеріалі проведено аналіз річних показників та структури госпіталізації дорослих пацієнтів з ХХН Д ст., що дозволило сформулювати ряд висновків:

1. Протягом періоду, що підлягав аналізу (календарного року), 40,45% пацієнтів з ХХН Д ст. мали, принаймні, один випадок госпіталізації. Включаючи ініціацію НЗТ середня кількість випадків госпіталізації на одного хворого становила 0,49 та була вірогідно вищою при лікуванні ПД ніж ГД (0,89 та 0,42, відповідно; $p < 0,0001$).
2. Констатовано, що біля 70% хворих, які розпочали лікування НЗТ у 2013 році, були віком понад 45 років ($71.43 \pm 8,69\%$ та $69.23 \pm 13.32\%$ ГД та ПД, відповідно).
3. Середня тривалість перебування в стаціонарі, розрахована на одного пацієнта, який лікувався НЗТ, була вірогідно більшою при лікуванні ПД пацієнтів, ніж ГД ($18,98 \pm 11,72$ та $12,14 \pm 17,7$ при ПД та ГД, відповідно; $p = 0,0031$).
4. Встановленні відмінності структури госпіталізованої захворюваності хворих на ХХН Д ст., при лікуванні НЗТ терміном понад 3 місяці, в залежності від модальності. Серед коморбідних станів, що потребували госпіталізації хворих, які лікуються ГД, превалюють бактеріальні інфекції, ССЗ та анемії. При лікуванні ПД причиною майже 30 % випадків госпіталізації є анемія, ССЗ посідають друге місце.
5. Середній ліжко-день був вірогідно нижчим при госпіталізації пацієнтів, які лікувались ПД, ніж ГД ($21,82 \pm 10,56$ проти $30,3 \pm 17,15$; $p = 0,0045$). Вірогідні відмінності констатовані лише при госпіталізації, обумовленої бактеріальними інфекціями та анемією, відмінності при ССЗ та ініціації НЗТ не є значимими.
6. Встановлені вірогідні статистичні кореляції між тривалістю перебування в умовах стаціонару та клініко-лабораторними показниками пацієнтів з ХХН Д ст., які лікувались ГД, а саме з сатурацією трансферину сироватки (при ССЗ та анемії $r = -0,4993$; $p = 0,0094$; бактеріальних інфекціях $r = -0,7202$; $p = 0,0025$), рівнем фосфору сироватки ($r = -0,3604$; $p = 0,0335$), ІМТ (при ССЗ $r = 0,5645$; $p = 0,0445$ та бактеріальних інфекціях $r = -0,6177$; $p = 0,0108$).
7. Найбільша питома вага випадків первинної госпіталізації серед пацієнтів з ХХН Д ст., незалежно від причини госпіталізації та модальності НЗТ, констатована серед осіб середнього віку (41,55%).

8. За типом ураження нирок в структурі госпіталізації превалюють гломерулярні недиабетичні ураження (62,1% та 58,97% при лікуванні ГД та ПД, відповідно).
9. Рівень регоспіталізації хворих на ХХН ВД ст. в 2013 році становив 21,83%, повторні випадки констатовані у 20,4% хворих, які лікувались ГД та у 25,64% ПД пацієнтів. Предикторами повторної госпіталізації є середній вік, рівень гемоглобіну менше 90 г/л та ІМТ менш ніж 22.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2013 рік / уклад. Н.І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; гол. ред. М.О. Колесник. – К., 2014. – 89с.
2. Adeniyi M. Hospitalizations in patients treated sequentially by chronic hemodialysis and continuous peritoneal dialysis. / M. Adeniyi [et al.] // *Adv Perit. Dial.* – 2009. – Vol.25. – P. 72-5.
3. Collins A.J. US Renal Data System 2011 Annual Data Report. / A.J. Collins [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 59 [Suppl 1]. – p. e1-e 420.
4. ESRD patients in 2012, “A Global Perspective,” [Електронний ресурс] / Режим доступу: http://www.vision-fmc.com/files/pdf_2/ESRD_Patients_2012.pdf.
5. Murphy S. W. Comparative hospitalization of hemodialysis and peritoneal dialysis patients in Canada. / S. W. Murphy [et al.] // *Kidney International.* – 2000. – Vol. 57. – P. 2557–2563.
6. Rayner H. C. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). / H. C. Rayner [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol.19 [Suppl 1]. – P. 108-120.
7. Roggeri D. P. Chronic Kidney Disease: Evolution of Healthcare Costs and Resource Consumption from Predialysis to Dialysis in Piedmont Region, Italy. / D. P. Roggeri [et al.] [Електронний ресурс] // *Advances in Nephrology.* – 2014. – Vol. 2014, Article ID 680737, 6 pages. – Режим доступу: <http://http://www.hindawi.com/journals/an/2014/680737/>
8. United States Renal Data System, 2012 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 // *Am. J Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 61 [1 Suppl 1]. – P. 248 – 258.

Надійшла до редакції 18.11.2014

Прийнята до друку 25.11.2014

©Майданник В.Г., Бурлака Є.А., Багдасарова І.В., Фоміна С.П., Непомнящий В.М., 2014

УДК 616.611-002-036.2-053.2:616-001.8

МАЙДАННИК В.Г.¹, БУРЛАКА Є.А.^{1,2}, БАГДАСАРОВА І.В.³,
ФОМІНА С.П.³, НЕПОМНЯЩИЙ В.М.³РОЛЬ ГИПОКСИЯ-ИНДУКОВАНОВОГО АПОПТОЗУ В ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО
ГЛОМЕРУЛОНЕРИТУ У ДІТЕЙMAIDANNYK V.G.¹, BURLAKA E.A.^{1,2}, BAGDASAROVA I.V.³, FOMINA S.P.³, NEPOMNYASCHIY V.M.³ROLE OF HYPOXIA-INDUCED APOPTOSIS IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS
PROGRESSION IN CHILDREN¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ²Каролінський інститут, Стокгольм, Швеція³ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ¹National O. O. Bogomolets Medical University, Kyiv²Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden³SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, прогрессирующее, клеточная гипоксия, апоптоз, Bcl-xL.**Keywords:** chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, progression, cellular hypoxia, apoptosis, Bcl-xL.**Резюме.** Цель работы. Изучить показатели клеточной гипоксии и апоптоза у детей с нефротической формой хронического гломерулонефрита.**Материалы и методы.** Обследовано 52 пациента с активной стадией нефротической формы хронического гломерулонефрита, которые были разделены на группы Хронического заболевания почек (ХЗП) на основании уровня клубочковой фильтрации (КФ). Определение уровня гипоксия-индуцированного фактора (hypoxia-induced factor – HIF) и антиапоптозного фактора Bcl-xL в сыворотке крови проведено и использованием методики western blotting (wb) и иммуногистохимически на материале биопсии почек. Получения изображений произведено з помощью конфокальной лазерной микроскопии.**Результаты.** Установлено, что развитие заболевания сопровождается повышением уровня индуцированного гипоксией фактора HIF-1α и снижением активности фактора системы антиапоптозной защиты Bcl-xL (в плазме крови и на материале биопсий почек). Определена зависимость между степенью роста уровней HIF-1α и наличием нарушения функции почек. При хроническом заболевании почек (ХЗП I ст.) уровень HIF-1α составил 128.6±2.3% (P<0.01 по сравнению с Контролем), при ХЗП II-III ст. - 141.3±1.9% (P<0.01 по сравнению с Контролем и группой с сохраненной КФ). Степень снижения антиапоптозной защиты при ХЗП также зависел от наличия нарушения функции почек. При сохраненной функции (ХЗП I ст.) экспрессия Bcl-xL была снижена до 75.1±2.2%, а при замедлении КФ (ХЗП II-III ст.) сопровождалось уменьшением уровня показателя до 60.1±1.8% (P<0.01 и P<0.001, соответственно, по сравнению с группой Контроля). Степень выявленных изменений достоверно зависит от интенсивности протеинурии и наличия нарушения фильтрационной функции почек.**Заключение:** оценка изученных параметров может быть использована в качестве предикторов неблагоприятного течения нефротической формы хронического гломерулонефрита.**Summary.** Aim of the study: to study the indicators of cellular hypoxia and apoptosis in pediatric patients with nephritic type of chronic glomerulonephritis.**Material and methods:** 52 patients with active stage of nephrotic type of Chronic glomerulonephritis were inspected. All patients were divided into groups of Chronic Kidney Disease (CKD) by the level of glomerular filtration rate (GFR). Detection of the hypoxia-induced factor (HIF) and antiapoptotic factor Bcl-xL in serum performed using Western Blotting assay and immunohistochemically on material of kidney biopsies. Imaging was done using confocal laser microscopy.**Results:** it has been found that the disease course is accompanied by increased levels of hypoxia-induced factor HIF-1α and decreased expression of antiapoptotic factor Bcl-xL (in plasma and on biopsies). Detected changes significantly depended on the degree of proteinuria and declining of glomerular filtration rate. Dependence between the levels of hypoxia-induced damages and level of kidney function impairment was documented. In children with Chronic Kidney Disease (SKD I st.) HIF-1α was at level 128.6±2.3% (P<0.01, compared to Control group), in children with CKD II-III st. - 141.3±1.9% (P<0.01, compared to Control group and CKD I st.). Level of antiapoptotic defense in children with nephrotic type of Chronic glomerulonephritis was related to the level of kidney function impairment as well. In group ofБурлака Євгенія Анатоліївна
evgenija.burlaka@rambler.ru

patient with CKD I st. Bcl-xL expression was down-regulated to $75.1 \pm 2.2\%$, in group with CKD II-III st. – to $60.1 \pm 1.8\%$ ($P < 0.01$ and $P < 0.001$, compared to Control group, respectively). The level of evaluated changes has a dependence on levels of proteinuria and kidney function impairment.

Conclusion. Studied parameters might be used as predictors of unfavorable disease course.

ВСТУП. Хронічний гломерулонефрит (ХГН) є основною причиною розвитку хронічного захворювання нирок (ХЗН) в дитячій нефрології. Механізми прогресування ХЗН, а ХГН зокрема, залишаються сьогодні ще недостатньо вивченими [2]. ХГН відносять до групи імунозапальних захворювань, які характеризуються, крім неуточної етіології та схожими ланками патогенезу з імунорегуляторним дисбалансом, гістологічною гетерогенністю, непередбачуваним перебігом та проблемним прогнозом через можливість прогресування до термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (тХНН) [13]. Патологічні основи компенсаторних процесів та прогресування захворювання дуже подібні і забезпечуються на клітинному рівні проліферацією клітин (гломерулярних, тубулярних, інтерстиціальних). Однак при патології нирок порушення регуляції проліферативних процесів відбувається паралельно зі зростанням рівнів загибелі клітин за механізмом апоптозу, що призводить до незворотних гістологічних змін (розвитку гломерулосклероза, тубулярних кіст, інтерстиціального фіброзу) [5, 11].

Апоптоз є запрограмованою смертю клітини, який має місце при захворюваннях нирок та відіграє важливу роль в їх фізіології. Позитивні функції апоптозу в нирках забезпечують ремоделювання тканин і відновлення нормальної структури та функції нефрона, видалення пошкоджених клітин в області запалення або гіперклітинності клубочків. Шкідливі ефекти апоптозу полягають в тому, що в результаті його активації відбувається втрата великої кількості клітин нирок під час або після ниркового запалення, утворення рубців, втрата функції нирок [1, 4].

HIF-1 α є одним з індукторів апоптозу [12]. В цілому, контроль останнього є складним багатоступеневим процесом, який залежить від балансу активності про- та антиапоптозних факторів, в якому важливу роль відіграє родина Bcl [9]. До білків-контролерів апоптозу відносять продукти експресії антиапоптозних генів Bcl-xL, які попереджуючи активацію каспаз, гальмують каскад апоптичного процесу [3, 9].

МЕТА РОБОТИ: дослідити показники хронічної гіпоксії та факторів системи контролю апоптозу при прогресуванні ХГН у дітей.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Дизайн дослідження – **одномоментне** (cross-sectional study), об'єкт – 52 пацієнтів (віком від 5 до 18 років) з активною стадією нефротичної форми ХГН, які обстежились в клініці дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології АМН України» (клінічна база – ДКЛ №7 м. Києва) в 2009-2013 роках.

Діагноз встановлено за наявності клініко-лабораторного симптомокомплексу нефротичного

синдрому (протеїнурія >3 г/доба, гіпоальбумінемія <25 г/л, гіперхолестеринемія >6.5 ммоль/л, набряків). Тривалість захворювання у обстежених дітей складала від 1 до 6 років. Порушення функції нирок оцінювалось за рівнем зниження швидкості клубочкової фільтрації (КФ), що розраховувалась за формулою Шварца.

Залежно від функції нирок хворі були розподілені на групи: ХЗН I (швидкість КФ ≥ 90 мл/хв/1.73 м²) – n=33, ХЗН II-III (швидкість КФ 30-89 мл/хв/1.73 м²) – n=19. Пацієнти з швидкістю КФ <30 мл/хв/1.73 м² були виключені з дослідження.

Комплекс обстеження, окрім загальноприйнятих методик (огляд, моніторинг артеріального тиску, загальний та біохімічний аналізи крові, визначення добової протеїнурії, вивчення сечового осаду та концентраційної спроможності нирок, УЗД органів черевної порожнини, тощо), включав визначення показників в крові хворих, які є маркерами клітинної гіпоксії та хронічного запалення.

Визначено рівень гіпоксія-індукованого фактору (hypoxia-induced factor – HIF), його ізоформи 1 α , в плазмі та антиапоптозного фактора Bcl-xL в нейтрофілах крові з використанням методики western blotting (wb).

Для підготовки зразків плазми хворих розводили в буфері (50 мМ Tris/HCl (pH 7.4), 50 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 0,5 мМ дитіотреїтол, 0,5% деоксихлорат натрію, 1,5% NP-40, 1 мМ фенолметилсульфоніла флюорит) у співвідношенні 1:100. До зразка додавали інгібітори протеаз (Protease cocktail inhibitor, Roche Diagnostics, USA) в співвідношенні 1:1000 до кінцевого об'єму. Розрахунок об'єму зразків при нанесенні в гель для електрофорезу виконано з урахуванням концентрації загального білка плазми обстежених та суспензії клітин за методом Бредфорда (Bio-Rad protein assay, США).

Електрофорез зразків плазми для оцінки рівнів HIF-1 α та Bcl-xL проводили в 12.5% поліакриламідному гелі з наступним трансфером на полівінілден-дифлюоридні мембрани та блокуванням мембран в 5% знежиреному молоці на TBS-T (136 мМ NaCl, 10 мМ Tris, 0,05% Tween 20). Інкубацію з первинним антитілами (Mouse anti-Human HIF-1 α Ab, BD Transduction Laboratories, та Mouse anti-Bcl-xL Ab, Cell Signaling) у співвідношенні 1:500 проводили протягом 12 годин при температурі 4 С. В якості вторинних антитіл використовували Anti-mouse horseradish peroxidase Ab (GE Healthcare) в концентрації 1:3000 з інкубуванням протягом 1 години при кімнатній температурі. Після відмивання мембран за допомогою TBS-T проведено візуалізацію білків з використанням хемілюмінесцентного субстрату (ECL, GE Healthcare, UK). Для контролю об'єму зразків, на-

несених в гель при електрофорезі, використано β -актин – білок цитоскелету («золотий стандарт» wb аналізу).

Імуногістохімічне визначення рівня фактора системи контролю апоптозу (Bcl-xL) визначали на біотичному матеріалі дітей з морфологічною формою хронічного гломерулонефриту фокальний сегментарний гломерулосклероз з ознаками запалення. Зрізи тканини нирок були відмиті від парафіну, дегідратовані. В якості первинних антитіл використовували поліклональні анти-Bcl-xL (розведення 1:200). В якості вторинних флуоресцеїн вмісних антитіл використовували Alexa 488 (Invitrogen, USA, розведення 1:500). Ядра клітин візуалізувались за допомогою 4,6-діаміно-2-фенілндолу (DAPI, 1,5 мг/мл), що додавався з фосфатним буфером при останньому відмиванні зрізів. Перед мікроскопією скельця з клітинами покривались Imm-mount (Thermo Shandon, Midland, Canada).

Отримання знімків проводилась з використанням Zeiss LSM 510 інвертованого скануючого лазерного конфокального мікроскопа з використанням $\times 40/1.4$ N.A. олійно-імерсійного об'єктива. Знімки були опрацьовані з використанням програмного забезпечення Zeiss. Оптична товщина зрізу становила 1-2 мкм.

Контрольні показники були отримані при обстеженні 19 умовно здорових дітей (надалі – «Контроль»). Матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики (STATISTICA 6.0) та непараметричних статистичних підходів (Mann-Whitney test). Результати представлено як Mean \pm SE, статистично достовірним вважався рівень $P < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Вивчення гіпоксичних пошкоджень при ХГН у дітей за рівнем HIF-1 α в плазмі крові хворих показало достовірне зростання досліджених параметрів в порівнянні з групою Контролю (рис. 1).

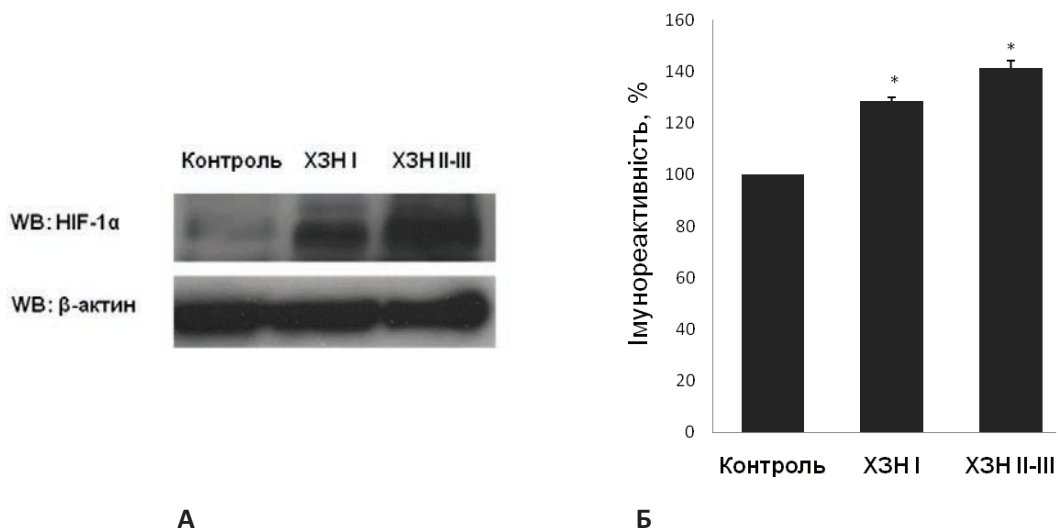


Рис. 1. Рівні HIF-1 α в плазмі крові хворих на ХГН та в Контролі: А – рівні HIF-1 α ; Б – імунореактивність HIF-1 α ; *відмінності достовірні. WB аналіз.

Крім того, між ступенем росту HIF-1 α та наявністю порушення функції нирок виявлена залежність: гіпоксичні порушення зростали при зменшенні швидкості КФ - якщо при ХЗН I ст. рівень HIF-1 α становив 128.6 \pm 2.3% ($P < 0.01$ в порівнянні з Контролем), то при ХЗН II-III ст. – 141.3 \pm 1.9% ($p < 0.01$ в порівнянні з Контролем та групою зі збереженою КФ).

Індивідуальний аналіз рівню HIF-1 α плазми та добової протеїнурії у хворих визначив наявність прямого позитивного кореляційного зв'язку ($r = 0.61$, $p < 0.01$) (рис. 2). Останнє свідчить про залежність рівня хронічної гіпоксії від ступеня пошкодження фільтраційного бар'єру нирок та підтверджує безпосередню участь гіпоксичних пошкоджень в прогресуванні ХГН.

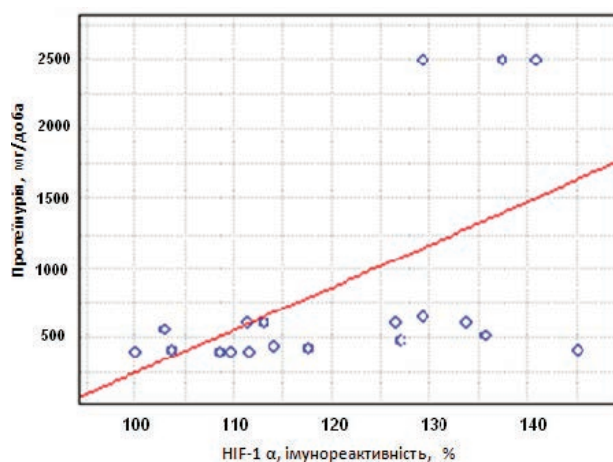


Рис. 2. Взаємозв'язок рівня HIF-1 α плазми та добової протеїнурії у дітей з ХГН.

Дослідження стану антиапоптозного захисту при ХГН у дітей виявило значне зниження рівню експресії фактора Bcl-xL в плазмі крові (рис. 3).

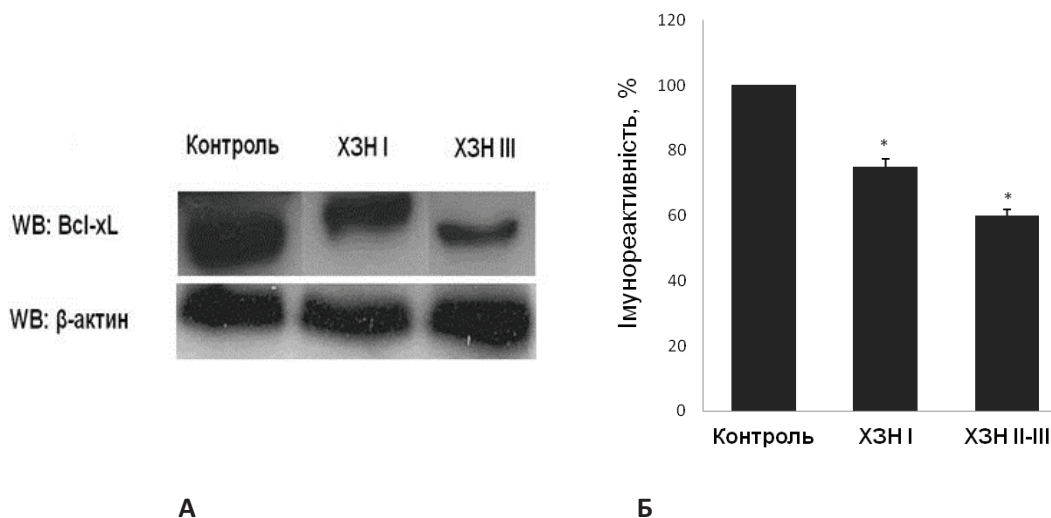


Рис. 3. Рівні антиапоптозного захисту у дітей з ХГН та в Контролі: А – рівні Bcl-xL; Б – імунореактивність Bcl-xL; *відмінності достовірні.

