



# Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

3 (47) 2015

## МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

### «НЕФРОЛОГІЯ І ДІАЛІЗ: UP TO DATE»

8-9 жовтня 2015

м. Чернівці

|  |    |
|--|----|
| <u>ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК У ДОРΟΣЛИХ ТА ДІТЕЙ</u>  | 3  |
| <u>ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДОРΟΣЛИХ І ДІТЕЙ</u> | 49 |
| <u>ГЕМОДІАЛІЗ АБО ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ДІАЛІЗ</u>        | 53 |
| <u>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА НЕФРОЛОГІЯ</u>                 | 77 |
| <u>ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ</u>                       | 81 |
| <u>СПИСОК АВТОРІВ</u>                              | 83 |



Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»  
Національний нирковий фонд України

## УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (47) 2015

Заснований 04.2004.

**ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК**

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

|                             |  |                          |  |
|-----------------------------|--|--------------------------|--|
| <b>Редакційна колегія</b> – | W. Couser<br>R. Kredit<br>F. P. Schena<br>W. Schrier<br>М.К. Алшинбаєв<br>І.В. Багдасарова<br>К.Я. Гуревич<br>В.Є. Дряньська<br>І.О. Дудар<br>А.І. Дядик<br>І.І. Лапчинська<br>Ж.Д. Семидоцька<br>О.В. Синяченко<br>Н.А. Томліна | <b>Редакційна рада</b> – | Н.Г. Бичкова<br>Г.М. Драннік<br>О.В. Карпов<br>Н.І. Козлюк<br>Ф.І. Костєв<br>В.М. Лісовий<br>В.Г. Майданнік<br>Г.Г. Нікуліна<br>А.М. Романенко<br>А.В. Руденко<br>Н.О. Сайдакова<br>І.І. Топчій<br>Б.С. Шейман |
|-----------------------------|--|--------------------------|--|

**Засновники** – Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», Національний нирковий фонд України

**Свідоцтво про державну реєстрацію:** КВ № 21397-11197 ПР від 25.01.2015 р.

**Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України (29.09.2015)**

**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 Національної академії медичних наук України»

**Рекомендовано до друку** Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 5 від 25.09.2015 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** 29.09.2015. **Підписано до друку** 05.10.2015  
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 051015

**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 зміст рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

**Матеріали конференції публікуються в авторській редакції. Відповідальність за науковий рівень поданих робіт та достовірність отриманих результатів несуть автори.**

**Редакційна колегія не завжди поділяє точку зору авторів публікацій.**

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

*State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»  
National kidney foundation of Ukraine*

## UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

*№ 3 (47) 2015*

*founded in 04.2004*

***PUBLISHED 4 TIMES A YEAR***

***Editor-in-chief*** – M. Kolesnyk

***Deputy Editor*** – N. Stepanova

***Editorial Board*** –

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

***Editorial Council*** –

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

***Founders*** – State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,  
National Kidney foundation of Ukraine

***Certificate of registration:*** KB № 21397-11197 PIP from 01/25/2015

*The Journal added to the “List of scientific professional editions of Ukraine (09/29/2015)”*

***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 of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

***Recommended for publication*** by Academic Council SI “Institute of nephrology NAMS of Ukraine” (protocol № 5 from 25.09.2015).

***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** 29.09.2015. **Signed to print** 05.10.2015.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 9,75. Order № 051015

**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.

Advertiser is solely responsible for the content of any Advertisement.

**All materials are being published in the original author's edition.**

**The authors share responsibility for the scientific accuracy of manuscripts, including the reliability of the results.**

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

## ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК У ДОРΟΣЛИХ ТА ДІТЕЙ

© Безрук В.В., Андрійчук Т.П., Первозванська О.І., 2015

УДК616.61-022.7-036.1-08:615.33.015.8

**В.В. БЕЗРУК<sup>1</sup>, Т.П. АНДРІЙЧУК<sup>2</sup>, О.І. ПЕРВОЗВАНСЬКА<sup>2</sup>**

### **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПРОВАДЖЕННЯ ЛОКАЛЬНИХ КЛІНІЧНИХ ПРОТОКОЛІВ З НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ ТА ПІДЛІТКАМ З НЕФРОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ У ЧЕРНІВЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ**

*V.V. BEZRUK<sup>1</sup>, T.P. ANDRIYCHUK<sup>2</sup>, O.I. PERVOZVANSKA<sup>2</sup>*

### **THE RESULTS AND EFFECTIVENESS OF THE IMPLEMENTATION OF LOCAL PROTOCOLS NEPHROLOGY MEDICAL CARE TO CHILDREN IN CHERNIVTSI REGION**

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці<sup>1</sup>  
КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці<sup>2</sup>

*HSEI «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi) <sup>1</sup>*  
*Municipal medical institution «City children's clinical hospital» (Chernivtsi) <sup>2</sup>*

**Ключові слова:** захворювання сечової системи, локальний протокол медичної допомоги, діти.

**Key words:** diseases of the urinary system, the local Protocol of medical care, children's.

**Резюме.** Впервые выявляемая заболеваемость болезнй почек и мочевых путей, и, соответственно, инвалидность являются важными индикаторами состояния здоровья детского населения в Украине.

*Цель.* Анализ эффективности внедрения локальных клинических протоколов по оказанию медицинской помощи детям и подросткам с нефрологическими заболеваниями в Черновицкой области.

*Материалы и методы.* Материалом для данного исследования является отчетная документация о состоянии нефрологической помощи детскому населению Черновицкой области за период 2013-2014 гг., и данные Центра медицинской статистики Министерства здравоохранения Украины.

*Результаты и обсуждение.* Проанализированы основные показатели работы детской нефрологической службы в Черновицкой области за 2013-2014 гг. Внедрение локальных протоколов и клинических маршрутов пациентов с нефрологической патологией в лечебных учреждениях Черновицкой области положительно повлияли на снижение показателей распространенности и впервые выявленной заболеваемости болезнй мочеполовой системы у детей и подростков Черновицкой области за 2014 г., которые впервые за последние годы не превысили общегосударственные статистические данные.

*Выводы.* Внедрение локальных протоколов и клинических маршрутов пациентов детского возраста нефрологической патологией в лечебных учреждениях Черновицкой области позволило улучшить качество медицинской помощи на всех этапах, соблюдая стандарты по оказанию специализированной медицинской помощи.

**Summary.** First identify the incidence of kidney disease and urinary tract, and, accordingly, the disability are important indicators of the health status of the child population in Ukraine.

*The objective.* Analysis of the effectiveness of the implementation of local protocols Nephrology medical care to children in Chernivtsi region.

*Materials and methods.* The material for this study is reporting documentation about the condition of the nephrological service care for children's population of the Chernivtsi region in 2013-2014 and the data of The Center of medical statistics of Ministry of Health of Ukraine.

*Results and discussion.* Analyzes the main indicators of child nephrology service in Chernivtsi region. The introduction of local protocols and clinical trials of patients with nephrological diseases in medical institutions of Chernivtsi region had a positive impact on reducing prevalence and first identified in the incidence of diseases of the urinary system in children's Chernivtsi region for 2014, which for the first time in recent years do not exceed national statistics.

**Безрук Володимир Володимирович**  
**vladimirbezruk@yandex.ru**

*Conclusion. The introduction of local protocols and clinical trails pediatric patients Nephrology pathology in medical institutions of Chernivtsi region have improved the quality of care at all stages, respecting the standards for the provision of specialized medical care.*

**ВСТУП.** На сучасному етапі розвитку системи охорони здоров'я України якість медичного обслуговування вважається одним із основних оціночних критеріїв її ефективності [2, 3, 6]. Одним із напрямків підвищення ефективності надання медичної допомоги є впровадження медико-технологічних документів, розроблених на основі медичних втручань та технологій з доведеною ефективністю, як на галузевому, так і на регіональному рівнях [4, 5].

**Стандарт медичної допомоги (медичний стандарт) (СМД)** – сукупність норм, правил і нормативів, а також показники (індикатори) якості надання медичної допомоги відповідного виду, які розробляються з урахуванням сучасного рівня розвитку медичної науки і практики. Це нормативний документ державного рівня, що визначає норми, вимоги до організації і критерії якості надання медичної допомоги, а також індикатори, за якими в подальшому здійснюється аудит на різних рівнях управління системою забезпечення якості; розробляється згідно клінічних настанов з урахуванням можливостей системи охорони здоров'я, затверджується Міністерством охорони здоров'я, або уповноваженим органом центральної виконавчої влади в сфері охорони здоров'я [7].

**Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД)** – нормативний акт галузевого рівня, що розробляється на основі клінічних настанов, з урахуванням можливостей системи охорони здоров'я, (а в разі наявності стандарту медичної допомоги, - у відповідності до останнього). По-кроково визначає процес надання медичної допомоги, обсяг та її результати при певному захворюванні, затверджується Міністерством охорони здоров'я [7].

**Локальний протокол медичної допомоги (ЛПМД)** – нормативний документ регіонального та місцевого рівня, що спрямований на забезпечення надання безперервної, ефективної та економічно доцільної медичної допомоги при певних захворюваннях та інших патологічних станах відповідно до УКПМД, забезпечує координацію та упорядкування за часовим графіком технологій та методів надання медичної допомоги багато - (між -) дисциплінарного змісту, регламентує реєстрацію медичної інформації, ведення клінічного аудиту; за-

тверджується наказом по закладу охорони здоров'я та узгоджується управлінням охорони здоров'я [7].

Відповідно до наказу управління охорони здоров'я Чернівецької міської ради за № 48 від 13.03.2013 р. «Про затвердження локальних протоколів медичної допомоги та клінічних маршрутів дітей з діагнозом «Гострий пієлонефрит», «Гострий гломерулонефрит», «Гострі кишкові інфекції» були розроблені та впроваджені в лікувальних закладах охорони здоров'я м. Чернівці: «Локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з інфекціями сечової системи», та «Локальний клінічний протокол медичної допомоги дітям з гострим гломерулонефритом», розробники: Андрійчук Т.П. – головний дитячий позаштатний нефролог ДООЗ ЧОДА, завідувач нефрологічного відділення КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці; рецензент: Безрук В.В. – к.мед.н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ:** проаналізувати результати та ефективність впровадження локальних протоколів по наданню медичної допомоги дітям з нефрологічними хворобами в Чернівецькій області.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Вивчено офіційні статистичні дані (звітна документація про стан надання нефрологічної допомоги дітям Чернівецької області за період 2013 - 2014 рр., та дані Центру медичної статистики МОЗ України щодо захворюваності та поширеності хвороб органів сечової системи серед дитячого населення), при обробці використано інформаційно-аналітичний, статистичний методи.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Аналізуючи результати впровадження локальних клінічних протоколів медичної допомоги в лікувальних закладах охорони здоров'я м. Чернівці та Чернівецької області, можна стверджувати про їх позитивний результат (табл.1). Показники поширеності і вперше виявленої захворюваності хвороб сечостатевої системи у дітей віком від 0 до 17-ти років по Чернівецькій області за 2014 р. знизилась, і вперше за останні роки не перевищують загальнодержавні статистичні дані [1, 8].

Таблиця 1

**Показники поширеності та захворюваності на хвороби органів сечової системи серед дитячого населення Чернівецької області**

| Назва районів       | Хвороби сечостатевої системи ( на 1000 дитячого населення) |        |        |         |        |        |                |        |       |         |        |       |                          |      |
|---------------------|--|--------|--------|---------|--------|--------|----------------|--------|-------|---------|--------|-------|--------------------------|------|
|                     | Поширеність  |        |        |         |        |        | Захворюваність |        |       |         |        |       | На «Д» обліку за 2014 р. |      |
|                     | 2013 р.  |        |        | 2014 р. |        |        | 2013 р.        |        |       | 2014 р. |        |       |                          |      |
| 0-17                | 0-14   | 15-17* | 0-17   | 0-14    | 15-17* | 0-17   | 0-14           | 15-17* | 0-17  | 0-14    | 15-17* | 0-14  | 0-17                     |      |
| Чернівецька область | 57,8   | 46,47  | 1081,2 | 53,8    | 41,53  | 1108,3 | 28,1           | 22,7   | 522,5 | 22,9    | 17,95  | 457,5 | 23,36                    | 29,7 |
| <b>Україна</b>      | <b>54,2</b>  | -      | -      | -       | -      | -      | 28,8           | -      | -     | -       | -      | -     | -                        | -    |

Примітка: \* - на 10000 дитячого населення

Позитивним моментом є зниження показників поширеності і вперше виявленої захворюваності у віддалених, а тому «проблемних» районах Чернівецької області: Сокирянському: пошир. знизилась з 61,2% в 2013р. до 50,83% (2014р.), захв., відповідно, з 35,0% до 27,2%; Кельменецькому: пошир. – з 87,4% до 61,8%, захв. – з 35,0% до 23,3%; Хотинському: пошир. – з 87,6% до 79,6%, захв. – з 56,5% до 33,4%, та Путильському: пошир. 68,2% до 65,3%, захв. – з 31,9% до 26,9%.

В той же час продовжувався ріст показника поширеності і захворюваності гострого гломерулонефриту по області в дітей від 0 до 17-ти років: 0,06% проти 0,04%, за рахунок лікувальних установ м. Чернівці: з 0,07% до 0,11%, та районів: Кельменецького – до 0,14%, Кіцманського – до 0,15%, Новоселицького – до 0,07%, та Глибоцького – з 0,06% до 0,17%, переважно за рахунок дітей до 14-ти років, (загальнодержавний показник зріс до 0,11% за 2013р.). Статистичні показники поширеності і захворюваності по хронічному гломерулонефриту по області наступні: пошир. – 0,24% (2014 р.) проти 0,22% (2013 р.) при зростанні захворюваності: з 0,01% до 0,03% (по Україні: пошир. – 0,35%, захв. – 0,07% за 2013 р.). Відмічається стійка тенденція до збільшення частки гормонорезистентних та гормонозалежних варіантів перебігу нефритів в дітей, які вимагають індивідуалізації патогенетичних режимів.

Прослідковується ріст показника поширеності при стабільній захворюваності на інфекції нирок, переважно, за рахунок підлітків по області: пошир. – 11,52% (2014 р.) проти 11,42% (2013 р.), захв. – 2,24% проти 2,44% (по Україні: пошир. – 10,0%, захв. – 2,9% за 2013 р.). Сучасна клінічна картина інфекцій сечової системи в пацієнтів характеризується збільшенням частки дітей раннього віку та підлітків, які поступали нефрологічне відділення КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці, у тяжкому стані, з торпідним перебігом хвороби, спостерігається резистентність до традиційної терапії.

Важливий критерій оцінки стану надання медичної допомоги дітям з нефрологічними захворюваннями, який вказує на якість життя дитини та соціальний статус суспільства, є частка дітей-інвалідів. Питома вага інвалідності по Чернівецькій області серед дітей від 0 до 17-ти років – 1,3% (по Україні – 3,5% за 2013 р.). Найбільша частка інвалідів зафіксована по лікувальних установах м. Чернівці – 2,9% (показник на 10 тис. населення), вперше стали інвалідами – 0,7%.

На диспансерному обліку на кінець 2014 р. з хворобами сечостатевої системи знаходилося 5487 дітей (29,7%) віком від 0 до 17-ти років., з них від 0 до 14-ти років – 23,4%. Повнота охоплення диспансерним наглядом склала 55,2% (по Україні за 2013р. – 58,6%).

Нефрологічне відділення КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці, що виконує функ-

ції обласного, працює відповідно до вимог чинних нормативів МОЗ України. Проліковано 658 дітей за 2014 р., з них 356 – сільські мешканці (54,1%); летальних випадків не було. План л/днів виконано на 102,5%; оберт ліжка – 21,5; функція ліжка – 341,1 л/дні; середня тривалість перебування хворого на ліжку – 15,5.

### ВИСНОВКИ:

1. Захворюваність на хвороби сечостатевої системи є одним із важливих індикаторів стану здоров'я дитячого населення, несе при цьому суттєве економічне та соціальне навантаження.
2. Впровадження локальних протоколів і клінічних маршрутів пацієнтів з нефрологічною патологією в лікувальних закладах охорони здоров'я Чернівецької області позитивно вплинули на зниження показників поширеності і вперше виявленої захворюваності хвороб сечостатевої системи у дітей Чернівецької області, забезпечуючи якість надання медичної допомоги відповідно до вимог загальнодержавних стандартів медичної допомоги та уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги.

### ЛІТЕРАТУРА:

1. Основні показники діяльності педіатричної служби в Чернівецькій області: [статист.-аналіт. дов. 2012–2014 рр.]. – Чернівці, 2015. – 353 с.
2. Постанова Кабінету Міністрів України від 02 лютого 2011р. № 389 «Про затвердження Програми розвитку інвестиційної та інноваційної діяльності в Україні». [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/389-2011-п> (19.08.15). – Назва з екрану.
3. Про затвердження Концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2020 року. Наказ МОЗ України від 01.08.2011р. №454. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=12655> (19.08.15). – Назва з екрану.
4. Про затвердження Методичних рекомендацій «Уніфікована методика розробки індикаторів якості медичної допомоги». Наказ МОЗ та АМН України від 11.03.2011 №141/21. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/MOZ13158.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ13158.html) (19.08.15). – Назва з екрану.
5. Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина перша). Наказ МОЗ та АМН України № 102/18 від 19.02.2009 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20090219\\_102\\_.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090219_102_.html) (19.08.15). – Назва з екрану.
6. Указ Президента України від 12.03.2012 № 187/2012 «Про Національний план дій на 2012 рік щодо впровадження Програми економічних реформ на 2010–2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава». [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/187/2012> (19.08.15). – Назва з екрану.

7. Уніфікована методика з розробки локальних протоколів медичної допомоги для закладів охорони здоров'я України. – Методичні рекомендації / А.В.Степаненко та ін. – Київ, 2012 – 38с. [Електронний ресурс] – Режим доступу: [http://www.dec.gov.ua/mtd/doc/Met\\_LPMD.pdf](http://www.dec.gov.ua/mtd/doc/Met_LPMD.pdf). (19.08.15). – Назва з екрану.
8. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності

системи охорони здоров'я України. 2013 рік / за ред. О. С. Мусія. – К., 2014. – 201 с. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.uiph.kiev.ua/download/Vidavnictvo/Shchorichna%20dopovid/Shchorichna%20dopovid.2013.pdf>. (19.08.15). – Назва з екрану.

Надійшла до редакції 25.08.2015

Прийнята до друку 07.09.2015

© Дриль І.С., Шипко А.Ф., Колибаєва Т.Ф., Петренко Є.К., Забашта І.В., 2015

УДК: 616.89-02:616.61-036.12-053.5

**І.С. ДРИЛЬ, А.Ф. ШИПКО, Т.Ф. КОЛИБАЄВА, Є.К. ПЕТРЕНКО, І.В. ЗАБАШТА**  
**РІВЕНЬ ПСИХІЧНОЇ НАПРУГИ ТА САМООЦІНКА СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ**  
**З ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ НИРОК**

**I.S. DRYL, A.F. SHIPKO, T.F. KOLIBAIEVA, L.K. PETRENKO, I.V. ZABASHTA**  
**THE LEVEL OF MENTAL STRESS, AND SELF-ESTEEM OF CHILDREN'S HEALTH**  
**WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Харківський національний медичний університет  
*Kharkiv National Medical University*

**Ключові слова.** *Діти з хронічним захворюванням нирок, психічна напруга, депресія, агресія, самооцінка якості життя.*

**Keywords.** *Children with chronic kidney disease, mental stress, depression, aggression, self-reliance, self-assessment of quality of life.*

**Резюме.** *К наиболее часто встречающимся психическим изменениям у детей можно отнести повышение уровня тревоги, депрессии, агрессии и гнева, существование которых может способствовать прогрессированию соматического заболевания.*

**Материалы и методы.** *Проведено обстеження 49 дітей від 7 до 17 років (середній вік 12,7±3,1лет) з хронічним захворюванням нирок. Додатково оцінено психологічне напруження на основі рівня тривоги, агресії, гнева та депресії.*

**Результаты.** *При оцінці рівня тривоги, агресії, гнева та депресії по всім групам преобладали діти со середніми показателями від 73,1±7% до 87,8±5,1% дітей в групі. У 24,3±7% дітей виявлен підвищений рівень агресії, половина із яких мала вроджену аномалію розвитку органів мочевидільної системи. У більшості дітей 38 (86,3±5,2%) рівень депресії був в межах середніх показателів. Установлено випадки підвищення рівня депресії до незначительного, умереного та значительного середі дівчаток 13,5±1,5 років, які склали 13,6±5,2% дітей.*

**Выводы.** *К наиболее уязвимым категориям относятся дети, особенно девочки с хроническим заболеванием почек на фоне врожденных аномалий органов мочевыделительной системы. Всем детям с хроническим заболеванием почек необходимо оценивать уровень психического напряжения для оптимизации мероприятий профилактики рецидивирования заболевания и улучшения качества жизни детей.*

**Summary.** *The most frequent mental changes in children can include increased anxiety, depression, aggression and anger, the existence of which may contribute to the progression of physical illness.*

**Materials and methods.** *The study involved 49 children aged 7 to 17 years (mean age 12,7 ± 3,1let) with chronic kidney disease. Further assess psychological stress based on the level of anxiety, aggression, anger, and depression.*

**Results.** *In assessing the level of anxiety, aggression, anger, and depression in all groups of children prevailed with the average of 73,1 ± 7% to 87,8 ± 5,1% of children in the group. At 24,3 ± 7% of children identified elevated levels of aggression, half of whom had congenital abnormalities of the urinary system. Most children 38 (86,3 ± 5,2%) level of depression was within average. Established cases of depression to improve small, moderate and significant among girls 13,5 ± 1,5 years, which amounted to 13,6 ± 5,2% of children.*

**Conclusions.** *The most vulnerable are children, particularly girls with chronic kidney disease on the background of congenital anomalies of the urinary system. All children with chronic kidney disease is necessary to evaluate the level of mental strain for the optimization of measures to prevent recurrence of the disease and improve the quality of life of children.*

**Дриль Інна Сергіївна**  
**drilina@rambler.ru**

**ВСТУП.** В педіатричній практиці існує брак досліджень по вивченню взаємозв'язків факторів психічної та соматичної організації, їх вплив на особливості розвитку та прогресування хронічної соматичної патології [1]. На етапах індивідуалізації програм діагностики, лікування та реабілітації дітей, які хворіють на хронічні захворювання, що часто рецидивують, потрібно системно і повно описати соматичні та психологічні компоненти особистості пацієнта.

Згідно з визначенням, під хронічним захворюванням нирок (ХЗН) слід розуміти патологію нирок тривалістю понад 3 місяці з порушенням або без порушення функції нирок. Беручи до уваги темпи прогресування гломерулярної патології та незворотне прогресування захворювання на тлі вродженої аномалії розвитку сечовидільної системи, з часом ХЗН може викликати порушення психічних функцій та особистих характеристик пацієнта.

Основні порушення психіки, у дітей з різною соматичною патологією, можуть проявитися у вигляді тривоги, гніву, агресії та депресії. З приводу останньої, за останні десять років данні літератури свідчать про збільшення числа людей, хворих на депресію, особливо за рахунок дітей та підлітків [2]. Крім порушень з боку нервово-психічного стану можуть бути відхилення у якості життя (ЯЖ) у вигляді порушення самооцінки стану здоров'я та порушення соціального функціонування у пацієнтів з хронічним соматичним захворюванням. Так в літературі маються данні про вивчення ЯЖ дітей з захворюваннями органів кровотворення [3] та серцево-судинної системи [4], що демонструють наявність у переважній кількості різноманітних порушень у вигляді зниження настрою, труднощів при виконанні роботи по дому, навчанні, занятті спортом.

В медицині поняття ЯЖ стосується передусім стану здоров'я, тому слід мати на увазі термін «якість життя, пов'язана зі здоров'ям». В клінічній практиці проведення оцінки ЯЖ пацієнтів з ХЗН, повинно бути включено до стандартів обстеження

і лікування хворих, за його допомогою можна проводити індивідуальний моніторинг у процесі лікування хворого, оцінювати ефективність терапії та прогноз, визначення об'єму та етапів проведення заходів реабілітації та профілактики рецидивування захворювання у дітей. Основним джерелом отримання даних про ЯЖ є проведення анкетування за допомогою стандартних анкет [5]. До найбільш поширених методик оцінки ЯЖ у пацієнтів з соматичними захворюваннями відноситься анкета SF-36, яка створена в 1992 році в США на замовлення страхової компанії.

Таким чином постає велика зацікавленість педіатрів у вивченні нервово-психічного стану та якості життя дітей з ХЗН, для розробки нових доповнень до програм спостереження та реабілітації пацієнтів.

**МЕТА РОБОТИ:** оцінити зміни показників рівня психічної напруги та якості життя у дітей з хронічним захворюванням нирок.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено обстеження 49 дітей віком від 6 - 17 років (середній вік  $12,7 \pm 3,1$  р.). За статтю домінували дівчатка: 37 ( $75,5 \pm 6,2\%$ ) проти 12 ( $24,4 \pm 6,2\%$ ) хлопчиків.

Середня тривалість захворювання склала  $4,5 \pm 3,5$  років. Всім дітям проведено повне нефроурологічне обстеження, з оцінкою функцій нирок та визначенням нозологічної форми, що передувала виникненню ХЗН. Згідно основних нозологічних форм всі діти розподілені на 4 групи. До I групи віднесено дітей з хронічним пієлонефритом ( $n=14$ ), II – з хронічним гломерулонефритом ( $n=7$ ), III – з дисметаболічною нефропатією ( $n=12$ ), IV – з вродженими аномаліями розвитку органів сечовидільної системи ( $n=16$ ). Додатково проведено анкетування дітей для визначення рівня психічної напруги та оцінки якості життя.

З урахуванням вікової періодизації та відповідно до стадій розвитку особистості за Е.Еріксоном (E.Erikson, 1963) всі діти були розподілені на 2 основні групи: шкільний вік від 6 до 12 років ( $n=19$ ), юність від 13 до 17 років ( $n=30$ ), наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл хворих на хронічне захворювання нирок за віком і статтю

| Нозологічна форма ХЗН                           | Розподіл за статтю |                 |             | Розподіл за віком |                 |
|---|--------------------|-----------------|-------------|-------------------|-----------------|
|   | Хлопці             | Дівчата         | Всього      | 6 - 12 р.         | 13 - 17 р.      |
| Хронічний пієлонефрит                           | 1                  | 13              | 14          | 4                 | 10              |
| Хронічний гломерулонефрит                       | 3                  | 4               | 7           | 4                 | 3               |
| Дисметаболічна нефропатія                       | 3                  | 9               | 12          | 6                 | 6               |
| Вроджена аномалія органів сечовидільної системи | 4                  | 12              | 16          | 5                 | 11              |
| Всього (абс)                                    | 11                 | 38              | 49          | 19                | 30              |
| Всього (%)                                      | $22,4 \pm 6,02$    | $77,5 \pm 6,02$ | $100 \pm 0$ | $38,7 \pm 7,03$   | $61,2 \pm 7,03$ |

Як видно з наведеної таблиці за статтю переважали дівчатка  $77,5 \pm 6,02\%$  проти  $22,4 \pm 6,02\%$  хлопчиків. В дитячій нефрології доведена наявність

статевих відмінностей виникнення деяких патологічних станів, що здебільшого обумовлені анатомофізіологічними особливостями положення органів

сечовидільної системи. Дані табл. 1 демонструють переважання дівчаток у всіх вікових періодах ( $77,5 \pm 6,02\%$ ,  $F=6,47$ ,  $p<0,1$ ) [6].

За віком домінували діти підліткового віку  $61,2 \pm 7,03\%$  проти  $38,7 \pm 7,03\%$  ( $F=2,2$ ,  $p<0,01$ ).

Рівень психічної напруги оцінювали за результатами анкетування Beck Youth (у перекладі) та проведення оцінки BSCI - самостійності, BAI - тривоги, BDI - депресії, BANI - гніву, BDBI - агресивної поведінки. Показники ЯЖ оцінювалися на основі анкети SF-36 за результатами самооцінки загального стану здоров'я та соціального функціонування.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Проведений аналіз отриманих результатів анкетування дав

змогу оцінити рівень самостійності, тривоги, депресії, гніву, агресії у дітей, а також зміни якості життя на фоні ХЗН.

Самостійність визначається як здатність покладатися на власні сили, не звертатися без потреби по допомогу до інших, діяти незалежно й ініціативно табл. 2. Наявні наукові дані свідчать про те, що до кінця старшого дошкільного віку в умовах оптимального виховання і навчання діти можуть досягти виражених показників самостійності в різних видах діяльності: у грі (Н.Я. Михайленко), праці (М.В. Крухлет, Р.З. Буре), пізнанні (А.М. Матюшкін, З.А. Михайлова, М.М. Подд'яков), спілкуванні (Е.Е. Кравцова, Л.В. Артемова).

Таблиця 2

**Рівень самостійності у дітей з різними видами ХЗН**

|   | Значно знижена         | Нижче середнього        | Середня                  | Вище середнього         | Всього |
|---|------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------|
| Хронічний пієлонефрит                           | 2                      | 4                       | 6                        | 0                       | 12     |
| Хронічний гломерулонефрит                       | 4                      | 0                       | 2                        | 1                       | 7      |
| Дисметаболична нефропатія                       | 2                      | 2                       | 6                        | 2                       | 12     |
| Вроджена аномалія органів сечовидільної системи | 1                      | 1                       | 9                        | 3                       | 14     |
| Всього абс. (%)                                 | 9<br>( $20 \pm 6,03$ ) | 7<br>( $15,5 \pm 5,4$ ) | 23<br>( $51,1 \pm 7,5$ ) | 5<br>( $11,1 \pm 4,7$ ) |        |

Згідно табл. 2. більшість обстежених дітей 23 ( $51,1 \pm 7,5\%$ ) мала показники самостійної діяльності в межах середніх значень, ще третина дітей мали показники вище або нижче середнього (відповідно  $11,1 \pm 4,75\%$  та  $15,5 \pm 5,4\%$ ). Звертає на себе увагу група дітей зі зниженням самостійної діяльності, що мала місце у 9 дітей ( $20 \pm 6,03\%$ ), середній вік яких був  $14,8 \pm 1,9$  роки. Згідно визначення самостійності слід розуміти як одну з провідних якостей особистості, що проявляється в умінні ставити перед собою певні цілі та добиватися їх власними силами. (словник Коджаспирової Г.М.). Випадки низького рівню самостійності мали місце серед всіх обстежених груп, однак найбільший показник був у II групі дітей з гломерулонефритом  $57,1 \pm 20\%$ . Отримані відмінності можна пов'язати з особливостями дітей з гломерулярною патологією, а саме, діти мають високий ризик інфекційно-запальних захворювань, довга тривалість гломерулярної патології призводить до змін в побутовому аспекті життя, паралельно з чим підвищується рівень батьківського піклування за хворою дитиною.

При оцінюванні рівня тривоги, депресії, гніву та агресії по всім групам переважали діти з середніми показниками від  $73,1 \pm 7,0\%$  до  $87,8 \pm 5,1\%$ . Помірного та значного рівню тривоги не виявлено в жодній з виділених груп ХЗН. Встановлено підвищення рівня депресії у  $13,6 \pm 5,2\%$ , рівня гніву –  $12,1 \pm 5,1\%$ , рівня агресії –  $24,3 \pm 7,0\%$  від обстежених. У більшості випадків це були поодинокі випадки в кожній групі. Але звертає на себе увагу значна кількість у відношенні до загальної кількос-

ті обстежених, що мали підвищений рівень агресії. Проаналізувавши детально зазначені 10 випадків підвищеної агресії, встановлено, що половина з них мали ХЗН на фоні вродженої аномалії розвитку сечовидільної системи. Середній вік зазначених дітей  $15,2 \pm 1,09$  років, патологія нирок була встановлена понад 10 років і діти регулярно проходили спостереження в стаціонарі.

Особливої уваги слід приділяти оцінці рівню депресії серед підлітків, що вважається найбільш частою психічною патологією, яка асоціюється з суїцидальною поведінкою, що за останні роки набула достатньої поширеності. серед дітей та підлітків [7].

Серед обстежених нами дітей рівень депресії у переважній більшості 38 ( $86,3 \pm 5,2\%$ ) був в межах середніх показників. Але мали місце поодинокі випадки реєстрації підвищення рівня депресії до незначного у  $6,8 \pm 3,4\%$ , помірного у  $4,5 \pm 3,1\%$  та один випадок значного підвищення рівню депресії  $2,2 \pm 2,2\%$ . Загалом вказані 6 дітей були дівчатками й склали  $13,6 \pm 5,2\%$  від загальної кількості обстежених, середній вік яких становив  $13,5 \pm 1,5$  років. Отримані результати наближаються до встановленого ВООЗ відсотка соматизованої депресії, що має місце у 14 - 22% школярів. (Wmer.C.I. 1998.. Hirinaheri T.N. 1990. Kessler R.C. 1998). Вказані діти потребують суттєвої допомоги не тільки фахівця нефролога, а й психолога з призначенням відповідної додаткової терапії та проведенням спеціальних заходів реабілітації дітей з ХЗН а саме з вродженими аномаліями розвитку сечовидільної системи.

Наступним етапом роботи була оцінка змін якості життя дітей на фоні довготривалого ХЗН.

Серед представлених питань з анкети SF-36, нами була проаналізована самооцінка стану свого здоров'я дитиною та його вплив на соціальне функціонування. Майже половина дітей 21 (47,7±7,6%) оцінила стан свого здоров'я як добре або дуже добре. Середні показники становили в групі з гломерулонефритом - 3,65, з дисметаболічними нефропатіями - 3,6, з вродженими аномаліями - 3,32. Найнижчий середній показник 2,75 мали діти з хронічним пієлонефритом. 50±15,07% дітей з вказаної групи оцінили своє здоров'я як незадовільне та погане. Проаналізувавши вказану групу дітей, виявлено, що середній стаж ХЗН 3,8±3,4 роки, в період проведення анкетування зазначені діти були госпіталізовані з клінічними проявами пієлонефриту, в результаті обстеження діагностовано загострення ХЗН.

Відсутність або незначний вплив стану здоров'я на соціальне функціонування свого стану здоров'я в кожній групі відмітила достовірна більшість респондентів (від 85 до 90%). Найбільш вагомий вплив стану здоров'я на соціальне функціонування відмітили 37% дітей з групи з ХЗН на фоні хронічного гломерулонефриту.

**ВИСНОВКИ.** При проведенні медико-психологічної характеристики дітей з різними нозологічними формами ХЗН, особливо з вродженими аномаліями розвитку сечовидільної системи, слід враховувати рівень агресії та депресії для своєчасного проведення комплексу психологічних методів та створення індивідуальних програм реабілітації.

Згідно отриманих даних до найбільш уразливої категорії хворих слід віднести дівчаток 13,5 років, які найчастіше демонструють помірні та значні прояви депресії що асоціюється з суїцидальною поведінкою.