При цьому, ступінь зниження антиапоптозного захисту при ХГН залежав від наявності порушення функції нирок. Так, при збереженій функції (ХЗН I ст.) експресію Bcl-xL було знижено до $75.1 \pm 2.2\%$, а уповільнення КФ (ХЗН II-III ст.) супроводжувалось зменшенням рівня показника до $60.1 \pm 1.8\%$ ($P < 0.01$ та $P < 0.001$, відповідно, в порівнянні з групою Контролю) (див. рис. 3).

Результати проведеного аналізу рівнів антиапоптозного фактора Bcl-xL в зрізах біопсійного матеріалу нирок дітей з морфологічною формою хронічного гломерулонефриту фокально-сегментарний

гломерулосклероз з ознаками запалення виявив наявність певного рівня Bcl-xL як в клубочку так і в тубуло-інтерстиційному сегменті. При цьому, вищий рівень імуносигналу був зафіксований в тубуло-інтерстиційному сегменті порівняно з клубочком з рівнем склерозу I-II ст. ($25,29 \pm 0,55$ відн. од. проти $8,71 \pm 0,8$ відн. од., $p < 0,01$). При повному склерозуванні клубочка відносно високий рівень імуносигналу Bcl-xL локалізуються в оточуючому тубуло-інтерстиційному сегменті при практично повній відсутності в клубочку ($19,57 \pm 1,02$ відн. од. проти $6,81 \pm 0,31$ відн. од., $p < 0,01$) (рис. 4).

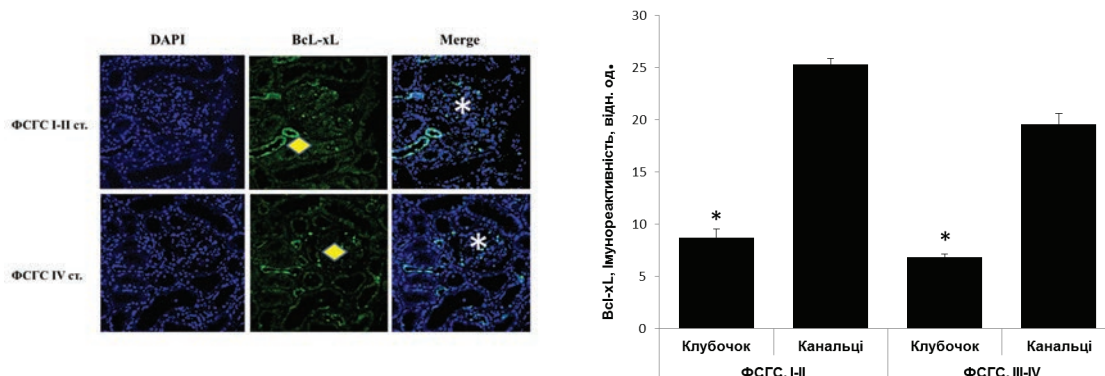


Рис. 4. Топічна локалізація рівнів антиапоптозного фактора Bcl-xL при нефротичній формі ХГН.

Примітка: DAPI – візуалізація ядер, Bcl-xL – імуносигнал Bcl-xL в тканині нирки, Merge – сумісне зображення, * - клубочок, ♦ - канальці.

Отримані результати підтверджують активну участь в патогенезі ХГН як хронічної гіпоксії і апоптозу. При цьому, наростання рівнів гіпоксичних пошкоджень (за вмістом HIF-1α плазми) та активації апоптозу (за ступенем зниження експресії антиапоптозного фактора Bcl-xL) більш суттєво

змінюються при порушенні фільтраційної функції нирок.

Контроль і регулювання сигнального шляху апоптозу відбувається за участю білків родини Bcl-2. Bcl-2 приймає участь в регуляції проникності мембран мітохондрій та представлений, як

проапоптозними так і антиапоптозними білками. До антиапоптозних належать Bcl-2, Bcl-x, Bcl-XL, Bcl-XS, Bcl-W, BAG, до проапоптозних - Bcl-10, Bax, Bak, Bid, Bad, Bcl, Bcl, Bcl. Зрушення балансу активності факторів даної родини в ту чи іншу сторону призводить до зниження чи зростання рівнів апоптозу, що є патологією [3, 9].

Дисбаланс між процесом загибелі та проліферації клітин призводить до порушень того чи іншого характеру в структурі та функціонуванні нирок. Наприклад, переважання процесів проліферації клітин призводить до надмірного їх накопичення, - неоплазії, що є характерним для проліферативних форм гломерулонефриту. Зростання рівнів загибелі клітин, зокрема за рахунок апоптозу, є причиною незворотності втрати тих чи інших функцій за рахунок нездатності клітин до відновлення [7].

Основними механізмами дії антиапоптозних факторів родини Bcl-2 є наступні. Перший з них реалізується за рахунок інгібування прокаспаз в апоптосомі. При цьому Bcl-xL інгібує комплекс, утворений каспазою-9, Араф-1 і цитохромом С, що в кінцевому результаті запобігає активації каспази-3. Другий сценарій полягає в закритті VDAC і запобігання виходу мітохондріальних апоптогенних факторів, таких як цитохрому С і АІФ в цитоплазму [3,9]. Обидва механізми функціонують в стані функціональної недостатності при нефротичній формі хронічного гломерулонефриту.

Апоптоз при протеїнуричних захворюваннях нирок є результатом запально-асоційованих процесів (внутрішньоклітинна гіпоксія) та безпосереднього впливу білка. Активованій в проксимально тубулярних клітинах апоптоз призводить до тубулярної атрофії, виникнення атубулярних клубочків [6-8,14]. Наявність атубулярних клубочків визначає стан зміни функції нирок з однієї сторони, та прогресування тубулоінтерстиційних пошкоджень, з іншої [7, 8, 10, 14].

ВИСНОВКИ. Таким чином, показано, що прогресування гломерулосклерозу при нефротичній формі хронічного гломерулонефриту супроводжується гіпоксія-індукованим зниженням рівня антиапоптозного фактора Bcl-xL. Виявлено, залежність топичності рівнів Bcl-xL від ступеня ФСГС, що свідчить про етапність розвитку гломерулярних та тубуло-інтерстиційних пошкоджень під впливом протеїнурії. Подальше дослідження молекулярних механізмів виникнення апоптозу при протеїнуричних захворюваннях нирок у дітей та створення підходів до їх корекції є перспективним напрямком з точки зору попередження та уповільнення пошкодження нирок.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Abbate M.* How does proteinuria cause progressive renal damage? / M. Abbate, C. Zoja, G. Remuzzi // J Am Soc Nephrol. - 2006. - V. 17. - P. 2974-2984.
2. *Bradley A.W., Chadha V.* / Chronic kidney disease in children: the global perspective // Pediatr. Nephrol. - 2007. - V. 22. - P. 1999-2009.

3. *Brunelle J.K.* Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family / J.K. Brunelle, A. Letai // J Cell Sci. - 2009. - V. 122. - P. 437-441.
4. *Christman J.W., Blackwell T.S., Juurlink B.H.J.* Redox Regulation of Nuclear Factor Kappa B: Therapeutic Potential for Attenuating Inflammatory Responses / J.W. Christman, T.S. Blackwell, B.H.J. Juurlink // Brain Pathology. - 2000. - V. 10. - P. 153-162.
5. *Djamali A.* Nox-2 is a modulator of fibrogenesis in kidney allografts / A. Djamali, A. Vidyasagar, M. Adulla, D. Hullett, S. Reese // Am. J. Transplant. - 2009. - V. 9. - P. 74-82.
6. *Eckardt K. U.* Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease / K. U. Eckardt, W. M. Bernhardt, A. Weidemann, C. Warnecke, C. Rosenberger, M. S. Wiesener, C. Willam // Kidney Int. Suppl. - 2005. - S. 46-51.
7. *Favaloro B.* Role of apoptosis in disease / B. Favaloro, N. Allocati, V. Graziano, C. Di Ilio, V. De Laurenzi // Aging. - 2012. - V. 4 (5). - P. 330-349.
8. *Fine L. G.* Is there a common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia / L. G. Fine, D. Bandyopadhyay, J. T. Norman // Kidney Int. - 2000. - V. 57. - Suppl. 75. - P. 22-26.
9. *Kinnally K.W.* A tale of two mitochondrial channels, MAC and PTP, in apoptosis / K.W. Kinnally, B. Antonsson // Apoptosis. - 2007. - V. 12 (5). - P. 857-868.
10. *Nangaku M.* Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: A final common pathway to end-stage renal failure / M. Nangaku // J. Am. Soc. Nephrol. - 2006. - V. 17. - P. 17-25.
11. *Okamura D. M.* Tipping the redox balance of oxidative stress in fibrogenic pathways in chronic kidney disease / D. M. Okamura, J. Himmelfarb // Pediatr. Nephrol. - 2009. - V. 24. - P. 2309-2319.
12. *Palm F.* Renal tubulointerstitial hypoxia: cause and consequence of kidney dysfunction / F. Palm, L. Nordquist // Clin. experiment. pharmacology and physiology. - 2011. - V. 38 (7). - P. 474-489.
13. *Remuzzi G.* Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes / G. Remuzzi, A. Benigni, A. Remuzzi // J. Clin. Invest. - 2006. - V. 116 (2). - P. 288-296.
14. *Theilig F.* Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria // Annals of Anatomy. - 2010. - V. 192. - P. 125-132.

Надійшла до редакції 10.11.2014

Прийнята до друку 25.11.2014

© Аблогіна О.В., Степанова Н.М., Свиридова Н.К., Пономаренко Ю.В., Дудар І.О., Красюк Е.К., Лобода О.М., Колесник М.О., 2014

УДК: 616.61:616.381-089.819:577.125

О. АБЛОГІНА¹, Н. СТЕПАНОВА¹, Н. СВИРИДОВА², Ю. ПОНОМАРЕНКО²,
І. ДУДАР¹, Е. КРАСЮК³, О. ЛОБОДА¹, М. КОЛЕСНИК¹

**ВЕГЕТАТИВНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДІАЛІЗОМ
ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З ПОКАЗНИКАМИ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ**

*O. ABLOGINA¹, N. STEPANOVA¹, N. SVIRIDOVA², YU. PONOMARENKO²,
I. DUDAR¹, E. KRASIUK³, O. LOBODA¹, M. KOLESNYK¹*

***AUTONOMIC STATUS OF PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS AND ITS RELATION
WITH INDICATORS OF LIPID METABOLISM***

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

²НМАПО ім. П.Л. Шупіка

³Київський міський науково-практичний центр нефрології та гемодіалізу

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

²National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L.Shupyk

³Kyiv City Research Center of Nephrology and Hemodialysis

Ключові слова: перитонеальний діаліз, вегетативний статус, уремічна полінейропатія, вегетативна дисфункція, гіперглікемія, ліпідний обмін, опитування, викликаний шкірний вегетативний потенціал.

Key words: peritoneal dialysis, autonomic status, uremic polyneuropathy, autonomic dysfunction, hyperglycemia, lipid metabolism, surveys, sympathetic skin response.

Резюме. Цель настоящего исследования заключалась в оценке состояния вегетативного статуса у пациентов на перитонеальном диализе (ПД) и его взаимосвязи с показателями липидного обмена.

Пациенты и методы. Обследовано 40 пациентов, которые лечатся постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД). Вегетативный статус больных исследовали с помощью анкеты-опросника (тест А.Н. Вэйна) и вызванного кожного вегетативного потенциала (ВКВП) на электронейромиографе «Нейро-МВП-4». Группу контроля составили 20 условно-здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Результаты. Согласно полученным данным по результатам опроса у 37 из 40 (92,5%) ПД-пациентов наблюдались клинические симптомы вегетативной дисфункции. Анализ взаимосвязи уровня вегетативных нарушений с показателями липидного обмена показал достоверную зависимость с концентрацией липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($\rho = -0,43$; $p = 0,01$), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($\rho = 0,55$; $p = 0,001$) и индексом атерогенности. Также сравнительный анализ основных показателей ВКВП ПД-пациентов и условно-здоровых лиц продемонстрировал статистически достоверное уменьшение амплитуд первой и второй фаз ВКВП. Анализ полученных результатов ВКВП в совокупности с клиническими проявлениями вегетативных нарушений позволили диагностировать полинейропатию нижних конечностей у 18 из 25 (72%) пациентов. Исследование показателей липидного профиля продемонстрировало взаимосвязь уровня общего холестерина (ОХС) со всеми изучаемыми параметрами ВКВП: А1 ($r = 0,64$; $p = 0,0006$), А2 ($r = 0,79$; $p < 0,0001$), латентный период (ЛП) ($r = -0,45$; $p = 0,04$).

Выводы. Вегетативный статус больных с ХБП V ст., получающих лечение ПАПД, характеризуется низкими показателями вегетативной регуляции с дисбалансом симпатических и парасимпатических влияний, по сравнению с условно-здоровыми лицами. Активность клинических проявлений вегетативных нарушений прямо ассоциирована с проатерогенными показателями липидного профиля.

Summary. The research objective had been to evaluate the autonomic status in peritoneal dialysis (PD) patients and to identify its lipid metabolism interaction.

Patients and methods. During the research process 40 patients had been examined who received continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The autonomic status was studied using the questionnaire (A.N. Wayne test) and sympathetic skin response (SSR) by electroneuromyograph «Neuro-MEP-4». 20 conventionally healthy individuals formed the control group matched according to age and sex.

Results. Obtained questionnaire data showed clinical symptoms of autonomic dysfunction in 37 cases among 40 (92,5%) PD patients. Analysis of the correlation level of autonomic disorders with lipid metabolism showed a significant dependence with the concentration of high density lipoprotein (HDL) ($\rho = -0,43$; $p = 0,01$), low density lipoprotein (LDL) ($\rho = 0,55$; $p = 0,001$) and atherogenic index. Also a comparative analysis of the main CSAP PD patients' indi-

Аблогіна Олена Валерівна
pdbrand@ukr.net

cators and conditionally healthy individuals showed a statistically significant decrease in the amplitudes of the first and second phases of SSR. Also SSR results analysis in conjunction with the autonomic disorders clinical implications afforded the ground for the lower extremities polyneuropathy diagnosis in 18 cases among 25 (72%) patients. Moreover, the study of lipid profile showed the correlation of total cholesterol (TC) with all studied SSR parameters: A1 ($r=0,64$; $p=0,0006$), A2 ($r=0,79$; $p<0,0001$), latent period (LP) ($r=-0,45$; $p=0,04$).

Conclusions. The autonomic status of CAPD patients is characterized by low level of vegetative regulation total power and the imbalance of sympathetic and parasympathetic influences in comparison with conventionally healthy individuals and it is correlated with lipid spectrum.

ВСТУП. Соматоневрологічні ураження у хворих, які лікуються нирковою замісною терапією (НЗТ), є однією з актуальних медико-соціальних проблем, зважаючи на їх розповсюдженість та вплив на якість життя і працездатність пацієнтів [8, 12, 15, 17]. Неврологічні ускладнення, як на рівні центральної нервової системи, так і на периферичному рівні, виникають майже в усіх хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) зі швидкістю клубочкової фільтрації меншою за 12 мл/хв [15]. Уремічна полінейропатія є одним з найбільш частих неврологічних ускладнень з боку периферичної нервової системи; найбільш типовим варіантом є одночасне ураження сенсорних і моторних нервів з дебютом у вигляді сенсорних порушень [8, 14, 18]. Частота полінейропатії у діалітичних пацієнтів варіює від 60% до 100% [8, 14, 17] та залежить від діагностичного підходу, вибору нервових сегментів і кількості нервів, що досліджувались [1, 5].

Вегетативна дисфункція діагностується у більш ніж 50% пацієнтів на НЗТ та є одним з характерних проявів ураження нервової системи [8, 15]. Вегетативні розлади, зокрема серцева вегетативна дисфункція, істотно пов'язана з високим ризиком шлуночкової аритмії, яка є причиною смерті близько 25% діалітичних пацієнтів [12, 17, 21]. В Україні кількість робіт, присвячених вегетативним розладам у хворих на ХХН, зокрема тих, які лікуються замісною нирковою терапією, обмежена [3, 6, 13].

Автономна нервова система відіграє центральну роль у патофізіології метаболічних розладів, включаючи порушення вуглеводного та ліпідного обмінів, що є вельми актуальним саме для хворих, які лікуються ПД [2, 11, 16, 21]. Адаптивне додаткове поглинання 100–300 г глюкози за традиційною прескрипцією постійного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД) призводить до прогресування вище зазначених метаболічних порушень [9, 16]. Разом з тим, гіперглікемія тісно корелює з розвитком і прогресуванням симптомів полінейропатії. Дані вітчизняної та зарубіжної літератури свідчать, що регулярний глікемічний контроль скорочує прогресування полінейропатії на 60%, проте навіть за оптимальних показників глікемії і глікозильованого гемоглобіну (<8%) у 20% пацієнтів зберігається прогресування полінейропатії [5, 18].

Аналіз літературних джерел демонструє неоднозначність даних щодо частоти ураження периферичної нервової системи у ПД-пацієнтів, їх тве-

гетативного статусу та його взаємозв'язку з ліпідними порушеннями [11, 16–18, 20], що і зумовило мету нашого дослідження.

МЕТОЮ роботи було дослідити вегетативний статус ПД-пацієнтів та його взаємозв'язок з показниками ліпідного обміну.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ. Нами проведено обсерваційне поперечне дослідження. Репрезентативну вибірку склали 40 пацієнтів, які лікуються ПАПД в умовах ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та Київського міського науково-практичного центру нефрології та гемодіалізу не менше 3 місяців (медіана склала 14,4 [11,3–24]). Усі пацієнти надали письмову інформаційну згоду на участь у дослідженні.

Серед обстежених було 27/40 (67,5%) чоловіків та 13/40 (32,5%) жінок. Вік хворих коливався від 24 до 74 років та у середньому становив $49,3 \pm 12,7$. Лікування ПАПД здійснювали використовуючи Dianeal PD4 з концентрацією глюкози 1,36% і 2,27%. Пацієнти, які перенесли перитоніт за останні 3 місяці у дослідження не включалися.

За нозологічною основою ХХН хворі розподілялись наступним чином: 30/40 (75%) пацієнтів мали недіабетичне ураження нирок та 10/40 (25%) – хворі на цукровий діабет, які не відрізнялись за віком та тривалістю захворювання ($50,8 \pm 12,5$ vs $45,6 \pm 12,3$ років; $p=0,39$ та 13 [5,02–23,5] vs $14,4$ [13,7–30,05] місяців; $p=0,36$, відповідно).

Групу контролю склали 20 умовно-здорових осіб, порівнянних за віком та статтю.

Вегетативний статус хворих визначали за допомогою анкети-опитувальника (тест О.М. Вейна) та викликаного шкірного вегетативного потенціалу (ВШВП), яке проводили в умовах кафедри неврології та рефлексотерапії НМАПО ім. П.Л. Шупіка.

«Опитувальник для визначення ознак вегетативних змін» за О. М. Вейном дозволяє виявити наявність вегетативних порушень навіть за відсутності активних скарг та оцінити ступінь тяжкості вегетативної дисфункції [2]. Метод ВШВП дозволяє оцінювати реактивність симпатичної нервової системи, наявність сегментарних та провідникових порушень ВНС [1, 4, 5]. В основі дослідження лежить порогове подразнення серединного нерва на передпліччі однієї руки з реєстрацією потенціалу на поверхні долоні та ступні контралатеральних кінцівок [1, 5]. Дослідження ВСР надає інформацію щодо тону ВНС, реактивності та вегетативного забезпечення серцево-судинної системи [1, 4, 17].

Опитування для виявлення ознак вегетативних змін проведено серед 40 ПД-пацієнтів. Хворі самостійно відповідали на 11 питань анкети, шляхом підкреслювання показників у балах. Сума балів менша за 15 свідчила про відсутність ознак вегетативних змін, наявність 15 балів та більше ми розцінювали як вегетативну дисфункцію [2].

ВШВП досліджували на електронейроміографі «Нейро-МВП-4» (компанія Нейрософт, Росія) у 25 пацієнтів, серед яких 18/25 (72%) чоловіків та 7/25 (28%) жінок; 6/25 (24%) – хворі на цукровий діабет. Середній вік хворих становив $46,3 \pm 13,9$ років.

Реєстрацію ВШВП проводили за стандартною методикою у термокомфортних умовах, у ранковій годині не раніше ніж через дві години після їжі, у положенні лежачи на спині з відкритими очима. Електроди були встановлені на підшвах і долонях. Усреднювалися 3-4 найбільш відтворені відповіді.

Обробку результатів здійснювали у напівавтоматичному режимі. Розраховували наступні показники ВШВП: ЛП (с) – латентний період ВШВП; A1 (мВ) – амплітуду першої фази, A2 (мВ) – амплітуду другої фази, T – час відповіді на стимулювання (рис. 1).

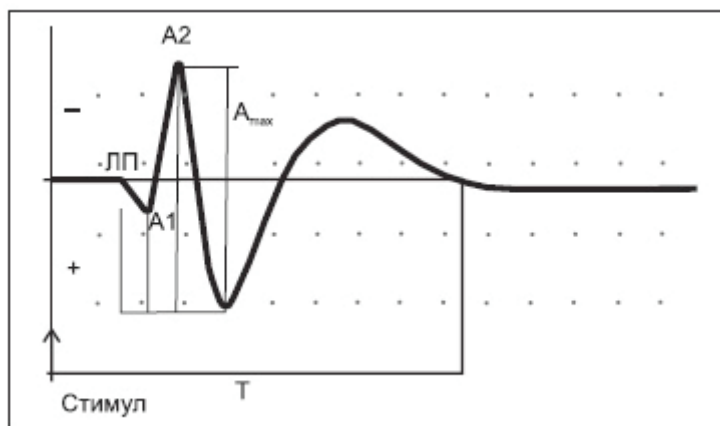


Рис. 1. Структура ВШВП.

Окрім вище викладених методів дослідження ВНС, за допомогою автоматичного ферментативного аналізу (біохімічний аналізатор «Flexog junior», Нідерланди) в усіх пацієнтів визначали показники ліпідного спектру крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) й високої (ХС ЛПВЩ) щільності, тригліцериди (ТГ), розраховували показники холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛДНЩ) ($\text{ТГ} \times 2,22 / 5$) та індекс атерогенності (ІА) ($\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} / \text{ХС ЛПВЩ}$).

Вищезазначені дослідження виконувались у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України», свідоцтво про атестацію № ПТ 150/14, видане 28.04.2014, чинне до 27.04.2018.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програм «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 Стьюдента. Достовір-

ність кореляційного зв'язку визначали за допомогою рангового коефіцієнту Пірсона (r), асоціативний зв'язок оцінювали використовуючи показник Спірмена (ρ) [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Згідно з отриманими даними за результатами опитування у 37/40 (92,5%) ПД-пацієнтів спостерігались клінічні симптоми вегетативної дисфункції. Тобто, лише 3 хворих мали кількість балів, розрахованих за допомогою анкети-опитувальника О.М. Вейна, меншу за 15. Загальна сума балів у середньому становила $38,6 \pm 15,6$ та була достовірно вищою у хворих на цукровий діабет порівняно з іншими пацієнтами ($44,9 \pm 16$ проти $31,2 \pm 14,04$, відповідно; $p=0,02$).

Більшість хворих скаржились на відчуття емоційного напруження, лабільність настрою, підвищену дратівливість, порушення сну, підвищену втомлюваність, перебої у роботі серця та порушення дихання, зумовлені негативними емоційними впливами. Частота перерахованих скарг не залежала від нозологічної основи ХХН за виключенням зниження працездатності, яка достовірно частіше спостерігалась у хворих на цукровий діабет ($p=0,03$). Клінічні вегетативні прояви у досліджуваних хворих за опитувальником О. М. Вейна наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Вегетативний статус за «Опитувальником для визначення ознак вегетативних змін» О. М. Вейна

Ознака	Загальна когорта ПД-пацієнтів (n=40)		Пацієнти з недіабетичним ураженням нирок (n=30)		Хворі на цукровий діабет (n=10)		p
	n	%	n	%	n	%	
Почервоніння / зблідніння обличчя при будь-якому хвилюванні	11	27,5	9	23,3	2	20	0,82
Онiмiння / похолодання кiнцiвок	19	47,5	16	53,3	3	30	0,2
Зблiднення, почервонiння, синюшнiсть пальцiв та/або цiлком кiнцiвок	12	30	8	26,6	4	40	0,42
Пiдвищена пiтливiсть	9	22,5	6	20	3	30	0,52
Вiдчуття серцебиття, «завмирання», «зупинки серця»	26	65	19	63	7	70	0,68
Вiдчуття нестачi повітря, прискорене дихання при хвилюванні та/або в задушливому примiщеннi	20	50	14	46,6	6	60	0,46
Порушення функцiї ШКТ: схильнiсть до закрiпiв, проносiв, «здуття» живота, болi	25	62,5	18	60	7	70	0,57
Раптова втрата свiдомостi або вiдчуття-передвiсник втрати свiдомостi в задушливому примiщеннi та/або при хвилюванні	4	10	3	10	1	10	1,0
Головний бiль	18	45	13	43,3	5	50	0,71
Зниження працездатностi, швидка втомлюванiсть	30	75	20	66,6	10	100	0,03
Труднощi засинання, поверхневий неглибокий сон з частими пробудженнями	21	52,5	14	46,6	7	70	0,19
Почуття невиспанностi, втоми при пробудженнi вранцi	7	17,5	4	13,3	3	30	0,23

Аналіз взаємозв'язку рівня вегетативних порушень з показниками ліпідного обміну засвідчив достовірну залежність з концентрацією ХС ЛПВЩ ($\rho=-0,43$; $p=0,01$), ХС ЛПНЩ ($\rho=0,55$; $p=0,001$) та, відповідно, індексом атерогенності (рис. 2).

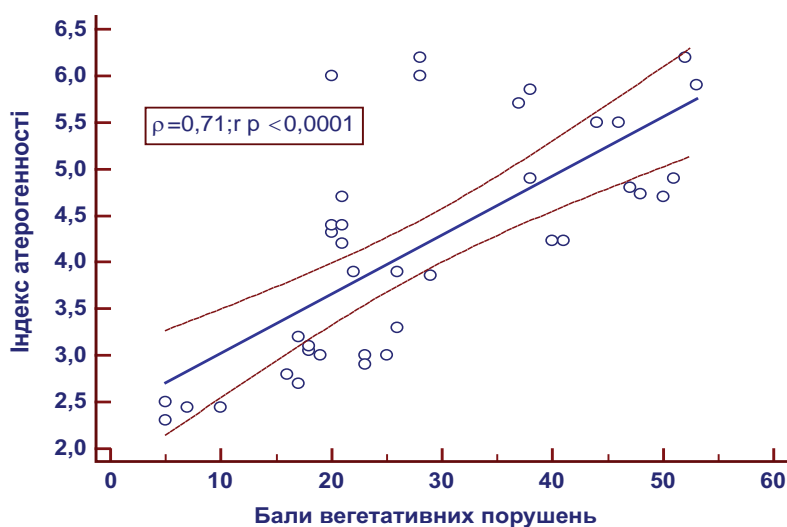


Рис. 2. Асоціативний зв'язок між оцінкою рівня вегетативних порушень (бали за тестом О.М. Вейна) та індексом атерогенності.

Порівняльний аналіз основних показників ВШВП ПД-пацієнтів та умовно-здорових осіб продемонстрував статистично значуще уповільнення часу латентного періоду та зниження амплітуд першої і другої фаз (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ВШВП ПД-пацієнтів та умовно-здорових осіб

Показник ВШВП Me [Q25- Q75]	Умовно-здорові	ПД-пацієнти	P (Mann-Whitney)
A1 (мВ)	0,7 [0,65-0,75]	0,07 [0-0,41]	0,001
A2 (мВ)	2,8 [2,67-2,8]	0,45 [0,15-1,56]	<0,0001
ЛП (с)	1,5 [1,37-1,62]	1,7 [1,45-1,93]	0,01

Уповільнення латентного періоду в першу чергу свідчить про зниження швидкості проведення еферентного імпульсу по пре- та постгангліонарних симпатичних волокнах відповідних вегетативних сегментів. Статистично достовірне зменшення амплітуд обох фаз ВШВП є ознакою зниження то-

нуса як парасимпатичної (A1), так і симпатичної (A2) складових ВНС.

Більше того, виявлене значне погіршення реактивності та вегетативного забезпечення у ПД-пацієнтів з недіабетичним ураженням нирок було ідентичним до хворих на цукровий діабет (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ВШВП ПД-пацієнтів залежно від наявності цукрового діабету

Показник ВШВП Me [Q25- Q75]	ПД-пацієнти		p (Mann-Whitney)
	Цукровий діабет (n=6)	Недіабетичне ураження нирок (n=19)	
A1 (мВ)	0,086 [0-0,66]	0,04 [0-0,3]	0,83
A2 (мВ)	0,48 [0,43-2,15]	0,4 [0,12-1,02]	0,2
ЛП (с)	1,63 [1,28-1,7]	1,7 [1,37-1,97]	0,63

Наявність вище зазначених змін показників ВШВП у сукупності з клінічними симптомами вегетативних порушень дозволили діагностувати полінейропатію нижніх кінцівок у 18/25 (72%) пацієнтів, серед яких 2 хворих на цукровий діабет.

Дослідження показників ліпідного профілю продемонструвало взаємозв'язок рівня ЗХС крові з усіма досліджуваними параметрами ВШВП: A1 ($r=0,64$; $p=0,0006$), A2 ($r=0,79$; $p<0,0001$) (рис. 2), ЛП ($r=-0,45$; $p=0,04$).

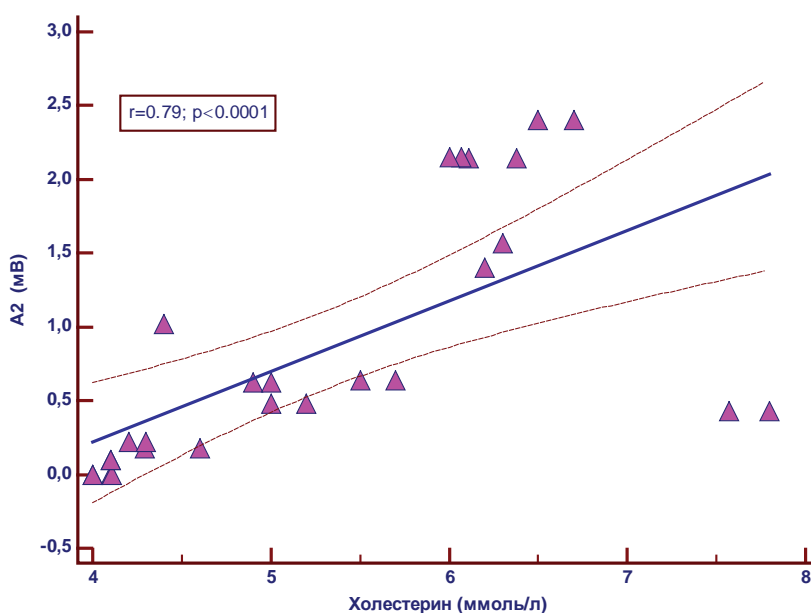


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між амплітудою 2-ї фази ВШВП та рівнем загального холестерину крові.

Крім того, амплітуда 2-ї фази мала помірний прямий кореляційний зв'язок з ХС ЛПНЩ ($r=0,45$; $p=0,009$) та рівнем тригліцеридів крові ($r=0,42$; $p=0,02$). Тобто, чим вищим був рівень проатерогенних показників ліпідного профілю, тим вищим був тонус ВНС за рахунок симпатичної складової та повільнішою реакція.

ВИСНОВКИ. Вегетативний статус хворих на ХХН V ст., які лікуються ПАПД характеризувався найнижчими показниками загальної потужності вегетативної регуляції та дисбалансом симпатичних і парасимпатичних впливів, порівняно з умовно-здоровими донорами:

1. 92,5% ПД-хворих мали клінічні прояви вегетативних порушень, причому оцінка свого самопочуття була достовірно нижчою у хворих на цукровий діабет ($p=0,03$);
2. у 72% ПД-пацієнтів діагностовано полінейропатію нижніх кінцівок;
3. дослідження ВШВП продемонструвало достовірне уповільнення часу нейроефекторної передачі ($p=0,01$), зниження тонузу як парасимпатичної ($p=0,001$), так і симпатичної ($p<0,0001$) складових ВНС; виявлене значне погіршення реактивності та вегетативного забезпечення діяльності ПД-пацієнтів з недиабетичним ураженням нирок було ідентичним до хворих на цукровий діабет;

Вегетативний статус ПД-пацієнтів був взаємозалежним з показниками ліпідного спектру:

1. активність клінічних проявів вегетативних порушень мала прямий асоціативний зв'язок з проатерогенними показниками ліпідного профілю крові ($p<0,001$);
2. рівень ЗХС крові мав прямий кореляційний зв'язок з усіма досліджуваними параметрами ВШВП: А1 ($p=0,0006$), А2 ($p<0,0001$), ЛП ($p=0,04$); тоді як концентрація ЛПНЩ та ТГ крові взаємозалежали з активністю симпатичної складової ВНС ($p=0,009$ та $p=0,02$, відповідно).

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Белущенко Д. С.* Проблема оценки функционального состояния вегетативной нервной системы с помощью кардиоинтервалографии и кожных симпатических вызванных потенциалов / Белущенко Д. С. // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14. – № 3. – С. 11-12.
2. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика : руководство для врачей // под. ред. А. М. Вейна. – М. : Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
3. *Лобода О.М.* Варіабельність серцевого ритму у хворих, які лікуються гемодіалізом / О.М. Лобода, І.О. Дудар, Ю.І. Гончар // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. - № 2(38). – С. 37-39.
4. *Морозова О. Г.* Вегетативные дисфункции в общесоматической практике / Морозова О. Г. // Здоров'я України. – 2008. – № 3. – С. 51-52.

5. *Олексюк-Нехамес А.Г.* Діагностичні особливості викликаного шкірного вегетативного потенціалу для оцінки лікувальної тактики діабетичної полінейропатії / А. Г. Олексюк-Нехамес // Міжнародний нефрологічний журнал. – 2008. – № 8. – С. 61-64.
6. Показатели variability сердечного ритма у больных с хронической болезнью почек VД ст., которые лечатся перитонеальным диализом / Лобода Е.Н., Дударь И.А., Григорьева Е.М., Красюк Э.К., Гончар Ю.И. // // Сборник тезисов III Конгресса нефрологов новых независимых государств, 25-27 сентября 2014 г. – 2014. – С. 140-144.
7. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2003. – 312 с.
8. *Basilio Vagner Ramirez.* Uraemic neuropathy: A review / Basilio Vagner Ramirez, Paula Andrea Bustamante Gómez // International Journal of Genetics and Molecular Biology – 2012. – V. – 3(11). – P. 155-160.
9. *Bengt Lindholm.* Definition of metabolic syndrome in peritoneal dialysis // Perit Dial Int. – 2009. – V. – 29. – № 2. – P. 137-144.
10. *Christensen J. H.* Cardiac autonomic dysfunction in hemodialysis patients assessed by heart rate variability / Christensen J. H. // Minerva Urol Nefrol. – 2012. – V. –64 (3). – P. 191-198.
11. Effect of icodextrin on heart rate variability in diabetic patients on peritoneal dialysis / Orihuela O., de Jesús Ventura M., Ávila-Díaz M., Cisneros A., [et al.] // Perit Dial Int. – 2014. – V. – 34(1). – P. 57-63.
12. *Eva E. Vink.* Sympathetic Hyperactivity in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and (New) Treatment Options / Eva E. Vink, Rosa L. de Jager, Peter J. Blankestijn // Current Hypertension Reports. – 2013. – V. 15. – № 2. – P. 95-101.
13. Heart rate variability in patients with chronic kidney disease st. III-IV / O.M. Loboda, I.O. Dudar, Y.I. Gonchar, V.M. Savchuk, V.F. Krot // Сборник тезисов III Конгресса нефрологов новых независимых государств, 25-27 сентября 2014 г. – 2014. – С. 63-65.
14. *Janda K.* Evaluation of polyneuropathy severity in chronic renal failure patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis or on maintenance hemodialysis / Janda K, Stompór T, Gryz E, Szczudlik A, Drozd M, Kraśniak A, Sułowicz W. // Przegl Lek. – 2007. – V. – 64(6). – P. 423-430.
15. *Krishnan A. V.* Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights / Krishnan A. V., Kiernan M. C. // Muscle Nerve. – 2007. – V. – 35(3). – P. 273-290.
16. *Meltem Sezis Demirci.* Relations between malnutrition–inflammation–atherosclerosis and volume status. The usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients / Meltem Sezis Demirci, Cenk Demirci, Oner Ozdogan, Fatih Kircelli, Fehmi Akcicek, Ali Basci, Ercan Ok and Mehmet Ozkahya // Nephrol. Dial. Transplant. – 2011. – V. – 26. – P. 1708-1716.

17. *Pei J.* The study of spectral analysis of heart rate variability in different blood pressure types in euvoletic peritoneal dialysis patients / *Pei J., Tang W., Li L. X., Su C. Y., Wang T.* // *Ren Fail.* – 2012. – V. – 34(6). – P. 722-726.
18. Polyneuropathy in diabetic and nondiabetic patients on CAPD: is there an association with HRQOL? / *Dijana B. Jovanovic, Dragana D. Matanovic, Sanja P. Simic-Ogrizovic, [et al.]* // *Perit Dial Int.* – 2009. – V. – 29. – № 1. – P. 102-107.
19. *Ronco C.* Peritoneal Dialysis: From Basic Concepts to Clinical Excellence / *Ronco C., Crepaldi C., Cruz Dinna N.* / Karger Medical and Scientific Publishers. – 2009 – 328 c.
20. Sympathetic Skin Response in Peritoneal Dialysis Patients / *Robles Nicolas R., Alvarez-Lobato Valentin C., Caravaca, Francisco, [et al.]* // *ASAIO Journal.* – 2003 – V. – 49 – Is. 1 – P. 88-91.
21. The Management of Diabetic Neuropathy in CKD and Dialysis Patients / *Rodica Pop-Busui, Laurel Roberts, Subramaniam Pennathur, [et al.]* // *Am J Kidney Dis.* – 2010. – V. – 55(2). – P. 365-385.

Надійшла до редакції 15.08.2014

Прийнята до друку 01.09.2014

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

УДК: 616.61-085.38-073.27

М.О. КОЛЕСНИК¹, М.В. КУЛИЗЬКИЙ¹, Ю.С. БУСИГІНА¹,
А.В. БІЛЕНКО¹, В.В. НОВАКІВСЬКИЙ²

ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕЗ СТИМУЛЮЮЧИХ ЗАСОБІВ ТРИВАЛОЇ ДІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V Д СТАДІЇ

M. KOLESNYK¹, M. KULYZKYI¹, Y. BUSYGINA¹, A. BILENKO¹, V. NOVAKIVSKYY²

USING OF LONG ACTION ERYTHROPOES STIMULATED AGENTS FOR TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES V D ST

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

²Діалізний медичний центр ТОВ «Фрезеніус Медікал Кер Україна»

¹SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”

²Dialysis Medical Center LLC «Fresenius Medical care Ukraine»

Ключові слова: анемія, ЕСЗ (еритропоез стимулюючі засоби), гемодіаліз, гемодіафільтрація, пегільований еритропоетин-β, дарбопоетин-α, фаза корекції, фаза підтримки, хронічна хвороба нирок (ХХН).

Key words: anemia, ESA (erythropoes stimulated agents), hemodialysis, hemodiafiltration, pegilated erythropoietin-β, darbopoietin-α, phase of correction, support phase, chronic kidney diseases (CKD).

Резюме: у статті описані можливі підходи до оптимізації витрат на лікування анемії у пацієнтів з ХХН-VДст., шляхом порівняння вартості фази корекції та підтримуючого лікування анемії препаратами ЕСЗ тривалої дії у пацієнтів які лікуються ГД та ГДФ.

Мета: виявити вплив ГД та ГДФ на сумарну дозу ЕСЗ при лікуванні анемії, виявити вплив різних ЕСЗ тривалої дії на варіабельність гемоглобіну та визначити вплив ГД, ГДФ та типу ЕСЗ на вартість застосування ЕСЗ.

Матеріали та методи. У дослідженні приймали участь 28 пацієнтів, 14 з яких лікувались методом гемодіалізу і 14 методом гемодіафільтрації в режимі постділюції. Всі пацієнти отримували діаліз три рази на тиждень, тривалість сесії становила 4,5-5,5 годин. eKt/V становив $1,39 \pm 0,06$ у групі ГДФ та $1,29 \pm 0,07$ у групі ГД. Середній рівень гемоглобіну до початку лікування становив $98,3 \pm 2,46$ г/л у групі ГДФ та $92,76 \pm 2,46$ г/л у групі ГД. У фазі корекції анемії використовували пегільований еритропоетин-β до досягнення цільового рівня гемоглобіну 110 г/л, після чого 6 місяців тривала підтримуюча фаза корекції анемії з цільовими рівнями гемоглобіну від 100 г/л до 120 г/л. Після цього пацієнти обох груп були переведені на лікування дарбопоетином-α протягом 6 місяців.

Результати. Виявлена менша вартість лікування пегільованим еритропоетином-β порівняно з дарбопоетином-α ($1965,13 \pm 250,69$ vs $2117,39 \pm 147,59$ гривень/місяць), менша вартість лікування препаратом пегільованого еритропоетину-β у групі пацієнтів, які лікувались ГДФ, порівняно з ГД ($1983,9 \pm 345,9$ vs $1950,69 \pm 367,1$ гривень/місяць) та більша варіабельність гемоглобіну при лікуванні дарбопоетином-α.

Кулизький Микола Володимирович
doctorkulyzkyi@yahoo.com

Висновки. Отримані дані дозволяють обґрунтувати певні сподівання щодо оптимізації лікування анемії у пацієнтів з ХХНVD ст., які лікуються гемодіалізом, але отримання статистично достовірних даних вимагає використання більш чисельних груп пацієнтів.

Summary: the article describes approaches to cost optimization of anemia treatment in CKD-VDst. patients by comparison of costs in phase correction and support treatment with long action ESA in patients on HD and HDF.

Aims. To reveal the influence of HD and HDF to summary doses of ESA in anemia treatment, to reveal the influence of different long action ESA to hemoglobin variability and find connection between HD, HDF and ESA type to cost of ESA using.

Materials and methods. There were 14 patients on HD and 14 on HDF. All patients were treated with dialysis 3 time per week, session duration was 4,5-5 hours. eKt/V were $1,39 \pm 0,06$ in HDF group and $1,29 \pm 0,07$ in HD group. Mean hemoglobin was $98,3 \pm 2,46$ g/l in HDF group and $92,76 \pm 2,46$ g/l in HD group. In correction phase we used pegylated erythropoietin- β in both groups before achievement target hemoglobin 110 g/l, then was support phase of anemia treatment during 6 months with hemoglobin target 100 g/l to 120 g/l. Next 6 months patients were switched to darbepoetin alfa.

Results. It is investigated optimization of anemia correction with long action ESP in patients on HD and HDF. It is revealed a tendency to decrease treatment cost with pegylated erythropoietin- β compared to darbepoetin alfa ($1965,13 \pm 250,69$ vs $2117,39 \pm 147,59$ Gr/mth) and HDF group compared HD group with pegylated erythropoietin- β ($1983,9 \pm 345,9$ vs $1950,69 \pm 367,1$ Gr/mth). Treatment with darbepoetin alfa associated with higher hemoglobin variability compared with pegylated erythropoietin- β .