Всім дітям з ХЗН при наданні медичної допомоги слід проводити аналіз самооцінки стану здоров'я дитини, який потрібно враховувати не тільки при визначенні стану хворої дитини в момент обстеження, а й для оптимізації заходів по профілактиці рецидивів та покращенню якості життя.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Недельська С.М. Медико-психологічна характеристика особистості хворої на бронхіальну астму дитини середнього та старшого віку. С.М.Недельська, О.Ю.Акулова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012.- №2 Том 75. – С.35- 41
2. Пипа Л.В. Депресія й пов'язана з нею суїцидальна поведінка в дітей і підлітків: сучасні уявлення і стан проблеми. Л.В.Пипа, С.В.Римша, Р.В.Свістільник, Ю.М.Лисиця. Здоров'я ребенка – 2014. №6(57). С.92-99.
3. Воронков Л.Г. Качество жизни при хронической сердечной недостаточности: актуальные аспекты. / Л.Г.Воронков, Л.П, Парашенюк // Серцева недостатність. – 2010. - №2. – С.12-16.
4. Толмачева С.Р., Богмат Л.Ф., Рак Л.И. Параметры качества жизни подростка с патологией миокарда // Здоровье ребенка 2012 - №1(№36).
5. Нечитайло Ю.М. Методологічні основи оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям у дітей. // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. №3. С.5-9.
6. Моїсеєнко Р.О. Частота та структура захворюваності дітей в Україні та шляхи її зниження / Р.О.Моїсеєнко // Современная педиатрия. – 2009. - №2. – С.10-14.
7. Кравченко Н.Е. Зикеев С.А. Психические расстройства у девушек, экстренно госпитализированных по поводу суицидального поведения // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012 - №3. С.5-8.

Надійшла до редакції 31.07.2015

Прийнята до друку 25.08.2015

© Дудар І.О., Шіфріс І.М., Дріяńska В.Є., Крот В.Ф., Лобода О.М., Красюк Е.К., Крилова М.Г., Алексеева Н.Г., Брижаченко Т.П., 2015

УДК: 616.61-036.12-08

ДУДАР І.О.<sup>1</sup>, ШІФРІС І.М.<sup>1</sup>, ДРІЯНСЬКА В.Є.<sup>1</sup>, КРОТ В.Ф.<sup>1</sup>, ЛОБОДА О.М.<sup>1</sup>, КРАСЮК Е.К.<sup>2</sup>,  
КРИЛОВА М.Г.<sup>2</sup>, АЛЕКСЕЄВА Н.Г.<sup>1</sup>, БРИЖАЧЕНКО Т.П.<sup>2</sup>

## ВПЛИВ ПЕНТОСАНА ПОЛІСУЛЬФАТУ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК II-IV СТ

DUDAR I.O.<sup>1</sup>, SHIFRIS I.M.<sup>1</sup>, DRIYANSKA V.YE.<sup>1</sup>, KROT V.F.<sup>1</sup>, LOBODA O.M.<sup>1</sup>, KRASIUK E.K.<sup>2</sup>,  
KRYLOVA M.H.<sup>2</sup>, ALEXEEVA N.G.<sup>1</sup>, BRYZHACHENKO T.P.<sup>2</sup>

### PENTOSAN POLYSULPHATE INFLUENCE ON THE COURSE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE ST. II-IV

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

<sup>2</sup>Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

<sup>1</sup>SI "Institute of nephrology NAMS of Ukraine"

<sup>2</sup>Kyiv City Research Centre of Nephrology and Dialysis

**Ключевые слова:** пентосан, хронічна хвороба нирок, прогресування

**Key words:** pentosan polysulphate, chronic kidney disease, progression

**Резюме.** Мета дослідження: визначення впливу препарату ПЕНТОСАНА ПОЛІСУЛЬФАТ Sp 54 на темпи прогресування хвороби у пацієнтів з ХХН II-IV ст., підтвердження гіполіпідемічної дії та встановлення дії препарату на показники хронічного запалення.

**Матеріали та методи.** Випробування проводилося в 1 центрі протягом 12 тижнів. У дослідження було включено 60 хворих на ХХН II-IV ст. Пацієнти були розподілені на 2 групи: група 1 (основна) - 30 хворих в додаток до стандартної ренопротекторної терапії отримували досліджуваний препарат Пентосан, група 2 (група порівняння) - 30 хворих, отримували лише стандартну ренопротекторну терапію. Препарат Пентосана Полісульфат Sp 54 призначали впродовж 8-ти тижнів: по 100 мг. через день внутрішньом'язово або внутрішньовенно впродовж 3-х тижнів з наступним пероральним застосуванням по 50 мг 2 рази на добу. В ході дослідження вивчалися динаміка добової протеїнурії, ШКФ, ліпідів, показників фактора некрозу пухлин, IL-18 та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) до та після лікування (на 12 тижнів спостереження).

**Результати.** Виявлено достовірне зменшення загального холестерину та коефіцієнту атерогенності через 3 місяці лікування в основній групі, гіполіпідімічний ефект є більш істотним, ніж в групі порівняння. У групі, де застосовувався Пентосан зниження протеїнурії було більш вираженим, та становило 65 % проти 38 % в групі порівняння. Пентосан в комплексній терапії пацієнтів на ХХН II-IV стадії сприяє достовірному зниженню рівнів прозапальних цитокінів (IL-18 та TNF- $\alpha$ ) на відміну від групи порівняння.

**Висновки.** Застосування Пентосану в комплексній терапії у пацієнтів з ХХН II-IV стадії позитивно впливає на показники ліпідного обміну. Призначення пентосану пацієнтам з ХХН II-IV стадії сприяє більш істотному зниженню добової протеїнурії та покращенню ШКФ, зменшує рівні прозапальних цитокінів: IL-18 та TNF- $\alpha$ .

**Summary.** The aim is to determine the effect of the drug pentosan polysulphate at the rate of disease progression in patients with CKD II-IV st., to confirmation of lipid-lowering action and setting of the drug on indicators of chronic inflammation.

**Materials and methods.** Tests conducted in one center for 12 weeks. The study included 60 patients with CKD II-IV st. Patients were divided into 2 groups: group 1 (basic) - 30 patients in addition to standard therapy receiving study medication, pentosan polysulphate, group 2 - 30 patients received only standard therapy. The drug pentosan polysulphate was administered for 8-weeks: 100 mg. a day intramuscularly or intravenously for 3 weeks, followed by oral administration of 50 mg two times a day. The survey studied the dynamics of daily proteinuria, GFR, lipids, indicators of tumor necrosis factor, IL-18 and vascular endothelial growth factor (VEGF) before and after treatment (12 week observation).

**Results.** It was found a significant decrease in total cholesterol and atherogenic ratio after 3 months of treatment in the study group, hypolipidemic effect is more significant than in the comparison group. The group used pentosan polysulphate proteinuria reduction was more pronounced, and was 65% against 38% in the comparison group. Pentosan polysulphate in the treatment of CKD patients in stages II-IV contributes to significant decrease in inflammatory cytokines (IL-18 and TNF- $\alpha$ ) in contrast to the comparison group.

**Conclusions.** The use of pentosan polysulphate in the treatment of patients with CKD stages II-IV had positive effect on lipid metabolism. Purpose pentosan polysulphate patients with CKD stages II-IV contributes to a significant reduction of the daily proteinuria and eGFR improvement, reduces levels of inflammatory cytokines: IL-18 and TNF- $\alpha$ .

Дудар Ірина Олексіївна  
irina\_d@ukr.net

**ВСТУП.** На рубежі XX і XXI століть світове співтовариство зіткнулося з глобальною проблемою, що має не тільки медичне, але й величезне соціально-економічне значення - пандемією хронічних неінфекційних хвороб (НІХ), які щорічно забивають більш ніж 36 мільйонів життів, призводять до важких ускладнень, пов'язаних з тимчасовою та стійкою втратою працездатності, необхідністю застосування високоартісного лікування. Згідно з оприлюдненим ВООЗ у березні 2015 року інформаційним бюлетенем, близько 80% випадків смертей від НІХ припадає на країни з низьким та середнім рівнем прибутку. Статистика свідчить, що серед них понад 9 мільйонів – це люди, які не досягли шістдесятирічного віку [1].

Серед них хронічна хвороба нирок (ХХН) займає важливе місце через значну поширеність в популяції (до 16%), різке зниження якості життя, високу смертність пацієнтів та значні витрати, пов'язані з необхідністю застосування в термінальній стадії методів ниркової замісної терапії - діалітичних технологій та трансплантації нирки [2, 3]. За розрахунковими даними кількість хворих на ХХН в світі подвоюється кожні сім – десять років. Значна розповсюдженість ХХН в популяції пов'язана, в більшості економічно розвинутих країн, з неухильним зростанням захворюваності на цукровий діабет та артеріальну гіпертензію [4].

ХХН за сучасними уявленнями, є самостійною і важливою причиною прискореного розвитку патологічних змін серцево-судинної системи. Це обумовлено рядом метаболічних і гемодинамічних порушень, що розвиваються у цієї категорії хворих, коли виходять на перший план нетрадиційні, «ниркові» чинники серцево-судинного ризику: альбумінурія / протеїнурія, системне запалення, оксидативний стрес, гіперволемія, анемія, порушення кальцієво-фосфорного обміну, гіпергомоцистеїнемія та інші [3, 5].

Наявні клінічні та експериментальні дані свідчать про те, що серцево-судинні події, пов'язані з атеросклерозом, частіше є фатальними у пацієнтів з ХХН, ніж у загальній популяції. Дисліпідемія тісно пов'язана з прогресуванням ХХН. Вплив дисліпідемії реалізується як шляхом атеросклеротичного ураження ниркових судин, так і прямим нефротоксичним ефектом ліпідів. Терапія, спрямована на нормалізацію ліпідного обміну у хворих на ХХН, в першу чергу на попередження розвитку кардіоваскулярних захворювань і гальмування прогресування власне ХХН. Доцільність застосування статинів доведена у пацієнтів з ХХН на додіалітному етапі перебігу хвороби, у пацієнтів з ХХН VД стадії застосування статинів не показало істотного клінічного ефекту у зменшенні кардіоваскулярної захворюваності та смертності за даними великого рандомізованого дослідження «4D» [6, 7, 8, 3, 9, 10].

Разом з тим, на сьогодні з'явилися дані, що свідчать про есенціальну роль імунного запалення в атерогенезі. В експериментальних дослідженнях

виявлені численні регуляторні ефекти прозапальних цитокінів у вогнищі атеросклеротичного ураження специфічно пов'язані з патогенезом цього процесу [11].

Зважаючи на роль атеросклерозу в прогресуванні ХХН та розвитку ускладнень, обмеженні дані щодо впливу гіполіпідемічної терапії на різні ланки атерогенезу, продовжується пошук та впровадження в практику лікарських засобів, які б підвищили ефективність лікування та загальмували прогресування ХХН. Пентосан - напівсинтетичний гепариніод, який звільняє ліпопротеїназу, знижує рівень загальних ліпідів, тригліцеридів і холестерину крові. Зрушення ліпопротеїнових фракцій крові у бік ліпопротеїдів високої щільності знижує ризик розвитку та прогресування атеросклерозу. Біодоступність препарату становить майже 100% [12]. Безпечність та висока клінічна ефективність Пентосану також продемонстрована в роботах українських дослідників. Зокрема, І Я. Ханюкова з співавторами вже через 2 тижні призначення препарату хворим на ішемічну хворобу серця (ІХС) констатували вірогідну позитивну динаміку показників ліпідограми. В роботі Кравчун Н.О. з співавторами підтверджені наявні дані стосовно позитивного впливу Пентосану на перебіг діабетичної ретинопатії, нефропатії, ангіопатії судин нижніх кінцівок. За результатами дослідження проведеного в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України встановлено, що завдяки нормалізації ліпідного обміну, препарат уповільнює прогресування атеросклеротичного ураження артерій у хворих після виконання реконструктивних (шунтуючих) операцій з приводу оклюзивно-стенотичних атеросклеротичних уражень магістральних артерій [13, 14, 15]. В той же час відсутні роботи щодо впливу Пентосану на показники хронічного запалення, яке з одного боку посилює атерогенез, а з іншого-є патогенетичною ланкою прогресування ХХН.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ:** визначення впливу препарату ПЕНТОСАНА ПОЛІСУЛЬФАТ Sp 54 на темпи прогресування хвороби у пацієнтів з ХХН II-IV ст., підтвердження гіполіпідемічної дії та встановлення впливу препарату на показники хронічного запалення (прозапальні цитокіни та судинний ендотеліальний фактор росту).

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Нами проведено не відкрите, контрольоване, рандомізоване, паралельне дослідження. Випробування проводилося в 1 центрі протягом 12 тижнів. У дослідження було включено 60 хворих, які знаходились на стаціонарному та / або амбулаторному лікуванні у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д), що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Пацієнти були в віці від 26 до 71 року, чоловіків було – 29, жінок – 31. Основною причиною ХХН був гломерулонефрит (склад пацієнтів за нозологічною формою подано на рис. 1.).

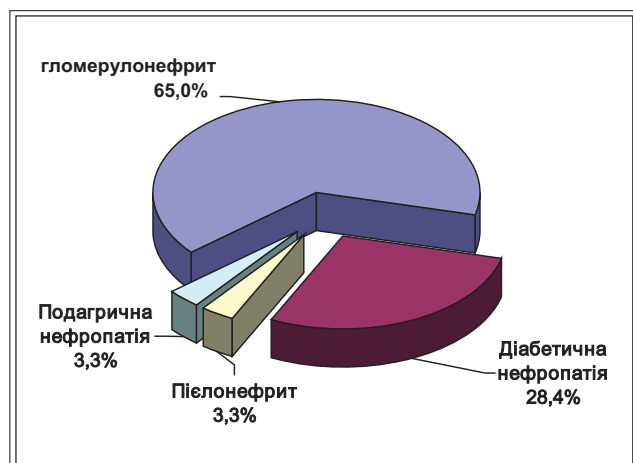


Рис. 1. Характеристика пацієнтів за нозологічною формою захворювання

Клінічне випробування було проведено згідно з Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінською Декларацією останнього перегляду. Усі хворі отримали інформацію щодо мети дослідження «Лист інформації пацієнтів» і дали згоду. В процесі дослідження не було конфліктів та непорозумінь або відмови від подальшої участі в лікуванні.

Основними критеріями включення у дослідження були: наявність клінічних та лабораторних ознак хронічної хвороби ХХН II - IV ст., підписання пацієнтом інформованої згоди, вік 18-75 років, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження, відсутність відомої гіперчутливості до компонентів, що входять до складу препаратів, добова протеїнурія в

межах 0,5 – 2,0 г/добу, порушення ліпідного спектру (загальний холестерин понад 5,5 ммоль/л, тригліцериди понад 2,2 ммоль/л, холестерин ЛПНЩ – понад 3,0 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності – понад 4,0).

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були: обтяжений алергологічний анамнез, рівень гемоглобіну менше ніж 90 мг/л, обструкція сечовивідних шляхів, позитивний тест сечі на вагітність (лише для жінок), онкологічна патологія в анамнезі, інфаркт міокарду та ГПМК в анамнезі, артеріальна гіпертензія понад 180/110 мм.рт.ст., нефротичний синдром, участь в будь-якому іншому клінічному дослідженні протягом останніх 90 днів, відмова хворого від участі в дослідженні.

На основі випадкової вибірки пацієнти були розподілені на 2 групи: група 1 (основна) - 30 хворих в додаток до стандартної ренопротекторної терапії (дієта, ІАПФ/БРА II, корекція анемії, артеріальної гіпертензії, вторинного гіперпаратиреозу) терапії отримували досліджуваний препарат Пентосан, група 2 (група порівняння) - 30 хворих, отримували лише стандартну ренопротекторну терапію. Була використана наступна схема призначення Пентосан полісульфата Sr 54: призначення впродовж 8-ми тижнів по 100 мг. через день внутрішньом'язово або внутрішньовенно впродовж 3-х тижнів з наступним пероральним застосуванням по 50 мг. 2 рази на добу.

Групи були репрезентативні за статтю, віком, типом ураження нирок, нозологічними формами захворювань, що стали причинами ХХН (таблиця 1, 2).

Таблиця 1

#### Розподіл хворих в досліджуваних групах з урахуванням віку та статі

| Характеристики | Основна група | Група порівняння | P     |
|----------------|---------------|------------------|-------|
| Вік (роки)     | 47,5 ± 3,03   | 46,15 ± 2,6      | >0,05 |
| Стать ч/ж %    | 45% / 55%     | 50% / 50%        | >0,05 |

Таблиця 2

#### Розподіл хворих в досліджуваних груп в залежності від діагнозу

| Діагноз               | Основна група | Група порівняння | P     |
|-----------------------|---------------|------------------|-------|
| Гломерулонефрит       | 19 (63,3%)    | 20 (66,7%)       | >0,05 |
| Діабетична нефропатія | 9 (30%)       | 8 (26,6%)        | >0,05 |
| Пієлонефрит           | -             | 2 (6,7%)         | >0,05 |
| Подагрична нефропатія | 2 (6,7%)      | -                | >0,05 |

Лікування призначалось після верифікації діагнозу методами фізикального та інструментального обстеження, проведення загально клінічних та біохімічних лабораторних досліджень, визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), дослідження рівня про- та протизапальних цитокінів.

В ході дослідження вивчались динаміка добової протеїнурії, ШКФ, ліпідів, показників фактора

некрозу пухлин, ІЛ 18 та судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) до та після лікування (на 12 тижнів спостереження). Клінічні дослідження, скарги, дані об'єктивного статусу оцінювалися в динаміці чотири рази: на початку лікування, на 30-й день, 60-й день та 90-й день спостереження.

Ефективність лікування оцінювалася за динамікою ліпідного профілю, добової протеїнурії, ШКФ.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався шляхом обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Стьюдента,  $\chi^2$ . Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Аналіз показників на початку дослідження дозволив

встановити, що серед включених хворих 21 були хворі зі ШКФ  $> 60$  мл/хв  $\times 1,73$  м<sup>2</sup>, що відповідає нормальній функції нирок та 39 зі зниженою ШКФ  $< 60$  мл/хв  $\times 1,73$  м<sup>2</sup>. Як наочно демонструють дані таблиці 3 на момент включення в дослідження обидві групи пацієнтів за клініко-лабораторними характеристиками не мали вірогідних відмінностей.

Таблиця 3

**ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ХХН II - IV СТАДІЇ НА ПОЧАТКУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

| Показники                               | Основна група (n=30) | Група порівняння (n=30) | P      |
|---|----------------------|-------------------------|--------|
|   | M±m                  | M±m                     |        |
| Вік, роки                               | 47,5 ± 3,03          | 46,15 ± 2,6             | =0,368 |
| Тривалість ХХН                          | 6,2 ± 0,8            | 5,7 ± 1,0               | =0,416 |
| АТС, мм рт.ст.                          | 153 ± 3,17           | 149,75 ± 2,09           | =0,199 |
| АТД, мм рт.ст.                          | 93,25 ± 2,18         | 94,0 ± 1,72             | =0,394 |
| ЧСС, уд. за хв.                         | 78 ± 1,9             | 80 ± 1,7                | =0,646 |
| ШКФ, мл/хв $\times 1,73$ м <sup>2</sup> | 47,27 ± 6,39         | 43,58 ± 5,0             | =0,326 |
| Hb, г/л                                 | 125,8 ± 5,17         | 125,65 ± 3,51           | =0,283 |
| Рівень протеїнурії, г/добу              | 1,28 ± 0,19          | 1,19 ± 0,14             | =0,350 |
| Холестерин загальний ммоль/л            | 6,53 ± 0,34          | 6,52 ± 0,30             | =0,491 |
| Холестерин ЛПНЩ ммоль/л                 | 4,4 ± 0,19           | 4,2 ± 0,17              | =0,490 |
| Тригліцериди                            | 3,46 ± 0,32          | 3,51 ± 0,29             | =0,454 |
| Коефіцієнт атерогенності                | 5,84 ± 0,30          | 5,63 ± 0,32             | =0,327 |
| Глюкоза, ммоль/л                        | 5,16 ± 0,31          | 5,05 ± 0,17             | =0,378 |

Лікування призначалося відповідно до дизайну дослідження та оцінювалася динаміка загального холестерину (ХЗ), ліпопротеїдів низької щільності

(ЛПНЩ), тригліцеридів, коефіцієнту атерогенності (КА) на протязі 3-х місяців. Оцінка показників ліпідного обміну в досліджуваних групах надана в табл.4

Таблиця 4

**Гіполіпідемічний ефект Пентосан полісульфату**

| Показник                    | Основна група M±m, (n=30) | Група порівняння M±m, (n=20) | P      |
|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|--------|
| ХЗ до лікування             | 6,53 ± 0,34               | 6,52 ± 0,30                  | =0,491 |
| ХЗ через 2 місяці           | 5,23 ± 0,21               | 5,73 ± 0,21                  | =0,05  |
| ХЗ через 3 місяці           | 4,74 ± 0,16               | 5,3 ± 0,13                   | =0,042 |
| ЛПНЩ до лікування           | 4,4 ± 0,19                | 4,2 ± 0,17                   | =0,490 |
| ЛПНЩ через 2 місяці         | 3,91 ± 0,19               | 4,0 ± 0,16                   | =0,319 |
| ЛПНЩ через 3 місяці         | 3,62 ± 0,19               | 3,80 ± 0,17                  | =0,238 |
| Тригліцериди до лікування   | 3,46 ± 0,32               | 3,51 ± 0,29                  | =0,454 |
| Тригліцериди через 2 місяці | 2,57 ± 0,23               | 2,96 ± 0,25                  | =0,131 |
| Тригліцериди через 3 місяці | 2,34 ± 0,18               | 2,67 ± 0,20                  | =0,121 |
| КА до лікування             | 5,84 ± 0,30               | 5,63 ± 0,32                  | =0,327 |
| КА через 2 місяці           | 4,44 ± 0,24               | 4,81 ± 0,22                  | =0,133 |
| КА через 3 місяці           | 3,71 ± 0,17               | 4,18 ± 0,18                  | =0,034 |

Порівняльний аналіз зазначених показників у групах засвідчив достовірне зменшення ХЗ та КА через 3 місяці лікування. Ми провели диференційовану оцінку впливу пентосану на рівні ліпідів у

пацієнтів з ХХН II-IV ст. в залежності від рівнів протеїнурії та ШКФ, та нозологічної форми хвороби (табл.5).

Таблиця 5

**Дані диференційованої оцінки динаміки показників ліпідного обміну в обох групах**

| Характеристика перебігу хвороби              | Основна група                               |                                  | Група порівняння                            |                                    |
|--|---|----------------------------------|---|------------------------------------|
|  | Рівень ЛПНЩ,<br>Рівень Тригліцеридів<br>(n) |                                  | Рівень ЛПНЩ,<br>Рівень Тригліцеридів<br>(n) |                                    |
|  | До лікування                                | Через 1 місяць                   | До лікування                                | Через 1 місяць                     |
| Рівень ДП<0,5 г<br>n                         | 3,8±0,2<br>2,71±0,12<br>n=6                 | 3,67±0,22*<br>2,43 ±0,1*<br>n=6  | 3,7±0,11<br>2,59±0,03<br>n=5                | 3,44±0,26**<br>2,48±0,05**<br>n=5  |
| Рівень ДП>0,5 г<br>n                         | 4,56±0,22<br>3,46±0,32<br>n=24              | 4,27±0,21<br>3,14±0,26*<br>n=24  | 4,52±0,19<br>3,68±0,32<br>n=25              | 4,35±0,18<br>3,47±0,3<br>n=25      |
| ШКФ > 60<br>мл/хв × 1,73 м <sup>2</sup><br>n | 4,54±0,31<br>3,89±0,63<br>n=12              | 4,26±0,33*<br>3,29±0,43*<br>n=12 | 4,61±0,39<br>4,1±0,7<br>n=9                 | 4,43±0,36<br>3,93±0,68*<br>n=9     |
| ШКФ < 60<br>мл/хв × 1,73 м <sup>2</sup><br>n | 4,32±0,25<br>3,18±0,32<br>n=18              | 4,08±0,23*<br>2,8±0,23*<br>n=18  | 4,31±0,19<br>3,25±0,27<br>n=21              | 4,11±0,18*<br>3,13±0,26<br>n=21    |
| Гломерулонефрит<br>n                         | 4,36±0,25<br>3,36±0,38<br>n=19              | 3,58±0,24*<br>2,25±0,22*<br>n=19 | 4,25±0,2<br>3,41±0,4<br>n=20                | 3,71±0,21**<br>2,64±0,38**<br>n=20 |
| Діабетична нефропатія<br>n                   | 4,4±0,34<br>3,67±0,73<br>n=9                | 3,59±0,31*<br>2,49±0,44*<br>n=9  | 4,43±0,44<br>3,83±0,92<br>n=8               | 3,8±0,49<br>2,76±0,54<br>n=8       |

Примітка. Дані представлені як  $M \pm m$

\*  $p < 0,05$  при порівнянні з групою до лікування

\*\* $p < 0,05$  при порівнянні між групами

Отримані дані показали, що в основній групі (з Пентосан полісульфатом) гіполіпідемічний ефект є більш істотним, ніж в групі порівняння. Це в першу чергу стосується пацієнтів з рівнем протеїнурії менше 0,5 г/добу, хворих на гломерулонефрит. Вже через 1 місяць лікування ми спостерігали статистично достовірне зниження в сироватці крові рівня найбільш клінічно значимих маркерів атеросклерозу – ЛПНЩ та тригліцеридів. За результатами аналізу констатовано, що позитивний вплив пентосану на показники ліпідного обміну не залежить від рівня ШКФ. Гіполіпідемічний ефект

ППС оцінювався також за кількістю пацієнтів на ХХН, у яких були досягнені цільові рівні ліпідного обміну. Аналогічний ефект оцінювали і в групі порівняння. Застосування Пентосан полісульфату в комплексній терапії дозволило досягти цільових рівнів у 17(56,7%) пацієнтів основної групи, у групі порівняння цільові рівні ліпідного обміну протягом терміну спостереження констатовані тільки у 9 (30%) хворих.

В табл. 6 представлена динаміка показників добової протеїнурії та ШКФ через 3 міс. після початку лікування в досліджуваних групах.

Таблиця 6

**Динаміка показників добової протеїнурії та ШКФ через 3 міс. після початку лікування**

| Група хворих    | ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> |              | Протеїнурія, г/добу |              |
|-----------------|--------------------------------|--------------|---------------------|--------------|
|                 | до лікування                   | через 3 міс. | до лікування        | через 3 міс. |
| I (основна)     | 47,27±6,39                     | 57,92±8,58   | 1,28±0,19           | 0,45±0,09    |
|                 | 1t=-4,39, P <0,001             |              | 1t=6,78, P<0,001    |              |
| II (порівняння) | 43,58±5,01                     | 49,95±5,28   | 1,19±0,14           | 0,73±0,09    |
|                 | 2t=-4,28, P<0,001              |              | 2t=6,14, P<0,001    |              |
|                 | **t=-1,76, P=0,0419            |              | **t=-2,17, P=0,017  |              |

Примітка. Дані представлені як  $M \pm m$

<sup>1</sup> - різниця між показниками до та після лікування в I групі;

<sup>2</sup> - різниця між показниками до та після лікування в II групі;

\*\* різниця між показниками досліджуваних груп через 3 міс.

Як бачимо з табл. 6, в обох групах відбулося достовірне зниження протеїнурії порівняно з показниками на початку лікування. Разом з тим встановлена достовірна перевага між показниками добової протеїнурії після лікування в досліджуваних групах. У групі, де застосовувався Пентосан полісульфат зниження було більш вираженим, та становило 65 % проти 38 % в групі порівняння, що є дуже важливим з клінічної точки зору, так як протеїнурія є істотним чинником прогресування хвороби. Незважаючи на вірогідну позитивну динаміку ШКФ на тлі проведеної терапії в обох групах, в основній групі збільшення показника наприкінці терміну спостереження становило 10,65 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> в той час як у групі порівняння зміни ШКФ були менш суттєві, та становили 5,4 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у бік збільшення.

Отримані дані показали, що лікування Пентосаном сприяє більш істотному зниженню протеї-

нурії у пацієнтів з ХХН II-IV стадії – на 65% проти 38% у групі порівняння. Крім того позитивний вплив на ШКФ у пацієнтів основної групи був також більш істотним (P=0,05).

Таким чином, порівняльне дослідження 3 місячної ефективності застосування Пентосан полісульфату в комплексній терапії пацієнтів на ХХН II-IV стадії сприяє більш істотному зниженню добової протеїнурії та покращенню ШКФ.

Відповідно до дизайну дослідження було вивчено вплив Пентосан полісульфату на рівень прозапальних цитокінів та судинного ендотеліального фактора росту.

Оцінка рівнів судинного ендотеліального фактора росту, IL-18 та TNF- $\alpha$  до та після лікування проводилась у пацієнтів, як основної, так і групи порівняння. Дані надані в табл. 7

Таблиця 7

Рівні прозапальних цитокінів до та після лікування у пацієнтів обох груп

| Показники | n  | CEGF (нг/мл)             |                             | IL-18 (нг/мл)            |                             | TNF- (нг/мл)             |                             |
|-----------|----|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
|           |    | До лікування (M $\pm$ m) | Після лікування (M $\pm$ m) | До лікування (M $\pm$ m) | Після лікування (M $\pm$ m) | До лікування (M $\pm$ m) | Після лікування (M $\pm$ m) |
| Група 1   | 20 | 142,76 $\pm$<br>25,45    | 108,79 $\pm$<br>21,72       | 285,67 $\pm$<br>23,11    | 193,3 $\pm$<br>22,39*       | 93,72 $\pm$<br>4,09      | 74,62 $\pm$<br>4,0*         |
| Група 2   | 20 | 129,67 $\pm$<br>18,84    | 112,0 $\pm$<br>14,4         | 268,20 $\pm$<br>29,26    | 244,26 $\pm$ 27,81          | 92,07 $\pm$<br>4,40      | 87,20 $\pm$<br>6,29         |

\*P&lt;0.05

Оцінка рівня судинного ендотеліального фактора росту через 3 місяці лікування Пентосан полісульфатом констатувала його зниження без статистичної достовірності. Вивчення взаємозв'язку між рівнями VEGF та клінічними показниками у пацієнтів з ХХН показали достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями VEGF та рівнями ХС ЛПНЩ ( $r=0,7383$ ;  $p=P<0,001$ ).

Диференційований аналіз показників рівнів VEGF показав, що у пацієнтів з рівнями фактору росту в межах III квартилі змінювався з 186,35 $\pm$ 21,89 до 87,43 $\pm$  12,12 пк/мл ( $p<0,01$ ). Призначення Пентосан полісульфату сприяло нормалізації рівня судинного ендотеліального фактору росту у пацієнтів з високими його показниками до лікування (в межах III квартилі). Аналіз групи порівняння показав відсутність динаміки рівня VEGF.

Рівень IL-18 істотно знизився при лікуванні Пентосан полісульфатом ( $P=0,014$ ). В той час як у групі пацієнтів, які лікувалися лише стандартною терапією, він зменшився несуттєво. Оцінка кореляційних зв'язків IL-18 з клінічними показниками у пацієнтів з ХХН показала достовірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями IL-18 та рівнями добової протеїнурії ( $r=0,4305$ ;  $P<0,001$ ).

Рівень пухлинного некротизуючого фактора росту у обох групах до лікування у 4,5 рази пере-

вищував норму (рівень TNF- у контрольній групі становив 21,6 $\pm$ 1,0 пк/мл). У групі пацієнтів основної групи спостерігалось високодостовірне зменшення цього показника ( $P<0,001$ ). В групі порівняння також констатовано достовірне зменшення TNF-, однак при порівнянні цих показників через 12 тижнів лікування, у пацієнтів основної групи рівень TNF- був достовірно нижчий, ніж у пацієнтів групи порівняння. Оцінка кореляційних зв'язків TNF- з клінічними показниками у пацієнтів з ХХН показала достовірний негативний кореляційний зв'язок між рівнями TNF- та рівнями ШКФ ( $r=-0,4303$ ;  $p=0,0028$ ). Таким чином, отримані дані продемонстрували, що Пентосан полісульфат в комплексній терапії пацієнтів на ХХН II-IV стадії сприяє достовірному зниженню рівнів прозапальних цитокінів (IL-18 та TNF-) на відміну від групи порівняння. Визначений ефект препарату можна розцінювати як протизапальний та стверджувати, що дана дія може мати додатковий позитивний вплив як в антиатерогенному, так і у ренопротекторному ефекті препарату.

### ВИСНОВКИ:

1. Застосування Пентосан полісульфату в комплексній терапії у пацієнтів з ХХН II-IV стадії позитивно впливає на показники ліпідного обміну та, відповідно, гальмує процеси атерогенезу.

2. Гіполіпідемічний ефект Пентосан полісульфату більш істотний у пацієнтів з рівнем протеїнурії менше 0,5 г/добу, хворих на гломерулонефрит та не залежить від рівня ШКФ. За умови дотримання цих критеріїв вже через 1 місяць спостерігається статистично достовірне зменшення рівня клінічно значимих маркерів порушення ліпідного обміну. У пацієнтів з ХХН II-IV стадії при застосуванні Пентосан полісульфату цільові рівні обміну ліпідів досягнуті у 57%, у групі порівняння тільки у 30 %.
  3. Призначення Пентосан полісульфату пацієнтам з ХХН II-IV стадії сприяє більш істотному зниженню добової протеїнурії та покращенню ШКФ в порівнянні з динамікою протеїнурії та ШКФ у пацієнтів, які лікуються лише стандартною ренопротекторною терапією, що дає підставу констатувати нефропротекторний ефект пентосану.
  4. Призначення Пентосан полісульфату зменшувало рівні прозапальних цитокінів: IL-18, рівень якого достовірно позитивно корелював з добовою протеїнурією, та рівень ТНФ- $\alpha$ , що достовірно негативно корелював з рівнями ШКФ.
  5. Результати дослідження свідчать про доцільність застосування препарату Пентосан Полісульфату Sp 54 в комплексній терапії у пацієнтів з ХХН II-IV стадії незалежно від нозологічної форми захворювання.
- ЛІТЕРАТУРА:**
1. UN General Assembly. Political declaration of the high-level meeting of the general assembly on the prevention and control of non-communicable diseases. A/66/L.1. [http://www.un.org/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/66/L.1](http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1); [http://www.un.org/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/66/L.1](http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1); Sept 16, 2011. ((accessed June 30, 2012).)
  2. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease Surveillance System. Atlanta. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Dept of Health and Human Services; 2011. <http://www.cdc.gov/ckd>. Accessed August 5, 2013.
  3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney inter.* – 2013. – Vol. 3, Suppl. – P. 1-150.
  4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (Suppl 2): S 1-180.
  5. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 [Suppl 1]: S1–S266
  6. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition / Y. Liu, J. Coresh, J. A. Eustace [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 291. – P. 451-459.
  7. *Drüke T. B.* Atherosclerosis in CKD: differences from the general population / T. B. Drüke, Z. A. Massy // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 723–735
  8. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis / W. Hou, J Lv, V. Perkovic [et al.] // *Eur. Heart. J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 18.
  9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. // *Kidney inter.* – 2013. – Vol.3, Suppl. – P. 259–305.
  10. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis / W. März, B. Genser, C. Drechsler [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1316-1325.
  11. *Kleemann R., Zadelddr S., Kooistra T.* Cytokines and atherosclerosis: comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res.* – 2008. – №79. – P. 360–376.
  12. Effects of pentoxifylline and pentosan polysulphate combination therapy on diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus [Text] / B. Laczy [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2009. – Vol. 46, № 2. – P. 105-111.
  13. *Ханюкова И.Я.* Влияние пентосана полисульфата на показатели гемостаза и липидного обмена у больных ИБС / И.Я. Ханюкова, А.В. Танцура // *Укр. терапевт. журн.* – 2008. – № 1. – С. 80-83.
  14. *Кравчун Н.А., Чернявская И.В.* Комплексная терапия микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с применением антитромботических препаратов / Н.А. Кравчун, И.В. Чернявская // *Международный эндокринологический журнал.* – 2012. – № 5(45). – С. 31-35.
  15. *Никольников П.И., Ратушнюк А.А., Гуч А.А.* Профилактика тромботических осложнений реконструктивных операций, выполненных по поводу окклюзии магистральных артерий бедренно-подколенного сегмента / П.И. Никольников, А.А. Ратушнюк, А.А. Гуч // *Клінічна хірургія.* – 2008. – № 7. – С. 24-27.