Conclusion. The result of our investigation lead to prove some hope to optimization of anemia treatment in patients with CKD Vst. On hemodialysis, but to have statistically reliability we need lager patients groups.

ВСТУП. Анемія є клінічно важливою складовою еволюції хронічної хвороби нирок (ХХН). Частота анемії зростає зі збільшенням стадії хронічної ХХН. Так, якщо у загальній популяції частота анемії становить 4,3%, то у разі ХХН I-II ст. – 6,2%, ХХН III ст. – 11,9%, ХХН IV ст. – 14,2%, а при ХХН V ст. – 47,8% [7]. Згідно даних Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок у 2012 році 5829 пацієнтів лікувались методами гемодіалізу та перитонеального діалізу. Рівень гемоглобіну нижче цільового значення зафіксовано у 64,2% ГД хворих, які лікувались методом гемодіалізу та 65,8% хворих, які лікувались методом перитонеального діалізу [5].

Анемією вважається зниження гемоглобіну нижче 130 г/л, у жінок до менопаузи – нижче 120 г/л [2]. Розвиток анемії у пацієнтів з ХХН обумовлене цілою низкою факторів, серед яких основне значення мають дефіцит еритропоетину, дефіцит заліза (абсолютний або функціональний), крововтрати (особливо при лікуванні ГД), вплив уремічних токсинів, тощо.

Вираженість та тривалість анемії у хворих на ХХН погіршують толерантність до фізичного навантаження, когнітивні дисфункції, підвищують частоту інфекційних ускладнень [12, 19]. Важливе значення має і вплив анемії на формування і прогресування ексцентричної форми гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), яку виявляють у 45-55 відсотків хворих, які починають лікування ГД або ПД. За вираженого ступеня ГЛШ летальність зростає у 4 рази, ризик гострого інфаркту міокарду – у 3-6 разів, ризик розвитку гострої лівошлуночкової недостатності та важких аритмій – у 4 рази [1, 19, 28, 41]. І навпаки – підвищення рівня гемоглобіну понад 100 г/л у порівнянні з пацієнтами, гемоглобін яких був < 100 г/л, призводить до регресії ГЛШ та покращення показників серцевої діяльності [1, 4, 28].

Зважаючи на те, що дефіцит синтезу ендogenous еритропоетину є основною причиною розвитку анемії, цілком зрозумілим є місце препаратів ЕСЗ у лікуванні даного ускладнення ХНН. Використання препаратів ЕСЗ не лише покращує якість життя хворих [22, 37], але і знижує ризик смерті [13, 37] та серцево-судинних ускладнень [33], зменшує частоту [20] та тривалість госпіталізацій [13]. Окрім беззаперечного покращення якості та тривалості життя хворих на ХХН, використання препаратів ЕСЗ є економічно обґрунтованим, адже дозволяє знизити прямі, непрямі [27] та приховані витрати на лікування за рахунок зменшення госпіталізацій і частоти ускладнень [13, 17].

Іншим фактором, який негативно впливає на прогноз пацієнта є варіабельність рівня гемоглобіну, тобто коливання рівня гемоглобіну вище або нижче цільових значень. Встановлено, що хворі з великою амплітудою коливань Hb мали більшу частоту та тривалість госпіталізацій порівняно з пацієнтами з низьким рівнем варіабельності гемоглобіну [14, 43]. Для пацієнтів з рівнем Hb < 111 г/л протягом 80-100% часу спостереження, ризик був у 1,8 рази вищим, ніж у пацієнтів з постійним рівнем цільового Hb. Виділяють багато факторів, які потенційно можуть впливати на варіабельність гемоглобіну, зокрема, фактори, пов'язані з медикаментами, фактори, пов'язані з демографічними параметрами та клінічним статусом, стан залізодефіциту, запалення, наявність новоутворень та особливостями клінічної практики корекції анемії [21]. До першої групи факторів належать доза, частота, шлях введення ЕСЗ та їх фармакокінетика. У дослідженні AMICUS, проведеному у популяції пацієнтів на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, серед хворих, які отримували пегільований еритропоетин- β продемонстровано суттєво нижчий відсоток пацієнтів, які перевищили верхню межу гемоглобіну (130 г/л) протягом перших 8

тижнів лікування (8,2% проти 17,4% відповідно) [23]. Разом з тим, аналіз 16 досліджень не продемонстрував суттєвого впливу типу еритропоетину (α , β , дарбопоетину- α або пегільованого- β), дози та шляху введення на індивідуальну варіабельність гемоглобіну [29].

Окремо розглядаються заходи зменшення витрат на лікування препаратами ЕСЗ, хоча чіткої та сформованої позиції з цього приводу на сьогодні немає. Одним із можливих підходів деякі автори розглядають використання ЕСЗ тривалої дії. Є навіть думка, що препарати тривалої дії, такі як пегільований еритропоетин- β та дарбопоетин витісняють препарати короткої дії [9, 26, 38]; вартість лікування дарбопоетином склала лише 37% вартості лікування Епрексом у онкологічних і нефрологічних хворих [34]. Результати дослідження проведеного у 20 ГД центрах п'яти країн Європи показали, що використання пегільованого еритропоетину- β 1 раз на місяць порівняно з застосуванням α -еритропоетину, β -еритропоетину або дарбопоетину дозволяє скоротити час, витрачений на лікування анемії на 76–89% [11]. Інше дослідження, яке порівнювало лікування пегільованим еритропоетином- β 1 раз на місяць порівняно з використанням ЕСЗ короткої дії три рази на тиждень дозволяє зменшити час, витрачений на лікування анемії на 79% (з 608 до 127 хвилин) та вартість лікування на 81% (з 548\$ до \$104) [31]. Аналіз вартості лікування анемії у пацієнтів з ХХН на додіалізній стадії показав, що лікування пегільованим еритропоетином- β на 23,7% дешевше, ніж застосування дарбопоетину [3]. Аналіз вартості лікування анемії за даними електронних баз MEDLINE, PubMed, Embase та міжнародними базами абстрактів продемонстрував достовірні та переконливі докази економічних переваг використання ЕСЗ тривалої дії у хворих на ХХН [32].

Іншим підходом до зменшення витрат на корекцію анемії у діалітичних пацієнтів є використання конвективних методик, зокрема гемодіафільтрації, адже це, за даними деяких авторів, дозволяє досягти цільового рівня гемоглобіну [6] та використовувати меншу дозу ЕСЗ порівняно з ГД-хворими [8,39]. Продемонстроване зростання рівню Нв без збільшення дози ЕСЗ з $11 \pm 1,7$ г/дл до $12 \pm 1,8$ г/дл ($p < 0,01$) через 6 міс і до $12 \pm 1,6$ г/дл ($p < 0,05$) через 9 місяців. Для досягнення цільового рівня Нв $10,6 \pm 0,9$ г/дл спочатку використовували $99,8 \pm 50,4$ Од/кг/тиж, через 3 міс $76,2 \pm 43$ Од/кг/тиж ($p = 0,007$), через 6 місяців $64,3 \pm 37$ Од/кг/тиж ($p = 0,0006$) і через 9 місяців $59,4 \pm 38,6$ Од/кг/тиж ($p = 0,0007$) [8]. У контрольованому рандомізованому дослідженні 70 пацієнтів показано, що лікування ГДФ асоціювалось зі зменшенням дози ЕСЗ (при ГДФ 4913 vs. ГД 5492 ЕД/тиж, $p = 0,02$) [39]. Це може бути пояснено елімінацією середньо- та високомолекулярних сполук, що є інгібіторами гемопоезу, зокрема паратиреоїдного гормону, гомоцистеїну, які пригнічують процес кровото-

творення [25,16,10]. Інші дослідники встановили, що через 2 місяці лікування у групі пацієнтів, які лікувались ГДФ 25-гепцидин був на 38% нижчим, ніж у групі ГД, середня доза ЕСП у групі ГД склала 163 Од/кг/тиж, тоді як у групі ГДФ 136 Од/кг/тиж ($p < 0,05$) [36].

Іншим фактором, який обумовлює позитивний вплив конвективних методик на корекцію анемії може бути ультрачистий діалізат, який обов'язково використовується під час ГДФ [15]. Ультрачистий діалізат (УД) містить менше $< 0,1$ колоній утворюючих одиниць в 1 мл і менше 0,03 одиниць ендотоксину в 1 мл [24]. Sitter та співавтори досліджували вплив УД на рівні ЦРП, ІЛ-6 і чутливість до ЕСЗ [35]. В групі пацієнтів з застосуванням УД рівні ЦРП і ІЛ-6 були достовірно нижче через 6 місяців, а доза ЕСЗ при однаковому рівні Нв була на 26 % менша. Схожі результати були отримані і Hsu [18]. 34 пацієнти були розділені на 2 групи, кожна з яких протягом 6 міс лікувались з використанням УД. Переведення на УД супроводжувалось достовірним зниженням рівня ЦРП з $7,01 \pm 5,059$ до $4,461 \pm 3,754$ мг/л, ($p < 0,05$) і зниженням дози ЕСЗ з 12500 ± 7060 до 10440 ± 7050 Ед/міс, ($p < 0,05$). Разом з тим два невеликих РКД ($n=45$ and $n=44$) не показали достовірної різниці між групами пацієнтів, які лікувались ГД або ГДФ [40,42].

МЕТА. Зважаючи на існуючі дані щодо зменшення вартості корекції анемії у разі лікування ЕСЗ тривалої дії та конвективними методами діалізу ми вирішили дослідити вплив ГД та ГДФ на сумарну дозу ЕСЗ при лікуванні анемії, виявити вплив різних ЕСЗ тривалої дії на варіабельність гемоглобіну та визначити вплив ГД, ГДФ та типу ЕСЗ на вартість застосування ЕСЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Фазу корекції анемії проводили за допомогою пегільованого еритропоетину- β і оцінювали швидкість досягнення цільових показників анемії та дози препарату у групах ГД та ГДФ. Наступним етапом оцінювали вплив модальності діалітичної терапії на середню дозу пегільованого еритропоетину- β у пацієнтів обох груп у підтримуючій фазі протягом 6 місяців. Далі, усі пацієнти були переведені на дарбопоетин, який отримували протягом 6 місяців. В підтримуючій фазі оцінювали як вплив модальності діалітичної терапії на ефективність лікування анемії, так і вартість лікування ЕСЗ тривалої дії.

У дослідженні приймали участь 28 пацієнтів, 14 з яких лікувались методом гемодіалізу і 14 методом гемодіафільтрації в режимі постдилюції. Характеристика пацієнтів подана у таблиці 1.

Адекватна доза діалізу була обов'язковою умовою, адже відомо, що низький Kt/V може призвести до зростання дози ЕСЗ майже в двічі [30] (рис.1).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів

	ГДФ	ГД
Середній вік, років	49,64±4,39	53,07±3,13
Середня тривалість лікування ГД, років	4,41±0,63	3,21±0,83
Середня вага, кг	73,31±3,31	66,7±4,03
Стать, ч/ж	8/6	1/13
Kt/V	1,39±0,06	1,29±0,07
Середній Нв на початку лікування, г/л	98,3±2,46	92,76±2,46
Тривалість діалізної сесії	4,5-5,5	4,5-5,5
Міждіалізний приріст ваги, кг	2,72±0,24	2,7±0,25

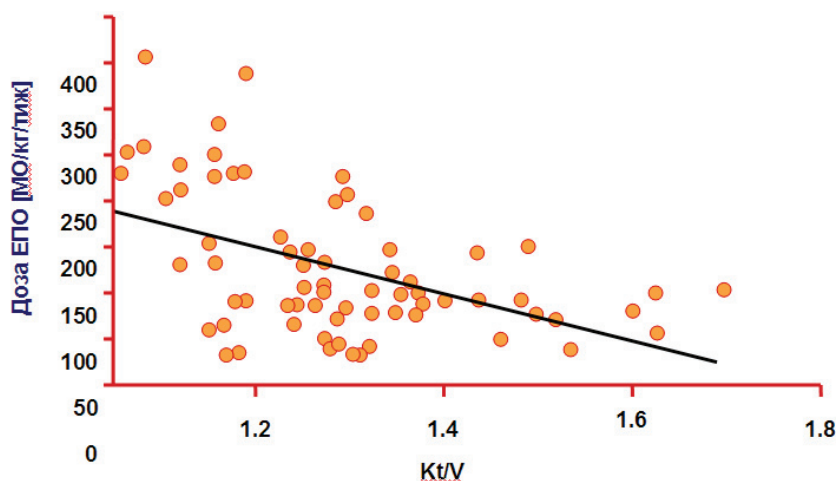


Рис. 1. Залежність дози ЕПО від дози діалізу.

Для проведення ГДФ використовуються високопоточні діалізатори FX60 з полісульфоновою мембраною виробництва Fresenius; процедуру проводили в режимі постдилюції, об'єм заміщення складав 20-26 л за процедуру. Для ГД використовували низькопоточні діалізатори з поліамідною мембраною L17 виробництва Gambro. 1 пацієнт в групі ГДФ мав діурез близько 500 мл, 1 пацієнт у групі ГД – 200мл (у решти - анурія).

РЕЗУЛЬТАТИ. Першим етапом дослідження була фаза корекції анемії, для чого використовували пегільований еритропоетин-β. Тривалість фази корекції у групі ГДФ склала 7,46±1,11 тижнів (мінімальна – 4 тижні, максимальна -16), у групі ГД – 8,08±0,88 тижнів (мінімальна – 4 тижні, максимальна -13) (Рис.1). Середня доза пегільованого еритропоетину-β для досягнення цільового рівня гемоглобіну склала 196,15±24,98 мкг (2,9±0,48 мкг/кг) у групі ГДФ та 242,3±40,37 мкг(3,95±0,81 мкг/кг). Аналіз не показав статистично достовірної різниці між тривалістю фази корекції та дозою пегільованого еритропоетину-β у групі ГД та ГДФ, хоча ці показники і менші у групі ГДФ, хоча при цьому швидкість досягнення цільових рівнів гемоглобіну у більшій частині пацієнтів була дещо вища у групі ГДФ (рис.2)



Рис. 2. Досягнення цільових показників гемоглобіну у фазі корекції у пацієнтів, які лікувались ГД та ГДФ.

Наступним етапом дослідження була підтримуюча фаза лікування анемії пегільованим еритропоетином-β протягом 6 місяців, метою якого було дослідити залежність дози від модальності діалізної терапії та підтримання цільового Нв у пацієнтів обох груп. Відмінність доз у групах ГД або ГДФ виявилась достовірною лише на четвертому місяці лікування – 100±62,3 мкг проти 57,7±18,64мкг (p=0,02), хоча чотири місяці з шести спостерігалась тенденція до використання більшої дози пегільованого еритропоетину-β у групі ГД (рис. 3). Рівні гемоглобіну у групах достовірно не відрізнялись (рис. 4).

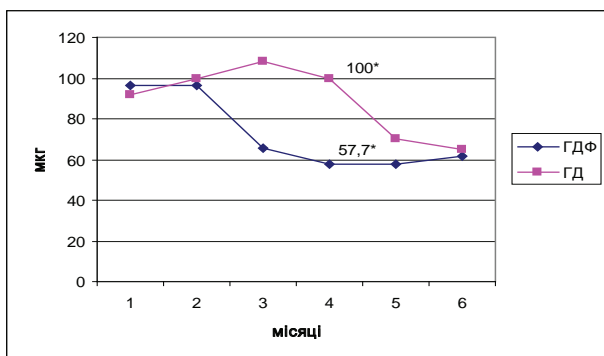


Рис. 3. Середня доза пегільованого еритропоєтину-β при лікуванні анемії у фазі підтримки.

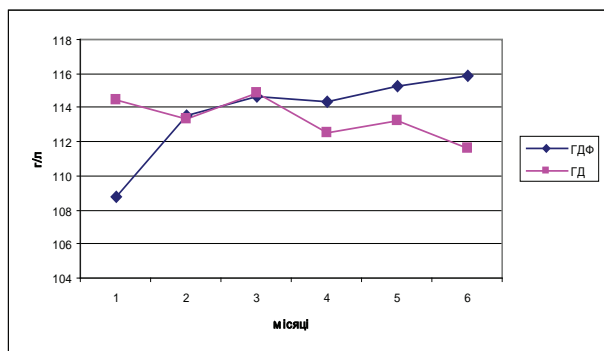


Рис. 4. Середній рівень гемоглобіну у пацієнтів при лікуванні анемії пегільованим еритропоєтином-β в фазі підтримки.

Після 6 місяців лікування пегільованим еритропоєтином-β хворі продовжили підтримуючу фазу лікування дарбопоєтином. Дослідження тривало 6 місяців і мало на меті не лише виявити вплив модальності діалітичної терапії на ефективність корекції анемії у пацієнтів з ХХНВД, але і порівняти вартість лікування різними препаратами ЕСЗ тривалої дії. Порівняння впливу модальності діалітичної терапії на лікування анемії, як і у випадку з пегільованим еритропоєтином-β, показало тенденцію до використання більших доз дарбопоєтину у групі

ГД, хоча статистично достовірної різниці спостерігалась лише на 5-му місяці лікування – 85,88±14,35 мкг у групі ГДФ проти 122,14±17,92 мкг у групі ГД (p=0,049) (рис. 5). Достовірної різниці між рівнями гемоглобіну у групах ГД та ГДФ не отримано (рис. 6).

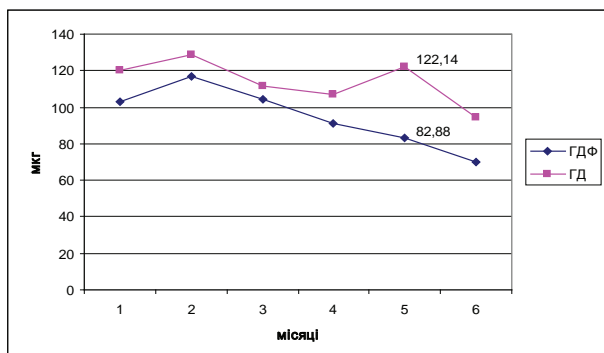


Рис. 5. Середня доза дарбопоєтину при лікуванні анемії у фазі підтримки.

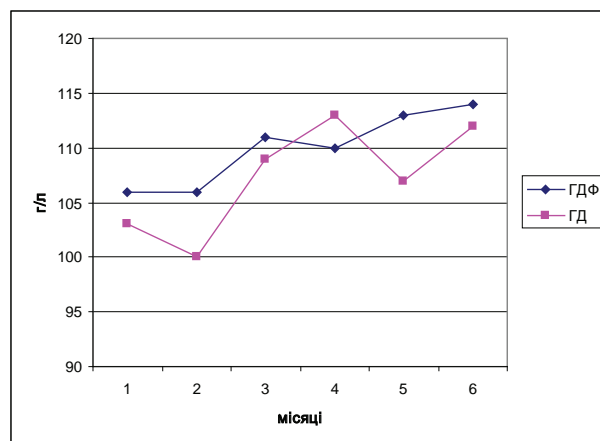


Рис. 6. Середні рівні гемоглобіну пацієнтів при лікуванні дарбопоєтином у фазі підтримки.

Зважаючи на відсутність певної позиції щодо впливу типу еритропоєтину на індивідуальну варіабельність гемоглобіну, ми порівняли варіабельність гемоглобіну в фазі підтримки у пацієнтів які лікувались пегільованим еритропоєтином-β та дарбопоєтином. Для оцінки індивідуальної варіабельності використовували графік сігмального розподілу у кожній групі, а саме відсоток пацієнтів у кожній групі з відхиленням гемоглобіну 1, 2 та три сигми від середнього рівня гемоглобіну у даній групі. У групі пегільованого еритропоєтину-β відхилення до 1 сигми виявлено у 44% хворих, до 2-х сігм у 52% хворих та у 1 пацієнта – три сигми (4%). У групі дарбопоєтину відповідні показники склали 15%, 77% та 8% відповідно (рис.7). Частина пацієнтів з відхиленням гемоглобіну в 1 сигму у групі пегільованого еритропоєтину-β виявилась майже у 3 рази вища, що свідчить про нижчу індивідуальну варіабельність гемоглобіну.

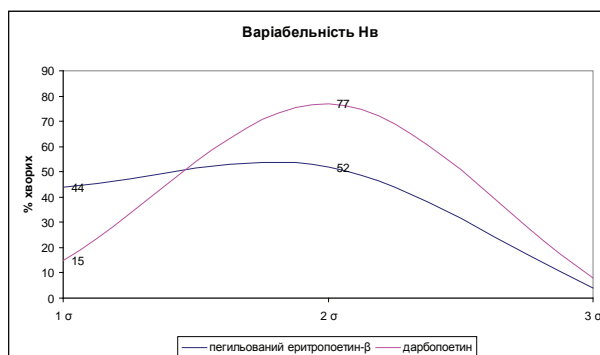


Рис. 7. Індивідуальна варіабельність гемоглобіну у пацієнтів при лікуванні пегільованим еритропоєтином-β та дарбопоєтином.

Останнім завданням дослідження було порівняння вартості лікування анемії різними препаратами ЕСЗ тривалої дії. В основу розрахунку покладені роздрібні ціни на пегільований еритропоєтин-β і дарбопоєтин, а саме - дарбопоєтин 100мкг 651,95гр, пегільований еритропоєтин-50 мкг=1334,37 гр. Середня вартість пегільованого еритропоєтину-β протягом одного місяця складала 1983,9±345,9 гривень у групі ГД та 1950,69±367,1

гривень у групі ГДФ. Для дарбопоетину зазначені показники становили 2112±229,9 гривень у групі ГД та 2121,5±200,4 гривень у групі ГДФ (рис.8).

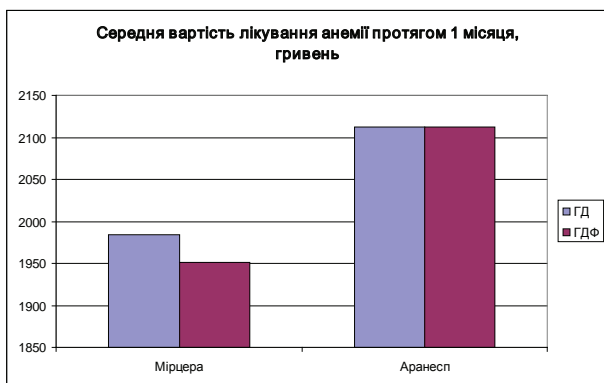


Рис. 8. Середня вартість ЕСЗ протягом 1 місяця.