Надійшла до редакції 24.08.2015

Прийнята до друку 07.09.2015

© Зуб Л.О., Роборчук С.В., Доцюк Л.Г., 2015

УДК 616.61-002.3: 616.61-002.77

Л.О. ЗУБ, С.В. РОБОРЧУК, Л.Г. ДОЦЮК

**ВПЛИВ АЦЕКЛОФЕНАКУ НА РІВЕНЬ ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ  
У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З НАЯВНІСТЮ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК***ZUB L.O., ROBORCHUK S.W., DOTSYUK L.G.***INFLUENCE OF ACECLOFENAC ON THE LEVEL OF PRO- AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES  
IN THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi***Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, про- та протизапальні цитокіни, ревматоїдний артрит.**Key words:** chronic kidney disease, pro - and antiinflammatory cytokines, rheumatoid arthritis.**Резюме.** Метою роботи було дослідити вплив ацеклофенаку на рівень про- та протизапальних цитокінів у хворих на ревматоїдний артрит з наявністю хронічної хвороби нирок.**Матеріали і методи:** у дослідженні приймали участь 88 хворих: 45 пацієнтів на ревматоїдний артрит (РА) без хронічної хвороби нирок (ХХН) 43 пацієнти з РА та наявністю ХХН І стадії без нефротичного синдрому, які приймали у складі комплексної терапії нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) ацеклофенак. Дію ацеклофенаку порівнювали з дією мелоксикаму. Пацієнтам було досліджено вміст ІЛ-1<sub>β</sub>, ІЛ-10, ФНП<sub>α</sub>, ТФР<sub>β</sub>, МСП-1 крові та сечі імуноферментним методом.**Результати.** Після двотижневої терапії з включенням ацеклофенаку визначалося значне зниження ІЛ-1<sub>β</sub> крові ( $p < 0,05$ ) та сечі ( $p < 0,05$ ), ФНП<sub>α</sub> крові ( $p < 0,05$ ) хворих на РА та РА з наявністю ХХН. Знизився вміст про-склеротичного цитокіну ТФР<sub>β</sub> крові ( $p < 0,05$ ) та сечі ( $p < 0,001$ ) хворих на РА з наявністю ХХН. Відмічено значне зниження рівня МСП-1 крові (в 1,5 рази) та сечі (у 2 рази) у пацієнтів з РА та ХХН.**Заключення.** Застосування терапії з включенням НПЗП нового покоління ацеклофенаку для комплексного лікування хворих на РА з наявністю ХХН дозволяє поліпшити ефективність терапії даних пацієнтів шляхом вираженого покращення показників цитокінової ланки імунітету крові та сечі.**Summary.** The purpose - to investigate the effect of aceclofenac on the level of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis and chronic kidney disease.**Material and Methods:** The research included 88 patients: 45 with rheumatoid arthritis (RA) without chronic kidney disease (CKD), 43 with RA and CKD stage I without nephrotic syndrome. In a complex therapy of patients it is included nonsteroid anti-inflammatory drug aceclofenac. Influence of aceclofenac was compared with meloxicam. It is investigated to patients the content IL-1<sub>β</sub>, IL-10, TNF<sub>α</sub>, TGF<sub>β</sub>1, MCP-1 is the urine with an immunoferrmental method.**Results.** After two weeks of therapy with aceclofenac was revealed reduction IL-1<sub>β</sub> levels ( $p < 0,05$ ) and urinary ( $p < 0,05$ ), TNF<sub>α</sub> levels ( $p < 0,05$ ) in patients with RA and RA with CKD. Level of pro-sclerous cytokin TGF<sub>β</sub>1 of blood ( $p < 0,05$ ) and urine ( $p < 0,001$ ) at patients with RA with CKD is reduced. Decrease in the MCP-1 level in blood (in 1,5 times) and in urine (in 2 times) at patients with RA and CKD is revealed.**Conclusion.** Application of therapy with aceclofenac for complex treatment of patients with RA and CKD improves efficiency of treatment for these patients through improvement cytokines of blood and urine.**ВСТУП.** Втягнення нирок у патологічний процес при захворюваннях інших органів та систем спостерігають часто. При цьому виникають якісно однозначні зміни сечового осаду, які поєднуються з іншими клініко-лабораторними ознаками гломерулярних або тубулярних дисфункцій [1,3].

Ниркова патологія часто виникає внаслідок негативної дії засобів патогенетичної терапії РА, особливо нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП) (медикаментозно індукована) [1,5,7].

В патогенезі ревматоїдного артриту велику роль відіграють цитокіни - низькомолекулярні білкові клітинні регулятори, що є медіаторами росту та диференціювання гемопоетичних, лімфоїдних і мезенхімальних клітин, імунних реакцій та запалення [2,4,6]. Крім того є дані про те, що інтерлейкін-1-бета та фактор некрозу пухлин різко індукують синтез інтерлейкіну-6, який впливаючи на гепатоцити, спричиняє гіперпродукцію гострофазових білків (С-реактивного, фібриногену та інших), приймає участь у розвитку навколосуглобового остеопорозу, сприяє синтезу ревматоїдного фактора [8,9,10,11]. Ураження нирок при РА підвищує їх чутливість до НПЗП та ризик розвитку нефропатії.

На сьогодні незначними є клініко-патогенетичні особливості прогресування хронічної хвороби нирок залежно від методів патогенетичної

**Зуб Лілія Олексіївна**  
zublili@yandex.ru

терапії ревматоїдного артриту, а також підходи до диференційованої корекції патогенетичного програмного лікування хворих на ревматоїдний артрит з наявністю хронічної хвороби нирок.

**МЕТОЮ** роботи було дослідити вплив ацеклофенаку на рівень про- та протизапальних цитокінів у хворих на ревматоїдний артрит з наявністю хронічної хвороби нирок.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** У дослідженні приймали участь 88 хворих: 45 пацієнтів на РА без ХХН (23 приймали мелоксикам у складі комплексної терапії – I група обстежених), а 22 пацієнти приймали ацеклофенак – II група обстежених); 43 пацієнти з РА та наявністю ХХН I стадії без нефротичного синдрому, що приймали у складі комплексної терапії НПЗП (22 особи – мелоксикам – III група обстежених); (21 пацієнт – ацеклофенак – IV група обстежених); та 20 здорових осіб. Всі пацієнти мали II-III ступінь активності РА та приймали програмне лікування згідно існуючих протоколів.

Пацієнтів з наявною інфекцією сечових шляхів та статевих органів було виключено з дослідження.

Ацеклофенак має протизапальну, анальгетичну та жарознижуючу дію, що пов'язана з вибірко-вим пригніченням ЦОГ1 та ЦОГ2. Мелоксикам селективно інгібує ЦОГ-2, що регулює синтез простагландинів у вогнищі запалення та у незначній мірі знижує активність ЦОГ-1, що приймає участь у синтезі простагландинів, що захищає слизову оболонку шлунка та регулює нирковий кровотік. Ацеклофенак призначали по 100 мг двічі на добу після їжі. Мелоксикам призначали по 1 таблетці (15 мг) 1 раз на добу під час їжі. Таблетки рекомендували запивати 250 мл води.

Окрім зв'язноприйнятих стандартних методів дослідження хворих з нефрологічною та ревматологічною патологією, усім пацієнтам було досліджено вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10, ФНП $\alpha$ , трансформуючий фактор росту- $\beta$ 1 (ТФР $\beta$ 1), моноцитарного хемоаттрактантного протеїну-1 (МСП-1) крові та сечі імуноферментним методом з використанням

тест-системи ProCon ІЛ-1 $\beta$  (Російська федерація), рівень ТФР $\beta$ 1 у сироватці крові визначали, використовуючи тест-системи DRG (США), ІЛ-10 – тест-системи «Вектор Бест» (Російська федерація), МСП-1 – за допомогою тест-системи «Diaclone» (Франція) за допомогою аналізатора Stat Fax-303. МСП-1 визначався в сечі з метою визначення характеру запалення та його перебігу в нирках. Даний фактор є основним хемокіном, який вказує на формування запального інфільтрату. Вміст цитокінів досліджували в плазмі крові та сечі [9, 10,11].

Діагноз РА хворим встановлено згідно наказу МОЗ України від 11.04.2014 №263 (уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит») та рекомендаціям Американської Колегії Ревматологів (ACR/EULAR) 2010 року. Наявність ХХН встановлювали відповідно до класифікації, прийнятої 2-м з'їздом нефрологів України (24 вересня 2005 р., м. Харків).

Методи статистичної обробки виконані на персональному комп'ютері на базі процесора Intel Celeron Core 2, використовуючи програму для проведення медико-біологічних досліджень «BioStat». При статистичній обробці вираховувалися: середня арифметична вибірки (M), стандартна помилка (m). Достовірність різниці між показниками, які досліджувались, визначалася за допомогою критерія Ст'юдента.

Дослідження проводились при поступленні хворого у стаціонар до початку прийому визначених НПЗП у комплексній терапії та через 2 тижні терапії.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Під час поступлення хворих в стаціонар до проведення дослідження вищевказаних НПЗП показники цитокінів були наступними (рис. 1,2): вміст ІЛ-1 $\beta$  у пацієнтів з РА без ХХН складав 172,12 $\pm$ 3,17 пг/мл, РА з ХХН – 165,06 $\pm$ 3,21 пг/мл.

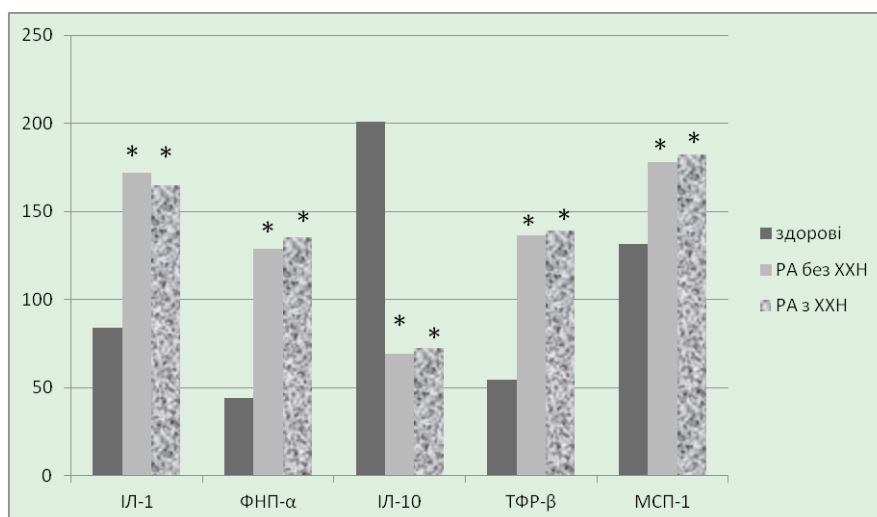


Рис.1. Вміст про- та протизапальних цитокінів у плазмі крові хворих на РА з ХХН I ст. до початку проводимої терапії.

Це достовірно відрізнялося від показників групи здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Рівень ФНП $\alpha$  крові був достовірно підвищений також у всіх досліджуваних хворих, відповідно –  $129,01 \pm 7,11$  пг/мл та  $135,15 \pm 7,24$  пг/мл, що також в обох випадках відрізнялося від нормальних значень ( $p < 0,05$ ). Вміст ІЛ-10 був достовірно знижений в обох групах хворих – відповідно  $68,99 \pm 2,89$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $72,44 \pm 3,02$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Отже, у даному випадку створено всі умови для посилення продукції гостро фазових елементів запалення та підтримання активності РА. Звичайно, за наявності ХХН, негативний вплив на нирки посилюється та створюються

всі умови для прогресування ХХН у хворих на РА. З рис.1 видно також вірогідне зростання вмісту про-склеротичного фактора ТФР $\beta$ 1 у крові в обох групах пацієнтів, що відповідно склало  $136,33 \pm 4,31$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $139,30 \pm 3,92$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), що також створює умови для прогресування даних нозологій з розвитком незворотніх змін у вигляді фіброзування та склерозування тканин. Виявлено виражене зростання МСП-1в крові досліджуваних хворих у порівнянні з групою здорових, що вказує на наявність вираженого запалення – відповідно  $178,01 \pm 8,05$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $182,17 \pm 8,14$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

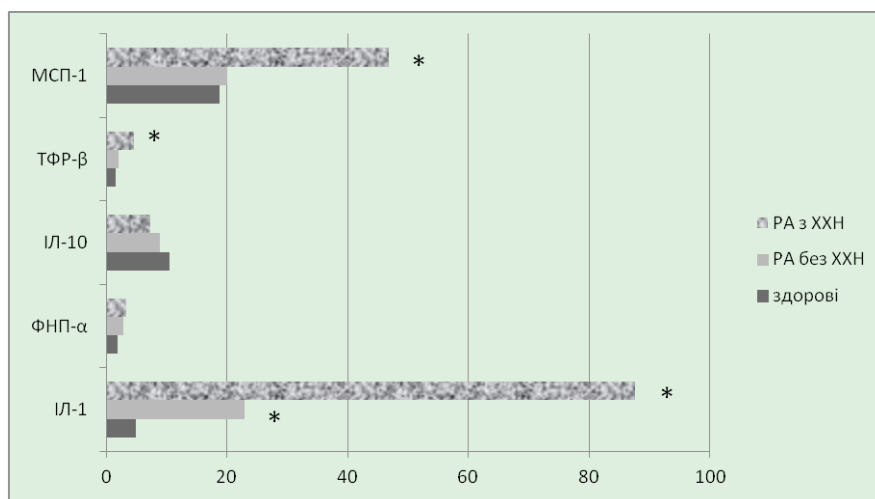


Рис.2. Вміст про- та протизапальних цитокінів сечі хворих на РА з ХХН I ст. до початку проводимої терапії.

Зміни досліджуваних цитокінів в сечі хворих, що показано на рис.2, доводять наявність запальних змін в нирках на висоті загострення РА. Так, вміст ІЛ-1 $\beta$  був підвищеним в сечі обох груп хворих, але його показники вірогідно відрізнялися у пацієнтів з РА без ХХН та з наявністю ХХН – відповідно у порівнянні зі здоровими  $22,88 \pm 1,13$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) та  $87,56 \pm 1,25$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). У порівнянні між групами обстежених хворих відмінність даних показників була також достовірною, що проявлялася більшими значеннями ІЛ-1 $\beta$  у пацієнтів з РА, поєднану з ХХН ( $p < 0,001$ ).

Вірогідних змін вмісту в сечі ФНП $\alpha$  та ІЛ-10 не було виявлено. Рівень ТФР $\beta$ 1 був достовірно під-

вищеним в сечі хворих на РА з наявністю ХХН –  $4,57 \pm 0,08$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), що вказує на негативний вплив вираженого запалення при РА прогресування ХХН з поступовим розвитком незворотніх змін в нирках. МСП-1 також був вірогідно підвищеним в сечі тільки пацієнтів з наявністю ХХН –  $46,77 \pm 1,56$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). Це вказує на те, що активність РА спонукає посилення запалення в нирковій паренхімі.

При дослідженні цитокінів у крові пацієнтів після двотижневої терапії з включенням вищевказаних НПЗП визначалися наступні зміни (табл. 1).

Таблиця 1

**Характеристика вмісту про- та протизапальних цитокінів у плазмі крові хворих на РА з ХХН I ст. після 2-тижневої терапії (M $\pm$ m, n)**

| Показники                   | Здорові (n=20)    | I група (n=23)     | II група (n=22)     | III група (n=22)   | IV група (n=21)     |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| ІЛ-1 $\beta$ крові (пг/мл)  | 83,93 $\pm$ 2,03  | 124,28 $\pm$ 7,62* | 101,23 $\pm$ 6,89*^ | 130,06 $\pm$ 7,03* | 110,04 $\pm$ 6,06*# |
| ФНП $\alpha$ крові (пг/мл)  | 44,02 $\pm$ 8,17  | 98,25 $\pm$ 6,23*  | 75,87 $\pm$ 6,37*^  | 111,25 $\pm$ 5,35* | 99,13 $\pm$ 5,04*   |
| ІЛ-10 крові (пг/мл)         | 201,04 $\pm$ 3,42 | 93,89 $\pm$ 8,02*  | 105,34 $\pm$ 7,09*  | 91,33 $\pm$ 8,08*  | 101,09 $\pm$ 7,88*  |
| ТФР $\beta$ 1 крові (пг/мл) | 54,49 $\pm$ 4,51  | 111,18 $\pm$ 4,99* | 112,82 $\pm$ 3,31*  | 117,03 $\pm$ 5,29* | 118,75 $\pm$ 5,31*  |

Продовження табл. 1

| Показники           | Здорові (n=20) | I група (n=23) | II група (n=22) | III група (n=22) | IV група (n=21) |
|---------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| МСП-1 крові (пг/мл) | 95,34±9,05     | 122,04±9,32*   | 119,14±9,04     | 135,06±8,22*     | 107,19±9,07#    |

Примітка: \* - p<0,05 у порівнянні з групою здорових осіб  
^ - p<0,05 при порівнянні з I групою  
# - p<0,05 при порівнянні з III групою

Показники ІЛ-1<sub>β</sub> та ФНП<sub>α</sub> вірогідно знизилися у всіх групах дослідження у порівнянні з даними до початку терапії, що у всіх групах відповідало (p<0,05). Необхідно відмітити, що достовірно нижчими були показники ІЛ-1<sub>β</sub> та ФНП<sub>α</sub> при застосуванні ацеклофенаку, що у порівнянні між II та I групами відповідало (p<0,05) та II і IV групами також відповідало (p<0,05). Вірогідних відмінностей між групами при дослідженні ІЛ-10 не виявлено. Зміни

при дослідженні ТФР<sub>β1</sub> та МСП-1 та відмінності в групах були також достовірними у порівнянні з даними до лікування, але при порівнянні між II та I групами відповідали (p>0,05), а між II і IV групами відмінності були достовірними (p<0,05).

При дослідженні цитокінів сечі пацієнтів після двотижневої терапії з включенням вищевказаних НПЗП визначалися дещо інші зміни (табл. 2).

Таблиця 2

### Характеристика вмісту про- та протизапальних цитокінів у сечі хворих на РА з ХХН I ст. після двотижневої терапії (M±m, n)

| Показники                     | Здорові (n=20) | I група (n=23) | II група (n=22) | III група (n=22) | IV група (n=21) |
|-------------------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|-----------------|
| ІЛ-1β сечі (пг/мл)            | 4,95±1,21      | 19,55±2,02*    | 14,33±2,12*     | 66,82±2,21*      | 34,87±2,26*#    |
| ФНП <sub>α</sub> сечі (пг/мл) | 1,98±0,32      | 2,87±0,24*     | 1,67±0,36^      | 2,70±0,12*       | 1,99±0,11#      |
| ІЛ-10 сечі (пг/мл)            | 10,57±1,86     | 9,12±1,33      | 9,94±1,47       | 8,99±1,52        | 9,87±1,31       |
| ТФРβ1 сечі (пг/мл)            | 1,61±0,07      | 3,87±0,13*     | 2,81±0,33*      | 3,89±0,11*       | 2,12±0,35*#     |
| МСП-1 сечі (пг/мл)            | 18,75±22,05    | 28,07±2,45*    | 29,11±1,89*     | 30,02±2,12*      | 19,85±2,28#     |

Примітка: \* - p<0,05 у порівнянні з групою здорових осіб  
^ - p<0,05 при порівнянні з I групою  
# - p<0,05 при порівнянні з III групою

Так, зниження вмісту ІЛ-1<sub>β</sub> в сечі у хворих всіх досліджуваних груп було достовірним у порівнянні з відповідними показниками до запропонованого лікування, що у всіх групах відповідало (p<0,05). Слід відмітити, що при порівнянні показників даного цитокіну у III та IV групах виявлено також достовірні відмінності (p<0,05). При дослідженні ТФР<sub>β1</sub> та МСП-1 виявлено також достовірне їх зниження у порівнянні з даними до лікування, що у всіх групах відповідало (p<0,05), а також виявлено більш виражене зниження вмісту даних цитокінів у пацієнтів з РА та ХХН під дією ацеклофенаку (p<0,05). На нашу думку, можливо це пов'язане з більш м'якою та менш травматичною дією на нирки даного НПЗП, що спричиняє необхідність продовження досліджень у даному напрямку.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, застосування запропонованої терапії з включенням НПЗП нового покоління ацеклофенаку для комплексного лікування хворих на РА з наявністю ХХН дозволяє поліпшити ефективність терапії даних пацієнтів шляхом вираженого покращення показників цитокінової ланки імунітету крові та сечі:

- 1) знизити вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1<sub>β</sub> крові (p<0,05) та сечі (p<0,05), ФНП<sub>α</sub> крові (p<0,05) хворих на РА та РА з наявністю ХХН;
- 2) знизити вміст просклеротичного цитокіну ТФР<sub>β1</sub> крові (p<0,05) та сечі (p<0,001) хворих на РА з наявністю ХХН;
- 3) позитивно впливати на моноцитарно-макрофагальну ланку імунітету, знижуючи вміст МСП-1 крові (в 1,5 рази) та сечі (у 2 рази) у пацієнтів з РА та ХХН.

### 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. Боднар І.А. Повышенная экскреция трансформирующего фактора роста-бета – ранний маркер нефропатии у больных сахарным диабетом I типа/ И.А. Боднар, В.В. Климонтов, А.П. Надеев// *Сахарный диабет*. – 2007. – №2. – С. 14-18.

3. *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.
4. *Найда В.Т.* Порівняльна характеристика показників трансформуючого фактору росту  $\beta 1$  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.
5. *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.
6. *Серебренникова С.Н.* Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение №1) / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский // Сибирский мед. ж. - 2008. - №6. - С. 5-8.
7. *Фоломеева. О.М.* К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита / О.М. Фоломеева // Научно-практическая ревматология. – 2008. - № 2. – С. 74-82.
8. *Чеботарева Р.В.* Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста-1 у больных хроническим гломерулонефритом как метод оценки процессов фиброгенеза в почке/ Н.В.Чеботарева, И.Н.Бобкова, Л.В.Козловская, В.А. Варшавский, Е.П. Голицына// Клиническая нефрология.- 2010. - №3. – С. 48-53.
9. *Sean Eardley K., Cockwell P.* Macrophages and progressive tubulointerstitial disease/ K. Sean Eardley, P. Cockwell// Kidney Int. 2005. Vol. 68. P. 437–455.
10. *Takamatsu N.* Risk factors for chronic kidney disease in Japan: a communitybased study / N. Takamatsu, H. Abe, T. Tominaga [et al.] // BMC Nephrol. 2009. Vol. 10. P. 34–44.
11. *Tam P. W. K.* Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis / P. W. K. Tam, J. S. Saunders, A. George [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 2761–2768.

Надійшла до редакції 24.08.2015

Прийнята до друку 25.08.2015

© Муратов Г.Р., Колибаева Т.Ф., Сорокина И.В., Мирошниченко М.С., 2015

УДК: 616.61/.62-053.2-036.22(477.54)

**Г.Р. МУРАТОВ, Т.Ф. КОЛИБАЕВА, И.В. СОРОКИНА, М.С. МИРОШНИЧЕНКО**

**ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА**

**G. R. MURATOV, T. F. KOLIBAEVA, I. V. SOROKINA, M. S. MYROSHNYCHENKO**

**URINARY SYSTEM PATHOLOGY IN CHILDREN POPULATION OF KHARKIV REGION: MORBIDITY AND SOME RISK FACTORS**

Харьковская областная детская клиническая больница, город Харьков  
Харьковский национальный медицинский университет, город Харьков

*Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital  
Kharkiv National Medical University*

**Ключевые слова:** патология мочевыделительной системы, дети, заболеваемость, факторы риска.

**Key words:** urinary system pathology, children, morbidity, risk factors.

**Резюме.** Патология органов мочевыделительной системы у детей в настоящее время является одной из важнейших проблем медицинской науки. Цель данного исследования – провести анализ заболеваемости и выявить факторы риска развития патологии органов мочевыделительной системы у детей Харьковской области.

Материалом исследования явилась информация (пол, возраст, масса и длина тела при рождении, срок гестации, клинический диагноз), полученная при госпитализации 663 больных в возрасте от 3 месяцев до 17 лет в нефрологический центр Харьковской областной детской клинической больницы за период с 2012 по 2013 гг.

Результаты. Авторами установлено, что у детского населения Харьковской области среди всей патологии органов мочевыделительной системы значительное количество случаев приходилось на врожденные пороки развития, дисметаболическую нефропатию, мочекаменную болезнь.

Выводы. Региональными факторами риска для развития патологии органов мочевыделительной системы у детей является женский пол и проживание в селе. Сниженная масса и длина тела при рождении являются факторами риска для развития у детей врожденных пороков развития органов мочевыделительной системы.

**Мирошниченко Михаил Сергеевич**  
mmmmmmccc@mail.ru

**Summary.** *Urinary system pathology in children now is one of the most important problems of medical science.*

*The aim of this study – to analyze the morbidity and reveal the risk factors for development of urinary system diseases in children of Kharkiv region.*

*Materials and methods.* *The material of the study was the information (gender, age, weight and body length at birth, gestational age, clinical diagnosis), obtained during hospitalization of 663 patients aged from 3 months to 17 years in the nephrological center of Kharkiv regional children clinical hospital during the period from 2012 to 2013 years.*

*Results.* *The authors found that in children population of Kharkiv region among all diseases of urinary system a significant number of cases occur in congenital malformations, dismetabolic nephropathy, urolithiasis.*

*Conclusions.* *Regional risk factors for development of urinary system pathology in children are female and living in the village. Decreased weight and body length at birth are risk factors for development in children urinary system congenital malformations.*

**ВСТУПЛЕНИЕ.** Проблема здоровья детей является важнейшей в современной медицинской науке и практике и требует постоянного изучения ее новых аспектов. Особенно важно изучение здоровья детей, позволяющее определить состояние предболезни, обосновать профилактические мероприятия [8]. Здоровье детей развивается под воздействием комплекса социальных, биологических, экологических и медико-организационных факторов. Причем в различных регионах вклад указанных факторов в формирование патологии может иметь свои особенности. В связи с этим правомочно предположить, что региональный фактор может быть не только весомым, но и определяющим в спектре разноплановых причин изучаемой патологии [14].

Заболевания органов мочевыделительной системы (МВС) у детей привлекают внимание специалистов различного профиля [4]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что исход многих заболеваний почек – хроническая почечная недостаточность, которая является наиболее трагичным патологическим состоянием, нередко формирующимся уже в детском возрасте [9]. Для улучшения медицинской помощи детям с патологией органов МВС весьма важны эпидемиологические, медико-социальные и клинико-статистические исследования, направленные на изучение распространенности этих заболеваний, выявление предрасполагающих факторов риска, способствующих их развитию и прогрессированию.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – проанализировать заболеваемость и выявить факторы риска развития патологии органов МВС у детей Харьковской области.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Материалом исследования явилась информация (пол, возраст, масса и длина тела при рождении, срок гестации, клинический диагноз), полученная при госпитализации 663 больных в возрасте от 3 месяцев до 17 лет в нефрологический центр Харьковской областной детской клинической больницы за период с 2012 по 2013 гг. Обязательным критерием отбора в исследуемую группу должна была быть информация о доношенности ребенка. В качестве контрольных показателей массы и длины тела при анализе соответствующих показателей в исследуемых случаях использовались данные Г.М. Демен-

тьевой и Е.В. Короткой (1981) [3] (нормативное значение массы тела – 3438,8 10-3 кг, длины тела – 53,16 10-2 м). Средние значения показателей в группах сравнивали, используя непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Значимость отличий между средними значениями показателей принималась при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистические расчеты проводили с использованием программы «Statistic Soft 6.0».

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** На сегодняшний день одной из актуальных проблем детской нефрологии остается эпидемиология заболеваний органов МВС. Среди 663 проанализированных нами случаев была выявлена разнообразная патология органов МВС у детей Харьковской области. Так, в 291 случае были диагностированы различные врожденные пороки развития органов МВС; в 93 случаях – дисметаболическая нефропатия с вторичным хроническим пиелонефритом; в 69 случаях – мочекаменная болезнь с вторичным хроническим пиелонефритом; в 47 случаях – острый пиелонефрит; в 34 случаях – пузырно-мочеточниковый рефлюкс с вторичным хроническим пиелонефритом; в 32 случаях – хронический гломерулонефрит; в 31 случае – дисфункции мочевого пузыря с вторичным хроническим пиелонефритом; в 29 случаях – хронический тубулоинтерстициальный нефрит; в 13 случаях – острый гломерулонефрит; в 12 случаях – токсико-инфекционная нефропатия; в 8 случаях – острый цистит; в 3 случаях – острый тубулоинтерстициальный нефрит; в 1 случае – системная красная волчанка. Таким образом, у детского населения Харьковской области среди всей патологии органов МВС в 2012–2013 гг. значительное количество случаев приходилось на врожденные пороки развития, дисметаболическую нефропатию, мочекаменную болезнь.

Многочисленными исследованиями установлено, что многие заболевания органов МВС у детей старшего возраста и взрослых возникают в периоде новорожденности или еще до рождения ребенка. Известно, что повреждения органов МВС, которые возникли антенатально, могут проявляться не сразу после рождения, а через годы и даже десятилетия [2, 7]. Значительный процент патологии органов МВС у плодов и новорожденных обусловлен сложностью развития данной системы и многими факторами,

которые действуют на развитие плода в пренатальном периоде. Проведенные исследования отечественными и зарубежными учеными подтверждают возможность повреждения органов МВС плода и новорожденного под влиянием патологических состояний материнского организма [5, 9].

Учитывая уровень распространенности патологии органов МВС среди детского населения, приводящей зачастую к инвалидизации и смертности, важное значение необходимо придавать комплексу превентивных мероприятий, выделению факторов риска. Напомним, что под факторами риска понимают ряд факторов внешней и внутренней среды, которые ассоциированы с большой частотой возникновения заболеваний; увеличивают риск развития заболевания. Устранение факторов риска или коррекция способствуют снижению риска развития заболевания или предупреждению обострений [10, 13, 15]. А.В. Смирнов и соавт. выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска [13].

Выявленное нами у детей Харьковской области значительное преобладание среди всей патологии органов МВС врожденных пороков развития сви-

детельствует о необходимости проведения определенных диагностических приемов, позволяющих проводить пренатальную диагностику и выделять среди новорожденных группу риска по развитию данной патологии.

Анализируя гендерные особенности патологии органов МВС у детского населения Харьковской области, было отмечено во всех случаях преобладание количества девочек над количеством мальчиков (таблица 1), что позволяет думать о том, что женский пол является фактором риска для развития патологии данной системы у детей.

Данные литературы относительно гендерной характеристики патологии органов МВС у детей противоречивы. Так, Г.И. Выходцева и соавт. отмечают в своем исследовании преобладание количества девочек над мальчиками в случаях инфекций органов МВС [1]. Однако А.В. Смирнов и соавт. указывают на то, что мужской пол является фактором риска развития хронической болезни почек у детей [13]. О преобладании количества мальчиков над количеством девочек в случаях хронической болезни почек у детей в своем исследовании указывают также И.Е. Иванова и соавт. [6].

Таблица 1

## Гендерные особенности патологии органов МВС у детей

| Вид патологии   | Мальчики   |       | Девочки    |        |
|---|------------|-------|------------|--------|
|   | Абс. число | %     | Абс. число | %      |
| Врожденные пороки развития органов МВС. Вторичный хронический пиелонефрит | 73         | 25,09 | 218        | 74,91  |
| Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Вторичный хронический пиелонефрит         | 3          | 8,82  | 31         | 91,18  |
| Острый пиелонефрит  | 11         | 23,40 | 36         | 76,60  |
| Мочекаменная болезнь. Вторичный хронический пиелонефрит                   | 17         | 24,64 | 52         | 75,36  |
| Дисметаболическая нефропатия. Вторичный хронический пиелонефрит           | 39         | 41,94 | 54         | 58,06  |
| Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Вторичный хронический пиелонефрит | 9          | 29,03 | 22         | 70,97  |
| Острый тубулоинтерстициальный нефрит                                      | 1          | 33,33 | 2          | 66,67  |
| Хронический тубулоинтерстициальный нефрит                                 | 11         | 37,93 | 18         | 62,07  |
| Системная красная волчанка  | –          | –     | 1          | 100,00 |
| Токсико-инфекционная нефропатия   | 4          | 33,33 | 8          | 66,67  |
| Острый гломерулонефрит  | 5          | 38,46 | 8          | 61,54  |
| Хронический гломерулонефрит   | 14         | 43,75 | 18         | 56,25  |
| Острый цистит   | 3          | 37,50 | 5          | 62,50  |

Анализ места проживания детей Харьковского региона с патологией органов МВС показал, что во всех случаях различной патологии данной системы отмечено большее количество детей, проживаю-

щих в селе, что позволяет утверждать, что проживание в селе является фактором риска развития патологии данной системы у детей Харьковской области (таблица 2).

Таблиця 2

**Место проживания детей с патологией органов МВС**

| Вид патологии   | Село       |        | Город      |       |
|---|------------|--------|------------|-------|
|   | Абс. число | %      | Абс. число | %     |
| Врожденные пороки развития органов МВС. Вторичный хронический пиелонефрит | 169        | 58,08  | 122        | 41,92 |
| Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Вторичный хронический пиелонефрит         | 19         | 55,88  | 15         | 44,12 |
| Острый пиелонефрит  | 28         | 59,57  | 19         | 40,43 |
| Мочекаменная болезнь. Вторичный хронический пиелонефрит                   | 45         | 65,22  | 24         | 34,78 |
| Дисметаболическая нефропатия. Вторичный хронический пиелонефрит           | 60         | 64,52  | 33         | 35,48 |
| Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Вторичный хронический пиелонефрит | 19         | 61,29  | 12         | 38,71 |
| Острый тубулоинтерстициальный нефрит                                      | 2          | 66,67  | 1          | 33,33 |
| Хронический тубулоинтерстициальный нефрит                                 | 17         | 58,62  | 12         | 41,38 |
| Системная красная волчанка  | 1          | 100,00 | –          | –     |
| Токсико-инфекционная нефропатия   | 7          | 58,33  | 5          | 41,67 |
| Острый гломерулонефрит  | 8          | 61,54  | 5          | 38,46 |
| Хронический гломерулонефрит   | 22         | 68,75  | 10         | 31,25 |
| Острый цистит   | 6          | 75,00  | 2          | 25,00 |

Полученные нами данные относительно того, что преобладающее количество детей с патологией органов МВС проживает в селе, противоречат данным литературы. Так, например, Е.Ю. Пантелева и соавт. в своем исследовании показывают, что большинство детей с патологией органов МВС проживает в городе [4].

При анализе массы и длины тела на момент рождения у детей с патологией органов МВС и сравнении данных показателей с нормативными

данными отмечено значимое снижение массы и длины тела в случаях врожденных пороков развития органов МВС; во всех остальных случаях значимые отличия отсутствуют (таблица 3), что свидетельствует о соответствии массы и длины тела ребенка при рождении сроку гестации. Таким образом, в случае врожденных пороков развития органов МВС можно утверждать, что сниженная масса и длина тела являются факторами риска для развития выше указанной патологии.