Отримані результати в усіх групах статистично достовірно не відрізнялись, хоча і спостерігається тенденція до меншої вартості лікування препаратом пегільованого еритропоетину-β у порівнянні з препаратом дарбопоетином і меншої вартості лікування препаратом пегільований еритропоетин-β у групі пацієнтів, які лікувались ГДФ.

ВИСНОВКИ. У фазі корекції анемії нам не вдалось виявити статистично достовірну різницю показників корекції анемії між пацієнтами, які лікувались гемодіалізом та гемодіафільтрацією, хоча швидкість досягнення цільових рівнів Нв ($7,46 \pm 1,11$ vs $8,08 \pm 0,88$ тижнів) і доза препарату ($196,15 \pm 24,98$ vs $242,3 \pm 40,37$ мкг) була менша у групі ГДФ. У фазі підтримки, як при лікуванні пегільованим еритропоетином-β ($100 \pm 62,3$ vs $57,7 \pm 18,64$ мкг, $p=0,02$), так і при лікуванні дарбопоетином ($122,14 \pm 17,92$ vs $85,88 \pm 14,35$ мкг, $p=0,049$), виявлено тенденцію до використання меншої дози препарату у пацієнтів групи ГДФ, хоча статистично достовірну різницю було отримано лише у певному часовому проміжку лікування (на четвертому місяці лікування).

Оцінка індивідуальної варіабельності гемоглобіну різними препаратами ЕСЗ тривалої дії показала, що при лікуванні пегільованим еритропоетином-β частина пацієнтів з коливанням рівня гемоглобіну в 1 сигму майже в три рази вища, ніж під час лікування дарбопоетином (44% vs 15%), хоча зв'язок між індивідуальною варіабельністю гемоглобіну та ускладненнями лікування, частотою госпіталізацій та смертністю не оцінювались у даному дослідженні.

При оцінці вартості лікування анемії у фазі корекції препаратами ЕСЗ тривалої дії ми не виявили статистично достовірної різниці, хоча і отримали тенденцію до меншої вартості лікування препаратом пегільованого еритропоетину-β, у порівнянні з препаратом дарбопоетин ($1965,13 \pm 250,69$ vs $2117,39 \pm 147,59$ гривень/місяць), і меншої вартості лікування препаратом пегільований еритропоетин-β у групі пацієнтів, які лікувались

ГДФ, порівняно з ГД ($1983,9 \pm 345,9$ vs $1950,69 \pm 367,1$ гривень/місяць).

Таким чином, отримані дані дозволяють обґрунтувати певні сподівання щодо оптимізації лікування анемії у пацієнтів з ХХНВДст., які лікуються гемодіалізом, але отримання статистично достовірних даних вимагає використання більш чисельних груп пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Волгина Г.В. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью / Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В., Бикбов Б.Т. // Нефрология и диализ. – 2000. – Том.2. – №.4. – С.252-259.
2. Концентрации гемоглобина для диагностики анемии и оценки ее тяжести [Электронный ресурс] / ВООЗ. – 2011. – Режим доступа: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf
3. Куликов А.Ю., Аринина Е. Е. Анализ минимизации затрат на терапию нефрогенной анемии эритропоэстимулирующими средствами у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих диализ // Фармакоэкономика. – 2009. – том.2. – №4. – С.34-37.
4. Милованова Л.Ю. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью / Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Козлова Т.А. // Нефрол. и диал. – 2004. – №1. – С.54-57.
5. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок 2013 рік // Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; укладачі Н.І. Козлюк, Г.С. Владзівська, М.В. Кулизький; гол.ред. М.О. Колесник. – К., Поліграфплюс, 2013. – 200с. – 40 прим.
6. Рыбакова О.Б. Эффективность гемодиализа и гемодиафильтрации on-Line в лечении анемии у больных с терминальной ХПН / О.Б. Рыбакова, А.Ю. Денисов, В.Ю. // Нефрология. – 2003. – Т. 7, приложение 1
7. Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. (Electronic resource) // US Renal Data System, USRDS 2006. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. – 2006. – Mode of access: <http://www.usrds.org/atlas09.aspx>
8. Bonforte G. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volume on-line-prepared substitution fluid / Bonforte G., Grillo P., Zerbi S., Surian M. // Blood Purif. – 2002. – Vol.20. – №4. – P.357-63.
9. F.Carrera, M.Burnier Use of darbepoetin alfa in the treatment of anaemia of chronic kidney disease: clinical and pharmacoeconomic consideration // NDT Plus. – 2009. – Vol.2. – Suppl.1. – P. 9-17.
10. B. Cianciaruso Effect of high-flux hemodialysis on anemia correction of esrd patients. Sample size assessment for a randomized controlled trial (rct) / B.Cianciaruso, A. Di Benedetto, B. Memoli, G. Buccino, R. Di Donato, G. Pacchiano, R. Iandolo, M. Palma Iavarone, E. De Felice, G. Policastro, M. Buccino, M. Ventre, D. Marcelli, V. E. Andreucci // World Congres of Nephrology 2003 W454.

11. *E.De Cock* Time savings associated with C.E.R.A. oncemonthly: a time-and-motion study in hemodialysis centers in five European countries / E.De Cock, F. Dellanna, K. Khellaf, W. Klatko, F. Maduell, M. Raluy-Callado, G. Villa // *Journal of Medical Economics*. – 2013. – Vol.16. – No. 5. – P.648–656.
12. *Cody J., Daly C., Campbell M., et al.* Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anemia in pre-dialysis patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 3, 2003. Update Software, Oxford.
13. *Collins A.J.* Anaemia management prior to dialysis: cardiovascular and cost-benefit observations // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2003. - №18. - Suppl 2. – P. 2-6
14. *J. P. Ebben* Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. / J. P. Ebben, D. T. Gibertson, R. N. Foley [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2006. – Vol. 1, № 6. – P. 1205-1210.
15. *European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1)* // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2002. – Vol.17. – Suppl.7. – P.45-46
16. *M. Garozzo* Hyperhomocysteinemia and the adequacy of standard hemodialysis and ON-LINE hemodiafiltration / M. Garozzo, S.Urso, F.Milone, G.Battaglia // *World Congress of Nephrology 2003* W 476.
17. *Gouva C.* Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial / Gouva C., Nicolopoulos P., Ioannidis J., Siamopoulos K.C. // *Kidney International*. - 2004. - Vol.66. - P. 753-760.
18. *Hsu P.Y.* Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients - a prospective cross-over study / Hsu P.Y., Lin C.L., Yu C.C., Chien C.C., Hsiao T.G., Sun T.H., Huang L.M., Yang C.W. // *J Nephrol*. – 2004. – Vol.17. – P.693-700.
19. *Hue J.L.* Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients / J.L. Hue, W.R.St Peter, J.P. Ebben [et al.] // *Am. J. Kidney Dis*. – 2002. – Vol.40. – P. 1153-1161.
20. *Jones M.* Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: A meta-analysis / Jones M., Ibels L., Schenkel B., Zagari M. // *Kidney International*. - 2004. - Vol.65. – P. 757-767.
21. *Kalantar-Zadeh K.* Hemoglobin Variability in Anemia of Chronic Kidney Disease / K. Kalantar-Zadeh and G. R. Aronoff // *J. Am. Soc. Nephrol*. – 2009. – Vol. 20. – P. 479-487.
22. *Kimel M.* Does Epoetin Alfa Improve Health-Related Quality of Life in Chronically Ill Patients with Anemia? Summary of Trials of Cancer, HIV/AIDS, and Chronic Kidney Disease / Kimel M., Leidy K., Mannix S., Dixon J. // *Value In Health*. – 2008. - Vol.11. - №1. – P. 57-75.
23. *Klinger M.* Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial / Klinger M., Arias M., Vargemzis V., Besarab A. // *Am J Kidney Dis*. – 2007. – Vol.50. – P.989-1000.
24. *Ledebo I., Nystrand R.* Defining the microbiological quality of dialysis fluid // *Artif Organs*. – 1999. – Vol.23. – P.37–43.
25. *Locatelli F.L.* The modality of dialysis treatment: does it influence the response to erythropoietin treatment / Locatelli F.L., del Vecchio // *Nephrol Dial Transplant*. – 2001. – Vol.16. – P.1971-1974.
26. *Macdougall I.* C.E.R.A. corrects anaemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial / Macdougall I., Walker R., Provenzano R. // *Clin. Am. Soc. Nephrol*. – 2008. – Vol.3. – P.337-347.
27. *Moyneur E., Bookhart B., Mody S., Fournier A., Mallet D., Duh M.S.* // Poster presented on the American Occupational Health Conference (AOHC). – 2006. Los Angeles, CA
28. *NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000* / *Am. J. Kidney Dis*. – 2001. – Vol.37. – Suppl. 1. – S.182-238.
29. *J.J.P rez-Ruixo* Between subjects variability in haemoglobin and dose are not associated with the erythropoiesis-stimulating agent used to treat anaemia in dialysis: a meta-analysis / Juan José Pérez-Ruixo, Mercedes Cucala-Ramos, Ester García-Gonzalo, Beatriz Del Val Romero, Valveny N. // *Br J Clin Pharmacol*. – 2013. – Vol.75. – P.15–25
30. *D. Richardson* Clinical factors influencing sensitivity and response to epoetin // *Nephrol Dial Transplant*. – 2002. – Vol.17. – Suppl.1. – P.53–59.
31. *B. Schiller* Costs of managing anemia with erythropoiesis-stimulating agents during hemodialysis: A time and motion study / B.Schiller, S.Doss, E.DE Cock, M.A. DEL Aguila, A. R. Nissenson // *Hemodialysis International*. – 2008. – Vol.12. – P.441–449.
32. *H. Schmid* Cost-effectiveness of continuous erythropoietin receptor activator in anemia Dove Press journal <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S46930>.
33. *Silverberg D.* Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2003. – №18. – Suppl 2. - P.7-12
34. *Sikand H.* Cost analytic model to determine the least costly inpatient erythropoiesis stimulating therapy regimen / Sikand H., Decter A., Greco T. // *Ann. Pharmacother*. – 2008. – Vol.42. – P.16-23.
35. *Sitter T.* Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients / Sitter T., Bergner A, Schiffel H. // *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol.15. – P.1207–1211.
36. *B. V. Stefánsson.* Haraldsson Hemodiafiltration Improves Plasma 25-Hepcidin Levels: A Prospective, Randomized, Blinded, Cross-Over Study Comparing Hemodialysis and Hemodiafiltration / B. V. Stefánsson, M.Abramson, U.Nilsson, B. Haraldsson // *Nephron Extra* 2012. – Vol.2. – P. 55-65.
37. *Stevens P.* Optimizing renal anaemia management - benefits of early referral and treatment // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2005. - №20. - Suppl 8. - P.22-26.
38. *Sulowicz W.* Once-monthly subcutaneous CERA maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted from epoetin one to three times weekly / Sulowicz W., Locatelli F., Ryckelynck J. // *Clin. J.Am. Soc. Nephrol*. – 2007. – Vol. 2. – P.637-646.

39. *Vaslaki L.* On-line haemodiafiltration versus haemodialysis: stable haematocrit with less erythropoietin and improvement of other relevant blood parameters / *Vaslaki L., Major L., Berta K., Karatson A., Misz M.* // *Blood Purif.* – 2006. – Vol.24. – №2. – P.163-173
40. *Ward R.A.* A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study / *Ward R.A., Schmidt B., Hullin J.* // *J Am Soc Nephrol.* – 2000. – Vol.11. – P.2344–2350.
41. *Weiss G.* Anemia of Chronic Disease/ *Weiss G., Goodnough L.T.* // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.352. – P.1011-23.
42. *Wizemann V., Lotz C., Techert F.* On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study / *Wizemann V., Lotz C., Techert F.* // *Nephrol Dial Transplant.* – 2000. – Vol.15. – Suppl.1. – P.43–48.
43. *W. Yang* Hemoglobin variability and mortality in ESRD. / *W. Yang, R. K. Israni, S. M. Brunelli* // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18, № 12. – P. 3164-3170.

Надійшла до редакції 03.11.2014

Прийнята до друку 28.11.2014

© Сусла О.Б., 2014

УДК 611-018.74-02:616.61-008.64-08:616.61-78-06:616.126-003.84

О. Б. СУСЛА

АКТИВНІСТЬ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ І ПОШКОДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ КЛАПАНІВ СЕРЦЯ ПРИ ДІАЛІЗ-ЗАЛЕЖНІЙ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК

O. B. SUSLA

ACTIVITY OF CHRONIC INFLAMMATION AND ENDOTHELIAL DAMAGE IN PATIENTS WITH CARDIAC VALVE CALCIFICATION IN DIALYSIS-DEPENDENT CHRONIC KIDNEY DISEASE

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України”, м. Тернопіль, Україна

SHEI “I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University of MPH of Ukraine”, Ternopil, Ukraine

Ключові слова: хронічний гемодіаліз, запалення, середні молекули, циркулюючі ендотеліальні клітини, оксид азоту, пошкодження.**Key words:** chronic hemodialysis, inflammation, middle molecules, circulating endothelial cells, nitric oxide, damage.**Резюме.** Целью исследования было определить роль хронического воспаления в механизмах кальцификации клапанов сердца (ККС) у больных, находящихся на хроническом гемодиализе (ГД), путем установления зависимости воспалительных маркеров с клапанной кальцификацией и взаимосвязи последних с показателями повреждения эндотелия.**Методи.** В исследование были включены 94 больных, находящихся на хроническом ГД (мужчины, 52, возраст, (46,4±11,2) лет, продолжительность ГД, (28,9±32,4) месяцев). Преобладали пациенты с хроническим гломерулонефритом (47,9 %). Все субъекты подвергались эхокардиографическому исследованию для выявления ККС. Интенсивность воспалительного процесса оценивали по сывороточному содержанию фибриногена (ФГ), количеству циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), концентрации С-реактивного белка (СРБ) и средних молекул (СМ). Продукцию оксида азота (НО) изучали по плазменному содержанию нитрит-анионов (NO₂⁻) спектрофотометрическим методом, количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) – в обогащенной тромбоцитами плазме по методике (Hladovec J. et al., 1978) в модификации (Сусла А.Б., Мисула И.Р., 2011).**Результаты.** У больных с ККС показатели СРБ, ФГ, ЦИК превышали такие у больных без кальцификации на 44,2 (p=0,009), 18,4 (p<0,001) и 17,2 % (p=0,002) соответственно. Динамика СМ при длине волны 254 нм (СМ/254) и 280 нм (СМ/280) имела аналогичную направленность. В группе больных с ККС (n=42) впервые установлены корреляционные взаимосвязи между показателями ЦЭК и СРБ (Rs=0,42, p=0,006), ФГ (Rs=0,31, p=0,043), ЦИК (Rs=0,55, p<0,001), СМ/254 (Rs=0,36, p=0,018), СМ/280 (Rs=0,42, p=0,005), как и между величинами NO₂⁻ и СРБ (Rs=-0,55, p<0,001), ФГ (Rs=-0,41, p=0,007), ЦИК (Rs=-0,41, p=0,008), СМ/254 (Rs=-0,38, p=0,014), СМ/280 (Rs=-0,34, p=0,029).**Выводы.** Клапанная кальцификация у ГД-больных сочетается с активацией хронического вос-Сусла Олександр Богданович
oleksandrususla@rambler.ru

палення, проявляющееся в накоплении СРБ, ФГ, ЦИК и СМ, причем маркеры воспаления тесно коррелируют с повреждением эндотелия и дефицитом NO.

Summary. The purpose of the research was to identify the role of chronic inflammation in mechanisms of cardiac valve calcification (CVC) in patients undergoing chronic hemodialysis (HD) by determining the relation of inflammatory markers with valve calcification and the correlation of the latter with endothelial damage indices.

Methods. The research included 94 patients undergoing chronic HD (males, 52, age, $(46,4 \pm 11,2)$ years, duration of HD, $(28,9 \pm 32,4)$ months). Patients with chronic glomerulonephritis (47,9 %) dominated. All subjects underwent echocardiographic examination for detection of CVC. The intensity of the inflammatory process was estimated by the serum content of fibrinogen (FG), amount of circulatory immune complexes (CICs), concentration of C-reactive protein (CRP) and middle molecules (MM). The nitric oxide (NO) production was studied on the plasma content of nitrite-anions (NO₂-) by spectrophotometric method, the amount of circulating endothelial cells (CECs) in platelet rich plasma under the method (Hladovec J. et al., 1978), modified by (Susla A.B., Mysula I.R., 2011).

Results. The CRP, FG, CICs indices in patients with CVC exceeded in those without the calcification by 44,2 ($p=0,009$), 18,4 ($p<0,001$) and 17,2 % ($p=0,002$) accordingly. The dynamic of the MM with wave length of 254 nm (MM/254) and 280 nm (MM/280) had identical direction. For the first time a group of patients with CVC ($n=42$) had been identified with correlations between CECs and CRP indices ($R_s=0,42$, $p=0,006$), FG ($R_s=0,31$, $p=0,043$), CICs ($R_s=0,55$, $p<0,001$), MM/254 ($R_s=0,36$, $p=0,018$), MM/280 ($R_s=0,42$, $p=0,005$) as well as between the values of NO₂- and CRP ($R_s=-0,55$, $p<0,001$), FG ($R_s=-0,41$, $p=0,007$), CICs ($R_s=-0,41$, $p=0,008$), MM/254 ($R_s=-0,38$, $p=0,014$), MM/280 ($R_s=-0,34$, $p=0,029$).

Conclusions. The valve calcification in HD patients combines with the activation of chronic inflammation, which manifests itself in accumulation of CRP, FG, CICs and MM, and the inflammation markers tightly correlate with endothelial damage and lack of NO.

ВСТУП. Протягом останніх років у доступній літературі зустрічається все більше даних [18, 20, 33] щодо зв'язку хронічного запалення з кальцифікацією клапанів серця (ККС) у хворих, які перебувають на хронічному гемодіалізі (ГД). Проте роль запалення, зокрема надмірності середніх молекул (СМ) як маркерів запального процесу [7] в реалізації механізмів клапанної кальцифікації при діаліз-залежній хронічній хворобі нирок (ХХН) з'ясовано недостатньо [28]. Залишаються не встановленими взаємозв'язки показників активності запалення з структурно-функціональним станом ендотелію у ГД-хворих із ККС, що важливо для розуміння складних процесів ектопічної кальцифікації при ХХН, оскільки пошкодження/дисфункція ендотелію є ключовим механізмом, що опосередковує ефекти системних проявів запалення на розвиток кардіоваскулярної патології та відіграє особливу роль у формуванні клапанної кальцифікації [15, 18]. Варто відзначити, що накопичений вітчизняний досвід у розробці проблеми запалення і ХХН, зокрема у діаліз-залежній популяції [2, 3, 8, 9, 14], стосується головним чином ролі останнього як у розвитку і прогресуванні ниркової дисфункції, так і серцево-судинних ускладнень, проте відокремлено від механізмів ККС.

МЕТА дослідження – визначити роль хронічного запалення в механізмах ККС у хворих, які перебувають на хронічному ГД, шляхом встановлення залежності запальних маркерів із клапанною кальцифікацією та взаємозв'язку останніх із показниками функціональної активності ендотелію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідження було включено 94 хворих (чоловіки/жінки, 52/42) на ХХН V стадії, які перебували на хронічному ГД. Середній вік пацієнтів становив $(46,4 \pm 11,2)$ років (24–70), тривалість ГД – $(28,9 \pm 32,4)$ місяців

(3–208). Хворих із хронічним гломерулонефритом було 47,9 %, із діабетичною нефропатією – 19,1 %, із хронічним пієлонефритом – 18,1 %. із полікістозом нирок – 11,7 %, з іншими – 3,2 %.

При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування, затверджені наказом МОЗ та НАМН України від 11.05.2011 р. № 280/44, на рекомендації KDOQI та KDIGO з діагностики та лікування ХХН. ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4–4,5 год) з використанням синтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт Kt/V), розрахована за формулою натурального логарифму (Daugirdas J.T., 1993), складала не менше 1,25.

Усі суб'єкти підлягали ехокардіографічному (ЕхоКГ) дослідженню для виявлення ККС на ультразвуковій системі «Aloka SSD 2000» (Японія) за допомогою датчика з частотою 3,5 МГц згідно з рекомендаціями Американського ЕхоКГ-товариства. Залежно від наявності/відсутності ККС було сформовано дві групи хворих: 1-ша група – кальцифікації немає ($n=52$), 2-га – кальцифікація є ($n=42$). Інтенсивність запального процесу оцінювали за вмістом у сироватці крові фібриногену (ФГ), який досліджували гравіметричним методом за Р.А. Рутберг (Балуда В.П. и соавт., 1980), кількістю циркулюючих імунних комплексів (ЦИК), які вивчали шляхом преципітації комплексів антиген-антитіло розчином поліетиленгліколю-6000 (Гриневич Ю.А., Алферов А.М., 1981) та концентрацією С-реактивного білка (СРБ). Останній визначали імунотурбідиметричним методом на автоматизованому, комп'ютеризованому хімічному аналізаторі “Integra 400 Plus Roche” (Швейцарія). СМ вивчали згідно з методичними рекомендаці-

ями (Андрейчин М.А., і співавт., 1998) – досліджували СМ при довжині хвилі 254 нм (СМ/254) (визначаються ланцюгові амінокислоти), СМ при довжині хвилі 280 нм (СМ/280) (визначаються ароматичні амінокислоти). Ізоляцію та кількісний аналіз циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) як показника пошкодження ендотелію у збагаченій тромбоцитами плазмі проводили згідно з методикою (Hladovec J. et al., 1978) в модифікації [13]; продукцію оксиду азоту (NO) оцінювали за плазмовим вмістом його стабільного метаболіту – нітрит-аніону (NO₂⁻) спектрофотометричним методом Гріна з використанням реактиву Гріса (Green L.C. et al., 1982).