Таблиця 3

**Средние значения показателей массы и длины тела при рождении у детей с патологией органов МВС**

| Вид патологии   | Среднее значение массы тела, ×10 <sup>-3</sup> кг | Среднее значение длины тела, ×10 <sup>-2</sup> м |
|---|---|--|
| Врожденные пороки развития органов МВС. Вторичный хронический пиелонефрит | 3030,60<br>p=0,034199                             | 49,03<br>p=0,041829                              |
| Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Вторичный хронический пиелонефрит         | 3275,94<br>p=0,130919                             | 51,50<br>p=0,157300                              |
| Острый пиелонефрит  | 3482,07<br>p=0,657434                             | 52,35<br>p=0,366657                              |
| Мочекаменная болезнь. Вторичный хронический пиелонефрит                   | 3385,77<br>p=0,799153                             | 52,21<br>p=0,505155                              |
| Дисметаболическая нефропатия. Вторичный хронический пиелонефрит           | 3356,40<br>p=0,650671                             | 52,18<br>p=0,358831                              |
| Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Вторичный хронический пиелонефрит | 3258,57<br>p=0,366116                             | 51,97<br>p=0,253155                              |
| Острый тубулоинтерстициальный нефрит                                      | 3466,67<br>p=0,456057                             | 52,00<br>p=0,654721                              |
| Хронический тубулоинтерстициальный нефрит                                 | 3420,00<br>p=0,751948                             | 52,64<br>p=0,744150                              |

| Продолжение табл. 3             |                                      |                                     |
|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Вид патологии                   | Среднее значение массы тела, 10-3 кг | Среднее значение длины тела, 10-2 м |
| Системная красная волчанка      | 3400,00<br>p=0,245279                | 52,00<br>p=0,698536                 |
| Токсико-инфекционная нефропатия | 3445,83<br>p=0,792148                | 52,45<br>p=0,571094                 |
| Острый гломерулонефрит          | 3441,67<br>p=0,527090                | 52,33<br>p=0,493243                 |
| Хронический гломерулонефрит     | 3418,67<br>p=0,906186                | 52,07<br>p=0,214986                 |
| Острый цистит                   | 3430,00<br>p=0,935283                | 52,00<br>p=0,291153                 |

p – значимость отличий между средними показателями исследуемых случаев и контрольными показателями

В литературе также имеется информация о том, что малая масса тела при рождении у взрослых пациентов является фактором риска к более быстрому прогрессированию хронических болезней почек [11, 12].

В 1988 году В. Brenner сформулировал гипотезу гиперфльтрации. В свете этой теории малая масса тела при рождении ассоциирована с врожденным дефицитом количества нефронов, что приводит к компенсаторной гломерулярной гипертрофии и гиперфльтрации, развитию внутригломерулярной гипертензии с последующим гломерулярным повреждением с возникновением протеинурии, системной артериальной гипертензии и гломерулосклероза [9, 11].

**ВЫВОД.** Таким образом, у детского населения Харьковской области среди всей патологии органов мочевыделительной системы за период 2012–2013 гг. значительное количество случаев приходилось на врожденные пороки развития, дисметаболическую нефропатию, мочекаменную болезнь. Региональными факторами риска для развития патологии органов мочевыделительной системы у детей можно считать женский пол и проживание в селе. Сниженная масса и длина тела при рождении являются факторами риска для развития у детей Харьковской области врожденных пороков развития органов мочевыделительной системы.

Перспективой дальнейших исследований является выявление других региональных факторов риска развития патологии органов мочевыделительной системы у детей с целью проведения своевременных методов профилактики развития патологии данной системы, определения приоритетов деятельности первичного звена и специализированных учреждений здравоохранения, принятия обоснованных управленческих решений.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. *Выходцева Г.И.* Пери- и постнатальные факторы риска в развитии инфекций мочевой системы у детей г. Бийска / Г.И. Выходцева, Ю.Л. Хасанова, Е.Б. Ковярова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/102-r6087>

2. *Глыбочко П. В.* Состояние уродинамики мочевых путей плода при задержке внутриутробного развития / П.В. Глыбочко, М.Л. Чехонацкая, Л.В. Пискунова // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2008. – № 3(21). – С. 513–517.
3. *Дементьева Г.М.* Дифференциальная оценка детей с низкой массой при рождении / Г.М. Дементьева, Е.В. Короткая // *Вопросы охраны материнства и детства.* – 1981. – № 2. – С. 15–20.
4. Заболеваемость, особенности течения инфекций мочевой системы у детей Новосибирской области / Е.Ю. Пантелеева, С.А. Лоскутова, Г.Ф. Миронова и др. // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2008. – Приложение 2. – С. 99–104.
5. *Зеленцова В. Л.* Морфологические особенности почек у плодов и новорожденных, перенесших гипоксию / В.Л. Зеленцова, В.И. Шилко, С.Ю. Медведева // *Архив патологии.* – 2003. – № 6. – С. 40–44.
6. *Иванова И.Е.* Особенности хронической болезни почек у детей Чувашской республики / И.Е. Иванова, Т.В. Яковлева // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2011. – № 2. – С. 140–144.
7. *Игнатова М.С.* Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей / М.С. Игнатова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2000. – № 1 (45). – С. 24–29.
8. *Крукович Е.В.* Рисковые периоды формирования здоровья детей и подростков / Е.В. Крукович, Л.А. Жданова, В.Н. Лучанинова // *Педиатрия.* – 2007. – Т. 86, № 2. – С. 103–106.
9. *Мирошниченко М.С.* Влияние хронической внутриутробной гипоксии на морфофункциональные особенности органов мочевыделительной системы плодов и новорожденных / М.С. Мирошниченко, В.Д. Марковский, И.В. Сорокина // *Морфология.* – 2013. – Т. VII, № 2. – С. 57–60.
10. *Мухин Н.А.* Пропедевтика внутренних болезней / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 848 с.
11. *Приходина Л.С.* Риск прогрессирования стероид-резистентного нефротического синдрома у детей ассоциирован с малой массой тела при рождении / Л.С. Приходина, В.В. Длин, М.С. Игнатова // *Нефрология и диализ.* – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 39–45.
12. *Сисоєнко О.П.* Морфологічна характеристика нирок плоду в строку гестації 20–27 тижнів при затримці

- внутришньоутробного розвитку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / О.П. Сисоєнко. – С., 2003. – 19 с.
13. *Смирнов А.В.* Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 7–13.
14. Эпидемиология и причины заболеваний органов мочевой системы у детей в Приморском крае / В.Н. Лучанинова, А. Ни, Т.В. Погодаева и др. // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 3 (выпуск 2). – С. 54–60.
15. *Coppo R.* The difficulty in considering modifiable pathology risk factors in children with IgA nephropathy: crescents and timing of renal biopsy / R. Coppo, J.C. Davin // Pediatric nephrology. – 2015. – № 30 (2). – p. 189–192.

Надійшла до редакції 26.08.2015

Прийнята до друку 15.09.2015

© Семидоцкая Ж.Д., Чернякова И.А., Ерёмченко Г.В., 2015

УДК: 616.248 – 056 – 07: 616. 61 – 092.

**Ж.Д. СЕМИДОЦКАЯ, И.А. ЧЕРНЯКОВА, Г.В. ЕРЁМЕНКО**

## **РЕНАЛЬНЫЕ РИСКИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ФЕНОТИПОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

**ZH.D. SEMYDOTSKA, I.A. CHERNIACOVA, G.V. EREMENKO**

### **RENAL RISKS IN DETERMINATION OF BRONCHIAL ASTHMA PHENOTYPES**

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

*Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine*

**Ключевые слова:** *кислотовыделительная функция почек, кислотно-основное состояние, бронхиальная астма, фенотипы.*

**Key words:** *acid-secretory renal function, acid-base state, bronchial asthma, phenotypes.*

**Резюме.** *Цель исследования: изучить кислотовыделительную функцию почек и кислотно-основное состояние организма у больных бронхиальной астмой для оптимизации диагностики и лечения с позиций фенотипирования.*

*Материалы и методы. У 102 больных бронхиальной астмой средней тяжести изучены экскреция титруемых кислот титрационным методом, экскреция аммония методом Ван Слайка-Пальмера и кислотно-основное состояние организма с помощью газоанализатора крови 348 фирмы Bayer Chiron Diagnostics. Функция внешнего дыхания исследована на компьютерном спирографе «Microlab 330».*

*Результаты. Выделены 3 группы больных согласно выявленным при обследовании нарушениям кислотно-основного состояния и кислотовыделительной функции почек: у 62 пациентов обнаружен респираторный ацидоз и значительное повышение экскреции титруемых кислот и аммония; у 28 больных констатирован метаболический ацидоз и умеренное увеличение кислотовыделительной функции почек; у 12 больных обнаружен респираторный алкалоз, кислотовыделительная функция почек не отличалась достоверно от показателей здоровых лиц. Наиболее выраженные бронхиальная обструкция и гиперреактивность бронхов выявлены у больных с респираторным алкалозом. 14-ти пациентам с метаболическим ацидозом в комплекс проводимой терапии включена в/в инфузия забуференного 4,2% раствора гидрокарбоната натрия. При этом отмечено улучшение бронхиальной проходимости, нормализация  $VE$ ,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , повышение  $pH$  крови, улучшение контроля над течением бронхиальной астмы. Обсуждается возможность выделения фенотипов (субфенотипов) бронхиальной астмы согласно обнаруженным нарушениям кислотно-основного состояния и кислотовыделительной функции почек.*

*Выводы. Мониторинг кислотно-основного состояния и кислотовыделительной функции почек может использоваться у больных с бронхиальной астмой для выделения фенотипов (субфенотипов) болезни, оптимизации диагностики и лечения.*

*Summary. The aim of this investigation was to study acid-secretory renal function and acid-base balance in patients with bronchial asthma in order to optimize the diagnostics and treatment from the position of phenotyping.*

**Семидоцкая Жанна Дмитриевна**  
**vade\_mecum2001@yahoo.com**

*Materials and methods. In 102 patients with moderate bronchial asthma there was studied the excretion of titratable acids by titration method, excretion of ammonium by Van Slyk-Palmer's method and acid-base status of the organism in the venous blood by blood gas analyzer 348. Respiratory function was studied on computer spirometer «Microlab 330».*

*Results.* Studied patients were divided into 3 groups according to the disorders of acid-base balance and acid-secretory renal function: 62 patients had respiratory acidosis and a significant increase in the excretion of titratable acid and ammonium; in 28 patients metabolic acidosis and a moderate increase in acid-secretory renal function were ascertained; in 12 patients respiratory alkalosis was found, acid-secretory renal function did not differ significantly from that of healthy persons. The most pronounced bronchial obstruction and bronchial hyperreactivity were observed in patients with respiratory alkalosis. The intravenous infusion of buffered 4.2% solution of sodium hydrocarbonate was included in complex therapy in 14 patients with metabolic acidosis. After this treatment marked improvement of bronchial obstruction was established, as well as normalization of BE,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ , increased blood pH, improve control over asthma. The possibility to separate asthma phenotypes (subphenotypes) according to the disorders of the acid-base balance and acid-secretory renal function is discussed.

*Conclusions.* Monitoring of acid-base status and acid-secretory renal function can be used in patients with asthma to separate phenotypes (subphenotypes) for disease diagnostics and treatment optimization.

**ВВЕДЕНИЕ.** Кислотно-основное состояние (КОС) относится к важнейшим физико-химическим параметрам внутренней среды организма, которое регулируется и контролируется физиологическими гомеостатическими механизмами, прежде всего, буферными системами крови, деятельностью лёгких и почек. Участие почек в сохранении КОС в пределах нормальных колебаний осуществляется канальцевыми механизмами: реабсорбцией бикарбоната, экскрецией титруемых кислот и экскрецией аммония. Респираторный ацидоз и респираторный алкалоз компенсируются при участии почек, которые могут влиять на концентрацию бикарбоната в крови: почечная компенсация респираторного ацидоза происходит путём увеличения почечной реабсорбции бикарбоната, а компенсация респираторного алкалоза за счёт её снижения [3, 4, 6, 7, 8].

Болезни лёгких и, в частности, бронхиальная астма (БА) сопровождаются вентиляционными нарушениями разной степени выраженности, респираторными и метаболическими расстройствами, что создаёт для почек ситуацию функционального напряжения. Почечная компенсация дыхательных нарушений осуществляется намного медленнее, чем респираторная компенсация метаболических сдвигов гомеостаза.

БА, одно из наиболее распространённых заболеваний человека, составляет 5-8% общей популяции. В настоящее время во всём мире БА официально зарегистрирована у 300 млн. человек, причём в большинстве случаев не удаётся достичь контроля над течением болезни даже с помощью использования современных алгоритмов диагностики и лечения, сохраняются тенденции роста заболеваемости, инвалидизации и смертности при БА. Успешность диагностики, лечения, прогнозирования БА зависит от множества факторов: возраста пациентов, симптоматики, ответа на лечение, индукторов, триггеров, выраженности и типа воспаления дыхательных путей [1, 9].

В 2014г. международная группа экспертов GINA («Глобальная стратегия по лечению и предупреждению бронхиальной астмы»), предложила новое определение БА, основным признаком которой является её гетерогенность [1].

В конце XX столетия выделялось более 15 вариантов БА (аллергическая, неаллергическая, фатальная, терапиезистентная, «ломкая», с фиксированной бронхиальной обструкцией, физического усилия, тяжёлая и пр.) [10]. GINA 2014 выделяет следующие фенотипы БА: поздняя, с коморбидностью (ожирением, артериальной гипертензией, гастроэзофагальной болезнью), аллергический, неаллергический и пр. Согласно типам воспалительного процесса в бронхах выделяются эозинофильный, нейтрофильный, рауси-гранулоцитарный фенотипы. Выделение фенотипов и субфенотипов БА на основе новых современных подходов, молекулярных, биохимических, генетических маркеров с учётом клинических, демографических данных позволяет осуществить индивидуальный подход к ведению каждого пациента с целью достижения максимально возможного уровня контроля заболевания [2].

В настоящее время при выделении фенотипов и субфенотипов БА не используются показатели функционального состояния почек и КОС, которые могут в определённой мере определять особенности течения болезни, ренальные риски её отягощения, прогрессирования, сложности в достижении контроля.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** изучить кислотовыделительную функцию почек и кислотно-основное состояние при БА для оптимизации диагностики и лечения с позиций фенотипирования болезни.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 102 больных БА средней степени тяжести (III ст.), которые находились на стационарном лечении в аллергологическом отделении Харьковской областной клинической больницы. КОС исследовано с помощью газоанализатора крови 348, фирмы Bayer Chiron Diagnostics. Кислотовыделительная функция почек изучалась путём определения экскреции титруемых кислот ( $E_{TK}$ ) титрационным методом и экскреции аммония ( $E_{NH_4^+}$ ) методом Ван Слайка-Пальмера, которое проведено в лаборатории ЦНИЛ Харьковского национального медицинского университета. Функция внешнего дыхания (ФВД) исследована с помощью компьютерного спирографа «Микролаб 330» Статистическая обработка полученных данных проведена

на персональному комп'ютері з допомогою пакетів прикладних програм Microsoft Excel 2007, Statistica for Windows 7.0.

**РЕЗУЛЬТАТИ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Результати дослідження свідчать про гетерогенність

нарушений КОС и кислотовыделительной функции почек при БА средней степени тяжести: у 62 пациентов констатирован респираторный ацидоз (1 группа), у 28 – метаболический ацидоз (2 группа), у 12 пациентов – респираторный алкалоз (3 группа).

Таблиця 1

**Показатели КОС и кислотовыделительной функции почек у больных БА**

| Показатели                  | Контроль, n=10 | 1 группа, n=62 | 2 группа, n=28 | 3 группа, n=12 |
|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| pH                          | 7,4±0,012      | 7,34±0,011*    | 7,38±0,003*    | 7,45±0,018*    |
| pCO <sub>2</sub> мм рт. ст. | 39,2±0,15      | 50,3±1,31*     | 32,3±1,44*     | 30,2±1,22      |
| HCO <sub>3-</sub> ммоль/л   | 26,3±1,5       | 29,3±0,54      | 24,3±0,21*     | 32,7±0,82      |
| BE ммоль/л                  | 0,36±0,01      | -0,8±0,01      | -4,8±0,19*     | -2,7±0,01*     |
| pO <sub>2</sub> мм рт. ст.  | 85,3±4,3       | 39,3±1,87*     | 57,3±1,14*     | 48,3±5,25*     |
| E <sub>тк</sub> ммоль/сут   | 27,52±0,33     | 40,3±0,7*      | 38,3±0,3*      | 29,3±2,31      |
| E <sub>нн4+</sub> ммоль/сут | 47,33±0,057    | 96,3±3,7*      | 67,96±4,52*    | 46,5±0,5       |
| E <sub>н+</sub> ммоль/сут   | 74,85±0,42     | 136,6±5,31**   | 106,2±5,2*     | 75,8±3,32      |

\* – p<0,05 в сравнении с контрольной группой

В 1-й группе пациентов pH составлял в среднем 7,34±0,011, pCO<sub>2</sub> – 50,3±1,31 мм рт. ст., pO<sub>2</sub> – 39,3±1,87 мм рт. ст. Компенсация ацидоза осуществлялась за счёт значительной активации кислотовыделительной функции почек: E<sub>тк</sub> составила 40,3±0,7 ммоль/сут; E<sub>нн4+</sub> – 96,3±3,7 ммоль/сут; экскреция ионов водорода (E<sub>н+</sub>) 136,6±5,31 ммоль/сут.

Во 2-й группе больных pH составлял 7,38±0,03; BE = -4,8±0,19 ммоль/л, компенсаторное повышение экскреции титруемых кислот и аммония было менее выраженным, чем у пациентов 1-й группы.

В 3-й группе (респираторный алкалоз) pH крови составлял в среднем 7,45±0,018; pCO<sub>2</sub> – 30,2±1,22 мм рт. ст.; показатели кислотовыделительной функции почек не отличались достоверно от таковых у лиц контрольной группы.

Следует отметить, что у всех пациентов было достоверно снижено pO<sub>2</sub>, что сопровождается кислородным голоданием тканей, высоким потреблением O<sub>2</sub> дыхательной мускулатурой, снижением кровоснабжения тканей.

Анализ показателей ФВД свидетельствует о том, что бронхиальная обструкция была наиболее выраженной при респираторном алкалозе: объём

форсированного выдоха в 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>) составил в среднем в 1-й группе 73,77±3,17 %, во 2-й группе – 65,05±3,25 %, и в 3-й – 49,28±3,62% должно. Суточная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) которая отражает в определённой степени гиперреактивность бронхов, также была максимальной в 3-й группе (24,7±2,40%); в 2-й группе она составила 13,6±1,22% и в 1-й группе – 16,3±2,32 %.

Группа больных с метаболическим ацидозом была разделена на 2 подгруппы по 14 человек каждая: пациенты I подгруппы получали стандартную базисную терапию; пациентам II подгруппы кроме базисной терапии назначали в/в инфузии забуферённого 4,2% раствора гидрокарбоната натрия. При этом уже через час после окончания инфузии отмечено улучшение бронхиальной проходимости (увеличение ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ), через 2 часа – нормализация BE, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, увеличение pH крови (табл.2). В дальнейшем констатировано повышение уровня контроля БА на фоне продолжающейся активации кислотовыделительной функции почек за счёт экскреции титруемых кислот.

Таблиця 2

**Показатели КОС и кислотовыделительной функции в процессе лечения**

| Показатели                  | Контрольная группа | Больные II подгруппы |               |
|-----------------------------|--------------------|----------------------|---------------|
|                             |                    | До лечения           | После лечения |
| pH                          | 7,4±0,012          | 7,34±0,022*          | 7,39±0,08     |
| pCO <sub>2</sub> мм рт. ст. | 39,2±2,15          | 41,3±1,44*           | 39,8±1,15     |
| HCO <sub>3-</sub> ммоль/л   | 26,3±1,5           | 23,9±0,78            | 28,3±0,92     |
| BE ммоль/л                  | 0,36±0,01          | -4,8±0,09*           | -1,16±0,02*   |
| pO <sub>2</sub> мм рт. ст.  | 39,3±4,3           | 32,3±1,14            | 39,4±4,3      |
| E <sub>тк</sub> ммоль/сут   | 27,52±2,33         | 36,3±0,3*            | 39,41±1,4*    |
| E <sub>нн4+</sub> ммоль/сут | 47,33±4,57         | 77,5±4,52*           | 68,3±3,2*     |

\* – p<0,05 в сравнении до лечения

**ОБСУЖДЕНИЕ.** Проведенные исследования позволяют выделить три фенотипа (субфенотипа) БА, в основе которых находятся показатели КОС крови и кислотовыделительной функции почек.

- фенотип БА с респираторным ацидозом. Для этого фенотипа характерны следующие признаки: снижение рН крови, повышение  $pCO_2$ , максимальное компенсаторное напряжение кислотовыделительной функции почек как за счёт повышения экскреции титруемых кислот, так и аммионогенеза, что способствует поддержанию минимального уровня обструкции дыхательных путей при умеренно выраженной суточной вариабельности ПСВ;
- фенотип БА с метаболическим ацидозом: низкий рН, значительный дефицит буферных оснований, компенсаторное снижение  $pCO_2$ , менее выраженное уменьшение  $pO_2$  на фоне умеренного повышения кислотовыделительной функции почек, более низкий  $ОФВ_1$ , близкие к норме суточные колебания ПСВ;
- фенотип БА с респираторным алкалозом: повышение рН крови, снижение  $pCO_2$  и  $pO_2$ , нормальная кислотовыделительная функция почек, самый низкий  $ОФВ_1$  и наибольшая суточная вариабельность ПСВ среди всех обследованных пациентов.

Таким образом, фенотип БА с респираторным алкалозом может рассматриваться как предиктор наиболее тяжёлых нарушений ФВД. Респираторный алкалоз возможно связан с бесконтрольным приёмом бета-2 агонистов, десенситизацией бета-адренергических рецепторов, ремоделированием бронхов, что приводит к нарушению КОС крови и разбалансированию компенсаторных механизмов. При фенотипе БА с респираторным ацидозом наиболее вероятен риск развития вторичной нефропатии в связи с чрезмерным напряжением функционирования канальцевых компенсаторных механизмов. Именно при этом фенотипе с целью ренопротекции следует максимально использовать все современные возможности преодоления бронхиальной обструкции. При респираторном алкалозе рекомендуются препараты, корригирующие тканевую гипоксию, при фенотипе с метаболическим ацидозом – современные ощелачивающие препараты, не вызывающие резких колебаний КОС [5].

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что при БА необходим мониторинг показателей КОС и кислотовыделительной функции почек, что позволит своевременно выделять соответствующие фенотипы (субфенотипы) болезни, осуществлять на практике принципы персонализированной медицины.

## ВЫВОДЫ:

1. Сопоставление показателей КОС крови, кислотовыделительной функции почек с показателями ФВД позволяет выделить 3 фенотипа (субфенотипа) БА средней тяжести: БА с респираторным ацидозом, БА с метаболическим ацидозом, БА с респираторным алкалозом.
2. Выделение фенотипов позволяет оптимизировать лечение, улучшить контроль за течением болезни, снизить риски развития вторичной нефропатии.
3. Результаты исследования КОС и кислотовыделительной функции почек подтверждают гетерогенность БА как важнейшей характеристики этой болезни.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA 2014. – <http://www.ginasthma.org>.
2. Moore W.C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in severe asthma research program / W.C. Moore, D.A. Meeers, S.E. Wenzel, W.G. Teague [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – 181(4). – p. 315 – 323.
3. Агапов Ю.А. Кислотно-щелочной баланс / Ю.А. Агапов. – М., 1968. – 184 с.
4. Вандер А. Регуляция почкой баланса ионов водорода. / А.Вандер Физиология почек. Пер. с англ., под ред. акад. Ю.В. Наточина. – Санкт-Петербург, 2000. – с. 185-209.
5. Єрьоменко Г.В. Кислотовидільні функції нирок і кислотно-лужний стан крові у хворих на бронхіальну астму та методи їх корекції: Автореф. дис... канд. мед. Наук:14.01.02 / Г.В.Єрьоменко; Харк. нац. мед. універ. – Харків, 2009. – 20 с.
6. Жалко-Титаренко В.Ф. Водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние в норме и при патологии / В.Ф. Жалко-Титаренко. – Киев, «Здоров'я». – 1989. – 200 с.
7. Малышев В. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии / В. Малышев. – М.: Медицина, 2005. – 288 с.
8. Моррисон В.В. Кислотно-основное состояние. Регуляция кислотно-основного гомеостаза / В.В. Моррисон, Н.П. Чеснокова, М.Н. Бизенкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 3. – с. 270-273.
9. Фещенко Ю.И. Бронхиальная астма – одна из главных проблем современной медицины / Ю.И. Фещенко // Укр. пульм. журнал. – 2000. – № 2. (додат.). – с. 13-16.
10. Яшина Л.А. Клинико-функциональная диагностика бронхиальной астмы / Л.А.Яшина // Укр. пульм. журнал. – 2000. – № 2 (додат.). – с. 16-19.

Надійшла до редакції 11.08.2015

Прийнята до друку 25.08.2015

© Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Дядик О.О., Єрмолаєва М.В., Єгудіна Є.Д., Помазан Д.В., 2015

УДК 616.5-002.151:616.61-002-092

О.В. СИНЯЧЕНКО<sup>1</sup>, Т.Б. БЕВЗЕНКО<sup>2</sup>, О.О. ДЯДИК<sup>3</sup>, М.В. ЄРМОЛАЄВА<sup>1</sup>,  
Є.Д. ЄГУДИНА<sup>4</sup>, Д.В. ПОМАЗАН<sup>1</sup>

## КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗІСТАВЛЕННЯ ПРИ НЕФРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА МІКРОСКОПІЧНИЙ ПОЛІАНГІТ

O.V. SYNIACHENKO<sup>1</sup>, T.B. BEVZENKO<sup>2</sup>, O.O. DIADYK<sup>3</sup>, M.V. IERMOLAIEVA<sup>1</sup>,  
E.D. IEGUDINA<sup>4</sup>, D.V. POMAZAN<sup>1</sup>

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL COMPARISON AT NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH MICROSCOPIC POLYANGIITIS

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет ім. М.Горького (м. Красний Лиман)  
<sup>2</sup>ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС (м. Київ)  
<sup>3</sup>Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця (м. Київ),  
<sup>4</sup>Державна медична академія (м. Дніпропетровськ)

<sup>1</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University, Krasny Liman

<sup>2</sup>SI "Scientific and practical center of preventive and clinical medicine" the State Administration

<sup>3</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>4</sup>State Medical Academy (Dnepropetrovsk)

**Ключові слова:** васкуліт системний, нефропатія, клініка, морфологія.

**Key words:** systemic vasculitis, nephropathy, clinic, morphology.

**Резюме.** Введение. Морфологические признаки патологии почек при микроскопическом полиангиите, связь их с экстраренальными проявлениями заболевания и лабораторными параметрами мочи, а также вопросы патогенеза такой нефропатии остаются изученными недостаточно, что стало целью и задачами данного исследования.

**Материал и методы.** Нефробиопсия выполнена 12 больным. Исследование проводили на микроскопах «Olympus-BX40», «Olympus-C3030-ADU», «Olympus DP-Soft», «Olympus-AX70», «Olympus-DP50».

**Результаты и их обсуждения.** Повреждения клубочков, стромы, канальцев и сосудов обнаруживается у всех без исключения больных с депозицией в структурах почек иммуноглобулинов А, G, М, С3- и С1q-компонентов комплемента, что зависит от наличия кардиальной, легочной, печеночной, суставной и неврологической патологии, а морфологические показатели поражения почек влияют на параметры протеинурии, эритроцитурии, урикурии, нитритурии и поверхностные физико-химические свойства мочи, связаны с уровнями в крови различных антител, ревматоидного фактора и циркулирующих иммунных комплексов.

**Выводы.** Поражение почек при микроскопическом полиангиите затрагивает все морфологические структуры и указывает на иммунокомплексное повреждение клубочков, стромы, канальцев и сосудов.

**Summary.** Introduction. Morphological signs of renal pathology in microscopic polyangiitis, their connection with extrarenal manifestations of the disease and urine laboratory parameters, as well as the pathogenesis of such nephropathy remain insufficiently studied, what became the purpose and objectives of this study.

**Material and methods.** Nephrobiopsy was made 12 patients. The study was performed on microscope «Olympus-BX40», «Olympus-C3030-ADU», «Olympus DP-Soft», «Olympus-AX70», «Olympus-DP50».

**Results and discussion.** Damage of glomeruli, stroma, tubules and vessels was detected without exception in all patients with deposition in the kidney structures of immunoglobulins A, G, M, C3- and C1q- components of complement that depend on the presence of cardiac, pulmonary, hepatic, articular and neurological pathologies, and morphological indicators of renal lesion affect the parameters of proteinuria, erythrocythuria, uricosuria, nitrituria and surface physicochemical properties of urine, associated with blood levels of different antibodies, rheumatoid factor and circulating of immune complexes.

**Conclusions.** Renal involvement at microscopic polyangiitis affects all morphological structures and indicates the immunocomplex damage of glomeruli, stroma, tubules and vessels.

**ВСТУП.** Патологія нирок при системних васкулітах, що асоціюються з антинейтрофіліїними цитоплазматичними антитілами (ANCA-CB), є

однією з найбільш частих форм вісцеритів, яка означає прогноз захворювання для життя хворих [3, 5]. За даними K.Sugiyama et al. [15], нефропатія виникає у 87% від числа хворих на мікроскопічний поліангіїт (МПА), а, як вважають S.M.Seck et al. [13] і R.A.Sinico et al. [14] – в усіх випадках хвороби. Ураження нирок домінує в клінічному перебізі МПА [6], причому, існують навіть монівісцеральні форми захворювання з ізольованим розвитком некротизуючого гломерулонефриту [7]. Більше поло-

Синяченко Олег Володимирович  
synyachenko@ukr.net

вини від числа пацієнтів з МПА гинуть від прогресуючої ниркової недостатності [16].

Важливу інформацію задля диференціальної діагностики окремих нозологічних форм ANCA-SB і прогнозування їх подальшого перебігу надає біопсія нирки [2, 4, 12]. Необхідно відзначити, що морфологічні ознаки патології нирок при МПА, зв'язок їх з екстраренальними проявами захворювання і лабораторними параметрами сечі, а також питання патогенезу такої нефропатії залишаються вивченими недостатньо, що стало метою й задачею цього дослідження.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Нефробиопсію виконано у 12 хворих на МПА (у 3 чоловіків і 9 жінок у віці 25-52 років). Тривалість захворювання склала від 1 до 14 років. В 10 спостереженнях констатовано високий ступінь активності патологічного процесу. У 11 пацієнтів відзначено ураження шкіри, у 9 – легенів, у 8 – суглобів і печінки, у 7 – серця, у 5 – периферійної нервової системи, у 4 – скелетних м'язів, у 2 – розвиток увеїту й спленомегалії, у 1 – лімфаденопатії. Інтегральний індекс тяжкості екстраренальних проявів захворювання склав  $4,67 \pm 0,450$  в.о. Артеріальну гіпертензію констатовано в 5 випадках, а показники середнього тиску склали  $115,8 \pm 3,36$  ммHg. Параметри периферійного судинного опору дорівнювали  $2683,3 \pm 162,76$  дин'с'см $^{-5}$ , швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Кокрофта-Голта –  $88,4 \pm 7,12$  мл/хв.

Антитіла до мієлопероксидази (АМП) виявлено в сироватках крові 9 хворих (у 2 випадках, окрім того, і антитіла до протеїнази-3 – АП3), рівень ревматоїдного фактору склав  $35,6 \pm 19,74$  МО/мл, антитіл до дезоксирибонуклеїнової кислоти (АДНК) –  $43,6 \pm 23,17$  О/мл, антитіл до кардіоліпіну (АКЛ) –  $18,6 \pm 12,60$  О/мл. Еритроцитурія мала місце у 9 пацієнтів. Середній рівень протеїнурії склав  $1,41 \pm 0,565$  г/доб, фібронектинурії –  $1,21 \pm 0,078$  г/доб, b2-мікроглобулінурії –  $109,6 \pm 7,78$  мг/доб, креатинінурії –  $6,5 \pm 1,04$  ммоль/доб, уреїнурії –  $443,2 \pm 34,74$  ммоль/доб, урикурії –  $4,6 \pm 0,63$  мкмоль/доб і нітрикурії –  $11,2 \pm 0,23$  мкмоль/доб, показники поверхневого натягу сечі –  $51,4 \pm 0,65$  мН/м, поверхневої в'язкості (ПВ) –  $11,0 \pm 0,76$  мН/м, поверхневої пружності (ПП) –  $45,0 \pm 2,16$  мН/м, поверхневої релак-

сації –  $255,4 \pm 13,21$  с, модуля в'язкоеластичності –  $23,8 \pm 1,47$  мН/м. Для оцінки лабораторних параметрів використовували аналізатор «Olympus-AU640» (Японія), спектрофотометр «СФ-46» (Росія), імуноблот «Euroline-Euroimmun» (Німеччина), рідер «PR-2100-Sanofi diagnostic pasteur» (Франція), комп'ютерні тензіореометри «ADSA-Toronto» (Німеччина-Канада) і «PAT2-Sinterface» (Німеччина).

Нефробиопсію виконували на тлі атаралгезії під контролем ультразвукового дослідження нирки (сонограф «Envisor-Philips», Нідерланди). Застосовували методику «True-Cut» («справжнього зрізу») із використанням високошвидкісного пістолету «Biopsy-Vard». Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном-еозином, альціановим синім та за ван-Гізоном, ставили PAS- реакцію. Окрім того, проводили імуноферментний (з пероксидазною позначкою) та імунофлюоресцентний методи дослідження тканин нирок. Оцінювали відкладення імуноглобулінів (Ig) A, G і M, C3- й Cq1-компонентів комплекменту. Дослідження проводили на мікроскопах «Olympus-AX40» та «Olympus-AX70-Provis» з цифровою відеокамерою «Olympus-DP50».

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, регресійного, одно- (ANOVA) й багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel» і «Statistica-Stat-Soft», США). Оцінювали середні значення (M), стандартні відхилення (SD) і помилки, коефіцієнти кореляції, критерії дисперсії, Стьюдента, Уїлкоксона-Рао, Макнемара-Фішера та достовірність статистичних показників.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Інтегральна тяжкість тубулярного компоненту при МПА складає  $2,17 \pm 0,167$  в.о., а інтерстиціального –  $2,00 \pm 0,213$  в.о. Підкреслимо, що клубочки, строма, каналці й судини були уражені в усіх хворих, а середній показник тяжкості їх ушкоджень відповідно склав  $1,04 \pm 0,101$  балів,  $1,40 \pm 0,160$  балів,  $1,12 \pm 0,156$  балів і  $0,90 \pm 0,143$  балів. При цьому нами оцінено 71 морфологічну ознаку (27, що стосуються клубочків нирок, 12 – інтерстицію, 15 – каналців, 17 – судин). Окремі мікрофотографії нефробиоптатів хворих на МПА подано на рис. 1 і 2.