Дослідження виконані із дотриманням положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації останнього перегляду та рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм statistica (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах, рангові кореляції Спірмена для встановлення наявності та сили зв'язку між досліджуваними показниками. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описуванні кількісних ознак було наведено середні значення та їх стандартні відхилення ($M \pm SD$). Обробку статистичної інформації проводив відділ системних статистичних досліджень університету, використовуючи відповідне ліцензійне програмне забезпечення.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ККС виявлено у 44,7 % ГД-хворих. Результати дослідження маркерів активності хронічного запалення у групах хворих, які відрізняються наявністю клапанної кальцифікації наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники активності хронічного запалення у хворих із діаліз-залежною ХХН залежно від наявності/ відсутності ККС ($M \pm SD$)

Показник	Кальцифікація		Z	p
	немає (n=52)	є (n=42)		
СРБ, мг/л	12,9±10,7	18,6±14,1	2,60	0,009
ФГ, г/л	4,74±0,88	5,61±1,01	3,98	<0,001
ЦІК, ум. од.	247,6±55,1	290,1±68,8	3,04	0,002
СМ/254, ум. од.	511,8±109,2	582,9±99,6	3,03	0,002
СМ/280, ум. од.	252,8±56,0	298,5±70,0	3,60	<0,001

Встановлено, що у хворих із ККС показники СРБ, ФГ, ЦІК перевищували такі у хворих без кальцифікації на 44,2 ($p=0,009$), 18,4 ($p<0,001$) і 17,2 % ($p=0,002$) відповідно. Динаміка вмісту СМ мала аналогічну спрямованість, причому більшою мірою за рахунок пулу СМ/280. Водночас характер змін показників, які віддзеркалюють структурно-функціональний стан ендотелію, був різноспрямованим. Так, кількість ЦЕК 2-ої групи була більшою ($18,6 \pm 3,4$ vs. $14,4 \pm 3,1 \times 10^4/\text{л}$, $Z=5,208$, $p<0,001$), а вміст NO₂⁻ – меншим ($0,070 \pm 0,014$ vs. $0,083 \pm 0,016$ ммоль/л, $Z=4,299$, $p<0,001$) відносно 1-ої.

У групі хворих із ККС вперше встановлено кореляційні зв'язки між показниками ЦЕК і СРБ ($R_s=0,42$, $p=0,006$), ФГ ($R_s=0,31$, $p=0,043$), ЦІК ($R_s=0,55$, $p<0,001$), СМ/254 ($R_s=0,36$, $p=0,018$), СМ/280 ($R_s=0,42$, $p=0,005$), так само як і між величинами NO₂⁻ і СРБ ($R_s=-0,55$, $p<0,001$), ФГ ($R_s=-0,41$, $p=0,007$), ЦІК ($R_s=-0,41$, $p=0,008$), СМ/254 ($R_s=-0,38$, $p=0,014$), СМ/280 ($R_s=-0,34$, $p=0,029$).

ОБГОВОРЕННЯ. Патологія серцево-судинної системи домінує в захворюваності і смертності хворих при діаліз-залежній ХХН, значною мірою зумовлена частим формуванням ККС із розвитком

фатальних подій – тяжких серцевих дисфункцій, порушень серцевого ритму, серцевої недостатності, артеріальних емболій і раптової смерті [5, 18]. Успіхи науковців, досягнуті за останню декаду, щодо розуміння ролі порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму і факторів його регуляції [26, 32] в реалізації механізмів клапанної/судинної кальцифікації при ХХН не призвели до повного вирішення проблеми. Тому, подальша розробка патогенезу ККС у ГД-хворих з урахуванням активності хронічного запалення як одного з нетрадиційних ризик-факторів кардіоваскулярної кальцифікації [25] та його зв'язку з пошкодженням ендотелію, зокрема системою NO є актуальним завданням сучасної нефрології.

В нашому дослідженні клапанна кальцифікація у хворих, які перебувають на хронічному ГД, поєднується з активацією системних проявів запалення – накопиченням СРБ, ФГ, ЦІК, що перебивається з даними [20, 33]. Водночас [4] отримали різноспрямовані зміни маркерів запалення у хворих із ККС при діаліз-залежній ХХН. Зростання концентрації СРБ як найбільш специфічного та чутливого індикатора запалення і некрозу у ГД-хворих із клапанною кальцифікацією, очевидно, є

наслідком стимуляції печінки медіатором запалення IL-6 та іншими цитокінами, які посилено секретуються ендотеліоцитами серцевих клапанів і судин при активації вільнорадикальних процесів [10], що підтверджено [12]. Крім того, СРБ може також продукуватись макрофагами та лімфоцитами, які містяться в альвеолах або в атеросклеротичних бляшках. На основі концентрації СРБ опосередковано можна оцінювати активність цитокинової системи [17]. Вважається [11], що патогенетичне значення СРБ, як і більшості цитокінів, реалізується через механізм системи ядерного фактора карраВ (NF- κ B), який приймає участь в активації специфічних прозапальних генів та механізмах апоптозу клітин і є предметом посиленої уваги науковців з точки зору патогенезу судинної кальцифікації [27, 32]. Крім того, СРБ знижує продукцію/експресію ендотеліальної NO-синтази [10]. Тонкі механізми, завдяки яким ФГ сприяє атерогенезу, а значить кальцифікації, залишаються гіпотетичними та можуть бути пов'язані з запаленням, утворенням фібрину, підвищенням в'язкості крові, посиленням агрегації тромбоцитів, проявами тромбофілії, стимуляцією проліферації гладеньком'язових клітин. Гіперфібриногенемія є предиктором ІХС [22], а пацієнти з високим рівнем ФГ та атеросклеротичним пошкодженням сонних артерій мають високий ризик розвитку гострої церебральної недостатності [17]. ЦІК, які утворюються в процесі імунного запалення, імовірно, містять у якості антигенної складової модифіковані ліпопротеїди [16], можуть активувати макрофагально-моноцитарний механізм коагуляції та асоціюються з високим кардіоваскулярним ризиком [10]. Вперше встановлено, що в механізмах ККС при діаліз-залежній ХХН певна роль належить накопиченню пулів СМ/254 та СМ/280, які, імовірно, справляють токсигенне навантаження на клапанний апарат серця, причому останні асоціюються з переважанням у ГД-хворих катаболічних та спотворенням біосинтетичних процесів, можливо, приєднанням автоімунного компонента [7]. Очевидно, що при ХХН СМ здатні впливати на функції клітин імунної системи, спричиняти посилення синтезу прозапальних цитокінів, сприяти розвитку процесів запалення, ендотеліального пошкодження [1, 23] та є важливими маркерами активності системних проявів запалення. Зазначену тезу підтверджують дані [20], де показано значущу залежність сироваткового вмісту β 2-мікроглобуліну і кальцифікації мітрального клапана у хворих на хронічному ГД.

Активация апоптозу ендотеліальних клітин, зниження генерації NO та значущий кореляційний зв'язок маркерів запалення з кількістю ЦЕК і вмістом NO₂ – у нашому дослідженні дозволяють сьогодні припустити, що ендотелій є ключовим модулятором запалення у хворих із клапанною кальцифікацією на хронічному ГД. Імовірно, що у хворих, які перебувають на хронічному ГД, пошкоджені ендотеліальні клітини є активними

учасниками процесів кальцифікації, а не пасивними свідками, оскільки можуть приймати участь у формуванні прозапального фенотипу судинної стінки [34], запуску механізму NF- κ B, відігравати важливу роль у ангиогенезі [24], сприяти перетворенню молекул клітинної адгезії то хондроцит-подібних [29] тощо. Більше того, надмірність фосфатів і паратиреоїдного гормону при ХХН справляє токсичний вплив на ендотеліоцити [19, 31], відтак – ініціює чи поглиблює механізми дисфункції ендотелію та підвищує серцево-судинний ризик. Активация транскрипційних факторів запалення за участі ендотелію при формуванні ККС у ГД-хворих, очевидно, може відбуватись як у системі остеопротегерин/ліганд рецептора активатора фактора транскрипції κ B – RANKL/рецептор активатора фактора транскрипції κ B – RANK [18, 21, 32], так і безпосередньо через механізми оксидативного стресу (ОС), в маніфестації якого певну роль відіграють порушення метаболізму в системі NO [27]. Механізми альтерації продукції і/чи біодоступності NO при діаліз-залежній ХХН знаходяться на стадії вивчення та можуть бути пов'язані з дефіцитом L-аргініну, порушенням роботи NO-синтаз, їх кофакторів, акумуляцією асиметричного диметиларгініну, депонуванням NO, кліренсом NO внаслідок ГД, а також розгортанням ОС. Дані про очевидну роль NO в механізмах клапанної кальцифікації у загальній популяції наведено в [30].

Імовірно, що в умовах порушеного мінерального метаболізму складний процес ККС при діаліз-залежній ХХН регулюється чисельними генами, які відповідають за функціональну активність ендотелію, накопичення атерогенних ліпопротеїдів, розвиток запальних реакцій, ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, васкулогенез та ектопічну депозицію кальцію [6]. Важливо врахувати й те, що формування судинної кальцифікації у ГД-хворих відбувається при зниженій експресії інгібіторів кальцифікації, зокрема матриксного Gla-протеїну та фетуїну-А, головним чином через запальні механізми [21].

ВИСНОВКИ:

1. Клапанна кальцифікація при діаліз-залежній ХХН поєднується з активацією хронічного запалення, що виявляється в накопиченні СРБ, ФГ, ЦІК та СМ.
2. ККС у хворих, які перебувають на хронічному ГД, характеризується пошкодженням ендотелію і дефіцитом NO, причому кількість ЦЕК і вміст NO₂ – тісно пов'язані з запальними маркерами.

Таким чином, наявність хронічного запалення в констеляції з пошкодженням ендотелію обґрунтовує перспективність ендотеліопротекції, зокрема модуляції системи L-аргінін-NO, на тлі базисної терапії у ГД-хворих із клапанною кальцифікацією.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Взаимосвязь уремических токсинов и маркеров воспаления у больных с хронической почечной недостаточностью / Т.В. Жданова, А.В. Назаров, В.А. Шалаев [и др.] // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 4. – С. 62-67.
2. Вплив епоетину альфа на рівні прозапальних та протизапальних цитокінів у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом / І.О. Дудар, Ю.І. Гончар, В.М. Савчук [і ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 2. – С. 14-19.
3. Дудар І.О. Хронічне запалення при хронічній хворобі нирок. Гіпотези та відповіді / І.О. Дудар // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1. – С. 33-42.
4. Кальциноз сердечних клапанів у пациентов с хронической болезнью почек / М.М. Волков, А.В. Смирнов, В.А. Добронравов [и др.] // Клиническая медицина. – 2009. – № 5. – С. 31-35.
5. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [Колесник М.О., Лапчинська І.І., Ташук В.К. та ін.]. – К.: ТОВ «Полиграф-плюс», 2010. – 224 с.
6. Концентрация остеопротегерина и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции кВ в сыворотке крови у пациентов с аортальным стенозом / О.Б. Иртюга, Е.В. Жидулева, О.Б. Дубровская, О.М. Моисеева // Кардиология. – 2014. – № 6. – С. 44-48.
7. Корякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е.В. Корякина, С.В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3-8.
8. Інтерлейкін 10, індекс маси тіла та сироватковий альбумін у пацієнтів з хронічною хворобою нирок 5Д стадії / І.О. Дудар, В.Є. Дряньська, Є.М. Григор'єва [і ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 4. – С. 30-33.
9. Крутиков Е.С. Динамика показателей цитокинового звена иммунитета у больных, получающих хроническую гемодиализную терапию / Е.С. Крутиков, И.И. Топчий // Врачебная практика. – 2007. – № 4. – С. 68-71.
10. Лапчинская И.И. Хроническое воспаление у пациентов на гемодиализе / И.И. Лапчинская, Р.М. Кишко, Е.Л. Семенец [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2009. – № 1. – С. 56-62.
11. Ларина В.Н. Клиническое значение остеопороза при хронической сердечной недостаточности / В.Н. Ларина, Б.Я. Барт, Т.Н. Распопова // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 98-104.
12. Оксидативний стрес і кальцифікація клапанів серця у хворих на хронічну хворобу нирок / О.Б. Сусла, І.Р. Мисула, О.Л. Сидоренко, В.Б. Сусла // Здобутки і перспективи внутрішньої медицини: кардіоваскулярний ризик при коморбідній патології: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, 20-21 березня 2014 р., м. Тернопіль. – Тернопіль: ТДМУ, 2014. – С. 27-28.
13. Пат. 57841 Україна, А61В 10/00. Спосіб визначення вмісту циркулюючих ендотеліальних клітин у плазмі крові / Сусла О.Б., Мисула І.Р.; заявник і патенто власник Державний вищий навчальний заклад Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – № u 2010 11243; заявл. 20.09.2010; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5.
14. Содержание SCD40 и показатели повреждения эндотелия у больных хронической болезнью почек / И.И. Топчий, А.Н. Кириенко, М.М. Дунаевская [и др.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 2. – С. 23-27.
15. Сусла О.Б. Структурно-функціональні зміни ендотелію і кальциноз серцевих клапанів у пацієнтів із хронічною хворобою нирок до проведення діалізу / О.Б. Сусла, І.Р. Мисула, А.І. Гоженко // Кровообіг та гемостаз. – 2011. – №. 3-4. – С. 64-68.
16. Талаева Т.В. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза / Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 101-110.
17. Шевченко А.О. Лабораторная диагностика повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца: PAPP-A (обзор литературы) / А.О. Шевченко, Ю.С. Слесарева, О.П. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 5. – С. 3-10.
18. Aortic valve calcification in chronic kidney disease / M. Rattazzi, E. Bertacco, A. Del Vecchio [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. – Vol. 28, № 12. – P. 2968-2976.
19. Asymmetric dimethylarginine, vascular calcification and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients / G. Coen, D. Mantella, D. Sardella [et al.] // J. Nephrol. – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 616-622.
20. Differences in associated factors between aortic and mitral valve calcification in hemodialysis / R. Ikee, K. Honda, K. Ishioka [et al.] // Hypertens. Res. – 2010. – Vol. 33, № 6. – P. 622-626.
21. Galperin T.A. Cutaneous manifestation of ESRD / T.A. Galperin, A.J. Cronin, K.S. Leslie // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 201-218.
22. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population / G. De Luca, M. Verdoia, E. Cassetti [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 458-463.
23. High-efficiency on-line haemodiafiltration improves conduit artery endothelial function compared with high-flux haemodialysis in end-stage renal disease patients / J. Bellien, C. Freguin-Bouilland, R. Joannides [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2013. – Vol. 29, № 2. – P. 414-422.
24. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II / G.S. Di Marco, M. Konig, C. Stock [et al.] // Kidney Int. – 2013. – Vol. 83, № 2. – P. 213-222.
25. Kendrick J. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification / J. Kendrick, M. Chonchol // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – Vol. 58, № 5. – P. 826-834.

26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). – *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76 (Suppl. 113). – P. S1-S130.
27. Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vitro and in vivo / M.-M. Zhao, M.-J. Xu, Y. Cai [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79, № 10. – P. 1071-1079.
28. Moradi H. Cardiovascular burden associated with uremic toxins in patients with chronic kidney disease / H. Moradi, D.A. Sica, K. Kalantar-Zadeh // *Am. J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 38. – P. 136-148.
29. Parathyroid hormone-mediated chondrocyte transition of endothelial cells promotes mediate calcification in experimental secondary hyperparathyroidism / M. Wu, R.-N. Tang, H. Liu [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.: Abstracts 50th ERA-EDTA Congress, May 18-21, 2013, Istanbul, Turkey.* – 2013. – Vol. 28 (Suppl. 1). – P. i34.
30. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear / A.L. Sverdlov, D.T.M. Ngo, M.J. Chapman [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 1, № 2. – P. 185-199.
31. Phosphate control in end-stage renal disease: barriers and oppurunities / A.A. Waheed, F. Pedraza, O. Lenz, T. Isakova // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28, № 12. – P. 2961-2968.
32. Valdivieslo J.M. Vascular calcification: types and mechanysms / J.M. Valdivieslo // *Nefrologia.* – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 142-147.
33. Valvular calcification, inflammation, and mortality in dialysis patients / B.A. Mohamed, W. Yang, H. Litt, S.E. Rosas // *J. Heart Valve Dis.* – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 584-590.
34. Woywodt A. Circulating endothelial cells in renal disease: markers and mediators of vascular damage / Alexander Woywodt, Torsten Kirch, Marion Haubitz // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 7-10.

Надійшла до редакції 27.10.2014

Прийнята до друку 12.11.2014

© Дудар І. О., Гончар Ю. І., Шіфріс І. М., Красюк Е. К., Савчук В. М., Лобода О. М., Пруський Ф. О., Крот В. Ф., Нечипорук Т. М., Алексеева Н. Г., 2014

УДК: 616.61-085.38-072.27:616.155.194

І. О. ДУДАР, Ю. І. ГОНЧАР, І. М. ШІФРІС, Е. К. КРАСЮК, В. М. САВЧУК, О. М. ЛОБОДА, Ф. О. ПРУСЬКИЙ, В. Ф. КРОТ, Т. М. НЕЧИПОРУК, Н. Г. АЛЕКСЕЄВА

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ПРЕПАРАТУ ЗАЛІЗА (ІІІ)-ГІДРОКСИД САХАРОЗНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ КОРЕКЦІЇ АНЕМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ВД СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ ТА НЕ ОТРИМУЮТЬ ЕРИТРОПОЕТИН СТИМУЛЮЮЧІ ЗАСОБИ (ПРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ)

I. O. DUDAR, I. I. GONCHAR, I. M. SHIFRIS, E. K. KRASJUK, V. M. SAVCHUK, O. M. LOBODA, F. O. PRUSKIY, V. F. KROT, T. M. NECHIPORUK, N. G. ALEKSEEVA

EFFICACY AND SAFETY OF IRON (III)-HYDROXIDE SUCROSE COMPLEX IN CORRECTION OF ANEMIA STAGE 5D CHRONIC KIDNEY DISEASE HEMODIALYSIS PATIENTS NOT TREATED BY ERYTHROPOIESIS-STIMULATING AGENTS (PROSPECTIVE ANALYSIS)

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, анемія, гемодіаліз, залізодефіцит, сахарозний комплекс, гемоглобін, феритин, насичення трансферину

Keywords: chronic kidney disease, anemia, haemodialysis, iron deficiency, sucrose complex, haemoglobin, ferritin, transferrin saturation

Резюме. Целью работы была оценка эффективности и безопасности препарата СУФЕР® (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс) в коррекции анемии у пациентов с хронической болезнью почек ВД стадии, которые лечатся гемодиализом.

Матеріали і методи. Вислідження було включено 30 пацієнтів, які регулярно лікуються гемодіалізом (середній вік 48,81±3,24 років, середня тривалість лікування гемодіалізом 30,43±9,25 місяців) з нирковою анемією і дефіцитом заліза. Всі пацієнти отримували препарат СУФЕР® по 200 мг внутрішньовенно крапельно три рази в тиждень. Доза корекції визначалася згідно рекомендацій виробника.

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

Результаты. Средний уровень ферритина достоверно увеличился с $125,15 \pm 21,46$ нг/мл до $375,56 \pm 64,12$ нг/мл ($p < 0,001$), коэффициент насыщения трансферрина - с $17,48 \pm 2,71$ % до $38,21 \pm 4,90$ нг/мл ($p < 0,001$). Целевые уровни ферритина и трансферрина достигли 23 пациента (76,67%), целевой уровень гемоглобина (100 г/л) - 12 (40%). Нежелательных явлений не было.

Заключение. СУФЕР® является эффективным и безопасным препаратом при коррекции анемии у пациентов с хронической болезнью почек VД стадии, которые лечатся гемодиализом.

Summary: The aim of study was to evaluate the efficacy and safety of SUFER® (iron (III) sucrose complex) in correction of anemia stage 5D chronic kidney disease hemodialysis patients.

Methods. This study included thirty patients undergoing regular hemodialysis (mean age $48,81 \pm 3,24$ years, mean duration of dialysis $30,43 \pm 9,25$ months) with renal anemia and iron deficiency. All patients were treated with SUFER® intravenously 200 mg three times a week. Correction dose was determined according to the manufacturer's recommendations.

Results. Mean level of ferritin was significantly increased from $125,15 \pm 21,46$ ng / ml to $375,56 \pm 64,12$ ng / ml ($p < 0,001$), transferrin saturation - from $17,48 \pm 2,71\%$ to $38,21 \pm 4,90$ ng / ml ($p < 0,001$). 23 (76.67%) patients achieved target levels of ferritin and transferrin, 12 (40%) - target level of haemoglobin (100 g / l). There were not the adverse events.

Conclusions. SUFER® is effective and safety drug in correction of anemia stage 5D chronic kidney disease hemodialysis patients.

ВСТУП. Анемія є характерною ознакою хронічної хвороби нирок (ХХН) особливо при тяжких стадіях хвороби, особливо у пацієнтів з 5 стадією, які лікуються методами ниркової замісної терапії. Важка форма анемії (гемоглобін < 90 г/л) у пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом, асоціюється зі збільшенням ризику захворюваності і смертності. Крім того, анемія пов'язана з когнітивними розладами, погіршенням якості життя та різними симптомами, включаючи втому, м'язеву слабкість, порушення фізичного функціонування, задишку і депресію [2, 7].

Анемія діалітичних пацієнтів є здебільшого еритропоетиндефіцитною. Однак, ефективність застосування еритропоетинстимулюючих засобів (ЕСЗ) значно знижується за наявності залізодефіциту, тому його корекція є одним із ключових моментів в корекції анемії. З одного боку, залізодефіцит часто виявляється у пацієнтів на початку лікування анемії, з іншого – застосування ЕСЗ збільшує потребу організму в залізі, що створює умови розвитку залізодефіцитата і часто являється причиною низької ефективності ЕСЗ.

Відповідно до останніх рекомендацій KDIGO корекцію дефіциту заліза пацієнтам із ХХН та анемією слід починати при зниженні рівня феритину менш ніж 500 мкг / л, коефіцієнті насичення трансферину сироватки (КНТ) до 30% та контролювати ці показники кожні 3 місяця [5].

Пероральні препарати заліза здебільшого не є ефективними у цих пацієнтів. Пероральні форми заліза погано засвоюються і незадовільно переносяться у зв'язку з несприятливими шлунково-кишковими явищами [4].