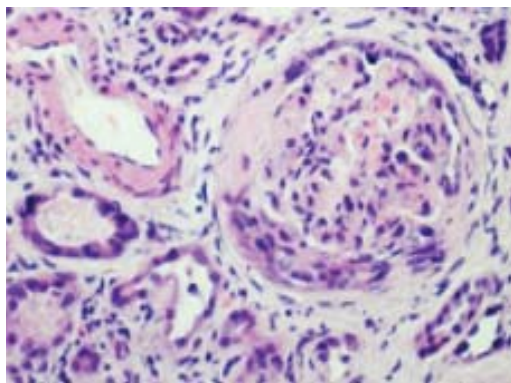


Рис. 1. МПА. Сегментарний гломерулосклероз з формуванням фіброклітинних півмісяців (PAS- реакція, зб.  $\times 400$ )

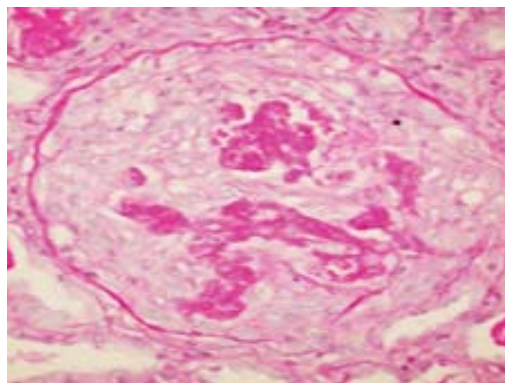


Рис. 2. МПА. Гломерулонефрит з формуванням капілярних некрозів (забарвлення гематоксиліном і еозином, зб.  $\times 400$ )

У клубочках нирок (рис. 3 і 4) проліферація гломерулярних ендотеліоцитів мала місце у 92% від числа обстежених хворих, проліферація мезангіоцитів, фіброепітеліальні півмісяці, фібриноїдний некроз і синехії капілярів з капсулою – відповідно у 83%, розщеплювання капілярних петель – у 75%, збільшення клубочків й каріорексис – у 67%, потовщення базальної мембрани капсули і гіпертрофія подоцитів – у 58%, гломерулярний гіаліноз – у 50%, збільшення мезангіального матриксу, потовщення базальної мембрани клубочків та епітеліальні півмісяці – у 42%, гематоксилінові тільця й гломерулосклероз – у 33%, проліферація епітелію капсули – у 25%. Депозити IgA в мезангіумі та ендотеліоцитах і подоцитах виявлено відповідно в 92% й 100% випадків, IgG – в 50% і 92%, IgM – в 75% і 92%, C3 – в 33% і 50%, C1q – в 25% і 58%.

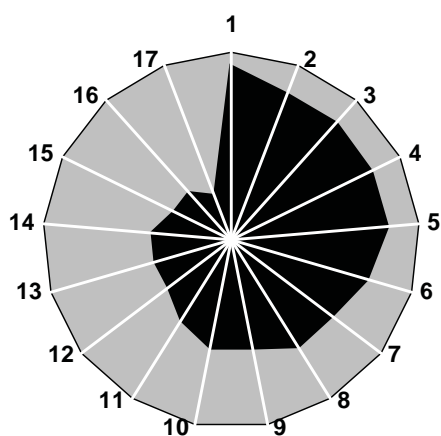


Рис. 3. Частота ознак ураження клубочків нирок при МПА (%).

Лімфогістіоцитарну, перигломерулярну, периваскулярну та нейтрофілну інфільтрацію строми відповідно виявлено в 92%, 75%, 75% і 17% спостережень, периваскулярний та перитубулярний склероз – в 75% і 67%, каріорексис плазмоцитів – в 58%, відкладення в інтерстиції IgA, IgG, IgM, C1q і C3 – відповідно в 100%, 100%, 100%, 100% і 75%.

У 92% від числа хворих встановлено наявність вакуольної дистрофії й атрофії епітелію каналців, у 83% – некрозу епітеліоцитів, у 75% – зернистої дистрофії, відкладень IgA і IgG, у 67% – балонної дистрофії, потовщення і розщеплювання тубулярної базальної мембрани, у 58% – гіалінокрапельної дистрофії епітелію, у 50% – злущення епітелію, у 42% – його кістозного розширення, у 33% – його ущільнення і депозиція C1q, у 25% – відкладень IgM і у 17% – C3.

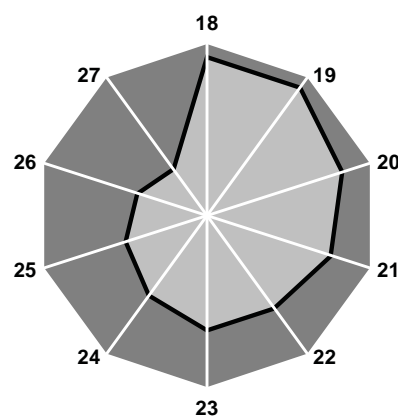


Рис. 4. Частота ознак ураження каналців нирок при МПА (%).

Примітки: 1 – проліферація ендотеліоцитів, 2 – проліферація мезангіоцитів, 3 – фіброепітеліальні півмісяці, 4 – фібриноїдний некроз, 5 – синехії капілярів з капсулою, 6 – розщеплювання капілярних петель, 7 – збільшення клубочків, 8 – каріорексис, 9 – потовщення базальної мембрани капсули, 10 – гіпертрофія подоцитів, 11 – гіаліноз, 12 – збільшення мезангіального матриксу, 13 – потовщення базальної мембрани клубочків, 14 – епітеліальні півмісяці, 15 – гематоксилінові тільця, 16 – склероз, 17 – проліферація епітелію капсули, 18 – вакуольна дистрофія, 19 – атрофія епітелію, 20 – некроз епітеліоцитів, 21 – зерниста дистрофія, 22 – балонна дистрофія, 23 – потовщення і розщеплювання тубулярної базальної мембрани, 24 – гіалінокрапельна дистрофія, 25 – злущення епітелію, 26 – кістозне розширення епітелію, 27 – ущільнення епітелію.

Фібриноїдний некроз і лімфогістіоцитарна інфільтрація стінки судин виявлені в 92% випадків, потовщення судинної стінки й проліферація ендотелію – в 83%, фібриноїдне набрякання – в 67%, гіаліноз та еластофіброз – в 58%, плазматичне просякнення і периваскулярний склероз – в 50%, еластофіброз, депозити IgA й IgG – в 33%, дисмукоїдоз, депозити IgM і C3 – в 25%, каріорексис та відкладення C1q – в 17%.

**ОБГОВОРЕННЯ.** G.Moroni et al. [11] була розроблена морфологічна класифікація гломерулонефритов при ANCA-СВ. За результатами виконаної нефробиопсії так званий серпоподібний (півмісяцевий) гломерулонефрит виявлено в 30% спостережень, фокальний (фокусний) – в 21%, склеротичний – в 10%, змішаний – в 39%. При цьому, летальність від ниркової патології при серпоподіб-

ному й склеротичному варіантах була приблизно однаковою і значно поступалася хворим з фокальним та змішаним варіантами хвороби. Частим проявом такої нефропатії був тубулоінтерстиціальний компонент, а прогнознегативним чинником – високий рівень артеріальної гіпертензії [8].

За даними однофакторного дисперсійного аналізу, параметри протеїнурії залежать від ступеня потовщення базальної мембрани клубочків і капсули Шумлянського-Боумена, периваскулярного склерозу судин та кістозного розширення епітелію каналців, еритроцитурії – від збільшення мезангіального матриксу, депозицій C3 й C1q в мезангіумі, урикурії – від проліферації мезангіоцитів, гіалінокрапельної дистрофії та ущільнення епітелію каналців, нітритурії – від присутності в судинах фібриноїдного некрозу і лімфогістіоцитарної ін-

фільтрації судинної стінки, рівня ПВ – від епітеліальних півмісяців та гломерулосклерозу, ПП – від лімфогістіоцитарної й перигломерулярної інфільтрації стромі з депозицією в ній IgA.

Як свідчить багатофакторний дисперсійний аналіз Уїлкоксона-Рао, патологія серця при МПА чинить достовірну дію на інтегральний стан ознак ураження клубочків і судин нирок, від суглобового та печінкового синдромів залежать структурні ушкодження стромі, на зміни каналців впливає наявність лімфаденопатії.

За результатами ANOVA, з тривалістю МПА посилюється ступінь змін судин нирок, а легенева патологія прямо корелює з тяжкістю уражень клубочків і каналців. Шкірний синдром впливає на лімфогістіоцитарну інфільтрацію стромі, легенева патологія – на виразність каріорексису плазмочитів, ураження скелетних м'язів – на ступінь перигломерулярної інфільтрації, периферійної нервової системи – на інтерстиціальні відкладення IgA. З темпами прогресування нефропатії прямо пов'язані рівні потовщення базальної мембрани клубочків, проліферації ендотеліоцитів, кістозного розширення епітелію каналців та еластофіброзу судин. Знижена ШКФ чинить дію на посилення депозиції C1q в стромі.

Морфологічні зміни з боку нирок при МПА та інших ANCA-СВ мало залежать від рівнів циркулюючих АМП і АПЗ [5]. В той саме час, є дані, що з параметрами ANCA в крові таких хворих прямо корелюють показники ступеня нейтрофільної інфільтрації капілярних петель, розвитку епітеліальних та фіброзноклітинних півмісяців, фібриноїдного некрозу і склерозу клубочків, перигломерулярної клітинної інфільтрації, атрофії й некрозу епітелію каналців, гіалінозу судин та некрозу судинної стінки, поліморфноядерної інфільтрації артеріол [9]. Y. Molad et al. [10] встановили, що у кожного п'ятого хворого з МПА спостерігається гіпокомplementемія за С3-компонентом, яка прямо корелює з величиною ШКФ і параметрами АМП на тлі оберненого зв'язку з рівнем С-реактивного протеїну. Виявилось, що низькі значення С3-компоненту комплементу в сироватці крові хворих на МПА є прогностично несприятливим чинником відносно їх виживаності за наявності нефропатії і темпів прогресування ниркового процесу [1].

За нашими даними, рівень АМП дисперсійно впливає на виразність збільшення мезангіального матриксу та розвиток склерозу/гіалінозу клубочків, вміст АДНК – на формування гематоксилінових тілець, АКЛ – на проліферацію мезангіоцитів. Окрім того, від АДНК і АКЛ залежать відкладення в стромі IgG, а також C1q в каналцях. З серопозитивністю захворювання за ревматоїдним фактором щільно пов'язані проліферація мезангіоцитів, розвиток каріорексису стромальних плазмочитів та ущільнення епітелію каналців.

Як показує дисперсійний і кореляційний аналізи, інтегральна тяжкість уражень каналців нирок

прямо пов'язана з рівнем в крові АДНК, а стромі – з параметрами циркулюючих АКЛ. На виразність гломерулярних змін чинить дію показник АМП, а на ступінь судинних пошкоджень – АПЗ. З урахуванням виконаної статистичної обробки отриманих результатів дослідження, зроблено висновки, що мають практичну спрямованість: 1) показники АДНК > 60 О/мл (>M+SD хворих) є прогнознегативними відносно тяжкості уражень каналців нирок; 2) параметри АКЛ > 20 О/мл – відносно стромі нирок.

**ЗАКЛЮЧЕННЯ.** Таким чином, ушкодження клубочків, стромі, каналців і судин виявляється в усіх без винятку хворих на МПА на тлі депозицій в усіх структурах IgA, IgG, IgM, C3 та C1q, що свідчить про імуннокомплексне ушкодження нирок, залежить від наявності кардіальної, легеневої, печінкової, суглобової й неврологічної патології, причому, інтегральна тяжкість уражень стромі > каналців > клубочків > судин, показники яких впливають на параметри протеїнурії, еритроцитурії, урикурії, нітритурії, ПВ і ПП, пов'язані з рівнями в крові АМП, ревматоїдного фактору, АДНК й АКЛ (два останніх мають прогностичну значущість відносно тяжкості тубулоінтерстиціальної патології).

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Charles Jennette J. Complement in ANCA-associated vasculitis / J. Charles Jennette, H. Xiao, P. Hu // *Semin. Nephrol.* - 2013. - Vol. 33, N 6. - P. 557-564.
2. De Groot K. Renal disease in small-vessel vasculitis / K. De Groot // *Cleve. Clin. J. Med.* - 2012. - Vol. 79, N 3. - P. 22-26.
3. Dhaun N. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease / N. Dhaun, C. O. Bellamy, D. C. Cattran, D. C. Kluth // *Kidney Int.* - 2014. - Vol. 85, N. 5. - P. 1039-1048.
4. Ford S. L. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis / S. L. Ford, K. R. Polkinghorne, A. Longano [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2014. - Vol. 63, N 2. - P. 227-235.
5. Galesic K. Treatment of renal manifestations of ANCA-associated vasculitis / K. Galesic, D. Ljubanovi, I. Horvatic // *J. Nephropathol.* - 2013. - Vol. 2, N 1. - P. 6-19.
6. Greco A. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches / A. Greco, A. De Virgilio, M. I. Rizzo [et al.] // *Autoimmun. Rev.* - 2015. - Vol. 17, N 5. - P. 142-148.
7. Kallenberg C. G. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis / C. G. Kallenberg // *J. Autoimmun.* - 2014. - Vol. 48-49. - P. 90-93.
8. Korsten P. Interstitial nephritis in rheumatic diseases / P. Korsten, G. A. Müller // *Z. Rheumatol.* - 2015. - Vol. 74, N 4. - P. 290-299.
9. Mannan R. Comparative changes noted in renal biopsies on light microscopy of ANCA positive vs ANCA negative serology / R. Mannan, P. A. Singh, V. Misra [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* - 2015. - Vol. 9, N 4. - P. 1-6.
10. Molad Y. Association of low serum complement C3 with reduced patient and renal survival in antimyeloperoxidase-associated small-vessel vasculitis / Y. Molad, A. Tovar, S. Ofer-Shiber // *Nephron Clin. Pract.* - 2014. - Vol. 126, N 1. - P. 67-74.

11. *Moroni G.* Predictors of renal survival in ANCA-associated vasculitis. Validation of a histopathological classification schema and review of the literature / G. Moroni, V. Binda, A. Leoni [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. - 2015. - Vol. 33, N 2. - P. 56-63.
  12. *Rahmattulla C.* Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis: an update / C. Rahmattulla, J. A. Bruijn, I. M. Bajema // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. - 2014. - Vol. 23, N 3. - P. 224-231.
  13. *Seck S. M.* Clinical features and outcomes of ANCA-associated renal vasculitis / S. M. Seck, B. Dussol, P. Brunet, S. Burtay // Saudi. J. Kidney Dis. Transpl. - 2012. - Vol. 23, N 2. - P. 301-305.
  14. *Sinico R. A.* Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis / R. A. Sinico, L. Di Toma, A. Radice // Autoimmun. Rev. - 2013. - Vol. 12, N 4. - P. 477-482.
  15. *Sugiyama K.* Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan / K. Sugiyama, K. E. Sada, M. Kurosawa [et al.] // Clin. Exp. Nephrol. - 2013. - Vol. 17, N 1. - P. 51-58.
  16. *Wang Q.* Predicting mortality in microscopic polyangiitis with renal involvement: a survival analysis based on 64 patients / Q. Wang, S. Mou, W. Xu, C. Qi // Ren. Fail. - 2013. - Vol. 35, N 1. - P. 82-87.
- Надійшла до редакції 22.07.2015*  
*Прийнята до друку 25.08.2015*

© Ярмола Т.І., Ткаченко Л.А., Могильник Н.М., Чернобай А.С., Мохначов О.В., 2015

УДК [616.12-008.331.1:616.379-008.64]-08

**Т.І. ЯРМОЛА, Л.А. ТКАЧЕНКО, Н.М. МОГИЛЬНИК, А.С. ЧЕРНОБАЙ, О.В. МОХНАЧОВ**

**ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ  
З ВТОРИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЛІКАРЯМИ  
ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ - СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ**

**T. YARMOLA, L. TKACHENKO, N. MOHILNIK, A. CHERNOBAY, A. MOHNACHOV**

**FEATURES MANAGING PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY  
WITH SECONDARY HYPERTENSION IN THE PRACTICE DOCTOR  
OF GENERAL PRACTITIONERS AND FAMILY MEDICINE**

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія",  
м. Полтава, Україна

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, вторинна артеріальна гіпертензія, валсартан, еналаприл, лікар загальної практики – сімейної медицини.

**Keywords:** diabetic nephropathy, secondary hypertension, valsartan, enalapril, general practitioner - family medicine.

**Резюме.** Целью исследования было обосновать целесообразность ранней диагностики диабетической нефропатии (ДН), оптимизировать лечебную тактику при ведении больных с ХПН I-II ст. с АГ.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 43 пациента с ДН и ХПН I-II ст.. Возрастные колебания - в пределах 31-67 лет. Соотношение мужчин-женщин соответственно 1:3. Длительность заболевания СД 2 типа составляла от 2 до 15 лет. Состояние пациентов оценивали через 1, 3, 6 месяцев. Пациенты были разделены на две группы: контрольная - 20 пациентов, которые получали: ингибитор АПФ эналаприл (действующее вещество эналаприла малеат, суточная доза 10 мг дважды в день), при необходимости комбинируя с блокатором медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда амлодипином (действующее вещество S-амлодипин 5 мг) и диуретиком (гидрохлортиазид - 12,5 мг ежедневно утром) или антагонистом альдостерона (спиронолактон - по 25 мг ежедневно утром); основная группа - 23 пациента принимали антогонист рецепторов ангиотензина II типа АТ1 валсартан 80 мг или 160 мг, или комбинированный препарат -80мг, 160 мг валсартана с гидрохлортиазидом - 12,5 мг, при необходимости и/или в начале лечения комбинируя с амлодипином. Обязательным было определение уровня суточной протеинурии, уровня креатинина и вычисления СКФ по пробе Реберга.

**Результаты исследований.** Исходный суточный профиль АГ типа «dipper» зафиксирован у 62,8%, «non-dipper» - 27,9%, «over-dipper» - 7,0% и «night-peaker» - 2,3% пациентов. Через 6 мес. установлено увеличение числа пациентов с суточным профилем АГ «dipper» до 76,7%, отсутствие больных с «night-peaker» и уменьшение числа больных с «over-dipper» до 2,1% и «non-dipper» - до 21,0% в основной группе. В контрольной группе данные показатели были менее выражены. Изменения уровня протеинурии как и уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка в контрольной и основной группах статистически не было.

**Ярмола Тетяна Івановна**  
**tjarmola@mail.ru**

**Выводы.** При отсутствии существенных различий между группами сравнения по выраженности антигипертензивного эффекта, нефропротекторного действия, уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка, переносимость лечения в основной группе была существенно лучше, чем в контрольной. Больные основной группы значительно реже нуждались в дополнительном назначении амлодипина. Применение валсартана с гидрохлоротиазидом имело свои предпочтения: контроль АД в течение суток и однократный прием препарата ежедневно. Известно, что пациенты категории «non-dipper» имеют худший прогноз, чем категории «dipper»; вальсартан устраняет этот эффект у 76,7% пациентов категории «non-dipper», делая для них прогноз сопоставимым с таковым у пациентов категории «dipper». Всё выше перечисленное дает основания рекомендовать данные лекарственные средства врачам общей практики – семейной медицины как препараты выбора при ведении пациентов с ХПН I-II ст. и АГ при ДН и доказывает необходимость ранней комплексной диагностики (включая определение не только общих анализов, микроальбуминурии и суточной протеинурии, а обязательное определение СКФ).

**Summary.** The aim of our research was to prove the feasibility of early diagnosis of diabetic nephropathy (DN), to optimize the treatment policy in the management of patients in I-II stage of chronic renal failure with hypertension.

**Materials and methods.** We examined 43 patients with DN and chronic renal failure in I-II stages. Age fluctuations were in the range of 31-67 years. The ratio of male to female is, respectively, 1: 3. The disease duration of type 2 diabetes ranges from 2 to 15 years. Patients were evaluated after 1, 3 and 6 months. They were divided into two groups: the control group - 20 patients treated: ACE inhibitor enalapril (active ingredient enalapril maleate, a daily dose of 10 mg twice daily), if necessary, by combining with a blocker of slow calcium channels dihydropyridine amlodipine (active substance S-amlodipine 5 mg) and a diuretic (hydrochlorothiazide - 12.5 mg daily in the morning) or an aldosterone antagonist (spironolactone - 25 mg daily in the morning); main group - 23 patients received an angiotensin II receptor antagonist type AT1 valsartan 80 mg or 160 mg or combined preparation - 80mg, 160 mg of valsartan hydrochlorothiazide - 12.5 mg, if needed and / or early treatment combining amlodipine. Mandatory was to determine the level of daily proteinuria, serum creatinine and GFR calculation of sample Rehberg.

**The results of research.** Source circadian AH type «dipper» is fixed in 62,8%, «non-dipper» - 27,9%, «over-dipper» - 7,0%, and «night-peaker» - 2,3% of patients. In 6 months were fixed an increasing number of patients with hypertension daily profile «dipper» up to 76.7%, the lack of patients with «night-peaker» and a decrease in the number of patients with «over-dipper» to 2.1%, and «non-dipper» - up to 21, 0% in the study group. In the control group these indicators were less pronounced. Statistically, there were no changes in the level of proteinuria as well as a decrease in the index of left ventricular mass in the control and in the main groups.

**Conclusions.** In the absence of significant differences between the comparison groups of antihypertensive effect nephroprotective action, reducing the index of left ventricular mass, tolerability of treatment in the study group was significantly better than the control. Patients of the main group is significantly less needed for supplemental amlodipine. The use of valsartan hydrochlorothiazide had its preferences: BP control during the day and a single dose of the drug daily. It is known that patients category «non-dipper» have a worse prognosis than the category «dipper»; valsartan eliminates this effect in 76.7% of patients of the category «non-dipper», making them comparable to those forecasts in patients category «dipper».

All of the above gives grounds to recommend these drugs to general practitioners (family medicine) as the drug of choice for the management of patients with chronic renal failure in I-II stages and hypertension with DN proves the need for comprehensive early diagnosis (including the identification of not only the common analyzes, microalbuminuria and proteinuria daily, and mandatory definition GFR).

**ВСТУП.** За прогнозами ВООЗ, у розвинених країнах до 2025 року число хворих на цукровий діабет (ЦД) збільшиться на 51%, а в країнах, що розвиваються (до яких належить і Україна) - на 170%.

Частота розвитку діабетичної нефропатії (ДН) при ЦД досить висока: при ЦД 1 типу вона становить 25-40%, при ЦД 2 типу - 12-26%. Зазвичай ДН розвивається через 4-5 років після встановлення діагнозу ЦД. ДН, як правило, діагностується на пізніх стадіях, що пов'язано з безсимптомним перебігом захворювання на ранніх етапах. Тому лікарі загальної практики – сімейної медицини повинні першочергово бути ознайомлені з предикторами («сигнальними симптомами») розвитку ДН. Після появи протеїнурії у пацієнтів досить швидко розвиваються набряки, які резистентні до лікування діуретиками. Практично одночасно з появою набряків виникає артеріальна гіпертензія (АГ). В міру

прогресування ДН звертає на себе увагу феномен Дана-Зуброда: при прогресуванні хронічної ниркової недостатності (ХНН) рівень глікемії знижується і хворий менше потребує корекції (зниження) вмісту цукру в крові, що вимагає корекції доз цукрознижуючих препаратів. Про це дуже часто забувають лікарі, що призводить до розвитку гіпоглікемічних станів у таких хворих.

Окреме, але одне з головних, місце в даній проблемі займає підвищення артеріального тиску (АТ) у хворих на ДН. У даній групі хворих, а особливо у хворих на ЦД 2-го типу, високі цифри АТ виявляють у 50–80 % [2, 5, 6]. При цьому, підвищений АТ є одним з найвпливовіших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань. У дослідженні «Діабет і гіпертонія» ризик серцево-судинної смертності у пацієнтів із ЦД за наявності АГ зростав у 2,4 разу [2, 5].

Актуальність цієї проблеми підтверджує ціла ланка досліджень: UKPDS, SHEP, HOT, HOPE, ADVANCE та ін. [2, 4, 10]. Наприклад, в дослідженні UKPDS, було доведено, що при зниженні рівня систолічного АТ (САТ) у середньому на 10 мм рт. ст. зменшується частота розвитку всіх ускладнень ЦД на 12 %; смертності, обумовленої діабетом, – на 15 %; інфаркту міокарда – на 11 %; мікросудинних ускладнень – на 13 %. У дослідженні UKPDS було чітко продемонстровано, що чим більш жорстким є контроль АТ, тим більше знижується частота виникнення ускладнень. Дані були також підтверджені у дослідженні ADVANCE [9].

Пацієнти, які страждають на ЦД 1 типу із супутньою протеїнурією, мають у 40 разів більший ризик загальної смертності, ніж пацієнти без протеїнурії. У хворих на ЦД 2 типу цей ризик менший і в 4 рази більший за наявності протеїнурії. Однак додаткові кардіоваскулярні ризики виявляються вже за наявності мікроальбумінурії. За відсутності коректного лікування у 80% пацієнтів із ЦД 1 типу та 20-40% із ЦД 2 типу мікроальбумінурія переходить у макроальбумінурію, що значно підвищує імовірність розвитку ХНН та смерті пацієнта [1, 3]. Дана проблема викликає значні економічні втрати, особливо щодо хворих, прогресування ХНН у яких потребує нирковозамісної терапії. На сьогодні у світі нирковозамісну терапію унаслідок ДН отримують у середньому 149 млн осіб.

За ЦД та вторинної артеріальної гіпертензії, що характеризується будь-якими проявами ураження нирок (сечовий синдром, дані візуалізаційних досліджень, асимптомне зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)), препаратами вибору захисту нирок є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і сартани [3].

Сьогодні є дані, які свідчать про те, що сартани самостійні і достатньо потужні гравці, що мають свої переваги і які мають великий інтерес не тільки як складова сучасної антигіпертензивної терапії, але і в якості препаратів, що сприятливо діють на фактори серцево-судинного ризику, знижують серцево-судинну захворюваність і смертність, тим самим поліпшують прогноз пацієнтів. Щодо доказової бази, треба відмітити наступну низку досліджень: ALLHAT, PRIME, LIFE, RENAL та ін. На підставі результатів яких можна стверджувати про наявність у всіх сартанів класових ефектів, головним з яких є стабільний і тривалий контроль АТ. Одночасно виявлено низку важливих органопротекторних ефектів – кардіопротекція (LIFE), нефропротекція (RENAL), нейропротекція (MOSES, ACCESS), покращення глікемічного контролю (LIFE, ALPINE). Сартани впливають на не АПФ залежні шляхи дії ангіотензину II, зв'язуючись з його рецепторами 1 типу; тим самим запобігаючи ефекту «вислизання». А за рахунок того, що сартани не перешкоджають зв'язуванню ангіотензину II з рецепторами 2 типу, реалізується ряд важливих, безумовно позитивних ефектів: збільшення утво-

рення NO, зменшення апоптозу та інших. Зниження активності ренін-ангіотензинової системи шляхом блокади ангіотензинових рецепторів АТ1 дозволяє уникнути втручання в метаболізм енкефаліну, брадикініну, субстанції Р та інших біологічно активних ендогенних пептидів, що неминуче при блокаді ренін-ангіотензинової системи з використанням інгібіторів. Саме з підвищенням активності кінінової системи пов'язують такі побічні ефекти інгібіторів АПФ, як кашель та ангіоневротичний набряк, гіпотонію при прийомі першої дози і погіршення функції нирок при деяких станах, зокрема при вазоренальній гіпертонії з двостороннім стенозом ниркових артерій [5, 7, 8, 11, 12].

Одним з найбільш вивчених сартанів є валсартан. Цей препарат вже довів свою високу антигіпертензивну ефективність і зараз є предметом пильного вивчення в контексті його кардіо-, ангіо-, нефро-, церебропротективних властивостей, здатності знижувати загальну і серцево-судинну смертність. Результати великих клінічних досліджень свідчать про можливість розширення показань до його застосування.

Тому, ґрунтуючись на достатній доказовій базі, актуальним є пошук шляхів, спрямованих на оптимізацію лікування хворих з АГ та ДН з використанням в терапевтичних схемах препаратів групи сартанів.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ.** Обґрунтувати доцільність ранньої діагностики ДН, як маркера більш сприятливого прогнозу для даної групи хворих. Оптимізація лікувальної тактики лікарями загальної практики – сімейної медицини при веденні хворих з ДН і ХНН I-II ст. та АГ шляхом вивчення ефективності антагоніста рецепторів ангіотензину II типу АТ1 валсартана 80мг, 160мг та комбінованої форми валсартана 80мг, 160мг з гідрохлортіазидом 12,5 мг, базуючись на клінічному та параклінічному дослідженні.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Під нашим спостереженням знаходились 43 пацієнта на ДН з ХНН I-II ст., що проходили стаціонарне лікування в нефрологічному центрі ПОКЛ. В дослідження не включали пацієнтів, що перенесли в попередні 2 місяці гостре порушення мозкового кровообігу або гострий коронарний синдром, а також хворі з кардіоміопатією, вадами серця, хронічними неспецифічними захворюваннями легень, дихальною недостатністю, хронічними захворюваннями печінки. Вікові коливання - в межах 31 – 67 років. Співвідношення чоловіків-жінок відповідно 1:3. Тривалість захворювання ЦД 2 типу складала від 2 до 15 років. Стан пацієнтів оцінювали через 1, 3, 6 місяців.

Включені в дослідження пацієнти були розподілені на дві групи: контрольна група – 20 пацієнтів, які для корекції АТ отримували: інгібітор АПФ еналаприл (діюча речовина еналаприла малеат, добова доза 10 мг, двічі на день), при необхідності комбінуючи з блокатором повільних кальцієвих

каналів дигідропіридинового ряду амлодіпіном (діюча речовина S-амлодіпін 5 мг) та діуретиком (гідрохлортіазид — по 12,5 мг щоденно зранку) або антагоністом альдостерону (спіронолактон — по 25 мг щоденно зранку); основна група — 23 пацієнта, які приймали: антагоніст рецепторів ангіотензину II типу АТ1 валсартан 80мг або 160мг, або комбінований препарат — 80мг, 160 мг валсартану з гідрохлортіазидом — по 12,5 мг при необхідності і/або на початку лікування комбінуючи з амлодіпіном (діюча речовина S-амлодіпін 5 мг).

Оцінку ефективності лікування проводили на основі динаміки АТ - “дуже гарний” антигіпертензивний ефект — через 3 місяця і лікування цифри АТ не перевищували 140/90 мм рт.ст.; “гарний” — в кінці періода спостереження систолічний артеріальний тиск (САТ) знижувався на 10 мм рт. ст. і більше, а діастолічний (ДАТ) — на 5 мм рт. ст. і більше; “незадовільний” — зниження САТ менш ніж на 10 мм рт. ст. і/або ДАТ — менш ніж на 5 мм рт. ст.; а також на основі суб’єктивних скарг пацієнта: головний біль, головокружіння, наявність задишки при фізичному навантаженні, загальна слабкість, швидка втома, емоційна лабільність, розлади сну. Ступінь вираженості скарг визначали згідно слідуєчої шкали: 0 — відсутність скарг, 1 — незначна вираженість, 2 — помірна вираженість, 3 — значна вираженість симптомів.

Офісний АТ вимірювали у положенні сидячи вранці між восьмою та десятою годинами. Реєстрацію САТ та ДАТ проводили на одній і тій самій руці тричі з інтервалом 2 хв, якщо значення АТ не відрізнялися більш як на 5 мм рт. ст. При виявленні більшої різниці між отриманими величинами проводили четверте вимірювання та обчислювали середнє значення з трьох послідовних вимірювань. Частоту скорочень серця (ЧСС) визначали після другого вимірювання.

Реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) проводили на початку лікування. Визначали наявність

загальноприйнятих ознак гіпертрофії лівого шлуночка (індекс Соколова (SV1 + RV5/RV6) > 35 мм, вольтажний індекс Корнелла (R aVL + S V3) > 28 мм у чоловіків та > 20 мм — у жінок), порушення серцевого ритму, динаміку ЕКГ.

Обов’язковим було визначення рівня добової протеїурії та визначення рівня креатиніну і обчислення ШКФ за пробою Реберга. На розсуд лікаря пацієнтам проводили інші, крім вказаних, інструментальні та лабораторні дослідження для визначення ураження органів-мішеней.

На етапах лікування пацієнт сам оцінював свій стан, відповідаючи на запитання, як змінився його стан від початку лікування: не змінився, погіршився, покращився. Під час кожного візиту реєстрували побічні явища та визначали необхідність зміни антигіпертензивної терапії.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакету аналізу в системі Microsoft Excel. Для оцінки значимості різниці отриманих результатів в різних групах був використан тест Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Як в основній, так і в контрольній групах на фоні рекомендованої терапії спостерігалось практично порівняне поліпшення самопочуття пацієнтів, зменшення інтенсивності головного болю і запаморочення, вираженості задишки при фізичному навантаженні, підвищення працездатності, нормалізація сну. Через 3 місяці лікування дуже хороший ефект антигіпертензивної терапії (цифри АТ не перевищували 140/90 мм рт. ст.) отриманий у 75% пацієнтів контрольної групи і у 80% - основної; гарний ефект (САТ знизився на 10 мм рт. ст. і більше, а ДАТ - на 5 мм рт. ст. і більше) - у 25% пацієнтів контрольної групи і 20% - основної. Динаміка цифр АТ за даними вимірювання офісного тиску і за даними добового моніторування АТ наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка показників АТ (M±m)

| Показник                        | Цифри артеріального тиску, мм рт.ст. |              |               |              |
|---------------------------------|--------------------------------------|--------------|---------------|--------------|
|                                 | Контрольна група                     |              | Основна група |              |
|                                 | до лікування                         | через 3 міс. | до лікування  | через 3 міс. |
| Офісний САТ, мм рт.ст.          | 169,2±6,1                            | 139,1±4,9*   | 171,0±5,8     | 137,8±4,7*   |
| Офісний ДАТ, мм рт.ст.          | 104,5±3,6                            | 85,9±2,7*    | 102,5±3,4     | 84,2±2,9*    |
| Середній добовий САТ, мм рт.ст. | 149,1±4,8                            | 135,2±3,8*   | 151,5±5,0     | 133,8±3,6*   |
| Середній добовий ДАТ, мм рт.ст. | 97,3±3,4                             | 84,5±3,2*    | 97,2±3,2      | 83,2±2,9*    |
| Середній денний САТ, мм рт.ст.  | 159,8±5,9                            | 136,9±4,1*   | 160,7±5,4     | 135,8±4,3*   |
| Середній денний ДАТ, мм рт.ст.  | 100,5±3,2                            | 85,8±2,7*    | 99,8±3,4      | 84,9±2,5*    |
| Середній нічний САТ, мм рт.ст.  | 140,9±4,8                            | 128,4±3,9*   | 142,0±4,9     | 127,2±4,4*   |
| Середній нічний ДАТ, мм рт.ст.  | 92,1±3,1                             | 79,2±2,6*    | 91,4±3,4      | 77,3±2,8*    |

\* - статистично значима різниця (p&lt;0,05)

Висхідний добовий профіль АТ типу «dipper» був зафіксований у 62,8% (у 45,8% чоловіків та у 78,9% жінок), «non-dipper» - у 27,9% (у 37,5% чоловіків та у 10,5% жінок), «over-dipper» - у 7,0% (у 8,3% чоловіків та у 5,3% жінок) та «night-peaker» - у 2,3% (у 4,2% чоловіків та 0% жінок) пацієнтів. Через 6 міс. встановлено збільшення пацієнтів з добовим профілем АТ «dipper» до 76,7% (у 62,5% чоловіків та у 94,7% жінок), відсутність хворих з «night-peaker» та зменшення числа хворих з «over-dipper» до 2,1% та «non-dipper» - до 21,0% (у 33,3% чоловіків та у 5,3% жінок) в основній групі. В контрольній групі дані показники були менш виражені. Переносимість призначеної терапії в контрольній групі розцінювалася як «відмінна» у 85% хворих (побічні ефекти протягом періоду спостереження не виникали), «добра» - у 10% хворих (на фоні лікування з'явився сухий кашель помірної інтенсивності, що не вимагав відміни терапії), «незадовільна» - у 5% хворих (поява інтенсивного сухого кашлю призвело до скасування еналаприлу). В основній групі переносимість лікування розцінювалася як «відмінна» у 100% хворих.

Зміни рівня протеїнурії як і зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка в контрольній і основній групах не мав статистично встановленої різниці і не приведений в даній статті.

Коливання ШКФ в основній групі хворих на ДН з ХНН I ст. (12 пацієнтів) до лікування була в межах від 62 мл/хв. до 88 мл/хв. і в середньому склала 67,6 мл/хв. Через місяць - в межах від 66 мл/хв. до 89 мл/хв. і в середньому склала 69,8 мл/хв. Через 3 місяці - в межах від 70 мл/хв. до 89 мл/хв. і в середньому склала 70,2 мл/хв. Відповідні показники у хворих на ДН з ХНН II ст. (11 пацієнтів) до лікування склали: 36 - 56 мл/хв., в середньому 48,3 мл/хв.; через місяць - 38 - 58 мл/хв., в середньому 49,6 мл/хв.; через 3 місяці - 38,4 - 59,4 мл/хв., в середньому 49,8 мл/хв.

Вихідний рівень ШКФ у контрольній і основній групах до лікування був співставимий. В групі хворих на ДН з ХНН I ст. (10 пацієнтів) до лікування в середньому склала 68,2 мл/хв. Через місяць - в середньому 69,4 мл/хв. Через 3 місяці - в середньому склала 69,8 мл/хв. Відповідні показники у хворих на ДН з ХНН II ст. (10 пацієнтів) до лікування склали: в середньому 48,6 мл/хв.; через місяць - 48,8 мл/хв.; через 3 місяці - 49,1 мл/хв.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, слід зазначити, що при відсутності істотних відмінностей між групами порівняння за вираженості антигіпертензивного ефекту, нефропротекторної дії, зменшення індексу маси міокарду лівого шлуночка, переносимість лікування в основній групі (на фоні застосування валсартану та валсартану з гідрохлортіазидом) була істотно краще, ніж у контрольній (на фоні застосування еналаприлу і гідрохлортіазиду). Хворі основної групи з метою досягнення цільових цифр АТ значно рідше потребували додаткового призначення амлодіпіну, порівняно з контроль-

ною групою, завдяки властивості валсартану знижувати і тримати тиск протягом доби. Окрім того, у випадку гіперренінової гіпертензії з потребою комбінування антигіпертензивного засобу з діуретиком, застосування валсартану з гідрохлортіазидом мало свої переваги: контролювання АТ протягом доби та одноразовий прийом препарату щоденно - у порівнянні з необхідністю дворазового прийому в контрольній групі. Даний факт значно покращує комплайнс пацієнта, що є не менш важливим у випадку, коли хворі повинні приймати антигіпертензивні препарати постійно протягом життя.

Відомо, що пацієнти категорії «non-dipper» мають гірший прогноз, ніж категорії «dipper»; валсартан усуває цей ефект у 76,7% пацієнтів категорії «non-dipper», роблячи для них прогноз порівняним з таким у пацієнтів категорії «dipper».

Все вище перераховане дає підстави рекомендувати дані лікарські засоби лікарям загальної практики - сімейної медицини як препарати вибору при веденні пацієнтів з АГ при ДН та доводить необхідність ранньої комплексної діагностики (включаючи визначення не тільки загальних аналізів, мікроальбумінурії та добової протеїнурії, а обов'язкове визначення ШКФ).

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Катеренчук І. Артеріальна гіпертензія у хворих на цукровий діабет/ І. Катеренчук, В. Катеренчук/ - К., 2005. - 169 с.
2. Сіренко Ю. Результати тримісячного спостереження за лікуванням пацієнтів з артеріальною гіпертензією лікарями загальної практики в Україні// Сіренко Ю., Радченко Г., Марцovenko І.// Артеріальна гіпертензія. - 2009. - № 4. - С. 3-14.
3. Ярмола Т.І. Корекція артеріальної гіпертензії у пацієнтів з діабетичною нефропатією: сучасний погляд на проблему/Т.І. Ярмола, Ю.А. Кострикова, А.Л. Пустовойт/ Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр.мед.стомат.академії. - 2010.- Т.10, В.3. - С. 292-297.
4. ACE Inhibitors reduce Kidney Disease Risk in Diabetics with High Blood Pressure // Dialysis & Transplantation. - 2007. - V. 36, № 2. - P. 53.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 25. - P. 951-958.
6. Brenner B.M. RENAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, de Zeeuw D et al./ N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 861-869.
7. Cederholm J. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes / J.Cederholm, K.Eeg-Olofsson, B.Eliasson et al. / Diabetes Care. - 2008. - Vol. 31. - P. 2038-2043.
8. Ibsen H. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular

- hypertrophy? The LIFE study. / H. Ibsen, M.H. Olsen, K.Wachtell et al./ *Diabetes Care.*– 2006.– Vol. 29– P. 595–600.
9. *Julius S.* VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. / S.Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber et al. / *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. - P. 2022–2031.
10. *Poulter N.* Blood pressure and glucose control in subjects with diabetes: new analyses from ADVANCE / N.Poulter / *J. Hypertension.* – 2009. –Vol. 27 (Suppl. 1).– P. 3-8.
11. *Roberts M.* American Society of Nephrology Annual Meeting. Conference report / M.Roberts / *Dialysis & Transplantation.* – 2007. – V. 36, № 2. – P. 75-91.

Надійшла до редакції 27.08.2015

Прийнята до друку 15.09.2015

## ТЕЗИ

БЕРЕЗОВАЯ М.С., ЗУБ Л.А.,  
АКЕНТЬЕВ С.А., ДОЦЬОК Л.Г.

### ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПРОКСИМАЛЬНЫХ ПОЧЕЧНЫХ КАНАЛЬЦЕВ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ ПОД ВЛИЯНИЕМ АТОРВАСТАТИНА

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный  
медицинский университет», г. Черновцы, Украина

**ВВЕДЕНИЕ.** Диабетическая нефропатия (ДН), как самое тяжелое микроваскулярное осложнение сахарного диабета, постоянно прогрессирует, приводя, в конце концов, к развитию почечной недостаточности. Постоянная гипергликемия рассматривается как основное повреждающее патологическое звено влияния на почки при сахарном диабете. Негативным фактором в патогенезе поражения почек также выступает ожирение. На сегодняшний день около восьмидесяти процентов пациентов с сахарным диабетом 2-го типа характеризуются избыточной массой тела или ожирением.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Определить эффективность влияния аторвастатина на уровень  $\beta_2$ -микроглобулина ( $\beta_2$ -МГ) крови и мочи у больных с диабетической нефропатией и сопутствующим ожирением.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 62 больных диабетической нефропатией с сахарным диабетом 2-го типа с и без сопутствующего ожирения, которые находились на стационарном лечении в нефрологическом отделении областной клинической больницы и эндокринологическом диспансере города Черновцы, в возрасте от 40 до 65 лет с длительностью заболевания не менее 10 лет. Кроме общеклинических методов обследования пациентам определяли содержание  $\beta_2$  - МГ крови и мочи до и после включения в лечение аторвастатина. В зависимости от степени диабетической нефропатии и имеющегося ожирения пациенты были разделены на 4 группы.

**ВЫВОДЫ.** Анализ клинико-лабораторных показателей обследованных пациентов показал значительное повышение  $\beta_2$ -МГ крови и мочи. Особенно это наблюдалось в группе с ДН IV ст и ожирением 2ст, по сравнению с пациентами с ДН III ст. и ожирением

I ст ( $p < 0,05$ ). После включения в лечение аторвастатин обнаружено весомое снижение содержания  $\beta_2$ -МГ крови и мочи у пациентов по сравнению с показателями до лечения ( $p < 0,05$ ).

### М.О. ДОЛІННА, Т.Г. ШЕХОВЦЕВА ЦИСТАТИН С КРОВІ ЯК МАРКЕР ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Запорізький державний медичний університет

Хронічний гломерулонефрит (ХГН) представляє серйозну проблему сучасної медицини у зв'язку з тяжкістю хвороби та поширеністю в Україні.

**МЕТА:** проаналізувати морфологічну картину нирок у хворих на ХГН з артеріальною гіпертензією (АГ) і без і вивчити взаємозв'язок між цистатином С (CysC) сироватки крові та гістологічними показниками гломерулярного ураження нирок у хворих на ХГН зі збереженою функцією нирок.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Нами обстежено 81 хворий на ХГН. Пацієнти були розділені на 2 клінічні групи: хворі на ХГН з АГ, ХГН без АГ. До першої групи увійшло 49 хворих ХГН з АГ (чоловіки склали 69 %, жінки – 31 %), які мали середній вік  $36,3 \pm 11,3$  років, тривалість захворювання  $87,1 \pm 85,8$  місяців та АГ 26 (12;72) місяців. Нефротичний синдром з рівнем протеїнурії (ПУ) вище 3 г/л спостерігався у 8 % пацієнтів. Сечовий синдром у вигляді низької ПУ та різного ступеня вираженості еритроцитурії був виявлений у 86 % хворих, ПУ вище 1 г/л – у 6 %. Середній рівень добової ПУ склав 0,5 (0,1;1,2) г/доб. Друга клінічна група – це 32 хворих на ХГН без АГ. Чоловіки склали 62,5 % групи, жінки – 37,5 %, середній вік  $28,7 \pm 10,5$  років, тривалість захворювання 48 (24;72) місяців. Сечовий синдром проявлявся низькою ПУ та різного ступеня вираженості еритроцитурією. Середній рівень добової ПУ склав 0,07(0;0,3) г/доб. Для аналізу ураження клубочкового апарату нирок у хворих на ХГН використовувалися дані прижиттєвого морфологічного дослідження нирок (ПМДН). Рівень CysC сироватки крові визначали імуноферментним методом. Отримані в результаті досліджень дані оброблялися за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США).

**РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ.** Статистичний аналіз результатів морфологічного дослідження за двома групами показав наявність достовірних відмінностей між групою ХГН з АГ і без АГ. Дифузна клітинна проліферація в 3,3 рази частіше зустрічалась у хворих ХГН з АГ, ніж у хворих ХГН без АГ ( $p < 0,05$ ). Водночас вогнищева проліферація мезангіальних клітин (МК) більш характерна для пацієнтів з ХГН без АГ і спостерігається в 1,97 рази частіше у даній групі ( $p < 0,05$ ). Дифузне розширення ММ в 2,2 рази частіше спостерігається у групі хворих ХГН з АГ, а вогнищева – в 3,5 рази частіше виявляється у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Статистично достовірно екстракапілярний компонент в просвіті капсули Боумена в 3,8 рази частіше зустрічається у хворих на ХГН з АГ, ніж у пацієнтів з ХГН без АГ. Значення  $\text{cysC}$  сироватки крові у хворих на ХГН вище у порівнянні з групою контролю. Так, у пацієнтів з ХГН з АГ рівень  $\text{cysC}$  крові на 89 % вище ніж у групі контролю, у хворих ХГН без АГ – на 11 %. Нами встановлено, що між  $\text{cysC}$  крові та потовщенням та/або розщепленням гломерулярної базальної мембрани ( $r = 0,298$ ,  $p < 0,05$ ), потовщенням периферійних капілярних петель та/або їх зрощенням з капсулою Боумена ( $r = 0,206$ ,  $p < 0,05$ ) існує пряма залежність. Прямий зв'язок середньої сили був виявлений між маркером і проліферацією МК ( $r = 0,319$ ,  $p < 0,05$ ), наявністю екстракапілярного компоненту в просвіті капсули Боумена ( $r = 0,368$ ,  $p < 0,05$ ) і фіброзних іспівмісяців ( $r = 0,429$ ,  $p < 0,05$ ). Сильний прямий зв'язок існує між  $\text{cysC}$  крові та гломерулосклерозом ( $r = 0,845$ ,  $p < 0,05$ ). Ми оцінювали точність діагностики гломерулосклерозу за рівнем біомаркера  $\text{cysC}$  сироватки крові за допомогою розрахунку операційних характеристик тесту: діагностична чутливість методу складала 93,1%, специфічність – 100%, ефективність – 96,55%.

**ВИСНОВКИ:** Хворі на ХГН з АГ мають виразнішу гістологічну картину за показниками гломерулярного ураження, ніж пацієнти з ХГН без АГ. На підставі проведеного рангового кореляційного аналізу Спірмена доведена наявність зв'язку різної сили між  $\text{cysC}$  сироватки крові та показниками ураження клубочкового апарату нирок у хворих ХГН, сильний прямий зв'язок виявлено між  $\text{cysC}$  крові та гломерулосклерозом ( $r = 0,845$ ,  $p < 0,05$ ). За допомогою операційних характеристик тесту продемонстровано, що діагностика гломерулосклерозу за рівнем  $\text{cysC}$  сироватки крові є високо чутливим і специфічним методом, з ефективністю 96,55%.

В.М. ДУДНИК<sup>1</sup>, Г.Ю. ЗВЕНІГОРОДСЬКА<sup>1</sup>,  
Г.С. ГУМІНСЬКА<sup>2</sup>, О.Б. ПЕДОСЕНКО<sup>2</sup>,  
Т.П. СТЕПАНКЕВИЧ<sup>2</sup>

#### ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД АЛЕЛЬНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім.  
М.І.Пирогова,

<sup>2</sup>Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня

**ВСТУП.** Хвороби нирок вважаються найбільш важливими неінфекційними захворюваннями сучасності. Друге місце серед причин виникнення хронічної

ниркової недостатності у дітей належить гломерулопатіям, гломерулонефриту, який є імунотоксичним захворюванням. Відомо, що у розвитку гломерулярного пошкодження і нефросклерозу особлива увага надається прозапальним цитокинам, перш за все ІЛ-1 $\beta$ . Доведено, що ІЛ-1 $\beta$  є ключовим цитокином, який індукує розвиток каскаду інших прозапальних цитокинів при хронічному гломерулонефриті. Це призводить до гломерулярних та тубулоінтерстиціальних пошкоджень і стимулює фіброгенез нефронів, тому ІЛ-1 $\beta$  вважається одним із факторів прогресування хронічного гломерулонефриту.

**МЕТОЮ** нашої роботи було визначення рівня прозапального цитокіну ІЛ-1 $\beta$  у дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, в залежності від алельного поліморфізму гену.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Під спостереженням знаходилися 64 дитини, хворих на хронічний гломерулонефрит, серед яких 44 (68,75%) дитини із гематуричною та 20 (31,25%) дітей із нефротичною формою. Обстежено 35 (54,69%) хлопчиків та 29 дівчаток (45,31%). Середній вік дітей становив 11,73 $\pm$ 3,63 років. В дослідження увійшли діти із рівнем швидкості клубочкової фільтрації >90 мл/хв., на І стадії ХЗН в період повної клініко-лабораторної ремісії та при торпідному перебігу хронічного гломерулонефриту. Кількісне визначення ІЛ-1 $\beta$  проводилося методом імуноферментного аналізу (ELISA) за допомогою стандартних наборів реактивів. Генетичне обстеження включало визначення поліморфізму алельних варіантів генів цитокіну ІЛ-1 $\beta$ . Для генотипування використовували зразки ДНК, виділених із цільної венозної крові (полімеразна ланцюгова реакція та поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів).

**РЕЗУЛЬТАТИ.** При дослідженні вмісту ІЛ-1 $\beta$  в крові обстежених дітей, виявили достовірне його підвищення як у дітей із гематуричною формою (у 3,2 рази), так і при нефротичній формі ХГН (у 3,3 рази) ( $p < 0,05$ ), проте вірогідної різниці вмісту ІЛ-1 $\beta$  в залежності від форми захворювання не виявлено. Проаналізувавши вміст ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові дітей, хворих на ХГН, в залежності від перебігу захворювання встановили, що ІЛ-1 $\beta$  був достовірно підвищений при торпідному перебігу ХГН (у 1,8 раз) у порівнянні із обстеженими із ремісією та із здоровими дітьми (у 4,2 рази) ( $p < 0,05$ ). Це може свідчити на користь того, що у дітей із торпідним перебігом ХГН зберігається висока активність запального процесу. При визначенні рівня ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові дітей, хворих на ХГН, в залежності від наявності алельних варіантів гену ІЛ-1 $\beta$ , встановлено, що у пацієнтів із генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 відмічалася в 2,3 рази вища продукція ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові у порівнянні із дітьми з генотипом С/С. При проведенні кореляційного аналізу виявлений прямий сильний зв'язок між рівнем ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові та генотипом С/Т поліморфної ділянки гену ІЛ-1 $\beta$  ( $r = +0,56$ ) ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про підвищений рівень секреції даного цитокіну при наявності С/Т генотипу ІЛ-1 $\beta$ .

**ВИСНОВКИ.** При дослідженні взаємозв'язку між алельним поліморфізмом генів цитокинів та перебігом захворювання встановлено, що у більшості хворих на хронічний гломерулонефрит із торпідним пере-

бігом був виявлений С/Т генотип поліморфної ділянки гену ІЛ-1 $\beta$ . Отримані дані дозволяють зробити припущення про важливість визначення поліморфізму генів цитокінів з метою можливого прогнозування перебігу захворювання у дітей, хворих на хронічний гломеруло-нефрит

**КОЛЕСНИК М.О., ДРІЯНСЬКА В.Є., ДРАННИК Г.М.,  
ВЕЛИЧКО М.Б., ПЕТРИНА О.П., КАЛІНІНА Н.А.,  
СИДОРЕНКО Є.В., ШРАМЕНКО К.К.,  
НЕПОМНЯЩИЙ В.М.**

### **АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ HLA ТА РІВНЕМ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХХН І-ІІ СТ.: ГН З НС**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

На сьогодні одним із важливих напрямків наукового пошуку є дослідження генетичних основ схильності до захворювань, зокрема до гломерулонефриту (ГН). Вивчаються частота зустрічальності антигенів гістосумісності (HLA) у хворих на гломерулонефрит та їх зв'язок з особливостями імунної відповіді.

**МЕТА РОБОТИ** – визначити асоціативний зв'язок між HLA і прозапальними цитокінами у хворих на хронічну хворобу нирок, гломерулонефрит з нефротичним синдромом (ХХН: ГН, НС), їх можливий вплив на перебіг захворювання.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** У 264 хворих на ХХН І-ІІ ст., ГН з НС та 350 здорових мешканців м. Києва вивчали розподіл HLA які визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах Тerasaki з застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – В і 9 – DR).

Достовірність різниці у частоті визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$ -квадрат для таблиць 2x2. Відносний ризик захворювання (relative risk - RR) визначали за коефіцієнтом:  $RR = ab/vg$ , де а - кількість хворих, позитивних за даним антигеном, б – кількість осіб у контролі, негативних за даним антигеном, в – кількість хворих, негативних за даним антигеном, г – кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном. При цьому значимими вважали показники  $RR > 2,0$ .

Етіологічну фракцію або атрибутивний ризик (AR) підраховували за формулою:  $s = x - u/1 - u$ , де x – частота антигену у хворих, а у – частота у здорових. Даний показник дає змогу об'єктивно оцінити причинну роль в генезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких  $RR > 2,0$ . Достовірним вважали показник  $s > 0,1$ .

Рівень прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-17, ІЛ-18, MCP-1) в сироватці крові 90 протипованих пацієнтів з ХХН І-ІІ ст.: ГН з НС визначали за допомогою ІФА та тест-систем «Diaclone» (Франція), DRG, «Вектор Бест» (Росія). Тестування проводили на аналізаторі «SunRise TouchScreen».

**ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ.** Виявлено відносний ризик захворювання на ГН з НС у носіїв HLA-A23, A24, A28; B8, B38, B41, B44; DR1, DR4 та DRw52 ( $RR > 2,0$ ); етіологічну фракцію з них склали A24, A28, B8, DR1, DR4, DRw52 ( $s > 0,1$ ). Аналіз залежно від морфологічної форми ГН підтвердив висо-

кий RR A23, A24, A28, A30, A19+31+32, B14, B41, B44 в розв'язку ФСГС (56 пацієнтів), B38, B44 – МГН (39), A28, B8, B44 – ГН з МЗ (31). Достовірно високий RR та AR для швидкого прогресування ХХН показаний у носіїв HLA-A10, а антигени A30, B41, DR4. A19, B8, B44, DR4, за нашими даними, асоціюють зі стероїдорезистентністю ( $p < 0,05$ ) при проведенні терапії індукції.

Для аналізу особливостей продукції цитокінів у осіб з різним фенотипом для кожного з вивчених медіаторів хворих ділили на групу з найвищими його показниками (1 гр) та більш низькими (2 гр), аналізували розподіл HLA в цих групах та достовірність різниці зустрічальності антигенів.

У пацієнтів обох груп відмічено достовірно підвищені рівні прозапальних цитокінів порівняно з групою 25 контролю ( $p < 0,05$ ). Найбільш високі рівні цих медіаторів асоціювали: MCP-1 з наявністю A28 (обумовлює AR) ( $p = 0,044$ ), B8 (AR) ( $p = 0,021$ ) та B41 (AR та предиктор ХНН) ( $p = 0,011$ ); ІЛ-18 – з A10 (предиктор ХНН), A24 (AR), B14, DR1 (AR) ( $p < 0,05$ ) а для ФНП- $\alpha$  – з A10 (предиктор ХНН), A11, A23 (RR), A28 (AR) ( $p < 0,05$ ), A19 (асоціює з CP) ( $p = 0,016$ ), B14, B44 (RR) ( $p < 0,05$ ). Високі рівні ІЛ-17 асоціюють з наявністю в фенотипі A24 (AR), а також B14, B38, які обумовлюють резистентність до терапії індукції глюкокортикостероїдами (ГКС), що ми пояснюємо додатковою стимуляцією через ІЛ-17 продукції Т-регуляторними протизапального ТФР- $\beta$ , який посилює протизапальну дію ГКС.

**ВИСНОВКИ.** Виявлені асоціативні зв'язки підтверджують важливу роль ряду антигенів гістосумісності, прозапальних цитокінів та їх взаємозв'язку в розвитку та прогресуванні ХХН, ГН, що спонукає до пошуку індивідуалізованих підходів до терапії хворих.

**В.Т. КУЛАЧЕК, Л.О. ЗУБ, О.В. КОКОЩУК, І.Г. КУШНІР**

### **КРИТЕРІЙ ПРОГНОЗУВАННЯ МАНІФЕСТАЦІЇ ПІЄЛОНЕФРИТУ НА ТЛІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ**

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедра внутрішньої медицини, м.Чернівці

**ВСТУП.** Сьогодні широко досліджується питання первинного виникнення захворювань нирок та їх взаємообтяження з коморбідними станами. Відомо, що одним із головних імовірних чинників виникнення та розвитку ревматоїдного артриту (РА) є зовнішні тригерні фактори, серед яких особливо важливим вважають інфекційний фактор, причому його патогенна дія на організм може здійснюватися різними шляхами. Останні наукові дані надають інформацію про велике значення тригерних інфекційних чинників у маніфестації РА, зокрема інфекційних захворювань видільної системи.

**МЕТА РОБОТИ:** дослідити можливий взаємозв'язок між ревматоїдним артритом та маніфестацією хронічного пієлонефриту та встановити критерії прогнозування розвитку хронічного пієлонефриту на тлі РА.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 31 хворий на РА з наявністю хронічного пієлонефриту (ХП), що знаходились на стаціонарному лікуванні у

ревматологічному відділенні ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня». Групи порівняння склали 20 хворих на РА без ХП та група з 20 здорових осіб. Діагноз РА та хронічної хвороби нирок, ХП хворим встановлено згідно з діючими наказами МОЗ України та рекомендаціям з урахуванням даних ретельно зібраного анамнезу, клінічного та інструментального обстеження. Усім пацієнтам, окрім загальноприйнятих стандартних методів дослідження, було визначено кінцеві продукти пероксидного окиснення ліпідів крові та сечі – малоновий диальдегід,  $\beta$ 2-мікроглобулін крові та сечі, а також трансформуючий фактор росту-  $\beta$ 1 крові імуноферментним методом, які, за даними попередніх досліджень [Зуб Л.О., Кулачек В.Т., 2011, 2014], вказують на роль даних маркерів для раннього визначення прогресуючого характеру перебігу ХХН у хворих на РА.

З метою виявлення факторів прогнозування маніфестації хронічного пієлонефриту у хворих на РА було використано кластерні та класифікаційні методи Data Mining. 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).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 616 від 03.08.2012 р., в яких людина виступає їх об'єктом.

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Результати проведеного дослідження показали, що прогностичними біомаркерами прогресування ХП у хворих на РА є: малоновий диальдегід сечі, відносна в'язкість еритроцитарної суспензії,  $\beta$ 2-мікроглобулін крові і сечі, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10, ТФР- $\beta$ 1 та вік ( $R^2=0,75$ ) ( $p<0,006$ ). Визначено основні фактори взаємообтяження ревматоїдного артриту та ХХН, а також прогнозування маніфестації ХХН: пієлонефрит у хворих на ревматоїдний артрит –  $\beta$ 2-мікроглобулін сечі, малоновий диальдегід сечі, ТФР- $\beta$ 1 крові.

Використовуючи дані статистичні методи, стає можливим попередній аналіз взаємообтяження даних нозологій РА та ХП. Новий метод у діагностуванні факторів прогнозу РА та РА+ХП на основі кластерного та класифікаційного аналізу, який визначає основні чинники для діагностики та прогнозування ( $\beta$ 2-мікроглобулін сечі, МДА сечі, ТФР- $\beta$ 1 крові) може бути використаний в клінічній практиці.

**ВИСНОВОК.** Вищевказаний метод діагностики, який відрізняється від звичайних регресійних методів на застосуванні кластерних та класифікаційних методів Data Mining, дає можливість встановлювати взаємозв'язок між діагнозом РА та обумовленою ним самим маніфестацією ХП. За умови інтегрування цих методів в сучасні діагностичні системи можливим стане вирішення важливої проблеми охорони здоров'я – підвищення ефективності діагностики та прогнозування внутрішніх хвороб.

ЛАВРЕНЧУК О.В., БАГДАСАРОВА І.В.

## ПРЕДИКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗА ОЦІНКОЮ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ДІТЕЙ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

**ВСТУП.** Зростання кількості латентних і малосимптомних форм рецидивуючого пієлонефриту (ПН) за останні роки викликає необхідність в розробці діагностичних методів оцінки та прогнозування функціонального стану нирок.

**МЕТА.** Визначення функціонального стану нирок за не інвазивними діагностичними методами - показниками  $b_2$ -МГ в сироватці крові і сечі, активністю лізосомальних ферментів сечі.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Рівень  $b_2$ -МГ в крові і сечі визначено у 191 дитини протягом 5 років динамічного спостереження згідно протоколу «БЕТА2-МИКРО». Всі пацієнти були розподілені на 3 групи: 1 група - діти, що одужали, 2 група – трансформація гострого ПН в хронічний, 3 група – прогресування хронічного ПН з порушенням функціонального стану нирок. За норму вважались показники пептиду в крові і сечі здорових дітей, які склали –  $1,52\pm 0,14$  і  $0,09\pm 0,03$  мг/л, відповідно. У 22 хворих співставлено рівні активності реноспецифічних ферментів (НАГ, НАГ В) з рівнем  $b_2$ -МГ. За основу визначення загальної активності НАГ взято методика А. А. Покровського і Тутельян, визначення активності термостабільного ізоферменту НАГ В виконувалось за методикою Цветкова.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.** У дітей з гострим не обструктивним та обструктивним ПН достовірної різниці в рівнях пептиду сироватки крові не спостерігалось, в середньому рівень складав  $4,3\pm 0,7$  мг/л. В сечі концентрація  $b_2$ -МГ при обструктивній формі гострого ПН була вищою, ніж при не обструктивному, і в середньому становила  $1,4\pm 0,9$  мг/л ( $p<0,05$ ). При хронічному ПН, незалежно від форми захворювання, середній рівень  $b_2$ -МГ в крові і сечі перевищував норму як в активній стадії, так і в стані ремісії, в крові -  $4,7\pm 0,4$  мг/л, а в сечі –  $0,81\pm 0,11$  мг/л ( $p<0,05$ ). В динаміці спостереження найвищий достовірний рівень  $b_2$ -МГ в сечі  $3,70$  (2,65; 4,9) визначався у дітей з прогресуючим перебігом хронічного ПН, порівняно з хворими на хронічний ПН без рецидивування -  $3,20$  (2,0; 5,0) і з одужанням -  $2,60$  (1,7; 3,3). Виявлені кореляційні зв'язки доводять інформативність визначення рівнів  $b_2$ -МГ сироватки крові ( $p=0,00004$ ) і сечі ( $p=0,003$ ), як ранніх маркерів порушення функціонального стану нирок і предикторів несприятливого перебігу хронічного ПН у дітей. Для підтвердження порушення каналцевої функції нирок, було проаналізовано співвідношення  $b_2$ -МГ сечі і сироватки крові з реноспецифічними ферментами НАГ і НАГ-В сечі 22 хворих на хронічний рецидивуючий ПН. Встановлено позитивний достовірний кореляційний зв'язок показників НАГ і  $b_2$ -МГ ( $r=0,57$ ,  $p=0,006$ ) та НАГ В і  $b_2$ -МГ ( $r=0,27$ ,  $p>0,05$ ) сироватки крові та між рівнями НАГ і  $b_2$ -МГ ( $r=0,53$ ,  $p=0,01$ ) та НАГ В і  $b_2$ -МГ ( $r=0,45$ ,  $p=0,03$ ) в сечі у дітей з ПН.

**ВИСНОВОК.** Показники  $b_2$ -МГ сироватки крові і сечі та рівень активності лізосомальних фер-

ментів сечі доводять діагностичну інформативність та достовірність визначення функціонального стану канальцевого апарату нирок, і свідчать про можливість застосування цих показників як предикторів раннього порушення функціонального стану нирок у дітей з хронічним ПН до наявності ознак за біохімічними аналізами крові.

ЛАВРЕНЧУК О.В., БАГДАСАРОВА І.В.

### БАКТЕРІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КИШКОВОЇ ПАЛИЧКИ, ЯК ЕТІОЛОГІЧНОГО ЧИННИКА ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ

ДУ "Інститут нефрології НАМН України", Київ

Інфікування нирок і сечових шляхів дитини вважається як станом уротракту (наявність факторів ризику, що сприяють розвитку інфекції сечової системи) так і біоагресивним потенціалом бактеріальної урофлори.

**МЕТОЮ** роботи було вивчення етіологічних чинників та їх бактеріологічних особливостей у дітей з персистуючою інфекцією сечової системи (ІСС) та хронічним рецидивуючим пієлонефритом (ПН).

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** У відділенні дитячої нефрології ДУ Інститут нефрології НАМН України було обстежено 404 дитини від 6 місяців до 17 років, з різних регіонів України з діагностованою ІСС (у 169 діагностовано первинний ПН, у 219 – вторинний ПН, у 16 - цистит). Всім хворим проводилось мікробіологічне обстеження, що складалось з типування збудника, визначення мікробного навантаження, наявності бактерій вкритих антитілами (БВА-тесту) та при визначенні *E. coli*, проводилось вивчення її патогенних властивостей (серотипування, адгезивної та гемолітичної активності, біохімічного складу клітинної стінки та молекулярної будови ДНК).

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ:** у більшості пацієнтів з ПН в сечі переважала *E. Coli* (61,6%): при гострому ПН – у 56,5%, при хронічному – у 63,7%. У хворих на цистит *E. coli* зустрічалась достовірно рідше – в 31,3% спостережень ( $2 \ 5,9, p=0,015$ ). Крім того, у дітей з ПН виявлена умовно-патогенна флора в 1,5 рази частіше в стані ремісії, при первинному ПН в 19,5% випадків та 23,7% при вторинному, а при хронічному ПН до – 20,9%. У хворих на цистит порівняно з хворими на ПН, достовірно частіше виявлялися *Klebsiella* (31,3%,  $2 \ 17, p=0,002$ ), *Proteus* (18,8%,  $2 \ 18,3, p<0,001$ ), *Enterobacter* (18,8%,  $2 \ 12,9, p=0,004$ ). У більшості хворих на ПН спостерігався БВА-позитивний тест – у 59,8% дітей, а при циститі тест БВА був позитивним тільки в 6% ( $2 \ 15,5, p<0,001$ ). Для оцінки ризику хронізації та рецидивування ПН проведений комплексний аналіз якісних характеристик мікрофлори – вивчені серотипи антигенів *E. coli* для визначення факторів вірулентності та патогенності її штамів. Достовірно частіше (в 2,7 рази) у дітей з рецидивуючим перебігом ПН визначали серотипи O1, O2, O4, O6, O75, K1, K2 і наявність нестабільних L-форм бактерій більше ніж в 2 рази. Особливо високий фактор ризику хронізації і рецидивування ПН притаманний антигенам K1 RR=5,2(2,4; 11,5) і K2 RR=5,6 (2,3; 13,7), а серед O-антигенів найбільший ризик фактор був ви-

значений для O1 RR=2,6 (1,4; 4,9) та O6 – RR=2,5 (1,5; 4,3). Доведено, що у дітей з часто рецидивуючим перебігом ПН спостерігалась більша кількість антигенів – 8 (6; 9) у одного хворого, *E. coli* мала гемолітичну і збільшений до 2 раз рівень адгезивної активності. Зменшення кількості фосфоліпідів і значне збільшення ліпополісахаридів, мажорних та мінорних протеїнів свідчило про зміну властивостей клітинної стінки бактерій, наявність на електрофореграмах плазмідної ДНК у всіх дітей з хронічним ПН порівняно з контрольним штамом з факторами патогенності і вірулентності мікроорганізму в макроорганізмі.

**ВИСНОВКИ.** В етіологічному спектрі пієлонефриту у дітей домінує *E. coli* з гемолітичною і високою адгезивною активністю та позитивним тестом на наявність бактерій вкритих антитілами, тоді як за умови циститу *E. coli* ідентифікувалась з однаковою частотою порівняно з *Klebsiella* і *Proteus*, а бактерії, вкриті антитілами, виявлені лише у 6 % пацієнтів. У дітей, хворих на пієлонефрит з частим рецидивуванням факторами вірулентності виділених штамів *E. coli* визначені серотипи O1, O2, O4, O6, O75, K1, K2, здатність до утворення нестабільних L-форм у стані ремісії, зміна біохімічної структури клітинної стінки бактерій та поява плазмідної ДНК в молекулярній структурі.

МАЙДАННИК В.Г., БУРЛАКА Є.А.