Внутрішньовенні препарати заліза містять залізо у вигляді декстрану або недекстранових сполук (глюконат, сахароза, карбоксимальтоза). Застосування декстранів заліза пов'язано з реакціями гіперчутливості, в тому числі тяжкими анафілактоїдними реакціями. Тому, на думку більшості авторів, недекстранові сполуки заліза мають значні переваги [3,4,5].

Поряд із успіхами в лікуванні анемії у пацієнтів із ХХН VД стадії, ця проблема до сьогодні залишається однією з найактуальніших у сучасній нефрології. Розробляються нові підходи до лікування, уточнюються цільові рівні лабораторних показників, розширюється перелік препаратів заліза.

МЕТОЮ дослідження була проспективна оцінка ефективності та переносимості препарату СУФЕР® (заліза (III)-гідроксид сахарозний комплекс) при корекції анемії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок VД стадії, які лікуються програмним гемодіалізом і отримують еритропоетин стимулюючі засоби.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Відбір пацієнтів проводився після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні на підставі критеріїв включення/виключення. Під час виконання роботи дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р., етичного кодексу ученого України (2009 р.).

Обстеження хворих включало загальноклінічне дослідження, загального аналізу крові та сечі, біохімічного дослідження крові з визначенням сечовини, креатиніну, загального білка, альбуміну, вітаміну B12, фолієвої кислоти, феритину, коефіцієнту насичення трансферину (КНТ) залізом, СРП, АЛТ, АСТ, білірубину сироватки, кальцію, фосфору, паратгормону, добового діурезу, моніторингування АТ, інструментальні методи дослідження (електрокардіографічне обстеження, ехокардіографічне дослідження, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини). Діагностика анемії проводилась згідно рекомендацій організації KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

2012 року. Вираженість анемії оцінювалась згідно класифікації анемії за ступенями важкості (І. А. Касирський, Г. О. Олексієв, 1970 р.): легка – Нб 110-90 г/л; середньої важкості – Нб 89-70 г/л; важка – Нб 69-50 г/л, вкрай важка – Нб менше 50 г/л.

Критерії включення пацієнтів:

- пацієнти з ХХН ВД ст. обох статей віком від 18 до 65 років, які лікуються гемодіалізом понад 3 місяці;
- рівень Нб ≤ 100 г/л;
- Ферритин сироватки < 200 мкг/л та КНТ $< 20\%$ (або один з цих показників);
- наявність постійного судинного доступу для гемодіалізу;
- для жінок репродуктивного віку - негативний тест на вагітність.

Критерії виключення:

- переливання крові, пероральне або парентеральне лікування препаратами заліза протягом 30 днів до скринінгу, або очікувана потреба переливання крові під час призначення Суферу;
- пацієнти, що отримують еритропоетин стимулюючі засоби;
- документально підтверджена гіперчутливість до компонентів препарату заліза;
- інші типи анемії;
- гемохроматоз або інші хвороби накопичення заліза;
- дефіцит вітаміну B₁₂ або фолієвої кислоти;
- наркоманія, хронічний алкоголізм в анамнезі;
- міелосупресивна терапія або необхідність хірургічного втручання;
- активні інфекції або злоякісні новоутворення;
- активні захворювання печінки;

- важкі серцево-судинні захворювання, включаючи інфаркт міокарда протягом 12 місяців до включення в дослідження, застійна серцева недостатність NYHA класу III або IV чи погано контрольована гіпертензія;
- вагітні жінки і матері-годувальниці.

Пацієнти отримували препарат СУФЕР® (заліза (III)-гідроксид сахарозний комплекс), розчин для ін'єкцій 20 мг/мл 5 мл, виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» (Україна).

Сумарна корегуюча доза препарату визначалася відповідно до рекомендацій виробника за формулою:

$$\text{Загальний дефіцит заліза (мг)} = \text{маса тіла (кг)} \cdot (\text{нормальний рівень Нб (г/л)} - \text{рівень Нб пацієнта (г/л)}) \cdot 0,24 + \text{депоноване залізо (мг)}.$$

Для пацієнтів із масою тіла < 35 кг: нормальний рівень Нб - 130 г / л, кількість депонованого заліза - 15 мг / кг маси тіла. Для хворих з масою тіла > 35 кг: нормальний рівень Нб - 150 г / л, кількість депонованого заліза - 500 мг. Коефіцієнт $0,24 = 0,0034 \cdot 0,07 \cdot 1000$ (вміст заліза в Нб = 0,34%, об'єм крові = 7% маси тіла, коефіцієнт 1000 = переклад «г» в «мг»).

Перед першою краплинною інфузією, відповідно до рекомендацій виробника, проводили тест-дозу: вводили 20 мг заліза протягом 15 хв. При відсутності небажаних явищ вводили з рекомендованою швидкістю частину розчину, що залишилася.

Препарат вводився крапельно 3 рази на тиждень в дозі 200 мг з дотриманням рекомендацій виробника (препарат СУФЕР® розводили в 0,9% розчині NaCl у співвідношенні 1:20 та вводили у венозну діалізну магістраль протягом щонайменше 30 хв.).

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ:

СУФЕР® в/в 200 мг 2-3 рази на тиждень, залежно від потреби



ЧАСТОТА ТА ОБ'ЄМ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ:

	Скринінг	Тиждень 1, 2, 3	Останнє відвідування
Анамнез	С		
Отримання письмової інформованої згоди	С		
Для жінок репродуктивного віку - тест на вагітність	С		

<i>Пробл. довження таблиці</i>			
	Скринінг	Тиждень 1, 2, 3	Останнє відвідування
Об'єктивний огляд	С	Х	Х
ЕКГ	С		Х
Лабораторні дослідження:			
гемоглобін крові		Х	
загальний аналіз крові	С		Х
б / х аналіз крові	С Х		Х
показники обміну заліза концентрація віт.В12, фолієвої кислоти	Х		Х
Реєстрація побічних явищ / реакцій		Х	
Оцінка ефективності та переносимості			Х

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ПЕРЕНОСИМОСТІ ПРЕПАРАТУ:

Перемінні ефективності ґрунтуються на рівні гемоглобіну, сироваткового феритину та відсотку насичення трансферину (ВНТ):

- Зміна в порівнянні з вихідним рівнем гемоглобіну, сироваткового феритину та КНТ

при останньому відвідуванні .

- Відсоток пацієнтів, які досягли на останньому відвідуванні цільові рівні:
 - Гемоглобін: > 100 г / л
 - Сироватковий феритин: від 200 до 800 мкг/л
 - КНТ: від 20 до 50 %.

ОЦІНКА ПЕРЕНОСИМОСТІ:

Добра	При об'єктивному та/або лабораторному обстеженні не виявлені патологічні зміни або клінічно значимі відхилення та/або пацієнт не вказує на прояви побічних реакцій.
Задовільна	При об'єктивному та/або лабораторному обстеженні в динаміці виявлені зміни або клінічно значимі відхилення, котрі мають тимчасовий характер та не потребують зміни схеми лікування досліджуваним препаратом та/або пацієнт не вказує на прояви незначних побічних реакцій, що не призводять до серйозних проблем та не потребують відміни препарату.
Незадовільна	При об'єктивному та/або лабораторному обстеженні в динаміці виявлені зміни або клінічно значні відхилення, котрі потребують відміни препарату та проведення додаткових заходів та/або пацієнт вказує на прояви побічних реакцій, що мають значний негативний вплив на його стан, потребують відміни препарату та застосування додаткових заходів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. До дослідження було включено 30 пацієнтів із ХХН ВД стадії, які лікувались гемодіалізом у Київському міському центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України». З них: чоловіків - 17 (57%), жінок – 13 (43%).

Загальна характеристика хворих подана у таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих перед лікуванням

	n / M±m
Включено до досліджень	30
Чоловіків	17
Вік (років)	48,813±3,24
Тривалість лікування ГД (міс.)	30,43±9,25
Годин гемодіалізу на тиждень	14,7±0,49

Продовження таблиці

	n / M±m
Kt/V	1,37±0,08
Вага (кг)	71,95±4,71
Систолічний АТ (мм рт. ст.)	149,17±3,13
Діастолічний АТ (мм рт. ст.)	83,67±1,4
Частота серцевих скорочень за хвилину	81,47±4,02
Гемоглобін (г/л)	87,28±2,81
Швидкість осідання еритроцитів (мм/год.)	31,07±3,23
Тромбоцити (× 10 ⁹ /л)	261,67±16,44
Альбумін (г/л)	39,42±0,64
АСТ (Од/л)	0,16±0,01
АЛТ (Од/л)	0,22±0,02
Креатинін (ммоль/л)	0,86±0,04
Феритин (нг/мл)	125,13±21,46
% насичення трансферину	17,70±2,20

Лікування препаратом тривало, залежно від дози корекції, від 2 до 4 тижнів, в середньому $2,87 \pm 0,11$ тижня.

Середня доза препарату, що залежить від ваги пацієнта, склала $1504,35 \pm 54,26$ мг.

В результаті проведеного лікування гемоглобін збільшився порівняно з вихідним на $5,87$ г/л (з $87,28 \pm 2,81$ г/л до $93,15 \pm 3,04$ г/л, $p > 0,05$), тобто на $6,73\%$ (рис.1).

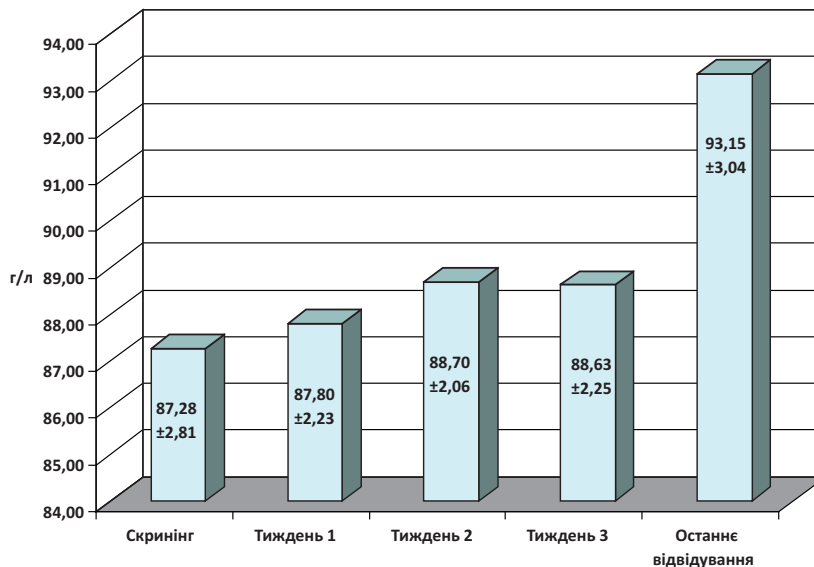
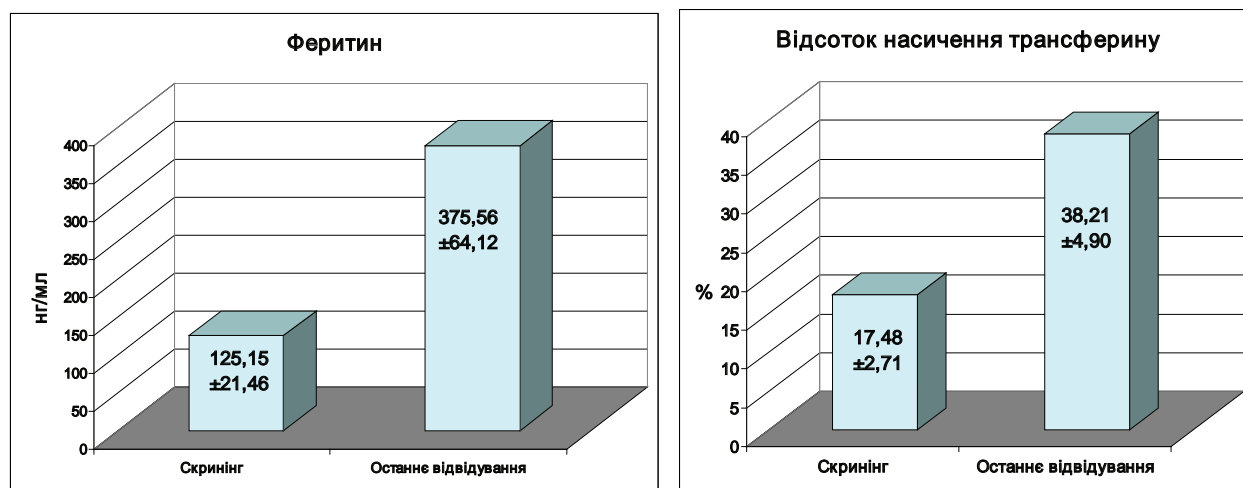


Рис. 1. Динаміка рівня гемоглобіну у пацієнтів з ХХН 5стадії, які лікуються гемодіалізом впродовж лікування препаратом СУФЕР®

Рівні феритину та КНТ до лікування та в кінці дослідження подано на рис. 2.



$p < 0,001$

Рис. 2. Рівні феритину та ВНТ до лікування та в кінці дослідження.

Рівень феритину достовірно збільшився на $250,41$ нг/мл (з $125,15 \pm 21,46$ нг/мл до $375,56 \pm 64,12$ нг/мл, $p < 0,001$), тобто на $200,09\%$. КНТ також достовірно збільшився на $20,73\%$ (з $17,48 \pm 2,71\%$ до $38,21 \pm 4,90\%$, $p < 0,001$), тобто на $118,59\%$.

Цільовий рівень феритину та КНТ досягли 23 пацієнта ($76,67\%$), з них 12 пацієнтів (40% від за-

гальної кількості) досягли цільовий рівень гемоглобіну (100 г/л).

Ефективність препарату підтверджується кореляційним аналізом. Виявлений прямий помірний достовірний кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну на останньому відвідуванні та рівнями феритину та КНТ (рис. 3, 4).

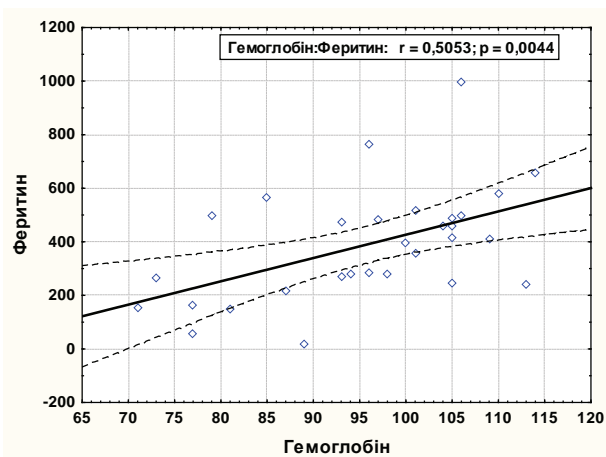


Рис 3. Кореляційна залежність між рівнем гемоглобіну та феритину (останнє відвідування).

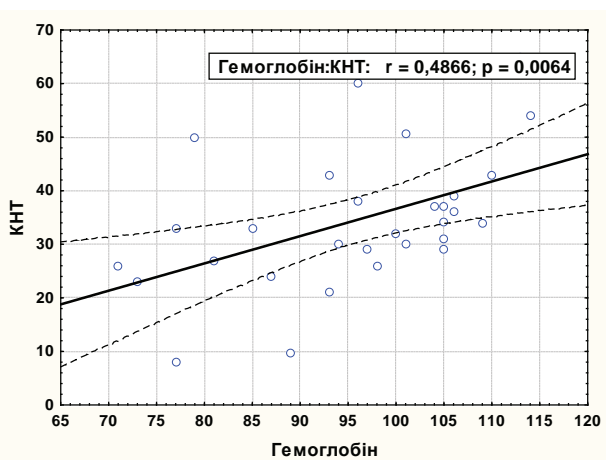


Рис 4. Кореляційна залежність між рівнем гемоглобіну та КНТ (останнє відвідування).

Інші лабораторні показники, що підлягали контролю достовірно не змінювались.

Лікування препаратом СУФЕР® добре переносилось пацієнтами. Патологічні зміни або клінічно значимі відхилення не виявлені, пацієнти не вказували на прояви побічних реакцій.

Отримані результати ефективності препарату СУФЕР® співставимі з даними попередніх досліджень ефективності недекстранових препаратів заліза [1, 6].

Хоча 7 пацієнтів не досягли цільових значень феритину та КНТ, ці показники у них збільшились на 189 % та 124 % відповідно. Поряд з цим, у 4 пацієнтів показники феритину та/або КСТ перевищували максимальний цільовий рівень (феритин – 800 нг/мл, КНТ – 50 %). Це вказує на необ-

хідність моніторингу показників обміну заліза та зміни дози у фазі корекції заліза для досягнення цільових рівнів.

ВИСНОВКИ. Препарат заліза (III)-гідроксид сахарозного комплексу (СУФЕР®), виробництва ТОВ «Юрія-Фарм», являється ефективним та безпечним засобом корекції залізодефіциту у хворих на ХХН ВД стадії, які лікуються гемодіалізом. Досягнуто цільовий рівень показників обміну заліза у 76,67 % пацієнтів. Препарат добре переносився пацієнтами, побічні явища не відмічені. Корекція залізодефіциту, особливо у пацієнтів за наявності тяжкого залізодефіциту, потребує моніторингу показників обміну заліза з наступним визначенням необхідності зміни дози препарату для досягнення цільових рівнів показників обміну заліза.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Covic A. The safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose in anaemic patients undergoing haemodialysis: a multi-centre, open-label, clinical study / A. Covic, G. Mircescu // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 2722-2730.
2. Hör Walter H. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease / Walter H. H r // *Nature Reviews Nephrology.* – 2013. – Vol. 9. – P. 291-301.
3. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations / G. R. Bailie, J. A. Clark, C. E. Lane, P. L. Lane // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P. 1443-1449.
4. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis / B. Rozen-Zvi, A. Gafer-Gvili, M. Paul, L. Leibovici, O. Shpilberg, U. Gafer // *Am J Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52. – P. 897-906.
5. 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.
6. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data [Електронний ресурс] / R. A. Moore, H. Gaskell, P. Rose, J. Allan // *BMC Blood Disorders* 2011, 11:4 <http://www.biomedcentral.com/1471-2326/11/4>.
7. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients / K. L. Johansen, F. O. Finkelstein, D. A. Revicki et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27, Issue 6. – P. 2418-2425.

Надійшла до редакції 03.11.2014

Прийнята до друку 21.11.2014

© Зуб Л.О., Кулачек В.Т., 2014

УДК 616.61-002.3: 616.61-002.77

Л.О. ЗУБ, В.Т. КУЛАЧЕК

**ПРОГНОЗУВАННЯ МАНІФЕСТАЦІЇ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ХВОРИХ
НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ**

L.O. ZUB, V.T. KULACHEK

**PREDICTION THE MANIFESTATION OF PYELONEPHRITIS IN PATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, пиелонефрит, ревматоидный артрит, кластеризация.

Key words: chronic kidney disease, pyelonephritis, rheumatoid arthritis, clustering.

Резюме. Поражение почек у больных ревматоидным артритом (РА) является наиболее частым и тяжёлым среди других системных проявлений и занимает особое место в связи со значительным влиянием на прогноз и подходы к терапии. Сегодня известно, что одним из главных возможных факторов возникновения и развития РА являются внешние триггерные факторы, среди которых особенно важным считают инфекционный фактор, при этом его патогенное действие на организм может осуществляться различными путями. Исходя из последних научных данных о большом значении триггерных инфекционных факторов в манифестации РА, хроническому пиелонефриту среди этих триггеров отводится одно из ведущих мест. Большой интерес вызывает также вероятность манифестации пиелонефрита на фоне РА.

Цель исследования: определить предикторы манифестации пиелонефрита у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы: в исследовании принимали участие 31 больной с РА и наличием хронического пиелонефрита (ХП), 20 больных РА без ХП и 20 практически здоровых людей. Было использовано кластерные и классификационные методы Data Mining по показателям ПОЛ крови и мочи, β 2-микроглобулина крови и мочи, иммунных факторов (ТФР- β), которые по результатам наших предыдущих исследований могут быть предикторами прогрессирующего характера течения ХБП.

Результаты. Обнаружено, что больные, у которых диагностирован только РА, в основном попали в кластер «1» (18 пациентов). Некоторые из них (3 человека) классифицированы как принадлежащие к кластеру «2». Таким образом, эти больные должны иметь признаки двух нозологий РА и ХП, несмотря на то, что у них диагностирован только РА. Это обозначает, что такие пациенты находятся в группе риска развития ХП. Такой анализ дает основания считать, что РА может иметь признаки фактора, который провоцирует манифестацию ХП. Доказано, что основным фактором, характеризующим принадлежность пациента к кластеру здоровых, остается β 2-микроглобулин мочи с одинаковой пороговой величиной, но фактором, определяющим принадлежность к типу заболевания, является фактор МДА мочи.

Заключение. Основными предикторами манифестации пиелонефрита у пациентов с ревматоидным артритом являются β 2м мочи, МДА мочи, ТФР- крови. Новый метод в диагностике ранних факторов прогноза манифестации ХП у пациентов с РА с использованием кластерного и классификационного анализа определяет возможность устанавливать взаимосвязь между диагнозом РА и обусловленной ним манифестацией ХП.

Summary. Renal damage in patients with rheumatoid arthritis (RA) is the most frequent and serious among other systemic manifestations and holds a special place in connection with a significant impact on prognosis and approaches to therapy.

Today we know that one of the main possible factors of occurrence and development of RA are external trigger factors, among which the most important factor are infectious, and its pathogenic effect on the body can be done in different ways. Based on the latest scientific evidence on the importance of infectious trigger factors in the manifestation of RA, chronic pyelonephritis among these triggers is one of the leaders. Great interest is also the probability of pyelonephritis manifestation while presence of RA.

The aim: to identify predictors of pyelonephritis manifestation in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods. The authors examined 31 patients with RA with presence of chronic pyelonephritis (CP), 31 patients with RA without presence of CP and 20 healthy individuals. Was used clustering and classification methods of Data Mining on indicators of lipid peroxidation of blood and urine, β 2-microglobulin blood and urine, immune factors, that defined progressive CKD on the results of our previous studies (IL-1 β , IL-10, TGF- β).