### АЛЬБУМІНУРІЯ-ІНДУКОВАНИЙ АПОПТОЗ У ДІТЕЙ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ (КЛІНІЧНІ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДАНІ)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**ВСТУП.** Альбумінурія є фактором, що визначає швидке прогресування захворювань нирок. Однак первинні молекулярні механізми, що визначають пошкодження клітин нирок у відповідь на вплив альбумінурії, недостатньо досліджені.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 53 пацієнти віком 10-15 років з активною стадією нефротичного синдрому. Всі пацієнти мали нефротичний рівень альбумінурії. Використано метод імуногістохімії для оцінки рівня проапоптозного фактора Вах, антиапоптозного фактора Bcl-xL, кількості апоптозних клітин у матеріалі біопсії нирок. Виконано порівняння рівня цих параметрів між різними сегментами нефрона на різних етапах гломерулосклерозу.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження рівня експресії проапоптозного фактора Вах в біоптичному матеріалі нирок пацієнтів з морфологічною формою нефротичного синдрому фокальний сегментарний гломерулосклероз (ФСГС) показав наявність високого рівня Вах як в клубочках так і в тубулярно-інтерстиційному сегментах. Вищий рівень імуносигналу Вах виявлено в клубочках з ФСГС I-II ст. в порівнянні з тубулярно-інтерстиційним сегментом. При ФСГС III-IV ст. спостерігається вищий рівень Вах в тубулярно-інтерстиційному сегменті. Досліджено особливості експресії антиапоптозного фактора Bcl-xL. Вищий рівень Bcl-xL був зафіксований в тубулярно-інтерстиційному сегменті в порівнянні з клубочками при ФСГС I-II ст. При ФСГС III-IV ст. вищий рівень

імуносигналу Vc1-xL локалізується в тубулярно-інтерстиційному сегменті нефрона при майже повній відсутності в клубочках. Проаналізовано рівень апоптозу в нефроні за кількістю апоптозних клітин. Кількісний аналіз показав, що при ФСГС I-II ст. вищий рівень індекса апоптозу (AI) в клубочках в порівнянні з тубулярно-інтерстиціальним сегментом. При ФСГС III-IV ст. вищий AI виявлений в тубулярно-інтерстиційному сегменті, ніж у клубочках.

На моделі протеїнуричного пошкодження нирок *in vitro* ми виявили, що надмірне поглинання альбуміну проксимально тубулярними клітинами нирок щурів у первинній культурі викликає майже негайне накопичення проапоптозного фактора Вах на зовнішній мембрані мітохондрій. Це свідчить про активацію внутрішнього мітохондріального шляху апоптозу за умов персистентного впливу альбуміну.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, прогресування пошкодження нирок при нефротичному синдромі пов'язано зі зростанням рівня проапоптозного фактора Вах і одночасним зниженням рівня антиапоптозного фактора Vc1-xL. Тип залежності топічної експресії Вах і Vc1-xL на фоні прогресування ФСГС вказує на стадійність пошкодження клубочків і тубуло-інтерстиція на фоні хронічної альбумінурії. Хронічний вплив альбуміну має безпосередній вплив на пошкодження мітохондрій та активацію мітохондріального шляху апоптозу.

В.А. МІНАКОВА<sup>1</sup>, І.В. БАГДАСАРОВА<sup>2</sup>, О.І. ВОЛКОВА<sup>3</sup>

#### РІВЕНЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА ОКСИДУ АЗОТУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ДІТЕЙ З СИНДРОМОМ ГЕМАТУРІЇ

<sup>1</sup>Дитяча міська клінічна лікарня № 2, м. Дніпропетровськ,

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ,

<sup>3</sup>ООО «Науково-виробнича лабораторія», м. Дніпропетровськ, Україна

**ВСТУП.** Патологія нирок, яка клінічно представлена синдромом гематурії (імуно-комплексне ураження, спадкові захворювання, метаболічні розлади), складна для диференціальної діагностики та вибору подальшої тактики ведення через подібність проявів на перших стадіях після виявлення. Однак, частина цих захворювань має тенденцію до затяжного перебігу та призводять до розвитку хронічної ниркової недостатності. До факторів, які можливо впливають на темп прогресування ниркової патології, належить ендотеліальна дисфункція. Нирки більш ніж будь-який орган залежать від функціонального стану судинного ендотелію, в зв'язку з наявністю в них великої кількості пулу ендотеліоцитів - першого бар'єру на шляху ультрафільтрації в капілярах клубочків. Пошкодження ендотелію призводить до дисбалансу вазоактивних речовин, які виділяє судинний ендотелій, зокрема - значного підвищення кількості вазопресорних гормонів, одним з яких є ендотелін-1 (ЕТ-1), та порушення його взаємодії з оксидом азоту (NO).

**Мета роботи:** вивчення вмісту ЕТ-1 та NO в сироватці крові дітей з захворюваннями нирок, що клінічно представлені синдромом гематурії.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** Було обстежено 59 дітей. Залежно від клінічного діагнозу пацієнти були розподілені на групи: 1 - хронічний гломерулонефрит, гематурична форма (ГН, n=34, середній вік 11,3±0,43 років); 2 - спадковий нефрит (СН, n=18, вік 12,7±0,53 років); 3 - дизметаболічна нефропатія (ДН, n=7, вік 11,8±0,33 років).

Визначення вмісту ЕТ-1 та NO виконано імуно-турбодиметричним методом за допомогою діагностичних тест-наборів «Biomedica» ENDOTELIN.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** В групі порівняння (16 практично здорових дітей з інтактними нирками, середній вік 10,8±1,05 років) рівень ЕТ-1 становив 0,35±0,09 фмоль/мл, NO 100,0±27,3 мкмоль/л.

Найбільш високий рівень ЕТ-1 виявлено у хворих на ГН - 0,82±0,19 фмоль/мл, що втричі перевищувало середні значення в контрольній групі, тоді як при СН та ДН зростання показника було більш помірним (0,64±0,11 та 0,54±0,0 фмоль/мл, відповідно).

Рівень NO значно зростав у хворих на ГН - до 120,2±24,6 мкмоль/л, помірно - при ДН (116,7±36,9 мкмоль/л) та не відрізнявся від нормальних значень при СН (104,7±32,4 мкмоль/л).

**Висновки.** Зростання рівня ЕТ-1 та NO в сироватці крові дітей з ГН свідчить про порушення функції ендотелію, можливо компенсаторно-захисного генезу у відповідь на вазоконстрикторну дію ендотеліну. Помірне підвищення ЕТ-1 при незмінному вмісті в сироватці NO у пацієнтів із СН є свідченням дисбалансу систем захисту організму та, можливо, першою ознакою прогресування захворювання.

НИКУЛА Т.Д.<sup>1</sup>, МОЙСЄЄНКО В.О.<sup>1</sup>, ПОПОВ В.В.<sup>2</sup>,  
ПОПОВА В.В.<sup>1</sup>, ТОПЧІЙ А.В.<sup>1</sup>

#### ХРОНІЧНА НИРКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ У ХВОРИХ ІЗ КЛАПАННИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова АМН України, Київ, Україна

**ВСТУП.** Кардіоренальний синдром звертає все більшу увагу українських нефрологів і кардіологів, але потрібні подальші спостереження чинників ризику. Це і явилось задачею даної роботи.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ.** Проаналізовано історії хвороб 292 пацієнтів із ізольованими аортальними (104 пацієнти) та мітральними (188 пацієнтів) вадами серця, що знаходилися на лікуванні в Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова та в ревматологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні №3.

Середній вік хворих склав 56,7±10,9 рр. та 54,8±12,6 рр. у групах відповідно. Всім пацієнтам визначалася ШКФ (у мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) за формулою Modification in Diet in Renal Diseases та аналізувалася залежність ХНН - критичного зниження ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> від АГ, класу серцевої недостатності за NYHA, ІМТ, САТ.

**РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ.** ХНН діагностована в 44,4 % пацієнтів із аортальними вадами серця та АГ і в 54,9 % серед пацієнтів із мітральними вадами та АГ. При відсутності ж АГ питома вага зниженої ШКФ

була відповідно меншою – 39,0 % ( $p < 0,05$ ) та 24,6 % ( $p < 0,01$ ).

У групі II - III NYHA класів частота критично зниженої ШКФ була 38,8 % серед аортальних та 35,9 % серед мітральних вад, при IV NYHA класі – 50,0 % та 48,8 % ( $p < 0,05$ ) відповідно.

При  $IMT \geq 25$  кг/м<sup>2</sup> при аортальних вадах 59,3 % пацієнтів мали знижену ШКФ ( $p < 0,01$ ), а при мітральних – при  $IMT \geq 23$  кг/м<sup>2</sup> 34,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з групами із меншим  $IMT$ . В аортальних хворих при  $SAT \geq 95$  мм рт. ст. у 55,3 % відмічене критичне зниження ШКФ, а при  $SAT < 95$  мм рт. ст. – лише у 36,4 % ( $p < 0,01$ ).

При мітральних вадах при середньому  $AT > 100$  мм рт. ст. у 45,7 % мала місце стійка (понад 3 місяці) ниркова дисфункція, у порівнянні із пацієнтами із середнім  $AT \leq 100$  мм рт. ст. – 36,8 % ( $p < 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, у розвитку ХНН у хворих із клапанними вадами серця мають значення АГ, ожиріння, високий САТ, більший функціональний клас серцевої недостатності.

ПОПАДЮК І.М., ЗУБ Л.О.

#### ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО СПЕКТРА КРОВІ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Актуальність. Дисліпідемія, що характерна для пацієнтів з діабетичною нефропатією та серцевою недостатністю є важливим чинником ризику прогресування пошкодження ниркової тканини та патологічного процесу, займаючи чільне місце в ряду неімунних механізмів розвитку даної поєднаної патології.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ.** Визначити показники ліпідного спектра крові у хворих на діабетичну нефропатію із серцевою недостатністю.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Для дослідження було відібрано 37 хворих на діабетичну нефропатію (ДН) IV стадії з наявністю серцевої недостатності I та ІА стадії. Всіх пацієнтів розподілено на три групи. До 1-ї групи увійшли хворі на ДН IV ст. без серцевої недостатності (11 осіб), до 2-ї групи – хворі на ДН IV ст. з наявністю серцевої недостатності I стадії (14 осіб), 3-тю групу склали пацієнти з ДН IV ст. та з наявністю серцевої недостатності ІА стадії (12). Групу контролю склали 14 практично здорових осіб. Крім загальноклінічних методів обстеження, всім пацієнтам визначали показники ліпідного спектра крові. Статистична обробка отриманих даних здійснювалась за допомогою статистичних програм «Excel 5.0» із визначенням стандартних відхилень, середньої величини, довірчого інтервалу. Для вірогідності різниці між групами застосовували коефіцієнт Стюдента (t). Вірогідними визнавалися відмінності між групами за рівня значимості при  $p < 0,05$ . Проведене дослідження виконане відповідно до етичних норм Гельсінської декларації перегляду 2008 р.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Аналіз клінічно-лабораторних показників обстежених пацієнтів показав порушення по-

казників ліпідного спектра сироватки крові у вигляді вірогідного збільшення рівнів загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ліпопротеїдів низької щільності на тлі зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності порівняно з показниками в практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ). Найвищим цей показник був у групі хворих на діабетичну нефропатію IV стадії з наявністю серцевої недостатності ІА стадії ( $p < 0,05$ ).

#### ВИСНОВКИ:

1. У хворих на діабетичну нефропатію, поєднану з серцевою недостатністю, спостерігається значне порушення показників ліпідного обміну, порівняно з показниками в практично здорових осіб ( $p < 0,05$ ).
2. Порушення показників ліпідного обміну найбільш суттєвим був у групі пацієнтів з діабетичною нефропатією IV стадії та серцевою недостатністю ІА стадії у порівнянні з пацієнтами без серцевої недостатності ( $p < 0,05$ ).

СУСЛОВА Г. Д., БАГДАСАРОВА И. В., ФОМИНА С. П., БРУТЬКО А. П.

#### ТЕЧЕНИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** изучить особенности клинического течения и исходы терапии гломерулонефрита с нефротическим синдромом (ГН с НС) у детей с сопутствующей микоплазменной инфекцией.

**ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ.** Обследовано 113 детей с ГН, НС, в возрасте от 2 до 15 лет. Диагностически значимые титры антител к *Mycoplasma hominis* в сыворотке крови (1:16 и выше) выявлены у 53 пациентов (29,4±3,4%) – группа А. Контрольную группу составили 60 неинфицированных детей с ГН, НС, – группа Б. Клинико-лабораторные показатели проведены в активной стадии заболевания до начала патогенетической терапии (1 этап), в конце применения максимальных доз ГК и ЦС (2 этап), на фоне поддерживающей терапии (3 этап) и в катамнезе до 5-ти лет (4 этап).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** В контрольной группе преобладали дети в возрасте до 10 лет. Сопутствующая микоплазменная инфекция не зависимо от возраста чаще выявлялась у больных девочек и сопутствующей эритроцитурией и/или гипертензией. Клинико-лабораторные характеристики ГН ну инфицированных имели ряд особенностей: манифестное развитие – в 93,3±4,9% случаев (группа Б: 77,3±5,8%), генерализованные отеки – 86,8±4,7% (группа Б: 83,3±4,8%), гипертензию – 17,0±5,2% (группа Б: 11,7±4,1%), нарушение функции почек, преимущественно концентрационной – 24,5±5,9% (группа Б: 13,3±4,4%), анемия – 16,7±6,8% (группа Б: 7,1±6,9%), тубулоинтерстициальный компонент с длительной абактериальной лейкоцитурией – 18,9±5,4% (группа Б: 11,7±4,1%), массивную суточную протеинурию (более 4 г) – 52,8±6,9% (группа Б: 45,5±6,4%), эритроцитурію 49,1±6,9% (в группе Б: 35,0±6,2%). При сопутствующей микоплазменной инфекции чаще наблюдались поздние рецидивы за-

болеванія –  $22,6 \pm 5,7\%$  (група Б:  $13,3 \pm 4,4\%$ ) і перехід гострого ГН в хронічний –  $66,7 \pm 8,6\%$ , тоді як в групі Б в  $40,5 \pm 8,1\%$  випадків зберігалася стійка ремісія ГН. При катamnестическому спостереженні клінічне одужання встановлено у  $81,6 \pm 5,0\%$  пацієнтів контрольної групи і тільки в  $62,2 \pm 6,7\%$  випадків при супутній мікоплазменній інфекції, тоді як торпидне течення з формуванням ниркової недостаточності у інфікованих пацієнтів документовано в  $5,7 \pm 3,2\%$  (група Б:  $1,7 \pm 1,7\%$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Вишеизложенное диктует необходимость скринингового серологического обследования на выявление микоплазменной инфекции у детей с ГН, НС, для своевременного проведения этиологической и коррекции патогенетической терапии.

ТАРАДИЙ Н. Н.<sup>1</sup>, БАГДАСАРОВА И. В.<sup>1,2</sup>,  
МАНДЗЮК Я. П.<sup>1</sup>, БАГДАСАРОВА Р. В.<sup>1</sup>

### ЭКСПРЕССИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ МАРКЕРОВ IN VIVO И IN VITRO У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

<sup>1</sup>Международный центр астрономических и медико-экологических исследований НАНУ

<sup>2</sup>ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»

**ВВЕДЕНИЕ.** Эффективность лечения нефротической формы (НФ) хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей зависит от чувствительности к стероидной терапии, так как при лечении хронических иммуновоспалительных заболеваний глюкокортикоиды (ГК) способны вызывать лимфопению, ингибировать пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток (ИКК), влияют на экспрессию рецепторов к цитокинам. Определение гормоночувствительности (ГЧ) в активной стадии НФ ХГН позволяет определить длительность максимальных и поддерживающих доз ГК для достижения эффективности лечения, а при диагностированной частичной или полной гормонорезистентности (ГР) – определить сроки назначения неселективных и селективных иммунодепрессантов (ИД).

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – изучить in vivo и in vitro базальную и модулирующую экспрессию дифференцированных маркеров иммунокомпетентных клеток (ИКК) CD3, CD4, CD7, CD8, CD16, CD20, CD22, CD25, CD45, CD95 и мембранных иммуноглобулинов (mIg) M, A, G и D у ГЧ и ГР пациентов с НФ ХГН.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В исследование было включено 63 ребенка в возрасте от 2 до 16 лет (ГЧ документирована у 39 (61,9%) детей, ГР- у 24 (38,1%)). ИКК выделяли из венозной крови, стабилизированной ЭДТА. ИКК преинкубировали с терапевтическими дозами дексаметазона (ДЗ)- модулированная экспрессия. Контролем служили ИКК без преинкубации с препаратами - базальная экспрессия. Дифференцированные маркеры исследовали с помощью флуоресцентных моноклональных сывороток, меченных FITC, Cy5, PE. Дислокацию и экспрессию маркеров определяли с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** При НФ ХГН у детей наблюдается снижение экспрессии только CD3 маркера. Все остальные маркеры проявляли тенденцию к повышению. Статистически достоверным является возрастание экспрессии CD4, CD20, CD22, CD25, CD45 и mIg A, D, G, M. У ГЧ больных ИКК экспрессируют маркер для связывания антигенов CD3 аналогично контрольной группе, тогда как у ГР пациентов уровень экспрессии снижен в 1,8 раза. Экспрессия хелперного маркера CD4 равнозначна у ГР больных с контролем, а в группе ГЧ она снижена. Экспрессия маркеров CD8 и CD7 идентична для обеих групп. Значительные различия между группами ГЧ и ГР больных отмечаются в экспрессии маркеров CD20, CD22 и CD45. У ГЧ больных ИКК экспрессируют большее число маркеров, которые формируют каналы для Ca<sup>2+</sup> в мембране- CD20, связывают сиалоконъюгаты и ответственны за адгезию- CD22, через активацию CD45 усиливают сигналы с TCR, BCR. У ГЧ больных в 1,6 раза выше активация экспрессии CD25(IL2R), а так же высокая экспрессия mIg A, D, M. Базальная экспрессия маркеров CD7, CD16, mIg G, D, M in vitro также выше у ГЧ больных. In vivo экспрессия CD7 статистически не отличается у ГЧ и ГР пациентов, тогда как после модуляции ДЗ in vitro наблюдается значительное возрастание экспрессии у ГЧ больных.

Кроме количественных особенностей экспрессии в группах ГЧ и ГР больных наблюдаются значительные цитоморфологические различия в характере свечения мембран ИКК базальной экспрессии. При исследовании с помощью КЛСМ базальная экспрессия маркера CD7 у ГЧ больных характеризуется равномерным плотным мембранным свечением по всей поверхности клетки, тогда как у ГР больных прослеживается повреждение клеточной мембраны в виде прерывистости свечения маркера с точечно-рецепторной экспрессией. Базальная экспрессия маркера апоптоза CD95 идентична в обеих группах, а при иммуномодуляции ИКК с терапевтической дозой ДЗ экспрессия CD95 возрастает у ГЧ больных, а у ГР приводит к элиминации маркера. Элиминация Fas (CD95) маркера у ГР больных указывает на мембранные нарушения в ИКК. Базальная экспрессия mIgA не связана с чувствительностью к ГК, но в ответ на ДЗ более значительно усиливается у ГЧ больных. In vivo экспрессия CD16 не различается между группами, тогда как in vitro определяется значительная активизация в ответ на модуляцию у ГЧ и элиминацию маркера у ГР больных. В общей группе обследуемых детей с НФ ХГН экспрессия CD16 характеризуется низкой вариабельностью, тогда как при модуляции ДЗ выявляется высокая экспрессия маркера у ГЧ пациентов (в 3 раза и более) по сравнению с ГР. Базальная экспрессия IgA не зависит от чувствительности к ГК, но значительно усиливается у ГЧ больных в ответ на иммуномодулятор in vitro. Послойное сканирование клеток при КЛСМ у ГР больных выявляет плотное и вуалеподобное траслоцирование mIgA в мембрану с признаками разрыва поверхностной мембраны. Базальная экспрессия mIgM выше у ГЧ больных и усиливается в 2 раза при модуляции ДЗ, в отличие от ГР больных, у которых преинкубация ДЗ вызывает элиминацию маркера. Экспрес-

сия mIgD значительно отличается между группами по базальной экспрессии и по реакции на препарат: клетки ГЧ больных в 1,5-3 раза активнее экспрессировали маркер, чем клетки ГР больных.

**ВЫВОДЫ.** Таким образом, полученные показатели базальной и модулированной экспрессии дифференцировочных маркеров *in vivo* и *in vitro* следует использовать как информативные маркеры, прогнозируемой чувствительности к стероидам, что позволит индивидуализировать объем лечебных мероприятий у детей с НФ ХГН, оптимизировать эффективность лечения, направленную на предупреждение прогрессирования патологического процесса в почках с исходом в хроническую почечную недостаточность у детей.

І.І. ТОПЧІЙ, П.С. СЕМЕНОВИХ, В.П. ДЕНИСЕНКО,  
О.М. КІРІЄНКО, Т.Д. ЩЕРБАНЬ, Ю.С. ЯКИМЕНКО

### ОСОБЛИВОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ СУЛОДЕКСИДУ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ НЕФРОПАТІЇ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої  
НАМН України», м. Харків, Україна.

**ВСТУП.** Дослідження вісфатину і моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1 типу (МХП-1) при патології нирок визначають їх важливу роль у реакціях запалення, фіброзу й прогресування ренальної дисфункції, але кількість робіт, що стосуються цукрового діабету, дуже обмежена. Переваги сулодексида в лікуванні хворих на судинні захворювання доведені в клінічних дослідженнях, втім особливості дії даного препарату при діабетичній нефропатії (ДН) вивчено недостатньо.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – вивчення впливу сулодексида на рівні МХП-1 та вісфатину в плазмі крові хворих на ДН.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Обстежено 128 хворих на ДН на різних стадіях захворювання, які були розподілені на групи в залежності від схем лікування. Перша група – 68 пацієнтів, які отримували базову терапію антидіабетичними засобами та інгібіторами АПФ. Другу групу склали 60 хворих, яким додатково до базового лікування призначали сулодексид (весел дусе ф) в дозі 600 ЛО. Строк лікування 1 місяць. Контрольна група - 10 здорових донорів. Кількість МХП-1 та вісфатину в плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** При ДН суттєво зростає рівень МХП-1 в плазмі крові у порівнянні з контролем уже на початкових стадіях захворювання, коли клінічні ознаки хвороби ще не виражені. Так рівень даного медіатора у хворих на ДН I-III стадій і в здорових донорів склав (272,18±20,32) нг/мл і (155,12±16,42) нг/мл, відповідно. Прогресування захворювання супроводжувалося більш істотним збільшенням досліджуваного агента в крові хворих з вираженими клінічними проявами ураження нирок: протеїнурією і нирковою недостатністю (ДН IV-V стадій). У даній групі концентрація МХП-1 склала (309,94±26,48) нг/мл. Таке істотне зростання МХП-1 у групі хворих з пізніми стадіями ДН імовірно є наслідком тривалого запального процесу в нирках і активації моноцитарної ланки імунітету.

Підвищення рівня вісфатину відзначалося вже на початкових етапах ДН і становило (32,4±3,8) нг/мл, контроль - (22,5±1,9) нг/мл. Прогресування захворювання супроводжувалося більш вираженою елевацією концентрації вісфатину до (44,9±5,2) нг/мл. Таке суттєве збільшення вісфатину в залежності від стадії ДН свідчить про те, що порушення вмісту останнього при цукровому діабеті 2 типу певною мірою пов'язане з ураженням нирок.

Застосована терапія призводила до вірогідних змін рівнів досліджуваних агентів в обох групах обстежених. Рівень МХП-1 достовірно знижувався у хворих, які отримували базову терапію, та становив (270,51±19,12) нг/мл,  $p < 0,05$  порівняно з вихідними значеннями. Застосування комплексної терапії, що включало сулодексид, призводило до більш виразного зниження показника до (258,72±18,34) нг/мл,  $p < 0,01$ . Концентрація вісфатину також суттєво знижувалась порівняно з вихідним рівнем та становила (36,2±3,3) нг/мл при застосуванні стандартної базової терапії ( $p < 0,05$ ) і (29,3±2,4) нг/мл при додатковому призначенні сулодексида ( $p < 0,02$ ).

**ВИСНОВКИ.** Виявлене збільшення концентрацій МХП-1 і вісфатину у плазмі крові хворих на ДН може бути маркером виникнення й розвитку запальних, склеротичних і фіброзних змін у нирковій тканині. Блокада медіаторів запалення є важливим підходом у пошуку нових методів лікування, що впливають на прогресування ниркових ускладнень при цукровому діабеті. При ДН комплексна терапія з використанням сулодексида сприяє нормалізації рівнів МХП-1 і вісфатину в крові хворих.

С. П. ФОМІНА, Л. Я. МИГАЛЬ, І. В. БАГДАСАРОВА,  
Л. В. КОРОЛЬ

### ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ РЕПЛІКАТИВНОЇ ФАЗИ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ, ЯКІ ІНФІКОВАНІ ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ В

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

**ВСТУП.** Фактором, що обтяжує прогноз перебігу нефротичного синдрому (НС) у дітей, хворих на первинний гломерулонефрит (ГН), є наявність супутнього інфікування хворого вірусом гепатиту В (hepatitis B virus/HBV), вірогідність якого зростає при НС втрічі порівняно із середнім рівнем в популяції. Персистенція HBV в організмі дитини призводить до вторинної імунної недостатності. Нашарування вірус-асоційованої імуносупресії, імуноскопрометованності хворого та обов'язкова імунотропна терапія (глюкокортикостероїдами, цитостатичними агентами) сприяє тому, що типові ознаки хронічного гепатиту (ХГ) В у більшості пацієнтів з поєднаною патологією нирок і печінки відсутні. При персистуючих формах ХГ В (носіяство HBV, інтегративна фаза ХГ В), що встановлені на попередніх етапах спостереження хворих на ГН, програма ведення дітей, хворих на ГН, окрім стандартної імунотропної терапії включає препарати-гепатопротектори. За умови загострення НС хворі потребують повторного обов'язкового призначення глюкокортикостероїдів та

цитостатиків, що в частині випадків провокує реплікацію HBV і перехід ХГ В в прогресуючу форму, знову ж без типових клініко-лабораторних ознак, а за даними спеціальних обстежень.

Для вдосконалення діагностики, прогнозування розвитку захворювань нирок важливо мати ще до початку лікування об'єктивні критерії оцінки функціонального стану каналцевого апарата нефрону. Одним з напрямків діагностики гепаторенальної патології на сучасному етапі є ензимодіагностика.

Мета — оцінка можливості прогнозування ризику розвитку реплікативної фази ХГ В у дітей, хворих на ГН з НС, які інфіковані вірусом гепатиту В, шляхом визначення у сечі хворих до початку програмного лікування активності лізосомного каналцевого ферменту N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозамінідази (НАГ).

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 23 дітей віком від 2 до 16-ти років з діагнозом: ГН, НС. На момент обстеження тривалість захворювання складала не менше 9-ти місяців, документовано активність патологічного процесу в нирках (набряки, гіпопротеїнемія, гіпер-альфа-2-глобулінемія, гіперхолестеринемія, протеїнурія), без порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації за Шварцем >90 мл/хв.). У всіх хворих на попередньому етапі спостереження було діагностовано ХГ В без лабораторних і клінічних ознак активності чи реплікації вірусу (відсутність жовтяниці, синдромів цитолізу, холестази, гіпербілірубінемії). До початку імунотропної терапії у пацієнтів досліджено активність НАГ сечі. Контроль — 25 здорових дітей.

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Активність НАГ сечі дітей, хворих на ГН, становила 124,1/92,7;213,3 мкмоль/год/ммоль креатиніну (надалі ОД) (дані представлено як медіана/нижній квартиль; верхній квартиль) проти 11,6/8,8;13,3 ОД в контролі ( $p < 0,001$ ). На 4-5-му тижні терапії хворим проведено превентивне обстеження для уточнення стану інфікованості, і у 10 з них (43,5%) виявлено реплікацію HBV (ПЦР HBV позитивна). Ретроспективно проаналізовано рівні активності НАГ сечі до початку лікування: при прогресуючій, реплікативній фазі ХГ В вони були нижче, ніж при персистуючій формі — (88,1/48,3;115,8 проти 207,6/130,8;285,8 ОД,  $p = 0,002$ ). За даними індивідуального аналізу та чотирипільної таблиці рівнів активності НАГ документовано уточнення станів (наявність чи відсутність реплікації) та результату тесту (позитивний: <115,8 ОД; негативний:  $\geq 115,8$  ОД). Встановлено, що відносний ризик в 12,8 разів вище у тих інфікованих дітей, хворих на ГН з НС, у яких в стадії загострення НС рівень активності НАГ був <115,8 ОД (95% довірчий інтервал 1,7-97,2;  $\chi^2 = 5,0$ ;  $p = 0,026$ ). При цьому чутливість тесту становить 77,8% (95% довірчий інтервал 45,3-93,7), специфічність — 78,6% (95% довірчий інтервал 52,4-92,4), відношення правдоподібності 3,6 (95% довірчий інтервал 1,3-10,5).

**ВИСНОВКИ.** Отже, активність ферменту НАГ доцільно визначати до початку терапії у сечі дітей, хворих на ГН з НС в стадії загострення, які інфіковані вірусом ХГ В та не мають на момент обстеження типових ознак активації вірусу, для прогнозування ризику розвитку реплікативної фази ХГ В.

ФОМІНА С. П.<sup>1</sup>, БАГДАСАРОВА І. В.<sup>1</sup>,  
КРУГЛІКОВА І. В.<sup>1</sup>, ВИГОВСЬКА О. В.<sup>2</sup>

### ІНФІКУВАННЯ ВІРУСАМИ ГРУПИ ГЕРПЕС ТА СТЕРОЇДРЕЗИСТЕНТНИЙ НЕФРОТИЧНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ: ОПЦІЇ ТЕРАПІЇ

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

**МЕТА:** визначити структуру інфікованості вірусами групи Herpes дітей, хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом (НС), стероїдрезистентний варіант (СР), та ефективність супутньої противірусної терапії.

**ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ.** В дослідження було включено 18 дітей, тривалість НС у яких становила більше 12 місяців. Через активність НС пацієнти отримали повторний курс терапії стероїдами, який підтвердив СР, послідовно призначено цитостатичні агенти. На 3-му місяці лікування (6-8 тижень застосування цитостатиків в максимальній дозі) всім хворим проведено превентивне обстеження (специфічні клінічні ознаки були відсутні) і виявлено інфікування вірусами групи Herpes — Епштейн-Барр вірус (ЕБВ), вірус простого герпесу 1/2 типу (ВПГ), цитомегаловірус (ЦМВ) або їх поєднання. Всім пацієнтам рекомендовано провести комбіновану противірусну терапію пролонговану протягом 3-х місяців (нуклеозидні аналоги та людський рекомбінантний  $\alpha 2$ -інтерферон) без припинення імунотропної терапії НС. Залежно від згоди пацієнтів, їх було розподілено в терапевтичні групи: лікування згідно рекомендацій ( $n=9$ ), лікування без використання нуклеозидних аналогів ( $n=3$ ), відмова від противірусної терапії ( $n=6$ ). Ефективність терапії класифікували як покращення інфекційного статусу, погіршення (зростання вірусного навантаження) та відсутність змін. Одночасно оцінювали динаміку НС: покращення (досягнення часткової ремісії), відсутність змін (збереження активності захворювання) та погіршення (збереження активності з прогресуючим уповільненням швидкості клубочкової фільтрації).

**РЕЗУЛЬТАТИ.** У дітей, включених в дослідження переважало інфікування ЕБВ — в 72,2% ( $n=13$ , тоді як ВПГ — 7/38,9%, ЦМВ — 8/44,4%). В 94,4% документовано поєднання двох чи більше вірусів, тільки у 1-го хворого діагностовано моно інфекція (ЕБВ).

Через 3 місяці спостереження серологічна відповідь по зменшенню інфікування отримана в 44,4% випадків ( $n=8$ ), погіршення — в 16,7% ( $n=3$ ). Хворі, які отримали комбіновану терапію, в більшості покращили свій інфекційний статус (6/66,7%, в інших спостереженнях — змін не було), як і при використанні інтерферону (2/66,7%, в 1-му — вірусне навантаження зросло). За відсутності противірусної терапії вірусне навантаження залишилося без динаміки або зросло (4/66,7% та 2/33,3%, відповідно).

Позитивна динаміка НС визначена у 50,0% спостережень ( $n=9$ , в тому числі отримали комбіновану противірусну терапію 5/55,6%, не лікувалися — 3/33,3%), відсутність ефекту — 22,2% ( $n=4$ , в тому числі за умови комбінованої противірусної терапії 3/75,0%, не лікувалися — 1/25,0%), захворювання нирок прогресувало — в 27,8% випадків ( $n=5$ , на комбінованій

противірусній терапії – 1/20,0%, без лікування – 2/40,0%).

**ВИСНОВКИ.** Високий рівень інфікування ЕБВ, часто в поєднанні з іншими вірусами групи Herpes, підтверджує доцільність превентивного обстеження пацієнтів із СР НС. Виправдане при ви-

явленні інфікування призначення противірусних препаратів одночасно з імунотропним лікуванням НС ефективно в частині випадків і що дає надію на можливе покращення наслідків захворювання нирок при удосконаленні протоколів ведення даної групи пацієнтів.

## ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДОРΟΣЛИХ ТА ДІТЕЙ

БЕЗРУК Т.О.

### СТРУКТУРА ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ДОРΟΣЛОГО НАСЕЛЕННЯ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Буковинський державний медичний університет,  
м. Чернівці

**АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ.** Інфекції сечових шляхів (ІСШ) – «urinary tract infections» (UTI) є найчисельнішою групою в структурі нефрологічних захворювань.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ.** Встановити сучасну етіологічну структуру ІСШ у дорослого населення Чернівецької області.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ.** З метою верифікації діагнозу ІСШ, упродовж 2009 - 2013 рр., проведено бактеріологічне дослідження зразків сечі 396 пацієнтів лікувальних закладів Чернівецької області. Серед обстежених 20,45% становили чоловіки та 79,55% – жінки; молоді та пацієнти середнього віку (19 - 45 років) становили 73,5%, зрілого віку (46 - 65 років) – 22,5% та літнього віку – 4% обстежених.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Етіологічний «пейзаж» виділених збудників ІСШ в обстежених пацієнтів налічував штами родини *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *C.freundii*, *P.mirabilis*, *P.rettgeri*), псевдомонади (*P.aeruginosa*), стафілококи (*S.aureus*, *S.epidermidis*), ентерококи (*E.faecalis*), стрептококи (*S.pyogenes*), дріжджоподібні грибки (*C.albicans*).

Із зразків сечі 396 хворих виділено 146 штамів бактерій та грибів в етіологічно значимих кількостях. Пікове значення кількості обстежених припадає на вікову групу 19 – 35 років. Привертає увагу чітка гендерна залежність кількості обстежених, у всіх вікових групах хворих кількість пацієнтів жіночої статі перевищувала кількість пацієнтів чоловічої статі у 2,4 – 4,7 рази.

За даними результатів дослідження, «прослідковується» гендерна залежність етіологічної структури ІСШ. Частота виділення представників родини *Enterobacteriaceae* (окрім протей) істотно вища при обстеженні пацієнтів жіночої статі за винятком найстар-

шої вікової групи. Для вікової групи пацієток 36-45 років ця різниця була статистично вірогідною: ( $n=12$ ,  $t$ -критерій Стюдента 5,48;  $p<0,001$ ). Частота виділення родини *Enterobacteriaceae* (окрім протей) у межах однієї статі мало залежала від віку обстежених. Різке зростання цього показника відмічено тільки для пацієнтів старше 65 років.

Бактерії роду протей частіше виділялись із сечі пацієнтів молодого віку (19 - 35 років) жіночої статі, проте різниця статистично не вірогідна. Серед пацієнтів старших вікових груп протей частіше був виділений у хворих чоловічої статі. Відмічено зростання частоти виділення псевдомонад серед пацієнтів чоловічої статі зрілого та старшого віку, але статистично невірогідне, що пояснюється малою загальною кількістю випадків виділення цього збудника серед пацієнтів обох статей (вікова група 36-45 років зареєстровано – два випадки, а у віковій групі 46-65 років – вісім випадків).