Зуб Лілія Олексіївна
zublili@yandex.ru

Results. Found that patients with diagnosed RA only, mainly are included in the cluster «1» (18 patients). Some of them (3 persons) classified as belonging to the cluster «2». Thus, these individuals should have two signs of disease, RA and CP, despite the fact that they have only diagnosed RA. It means that these patients are at risk of developing CP. This analysis gives grounds to consider that RA may be signs of a factor that causes manifestation of CP.

It is proved that the main factor that characterizes the individuals belonging to the cluster of healthy is 2-microglobulin in the urine with the same threshold value, but factor in determining membership of a type of disease is a factor MDA of urine.

Conclusion. The main predictors of pyelonephritis manifestation in patients with rheumatoid arthritis were 2-microglobulin and MDA in urine and TGF- 1 in blood. A new method of diagnosing of prognostic factors of CP manifestation in patients with RA which is based on cluster and classification analysis makes it possible to establish the interrelation between a diagnosis of RA and caused by it manifestation of CP.

ВСТУП. Ураження нирок у хворих на ревматоїдний артрит (РА) є найбільш частим і тяжким серед інших системних проявів і посідає особливе місце у зв'язку із значним впливом на прогноз і підходи до терапії [1, 10, 14].

Сьогодні відомо, що одним із головних імовірних чинників виникнення та розвитку РА є зовнішні тригерні фактори, серед яких особливо важливим вважають інфекційний фактор, причому його патогенна дія на організм може здійснюватися різними шляхами [3, 10, 16].

Виходячи з останніх наукових даних про велике значення тригерних інфекційних чинників у маніфестації РА, хронічному пієлонефриту серед цих тригерів відводиться одне з чільних місць. Велику зацікавленість викликає також вірогідність маніфестації пієлонефриту на тлі РА [11, 15].

МЕТОЮ роботи було визначити предиктори маніфестації пієлонефриту у хворих на ревматоїдний артрит.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. У дослідженні приймали участь 31 хворий на РА з наявністю хронічного пієлонефриту (ХП), 20 хворих на РА без ХП та 20 здорових осіб. Окрім загальноприйнятих стандартних методів дослідження хворих з нефрологічною та ревматологічною патологією, усім пацієнтам було досліджено кінцеві продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) крові та сечі – малоновый диальдегід (МДА) [4, 12], β 2-мікроглобулін (β 2м) крові та сечі [13], а також трансформуючий фактор росту- β (ТФР- β) крові імуноферментним ме-

тодом, зважаючи на результати наших попередніх досліджень, які вказують на роль даних маркерів для раннього визначення прогресуючого характеру перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на РА [5, 6, 7, 8, 9, 11].

З метою виявлення факторів прогнозування маніфестації ХП у хворих на РА було використано кластерні та класифікаційні методи Data Mining [2, 17]. Проведено кластеризацію об'єктів за множиною вищезазначених множин чинників на три кластери та визначено вміст даних кластерів. Якщо один кластер міститиме лише здорових людей, другий – хворих на РА, а третій – хворих на РА з ХП, це має бути підтвердженням гіпотези. Наступний класифікаційний аналіз допоможе нам встановити значущість факторів та прийняти рішення для діагностики нозології. До того ж, з метою вивчення можливих взаємозв'язків між РА та хронічним пієлонефритом у хворих на РА з наявністю ХХН було використано три різних методи кластеризації, які базуються на абсолютно різних математичних теоріях: класичний метод k-середніх, карти Кохонена (нейронні мережі), нечіткі k-середні (нечітка логіка).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. При дослідженні МДА крові та сечі виявлено вірогідну різницю значень між групами досліджених пацієнтів, що вказує на значне підвищення вмісту МДА сечі у хворих з РА та ХП ($p < 0,05$) та МДА крові переважно у хворих тільки з РА ($p < 0,05$) (табл.1).

Таблиця 1

Вміст МДА у крові та сечі хворих на РА з хронічним пієлонефритом ($M \pm m$, n)

Показники	Група практично здорових осіб (n=20)	РА (n=20)	РА з ХП (n=31)
МДА крові (мкмоль/л)	17,03 \pm 3,21	29,55 \pm 2,02*	34,33 \pm 2,12*
МДА сечі (мкмоль/л)	6,56 \pm 0,81	6,82 \pm 1,21	11,87 \pm 1,26*^

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою здорових осіб

^ - $p < 0,05$ при порівнянні з РА

Результати дослідження показників β_2 м крові та сечі, а також ТФР- β крові показали значне зростання рівнів ТФР- β у пацієнтів обох досліджуваних груп, але при приєднанні ХП дані показники

значно зростали ($p < 0,05$). Вміст β_2 м крові був значно підвищеним у пацієнтів з РА ($p < 0,05$), а у групи РА+ХП значно перевищував норму також і вміст β_2 м сечі ($p < 0,05$)(таблиця 2).

Таблиця 2

Вміст ТФР- β та β_2 -мікроглобуліну в крові та сечі хворих на РА з наявністю хронічного пієлонефриту ($M \pm m$)

Показник	Група практично здорових осіб (n=20)	РА (n=20)	РА з ХП (n=31)
β_2 м крові (мкг/мл)	1,36 \pm 0,01	1,98 \pm 0,11*	2,14 \pm 0,06*
β_2 м сечі (мкг/мл)	0,20 \pm 0,01	0,23 \pm 0,02	0,89 \pm 0,04*
ТФР- β (мкг/мл)	54,49 \pm 4,51	72,18 \pm 1,99*	98,82 \pm 2,31*^

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою здорових осіб

^ - $p < 0,05$ при порівнянні з РА

Результати кластерного аналізу продемонстрували наступний розподіл пацієнтів (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристика результатів класифікаційного аналізу за методом нейронних мереж

Групи обстежених пацієнтів з реальними діагнозами				
	Класифіковано			
ФАКТИЧНО	Здорові	РА	РА+ХП	Разом
Здорові	20			20
	РА 20			20
РА+ХП			31	31
Разом	20	20	31	71
Карта Кохонена				
	Класифіковано			
ФАКТИЧНО	Здорові	РА	РА+ХП	Разом
Здорові	20			20
РА		17		17
РА+ХП			34	34
Разом	20	17	34	71
k-середні (нечітка кластеризація)				
	Класифіковано			
ФАКТИЧНО	Здорові	РА	РА+ХП	Разом
Здорові	20			20
РА		15		15
РА+ХП		1	35	36
Разом	20	16	35	71

Всі досліджувані групи здорових потрапили в окремий кластер (кластер 0). Відповідні висновки отримано згідно усіх трьох методів кластеризації. Але в діагностуванні РА та РА з ХП спостерігалися відмінності.

При побудові карти Кохонена, хворі, у яких було діагностовано РА+ХП, потрапили в окремий кластер (кластер «2»). Досліджувані, у яких діагностовано тільки РА (20 хворих), згідно карт Ко-

хонена, в основному потрапили в кластер «1» (18 пацієнтів). Деякі з них (3 особи) класифіковані як такі, що належать до кластеру «2». Таким чином, ці особи повинні мати ознаки двох хвороб РА та ХП, не дивлячись на те, що в них діагностовано тільки РА. Це означає, що такі пацієнти знаходяться в групі ризику розвитку ХП. Такий аналіз дає підстави вважати, що РА може мати ознаки фактору, що спричиняє маніфестацію ХП.

Результати кластеризації методами k-середніх та нечіткої кластеризації показали однакові результати належності до кластерів. Але дані цього методу дещо відрізняються від попередніх методів. РА діагностовано у 20 хворих, але 5 віднесено до кластеру «2». У другому кластері також спостерігається невідповідність – 1 хворого віднесено до кластеру «1», тобто до пацієнтів, що мають тільки РА. Це вказує на те, що межа між кластерами РА та РА+ХП є дещо розмитою. Це є, в якійсь мірі, підставою вважати, що РА може бути підґрунтям виникнення ХП. Зокрема, при аналізі методу нечіткої кластеризації, якщо для нового хворого

$$\mu_2 = 0,02$$

отримали такі дані: $\mu_0 = 0,95$, $\mu_1 = 0,08$ - це співвідноситься з кластером «0» на 95% та значить, що досліджуваний є здоровим.

У випадку $\mu_2 = 0,41$ - $\mu_0 = 0,01$, $\mu_1 = 0,55$, це співвідноситься з належністю до РА (кластер «2»), навіть якщо хворий формально належить до кластеру «1». Це означає, що в подальшому у даного пацієнта можна буде діагностувати і ХП.

Методика кластеризації дає змогу підтвердити зв'язок між РА та ХП. Але це не означає, що ця методика визначає правила співвідношення нових хворих та віднесення їх до тих чи інших кластерів. Це не дає можливості проводити попередню діагностику без введення інформаційних систем, в які запрограмовано зазначені методи кластеризації. Виходячи з цього, вищевказані правила можуть бути побудовані у вигляді «дерев рішень», які можуть бути отримані за допомогою класифікаційного аналізу нейронними мережами. «Дерева рішень» представляють правила в ієрархічній структурі, що є послідовною, де кожному з об'єктів відповідає один єдиний вузол, який дає рішення. Для цього нами було використано метод CART (Classification and Regression Tree). Метод CART являє собою алгоритм побудови бінарного дерева рішень (дихотомічної класифікаційної моделі). В даному алгоритмі кожен вузол дерева рішень має двох нащадків. Правило, що сформоване у вузлі, відповідно до кожного кроку побудови дерева, ділить задану множину прикладів на дві частини: нащадок RIGHT – частина, в якій виконується правило та нащадок LEFT – частина, в якій правило не виконується. Для вибору оптимального правила користуються функцією оцінки якості розбиття. Отже, нейронні мережі реалізують даний метод.

Параметрами, що являються «вихідними» є ті самі чинники, «вихідним» - є номер кластеру. Таким чином, для встановлення правил було проведено класифікаційний аналіз для трьох вихідних полів: фактичний діагноз, кластер згідно карт Кохонена, кластер згідно k-середніх (нечіткої кластеризації). З табл.3 видно, що у перших 2-х випадках нейронна мережа повністю здатна класифікувати належність досліджуваного до того чи іншого клас-

теру. У випадку нечіткої кластеризації ми бачимо тільки одну помилку нейронної мережі (віднесення пацієнта з РА+ХП до першого кластеру).

Отже, враховуючи визначену точність результатів, можливим є представлення «дерева рішень» та визначення значимості чинників для встановлення діагнозу. У першому випадку (класифікація фактичних діагнозів) значимим є наступний чинник: β_2 м сечі.

«Дерево рішень» представлено в таблиці 4:

Таблиця 4

Класифікаційне розподілення значень β_2 -мікроглобуліну сечі обстежених осіб

Діагноз	β_2 -мікроглобулін сечі, мкг/мл
Здорові	β_2 -мікроглобулін сечі < 0,075
РА	β_2 -мікроглобулін сечі \leq 0,075
РА+ХП	$0,075 \leq \beta_2$ -мікроглобулін сечі \leq 0,171

В результаті проведення кластеризації за допомогою методу карт Кохонена одержано такі класифікаційні правила (таблиця 5):

Таблиця 5

Класифікаційне рішення за допомогою методу карт Кохонена

Діагноз	МДА сечі, кмоль/л, β_2 -мікроглобулін сечі, мкг/мл, ТФР- β , пг/мл
Здорові	β_2 -мікроглобулін сечі < 0,075
РА	$8,113 \leq$ МДА сечі < 11,692 β_2 -мікроглобулін сечі \leq 0,075 ТФР- β < 99,224
РА+ХП	МДА сечі > 11,692 $0,075 \leq \beta_2$ -мікроглобулін сечі \leq 0,171 ТФР- β > 99,224

При цьому значимими є показники: МДА сечі, β_2 м сечі та ТФР- β крові. Звідси видно, що правила для характеристики здорового пацієнта співпадають. А відмінність спостерігається за показником ТФР- β .

При використанні нечіткої кластеризації рішення є дещо відмінним від попередніх, що подано в таблиці 6.

Таблиця 6

Класифікаційне рішення за допомогою методу нечіткої кластеризації

Діагноз	МДА сечі, кмоль/л, β_2 -мікроглобулін сечі, мкг/мл
Здорові	β_2 -мікроглобулін сечі < 0,075
РА	$8,113 \leq$ МДА сечі < 11,692 β_2 -мікроглобулін сечі \leq 0,075
РА+ХП	МДА сечі > 11,692 $0,075 \leq \beta_2$ -мікроглобулін сечі \leq 0,171

Основним фактором, що характеризує належність пацієнта до кластеру здорових залишається β_2 м сечі з однаковою пороговою величиною, але фактором, що визначає належність до типу захворювання є фактор МДА сечі.

ВИСНОВКИ. Основними предикторами маніфестації піелонефриту у хворих на ревматоїдний артрит визначено 2м сечі, МДА сечі, ТФР- крові. Новий метод у діагностуванні факторів прогнозу маніфестації ХП у хворих на РА на основі кластерного та класифікаційного аналізу дає можливість встановлювати взаємозв'язок між діагнозом РА та обумовленою ним самим маніфестацією ХП.

ЛІТЕРАТУРА.

1. *Батюшин М. М.* Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите / М. М. Батюшин, Е. А. Выставкина // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – №2. – С. 249-252.
2. *Барсегян А. А.* Методы и модели анализа данных: OLAP и Data mining / А. А. Барсегян, М. С. Куприянов, В. В. Степаненко, И. И. // *Холод.* – СПб.: БХВ-Петербург, 2004.
3. *Бідненко С. І.* Мікробіологічні аспекти розвитку ревматоїдного артриту / С. І. Бідненко, О. Б. Лютко, С. І. Герасименко // *Український ревматологічний журнал.* – 2007. – № 4 (30). – С. 59-63.
4. *Гаврилов В.Б.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови/ В.Б Гаврилов, М.М. Мишкорудная // *Лабораторное дело.* – 1983. – № 3. – С. 33-36
5. *Зуб Л. О.* Пат. 85183 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики уражень нирок у хворих на ревматоїдний артрит/ Зуб Л. О., Кулачек В. Т.; Заявник Буковинський державний медичний університет.- № заявки № u201306549 від 27.05.2013; опубл.11.11.2013, бюл. № 21.
6. *Кулачек В. Т.* Діагностична цінність показників окиснювальних процесів у хворих на ревматоїдний артрит з ураженням нирок / В. Т. Кулачек// *Клінічна та експериментальна патологія.* - 2014. - Т. 13, № 3. - С. 107-112.
7. *Кулачек В. Т.* Характеристика показників 2-мікроглобуліну крові та сечі у хворих на ревматоїдний артрит з патологією нирок / В. Т. Кулачек, Л. О.Зуб, Л. О.Гавриш // *Сборник научных трудов SWorld: материалы международной научно-практической конференции «Современные проблемы и пути их решения в науке, транспорте, производстве и образовании 2012».* – Выпуск 4, Том 42. – Одесса: КУПРИЕНКО, 2012 – С.86-89.
8. Оксидативні процеси у хворих на піелонефрит з рецидивуючим перебігом та їх взаємозв'язок з вогнищами склерозу ниркової паренхіми / Н. М. Степанова, Л. В. Король, В. Ю. Кундін [та ін.] // *Укр. ж. нефрології та діалізу.* – 2012. – №3. – С. 12-17.
9. *Найда В. Т.* Порівняльна характеристика показників трансформуючого фактору росту 1 у хворих на ревматоїдний артрит в залежності від виду патології нирок / В. Т.Найда, Л. О.Зуб, Л. О.Гавриш // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2011. – № 2(36). - Ч. 2. – С.72-74.
10. *Ребров А. П.* Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных ревматоидным артритом / А. П. Ребров, Е. В. Волошинова, М. А. Тяпкина // *Клиническая нефрология.* – 2011. – №6. – С. 32-35.
11. *Серебренникова С. Н.* Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение №1) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // *Сибирский мед. ж.* – 2008. – №6. – С. 5-8.
12. *Соболева М. К.* Уровень продуктов перекисного окисления липидов и оксида азота в плазме крови и моче при различных вариантах гломерулонефрита / М. К. Соболева, М. Г. Лиханова // *Журнал клинической и экспериментальной медицины.* – 2004. – №3. – С.97-101
13. *Спасов С. А.* Определение 2-микроглобулина в крови и моче при аномалиях почек / С. А. Спасов // *Радиология-практика.* – 2005. – №1. – С. 18-21.
14. *Фоломеева. О. М.* К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита / О. М. Фоломеева // *Научно-практическая ревматология.* – 2008. - № 2. – С. 74-82.
15. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis/ J. U. Scher, A. Sczesnak, R. S. Longman [et al.] // *eLife.* – 2013.- Vol. 2. – P.01202.
16. Rheumatoid arthritis and the role of oral bacteria / J.P. Loyola-Rodriguez, R.E. Martinez-Martinez, C. Abud-Mendoza [et al.] // *J. Oral. Microbiol.* - 2010. – Vol. 2. - P. 5784-5791.
17. *Runkler T. A., Bezdek J. C.* Web mining with relational clustering // *International Journal of Approximate Reasoning.* – February 2003. – Vol. 32, №. 2-3. – с. 217-236.

Надійшла до редакції 03.10.2014

Прийнята до друку 21.11.2014

ПОВІДОМЛЕННЯ
ПРО III КОНГРЕС АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ НОВИХ НЕЗАЛЕЖНИХ ДЕРЖАВ
25-27 ВЕРЕСНЯ 2014 РОКУ У М. ТБІЛІСІ (ГРУЗІЯ)
ВІДБУВСЯ III КОНГРЕС АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ НОВИХ НЕЗАЛЕЖНИХ ДЕРЖАВ.



Асоціація нефрологів нових незалежних держав (АНННД) була створена в жовтні 2010 року для сприяння професійному росту лікарів-нефрологів та науковців з метою поліпшення надання спеціалізованої медичної допомоги нефрологічним хворим у країнах всьому пострадянського простору шляхом підвищення інформованості та впровадження новітніх досягнень медицини, підвищення професійного рівня лікарів. Її Президентом був обраний директор Інституту нефрології НАМН України професор М. Колесник. Асоціація щорічно організовує і проводить наукові форуми, співпрацює з міжнародними організаціями нефрологів (ISN, ERA-EDTA).

З вітанням на відкритті Конгресу виступили Президент Асоціації нефрологів нових незалежних держав член-кореспондент НАМН України, професор Микола Колесник та президент Європейської асоціації нефрологів та трансплантологів (ERA-EDTA) професор Раймонд Ванхолдер, голови осередків АНННД Білорусі, Грузії, Росії, Вірменії, Казахстану, Узбекистану, Киргизстану.

У роботі Конгресу взяли участь 298 делегатів з Грузії, Казахстану, Вірменії, Росії, України, Білорусі, Киргизстану, Узбекистану, Азербайджану. Спікери із США, Бельгії, Франції, Нідерландів, Росії.

Протягом трьох днів роботи III Конгресу АНННД було заслухано 31 доповідь.

Програма включала питання сучасних діагностичних і лікувальних підходів до гломерулярної патології, чому були присвячені лекції Вільяма Каузера (США), Лайонела Ростейна (Франція). Поділились своїм досвідом лікування пацієнтів з нефротичним синдромом на прикладах клінічних випадків грузинські нефрологи і особливостями діагностики та лікування атипового гемолітико-уремічного синдрому російські нефрологи (Н.Козловська). Розглядалися питання доцільності, значущості і інформативності нефробіопсій для діагности-

ки хвороб нирок та патології ниркового трансплантата (К.Столяревич, Росія).

Перед учасниками Конгресу виступили провідні нефрологи Європи - спеціалісти з питань гострого пошкодження нирок професори Ван Бізен (Бельгія), Раймонд Ванхолдер (Бельгія) і Норберт Лемер (Нідерланди). Поділився досвідом організації відділення інтенсивної нефрології та лікування пацієнтів кардіохірургічного профілю з гострим пошкодженням нирок професор М.Колесник (Київ).

Розглядалися питання інтегрального підходу до замісної ниркової терапії і стратегічні напрямки її оптимізації та удосконалення лікування ускладнень, які обтяжують перебіг хронічної хвороби нирок (анемія, порушення кістково-мінерального обміну). Обговорювались ключові питання нових міжнародних рекомендацій з корекції артеріальної гіпертензії, лікування пацієнтів з цукровим діабетом.

Ряд повідомлень був присвячений віддаленим результатам трансплантації нирки та післятрансплантаційному спостереженню і лікуванню пацієнтів (О.Калачик, Н.Томіліна, К.Абдулаев).

В рамках Конгресу відбулись загальні збори та засідання Правління АНННД. До складу Правління було обрано нових членів: професорів Мехмана Агаєва (Азербайджан), Ашота Саркісяна (Вірменія), Міру Ісаєву (Киргизстан).

Заслухавши та ухваливши звіт Президента АНННД члена-кореспондента НАМН України, професора Миколи Колесника, делегати Конгресу повторно обрали його Президентом АНННД ще на 4 роки.

Учасники Конгресу визнали роботу Асоціації корисною для розвитку і удосконалення нефрологічної допомоги та запланували проведення науково-практичної конференції Асоціації у Азербайджані в 2015 році та наступного Конгресу АНННД у Мінську в 2016 році.

ПОВІДОМЛЕННЯ

До відома головних нефрологів управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, управлінь охорони здоров'я Київської міських державних адміністрацій

(керівникам регіональних осередків Національного ниркового фонду України) та всіх бажаючих стати членами фонду.

До **15.01.2015 р.** просимо здійснити перереєстрацію членів Національного ниркового фонду України.

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

Реквізити Фонду:

ЗАТ КБ «Приват Банк» філія «Розрахунковий центр»

Р/р № 26000060402072

МФО 320649

ЄДРПОУ 26476541

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

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

Національний нирковий фонд України

КОНТАКТИ:

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

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

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 нау-

кових 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 слідувачі 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 косою рисою – ініціали та прізвище авторів), місто, видавництво, рік видання,

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

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

Ілюстрації (фотографії, мікрофотографії, рисунки, схеми, діаграми) надсилаються в двох екземплярах, перший – розміщується за текстом статті, другий у окремому файлі. На звороті фото- і мікрофотографії, розміром 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 системи (МС), усі терміни мають бути уніфіковані з урахуванням Міжнародної анатомічної та Міжнародної гістологічної но-

менклатури, 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 абрєвіатурою (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 рецензування статей.

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

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

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

КОНТАКТИ:

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