Для грампозитивних коків та дріжджоподібних грибів роду *Candida* чітких взаємозв'язків між віком, статтю та частотою їх виділення, як збудників ІСШ, не виявлено.

### ВИСНОВКИ:

1. Кількість пацієнтів жіночої статі, які хворіють на інфекції сечових шляхів, серед дорослого населення Чернівецької області, переважає над кількістю пацієнтів чоловічої статі у 2,4 – 4,7 рази залежно від віку. Пік захворюваності пацієток припадає на вікову групу 19 – 35 років.
2. У пацієнтів жіночої статі домінуючими збудниками інфекцій сечових шляхів є представники родини *Enterobacteriaceae* (за винятком протей) – 60-90,9% залежно від віку ( $p<0,001$ ). Зростання частоти виділення родини *Enterobacteriaceae* спостерігається в осіб віком старше 65 років (частіше *E.coli*).
3. Серед пацієнтів чоловічої статі дорослого населення Чернівецької області спостерігалось нівелювання домінування родини *Enterobacteriaceae*, як основного етіологічного агента інфекцій сечових шляхів.

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

### ВМІСТ СПЕЦИФІЧНИХ ПРОТЕЇНІВ У КРОВІ ТА СЕЧІ ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ

Державна установа «Інститут нефрології НАМН  
України», м. Київ

**МЕТОЮ** роботи було дослідити вміст фібрoneктину (ФН) та цистатину С (ЦС) у крові і сечі хворих на пієлонефрит залежно від частоти рецидивів захворювання.

**Пацієнти та методи.** В одномоментне поперечне дослідження було включено 64 хворих на хронічну хворобу нирок I-II стадії: неускладнений пієлонефрит жіночої статі, віком від 24 до 57 років (у середньому  $32,3 \pm 9$  р.). Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Вміст ФН та ЦС визначали імунотурбідиметричним методом за допомогою тест систем «Dialab» (Австрія).

Для аналізу хворі були розподілені за частотою рецидивів хронічного пієлонефриту. I – основну групу (n=34) склали жінки з рецидивуючим перебігом пієлонефриту ( $\geq 3$  рецидивів протягом року), II – (n=30) пацієнтки спорадичним перебігом захворювання (до 2 разів на рік). Групи були ідентичними за віком хворих, нозологією, етіологічними чинниками захворювання та його тривалістю.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (tS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні.

Кореляційний зв'язок кількісних показників рівнів цитокінів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом ( $\rho$ ) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Для загальної когорти хворих на пієлонефрит було характерним коливання ФН та ЦС крові у межах фізіологічної норми (0,40-1,1 мг/л для ЦС та 200-400 мг/л для ФН). Проте, у хворих I групи вміст ЦС у сироватці крові був достовірно вищими ніж за спорадичного перебігу захворювання ( $1,1 \pm 0,25$  проти  $0,96 \pm 0,2$  мг/л;  $p=0,02$ ), (рис. 1).

Рівень фібрoneктину складав 216,5 [135-290] проти 143,5 [110-182], відповідно ( $p=0,012$ ) (рис. 2), може бути пов'язано з посиленням руйнуванням базальної мембрани, до складу якої входить і ФН.

Крім того, нами був встановлений прямий кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем ЦС та вмістом ФН у крові ( $R=0,58$ ;  $p=0,0001$ ) та сечі ( $R=0,62$ ;  $p<0,0001$ ).

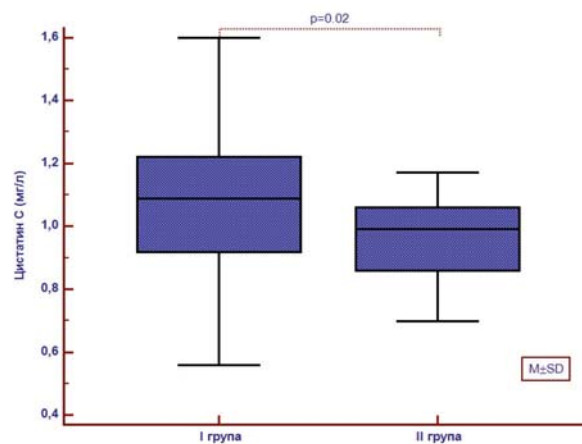


Рис. 1. Вміст ЦС у сироватці крові хворих на пієлонефрит залежно від кількості рецидивів протягом року.

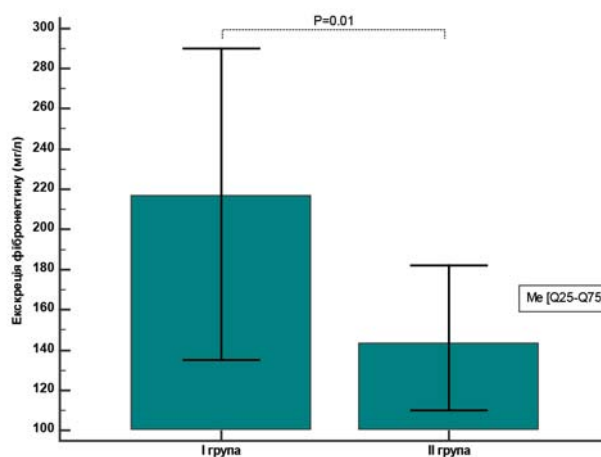


Рис. 2. Екскреція ФН з сечею залежно від частоти рецидивів пієлонефриту.

**ВИСНОВКИ.** У жінок з рецидивуючим перебігом пієлонефриту, у порівнянні зі спорадичним, спостерігається підвищення вмісту цистатину С у крові ( $p=0,02$ ) та фібрoneктину у сечі ( $p=0,012$ ), що є наслідком частої активності запального процесу.

Н. СТЕПАНОВА, Н. СТАШЕВСЬКА, В. ДРІАНСЬКА

### ІНТЕРЛЕЙКІНИ 17 ТА 23 ЯК МЕДІАТОРИ ОКСАЛАТ-ІНДУКОВАНОГО ЗАПАЛЕННЯ КИШКІВНИКА У ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПЕРЕБІГОМ

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

**ВСТУП.** Гіпероксалурія часто асоціюється з рецидивуючим перебігом пієлонефриту, що може бути викликано руйнуванням колоній *Oxalobacter formigenes* в шлунково-кишковому тракті. Останні експериментальні дослідження продемонстрували провідну роль інтерлейкінів (ІЛ) -17 та -23 в генезі запальних захворювань кишківника. Більше того, експресія кишковими епітеліальними клітинами цитокінів сімейства ІЛ-17 залежить від синантропних бактерій, а саме: зменшення загальної кількості мікробіоти у дорослих мишей після введення антибіотиків призводила до підвищеної експресії цих цитокінів у товстій кишці,

припускаючи, що синантропні бактерії активно інгібують ІЛ-17 та ІЛ-23. Однак варто наголосити про відсутність клінічних досліджень щодо вмісту про- та протизапальних цитокінів у крові та сечі хворих з гіпероксалурією.

**МЕТОЮ** нашого дослідження був порівняльний аналіз концентрації ІЛ-23 та ІЛ-17 у крові хворих на пієлонефрит з рецидивуючим перебігом залежно від наявності гіпероксалурії.

**ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ.** Вміст у крові ІЛ-17, -23 оцінювали у 40 жінок з рецидивуючим перебігом пієлонефриту, віком від 21 до 48 років ( $31,6 \pm 7,7$ ). За наявністю гіпероксалурії жінки були розподілені на дві групи: до І-ї групи ( $n=29$ ) увійшли пацієнтки з гіпероксалурією ( $44 \text{ мг/д}$ ), до ІІ-ї ( $n=11$ ) були включені жінки з нормальною екскрецією оксалатів. Концентрацію цитокінів визначали імуноферментним методом з використанням реактивів фірми «Diaclon», Франція.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «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) та стандартне квадратичне відхилення (SD). Для їх порівняння застосовували t-критерій Стюдента. Достовірність кореляційного зв'язку визначали за допомогою рангового коефіцієнту Пірсона (r), асоціативний зв'язок оцінювали використовуючи показник Спірмена ( $\rho$ ).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Рівні ІЛ-17 та ІЛ-23 були достовірно вищими у крові хворих з гіпероксалурією та становили  $130,7$  [101,3-231,2] проти  $103,4$  [77,5-133,9] ( $p=0,03$ ) і  $123,2 \pm 17,1$  проти  $29,4 \pm 80,98$  ( $p=0,03$ ), відповідно. Крім того, нами було визначено помірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом у крові ІЛ-17 та добовою екскрецією оксалатів (рис. 1).

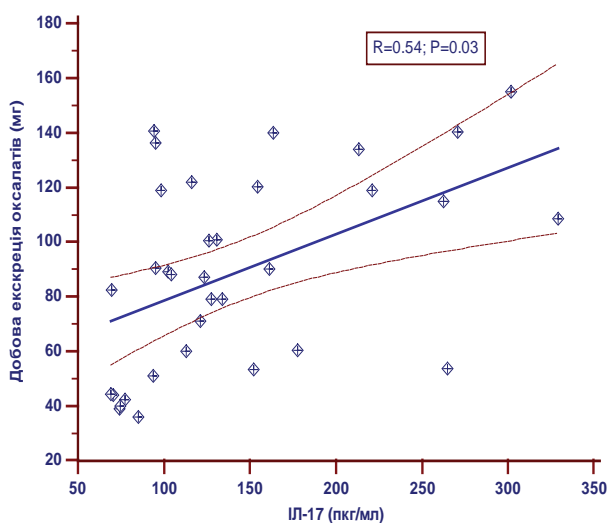


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-17 у крові хворих на пієлонефрит з рецидивуючим перебігом та добовою екскрецією оксалатів.

**ВИСНОВКИ.** Результати нашого дослідження демонструють попередні докази зниження колонізаційної резистентності кишківника у жінок з рецидивуючим пієлонефритом та гіпероксалурією. Знищення навколоепітеліального слизового мікробіологічного бар'єру через часте застосування антибіотиків призводить до порушення метаболізму оксалатів та оксалатіндукованого запалення кишечника.

СТОЕВА Т.В., ГОДЛЕВСКАЯ Т.Л.,  
ЕМЕЛЬЯНОВА А.Ю.

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Одесский национальный медицинский университет

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** изучить особенности течения и характеристики уропатогенной флоры при хроническом пиелонефрите у детей младшего школьного возраста.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Группа наблюдения включала 35 детей в период обострения хронического пиелонефрита, в возрасте от 6 до 11 лет, из которых девочек 20 и 15 мальчиков.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** При анализе анамнестических данных выявлена высокая частота патологического течения беременности у матерей пациентов: гестозы, угроза прерывания беременности, нефропатии, что составило ( $54,3 \pm 8,4$ )%. Отягощенная наследственность по заболеваниям уронефрологической сферы наблюдалась у ( $42,9 \pm 8,4$ )% обследованных. В спектре сопутствующей патологии выявлены функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта и билиарной системы – у ( $22,9 \pm 7,1$ )%, аллергические заболевания – у ( $28,6 \pm 7,6$ )%, синдром гиперативности с дефицитом внимания у ( $11,4 \pm 5,4$ )%, дисметаболическая нефропатия – у ( $17,1 \pm 6,4$ )%.

В клинической картине хронического пиелонефрита были выявлены симптомы интоксикации у ( $65,7 \pm 8,0$ )%, нарушение уродинамики у ( $40,0 \pm 8,3$ )%, повышение температуры тела у ( $77,1 \pm 7,1$ )%, болевой синдром у ( $37,1 \pm 8,2$ )%. В общем анализе мочи: выраженная лейкоцитурия у ( $85,7 \pm 5,9$ )%, бактериурия у ( $60,0 \pm 8,3$ )%. Всего из мочи было выделено 5 видов уропатогенов: *E. Coli* – 58,6%, *Staphylococcus* – 16,5%, *Proteus* – 15,2%, *Enterococcus* – 5,1%, *Enterobacter* – 4,6%. При ультразвуковом исследовании органов мочевой системы изменения выявились только у ( $34,3 \pm 8,0$ )% больных в виде пиелоектазии, каликоэктазии и изменения размеров почек.

**ВЫВОДЫ.** Отягощенный наследственный анамнез, высокая частота сопутствующей патологии, преобладание явлений интоксикации в клинической картине и особенности микробного спектра мочи определяют особенности течения хронического пиелонефрита у детей младшего школьного возраста.

СТОЕВА Т. В., ГОДЛЕВСКАЯ Т. Л., КИВЕНКО Л. Н.

### ОСОБЕННОСТИ УРОДИНАМИКИ ПРИ НЕЙРОГЕННОМ МОЧЕВОМ ПУЗЫРЕ У ДЕТЕЙ

Одесский национальный медицинский университет

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** изучить особенности параметров урофлоуметрии у детей с нейрогенными расстройствами мочевого пузыря (НРМП) по гиперактивному типу.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Группа наблюдения включала 60 детей с НРМП по гиперактивному типу в возрасте от 5 до 14 лет. Комплексное исследование уродинамики включало изучение ритма и объема спонтанных мочеиспусканий, бальную оценку функции мочевого пузыря (по Е. Л. Вишневському, 2001), анализ параметров урофулометрии: времени задержки мочеиспускания ( $T_w$ ), максимальной скорости тока мочи ( $Q_{max}$ ), средней скорости тока мочи ( $Q_{mid}$ ), времени достижения максимальной скорости ( $TQ_{max}$ ), времени мочеиспускания ( $T$ ), объема выделенной мочи ( $V$ ) с применением уродинамической системы ACS 180 Plus.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** У большинства обследованных детей были выявлены дизурические явления в виде учащенных мочеиспусканий со снижением разовых порций мочи, императивных позывов и ургентного недержания мочи. При изучении параметров урофлоуметрии установлено ускорение  $Q_{mid}$  до  $(14,1 \pm 0,8)$  мл/с и  $Q_{max}$  до  $(24,0 \pm 1,1)$  мл/с, уменьшение  $TQ_{max}$  до  $(2,3 \pm 0,2)$  с, укорочение  $T$  до  $(5,7 \pm 0,4)$  с, на фоне снижения  $V$  до  $(57,0 \pm 0,4)$  мл.

При анализе операционных характеристик урофлоуграм наиболее значимыми диагностическими параметрами явились показатели  $T$ ,  $V$  та  $Q_{mid}$ . Для определения степени выраженности нарушений параметров урофлоуметрии предложена система их бальной оценки:

- для I степени: 1 балл – один или два показателя отличаются от нормы на 20 %, но не более, чем на 40 %; 2 балла – все три показателя отличаются от нормативных показателей на 20 %, но не более, чем на 40 %;
- для II степени: 3 балла – один из показателей отличается от нормы на 40 %, но не более чем на 60 %; 4 балла – все три показателя более чем на 40 % отличаются от нормы, но не более, чем на 60 %;
- для III степени: 5 баллов – один из показателей отличается от нормы на 60 %; 6 баллов – два и более показателей отличаются от нормы на 60 % и более.

В результате анализа параметров урофлоуметрии I степень нарушений выявлена у  $(19,5 \pm 5,1)$  % обследованных, II – у  $(49,4 \pm 6,5)$  %, и III – у  $(29,2 \pm 5,9)$  % детей.

**ВЫВОДЫ.** Таким образом, в ходе исследования на основании анализа параметров урофлоуметрии были выделены три степени уродинамических расстройств и установлено, что у большинства детей с гиперактивным нейрогенным мочевым пузырем наблюдается II степень нарушений уродинамики.

О.І. ЧУБ<sup>1</sup>, О.В. БИЛЬЧЕНКО<sup>1</sup>, М.В. ПАВЛЕНКО<sup>2</sup>,  
С.Ю. ВИШЕЛЕСЬКИЙ<sup>2</sup>

### РІВНІ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ ПЛАЗМІД-ІНДУКОВАНИХ МЕХАНІЗМІВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

<sup>2</sup>Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені О.І. Мещанінова

**ВСТУП.** Хронічний пієлонефрит (ХП) займає провідну позицію серед усіх інфекцій сечової системи (ІСС), на долю якого, за даними EAU 2015, припадає понад 100,000 госпіталізацій щорічно. Препаратами емпіричної терапії ХП є β-лактами та фторхінолони, і зростаюча резистентність до них уропатогенів обмежує терапевтичні можливості. В останні роки, збільшується резистентність, яка пов'язана з трансфером генів стійкості між бактеріями за допомогою плазмід. Основними плазмідними механізмами резистентності до β-лактамінів є вироблення β-лактамаз розширеного спектру дії (βЛРС); основними плазмідними механізмами резистентності до фторхінолонів є протейні QnrA, аміноглікозид-ацетилтрансфераза AAC(6')-Ib-cr та efflux pump QerA.

Попри існуючі дослідження, рівні інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у хворих на ХП залежно від наявності плазмід-індукованих механізмів резистентності залишаються невизначеними, встановлення яких дозволить оцінити ступень активації імунної системи при колонізації сечового тракту резистентними бактеріями, що і було метою нашого дослідження.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Було обстежено 105 хворих на ХП: 91 (86,7 %) жінка і 14 (13,3 %) чоловіків, середній вік склав  $56,9 \pm 1,7$  років. По стадії хронічної хвороби нирок (ХХН), пацієнти були розподілені наступним чином: ХХН I ст. – 21 (20%) хворих, ХХН II ст. – 28 (26,7%), ХХН III ст. – 27 (25,7%) та ХХН IV ст. – 29 (27,6%) пацієнтів. Діагноз ХП верифікували згідно діючих рекомендацій. Стадію ХХН визначали по рівню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ (KDIGO 2012). Дослідження плазмід-індукованих механізмів резистентності проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Визначення рівня ІЛ-6 проводилося за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА).

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Виявляємість плазмід-індукованих механізмів резистентності серед хворих на ХП складає 29,5% (31/105): 19% за рахунок βЛРС, 9% – склали гени стійкості до фторхінолонів та у 2% пацієнтів виявилася комбінація зазначених генів.

Підвищення рівня ІЛ-6 ( $>4,1$  пг/мл) спостерігалося у 38 (36,2%) пацієнтів, середній рівень становив  $9,24 \pm 0,85$  пг/мл. У хворих на ХП з різними стадіями ХХН встановлено достовірно вищі рівні ІЛ-6 у пацієнтів із ХХН III ст. ( $9,12$ ;  $p \leq 0,05$ ) та ХХН IV ст. ( $11,12$ ;  $p \leq 0,05$ ) ніж у пацієнтів з ХХН I ст. ( $8,2$ ) та ХХН II ст. ( $7,89$ ). У хворих з виявленими плазмідними механізмами резистентності спостерігаються вищі показники ІЛ-6 ніж у пацієнтів без генів ( $10,65$  vs.  $8,52$ ), однак достовірних відмінностей не виявлено. Проте, був визначений лінійний кореляційний зв'язок на рівні значимості  $p \leq 0,05$  у хворих з наявністю плазмід-індукованих

механізмів резистентності між рівнем ІЛ-6 та рівнем СРБ ( $r=0,53$ ;  $p \leq 0,05$ ); рівнем ІЛ-6 та ІgM ( $r=0,71$ ;  $p \leq 0,05$ ).

**ЗАКЛЮЧЕННЯ.** Дослідження рівнів прозапального цитокіну ІЛ-6 демонструє наявність певного впливу плазмідних механізмів резистентності на рівень активації імунітету, що також підтверджується на-

явністю достовірних взаємозв'язків між показниками системного запалення у хворих з виявленими генами резистентності, та вказує на необхідність подальших досліджень в цьому напрямку для підтвердження отриманих даних і розробці ефективних методів зменшення кількості рецидивів ХП у груп підвищеного ризику, можливо із застосуванням хіміо/вакцинопрофілактики.

## ГЕМОДІАЛІЗ АБО ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ДІАЛІЗ

© Іваночко Р.Б., 2015

УДК 616.61-008.64-036.11-085.386-07:(616.155.32+616.153.94)-07

Р. Б. ІВАНОЧКО

### СТАН СИСТЕМИ NO-СИНТАЗА/АРГІНАЗА І ОКСИДАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ У ЛІМФОЦИТАХ У ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ ДО ТА ПІСЛЯ СЕАНСУ ГЕМОДІАЛІЗУ

R. B. IVANOCHKO

### THE STATUS OF NO-SYNTHASE/ARGINASE SYSTEM AND OXIDATIVE PROCESSES IN LYMPHOCYTES LYSATE IN BLOOD OF PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY AFTER THE SESSION OF HEMODIALYSIS

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

*Danylo Halytsky Lviv national medical university*

**Ключові слова:** NO-синтаза, аргіназа, ТБК-активні продукти, нітрит-аніон, L-аргінін, лимфоцити, діабетична нефропатія.

**Key words:** NO-synthase, arginase, TBA-active products, nitrite-anion, L-arginine, lymphocytes, diabetic nephropathy.

**Резюме.** Метою нашої роботи було вивчити стан системи NO-синтаза/аргіназа і оксидативних процесів в лізатах лимфоцитів крові хворих з діабетичною нефропатією за умов гемодіалізу.

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідження було включено 21 хворих (чоловіків – 8, жінок – 13) з діабетичною нефропатією які отримують лікування ЗНТ методом гемодіалізу 3 рази на тижд. (12 год.) у бікарбонатному режимі. Середній вік пацієнтів становив 52 років. Групу порівняння склали кров 20 донорів, середнім віком – 48 років.

**Результати дослідження.** У лізаті лимфоцитів порівнянні з контрольною групою обстежених, було відзначено: зростання рівня активності iNOS (у 6 разів,  $p < 0,001$ ) та вмісту ТБК-активних продуктів – на 23%; зниження – рівня активності eNOS на 19,6%, СОД на 20,5% ( $p < 0,001$ ), вмісту L-аргініну на 33% ( $p < 0,001$ ). Активність аргінази та вміст нітрит-аніону виражено не змінювались. Після проведення сеансу гемодіалізу у лізаті лимфоцитів, у порівнянні з показниками до ГД, знижувався рівень активності iNOS на 72,1% та активності eNOS на 43% ( $p < 0,001$ ). Зменшення концентрація L-аргініну на 21,5% ( $p < 0,001$ ), нітрит-аніону на 20% ( $p < 0,001$ ), ТБК-активних продуктів на 22%, порівняно з показниками до діалізу. Активність аргінази не значно змінювалась.

**Висновки.** Гемодіаліз викликав різке зниження активності iNOS, eNOS, вмісту ТБК-активних продуктів, L-аргініну, нітрат-аніону в лізаті лимфоцитів у хворих на діабетичну нефропатію. ГД у хворих з діабетичною нефропатією викликає зниження нітрооксидативного стресу у лимфоцитах, при різко зменшувалась активність eNOS. Зниження активності eNOS та L-аргініну у лимфоцитах після ГД може

Іваночко Руслана Богданівна  
ivanochko\_07@mail.ru

викликати зниження імунологічного захисту у хворих з діабетичною нефропатією та впливати на тривалість життя.

**Summary.** *The aim of our study was to examine the state of the NO-synthase/arginase and oxidative processes in blood lysates lymphocytes of patients with diabetic nephropathy on hemodialysis conditions. Materials and methods. The study included 21 patients (men – 8 women – 13) with diabetic nephropathy receiving treatment ZNT by dialysis 3 times a week. (12 hrs.) In bicarbonate mode. The average age of patients was 52 years. Comparison group consisted of 20 blood donors, average age – 48 years.*

*Research results. In lysate lymphocytes compared with the control group patients, noted: increase activity levels iNOS (6 times,  $p < 0.001$ ) and the content of TBA-active products - by 23%; reduction - of eNOS activity by 19.6%, 20.5% SOD ( $p < 0.001$ ), L-arginine content of 33% ( $p < 0.001$ ). The activity of arginase and nitryl anion content expressed did not change. After dialysis session lysate in lymphocytes compared with those for GC, decreased activity level at 72.1% iNOS and eNOS activity by 43% ( $p < 0.001$ ). Reducing the concentration of L-arginine by 21.5% ( $p < 0.001$ ), nitrite anion by 20% ( $p < 0.001$ ), TBA-active products 22%, compared with the figures for dialysis. Arginase activity did not significantly change.*

*Conclusions. Hemodialysis caused a sharp decrease in activity of iNOS, eNOS, content of TBA-active products, L-arginine, nitrate anion in the lysate of lymphocytes in patients with diabetic nephropathy. GD in patients with diabetic nephropathy nitrozooksydatyvnoho stress causes a decrease in lymphocytes, with sharply reduced activity of eNOS. Reduced activity of eNOS and L-arginine in lymphocytes after GC can cause a decrease in immunological protection in patients with diabetic nephropathy and influence life expectancy.*

**ВСТУП.** Цукровий діабет можна охарактеризувати як захворювання, при якому змінюється синтез і транспорт L-аргініну в клітинах. Зменшення внутрішньоклітинного пулу L-аргініну може бути наслідком порушення надходження цієї амінокислоти в клітини та зниження синтезу аргініну в орнітиновому циклі на тлі розвитку гіпоксичного стану [3].

З літератури відомо, що при експериментальному цукровому діабеті (ЕЦД) у тканинах і плазмі крові знижується вміст вільного L-аргініну [3].

При ЦД порушується баланс між шляхами обміну аргеніна: активується NO-синтазний (окиснений) і пригнічується аргіназний (неокиснений). Введення L-аргініну при ЦД активізує неокислений метаболізм, про що свідчить зниження NO-синтази на фоні незміненої аргінази.

Розвиток діабетичної нефропатії (ДН) асоціюють з підвищенням внутрішньониркової продукції NO за рахунок конститутивного синтезу: ендотеліальної (eNOS) та нейрональної NO-синтази (nNOS), що зумовлює гіперфільтрацію та мікроальбумінурію. За умов прогресуючої нефропатії виявлено асоціацію між станом зростаючого дефіциту NO та вираженою протеїнурією, погіршенням ниркових функцій, гіпертензією. На культурі гломерулярних ендотеліальних клітин людини показано, що підвищений рівень глюкози збільшує експресію eNOS, але знижує продукцію NO, що пов'язують із надлишком супероксиду та дефіцитом L-аргініну [5, 6]. Інгібіторний ефект підвищеного рівня глюкози щодо утворення NO попереджувався при додаванні в інкубаційне середовище супероксиддисмутази або L-аргініну (1 ммоль/л) [2, 6, 8].

Ключову роль у патогенезі діабетичних мікрота макроангіопатій відіграє ендотеліальна дисфункція, основним проявом якої є порушення біодоступності NO внаслідок зниження його синтезу ендотеліальною NO-синтазою (eNOS) чи зменшення його пулу із взаємодії за супероксид-аніоном з утворенням цитотоксичного пероксинітриду.

У хворих з ХНН V ступені, які отримують лікування ЗНТ методом гемодіалізу, відзначається зниження концентрації амінокислоти L-аргініну у крові, яка є субстратом для NO-синтаз та аргінази, та вмісту нітрогену оксиду (NO), що викликає розвиток ендотеліальної дисфункції [9, 14]. Такі зміни спостерігаються у лізаті лімфоцитів у хворих з діабетичною нефропатією які отримують лікування ЗНТ методом гемодіалізом. При ЦД за умови гіперглікемії, відбувається глікозилювання кальмодуліну, що є однією з причин зниження активності eNOS. Зниження активності цього ферменту відбувається за рахунок розвитку гіпоксичного стану, який характерний для ЦД, оскільки утворення оксиду азоту з L-аргініну за участю eNOS відбувається в присутності кисню [4].

На сьогоднішній день детально вивчається вплив гемодіалізу (ГД) на показники активності NO-синтаз, вміст нітрогену оксиду та його похідних, а також оксидативних процесів у хворих з діабетичною нефропатією.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – дослідити зміни активності показників NO-синтази, аргінази та процесів ліпопероксидації у лімфоцитах крові хворих з діабетичною нефропатією до та після сеансу гемодіалізу.

**МАТЕРІАЛИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** У дослідження було включено 21 хворих (чоловіків – 8, жінок – 13) з діабетичною нефропатією які отримують лікування ЗНТ методом гемодіалізу 3 рази на тиж. (12 год.) у бікарбонатному режимі. Середній вік пацієнтів становив 52 років. Артеріальний тиск у хворих з ХНН становив: систолічний 160 мм рт. ст., діастолічний 85 мм рт. ст. Групу порівняння склали кров 20 донорів, середнім віком – 48 років.

Обстеження проводились на базі відділення хронічного гемодіалізу Львівської обласної клінічної лікарні. ЗНТ методом гемодіалізу проводилась три рази на тиждень по 4 години з використанням синтетичних діалізаторів і бікарбонатного буферу. Кров для дослідження у кожного хворого забирали

із сформованого судинного доступу «A-V» фістули перед та після ГД. Дослідження проведено згідно з дотриманням біоетичних норм.

Для оцінки стану системи NO-синтаза/ аргіназа визначали активність NO-синтази (ендотеліальної – eNOS та індукційної – iNOS) [12], вміст L-аргініну [1], нітрит-аніону [17] та активність аргінази [16]. Рівень процесів ліпопероксидації оцінювали по вмісту ТБК-активних продуктів [11], антиоксидантний захист – визначаючи активність супероксиддисмутази (СОД) [13]. Лізат лімфоцитів готували згідно [15].

Статистичну обробку експериментальних результатів проводили з використанням прикладної програми ANOVA “Statistica”. Статистично достовірними вважали розбіжності при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** У лізаті лімфоцитів хворих на діабетичну нефропатію у порівнянні з контрольною групою обстежених, було відзначено: зростання рівня активності iNOS (у 6 разів,  $p < 0,001$ ) та вмісту ТБК-активних продуктів – на 23%; зниження – рівня активності eNOS на 19,6%, СОД на 20,5% ( $p < 0,001$ ), вмісту L-аргініну на 33% ( $p < 0,001$ ). Зміни активності аргінази та вміст нітрин-аніону виражено не змінювались (табл. 1, 2).

Таблиця 1

**Вміст у лізаті лімфоцитів L-аргініну, нітрит-аніону та активність NO-синтази та аргінази у хворих з діабетичною нефропатією до та після гемодіалізу**

| Групи досліджених  | L-аргінін<br>мкг/мл | Нітрит-аніон<br>мкмоль/л | iNOS<br>нмоль/хв·мл | eNOS<br>нмоль/хв·мл | Аргіназа<br>мкмоль/хв·мг |
|--------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| Контроль           | 35,45±6,6           | 0,7±0,05                 | 0,064±0,02          | 0,813±0,16          | 0,22±0,03                |
| Лімфоцити до ГД    | 23,05±6,95**        | 0,64±0,04*               | 0,386±0,34**        | 0,654±0,341         | 0,23±0,0                 |
| Лімфоцити після ГД | 18,14±3,19##        | 0,57±0,03#               | 0,108±0,07          | 0,371±0,337##       | 0,2±0,05                 |

\* - достовірність змін відносно контрольних значень ( $p < 0,01$ );

\*\* - достовірність змін відносно контрольних значень ( $p < 0,001$ );

# - достовірність змін відносно показників до гемодіалізу ( $p < 0,01$ );

## - достовірність змін відносно показників до гемодіалізу ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 2

**Концентрація у плазмі крові ТБК активних продуктів та активність супероксиддисмутази у хворих з хронічною нирковою недостатністю до та після гемодіалізу**

| Групи досліджених  | ТБК активні продукти<br>мкмоль/г•тк | СОД<br>мкмоль НСТ/ хв·мг білка |
|--------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Контроль           | 26,12±3,7                           | 24±2,2                         |
| Лімфоцити до ГД    | 29,32±4,69                          | 19,04±2,47##                   |
| Лімфоцити після ГД | 23,43±4,08                          | 18,09±3,06##                   |

## - достовірність змін відносно показників до гемодіалізу ( $p < 0,001$ ).

Після сеансу гемодіалізу у лізаті лімфоцитів, у порівнянні з показниками до ГД, різко знижувався рівень активності iNOS на 72,1% та активності eNOS на 43% ( $p < 0,001$ ).

Паралельно зменшувалась концентрація L-аргініну на 21,5% ( $p < 0,001$ ), нітрит-аніону на 20% ( $p < 0,001$ ), 30% ( $p < 0,05$ ), нітрит-аніону на 20% ( $p < 0,001$ ), ТБК-активних продуктів на 22%, порівняно з показниками до діалізу. Активність рівня аргінази не значно змінювалась.

Отже, сеанс ЗНТ методом ГД у хворих з діабетичною нефропатією спричиняло різке зниження активності iNOS та eNOS, зменшення вмісту ТБК-активних продуктів, L-аргініну та нітрит-аніону у лізаті лімфоцитів.

Прогресування розвитку ХНН на фоні цукрового діабету супроводжується ендотеліальною дисфункцією та зростанням рівня нітрузо-оксидативного стресу, що проявляється відповід-

ними змінами вмісту ТБК-активних продуктів, нітратів, нітритів, L-аргініну, активністю ензимів антиоксидантного захисту як у плазмі крові, так і формених елементах крові, зокрема, лімфоцитах.

У хворих на діабетичну нефропатію у термінальній стадії, які отримували сеанси ГД, відзначається зростання оксидативних процесів, про що свідчить підвищення вмісту ТБК-активних продуктів у плазмі крові [9]. Нашими дослідженнями показано зростання ТБК-активних продуктів у хворих з діабетичною нефропатією у лізаті лімфоцитів, у порівнянні з показниками контрольної групи. Паралельно у лімфоцитах різко підвищувалась активність iNOS, знижувалась активність eNOS та вміст L-аргініну. Отримані результати свідчать про активацію нітрузо-оксидативного стресу у лімфоцитах крові, що буде викликати порушення їх функцій.

Сеансу ГД у літазі лімфоцитів відзначалось зниження рівня активності iNOS та eNOS, зменшення вмісту ТБК-активних продуктів, L-аргініну та нітрит-аніону, у порівнянні з відповідними показниками до ГД.

Проведення сеансу ГД, при якому відбувається механічний контакт компонентів плазми крові та формених елементів з діалізною мембраною, викликають різносторонні ефекти — як зростання процесів перекисного окиснення ліпідів [7], так і виведення продуктів їх метаболізму під час діалізу. Наскільки вплив ГД змінює стан нітрато-окислювальних процесів у крові та формених елементах свідчить зміна відповідних показників.

Після ГД у плазмі крові знижується вміст ТБК-активних продуктів, L-аргініну, нітрит-аніону, вітаміну С [9, 14]. Подібні зміни вмісту ТБК-активних продуктів, L-аргініну та нітрит-аніону спостерігаються і у лізаті лімфоцитів.

До ГД у лізаті лімфоцитів була різко підвищена активність iNOS, зменшений рівень активності eNOS та вміст L-аргініну, у порівнянні з контрольною групою. Після ГД відзначено не тільки різке зниження активності iNOS, але і рівень активності eNOS, з паралельним зниженням вмісту L-аргініну та нітрит-аніону. Активність аргінази не значно змінювалась.

Таким чином, сеанс ГД у хворих з діабетичною нефропатією викликає зниження рівня нітрато-окислювального стресу у лімфоцитах, при цьому різко зменшувалась активність як iNOS, так і eNOS та вміст L-аргініну. Значне зниження рівня eNOS може викликати порушення у функціонуванні лімфоцитів після діалізу з подальшим погіршенням імунного захисту.

#### ВИСНОВКИ:

1. У лізаті лімфоцитів хворих на діабетичну нефропатію, які отримують замісну ниркову терапію методом гемодіалізу відзначено зростання вмісту ТБК-активних продуктів, активності iNOS, зменшення активності eNOS та вмісту L-аргініну, у порівнянні з контрольною групою.
2. Сеанс гемодіалізу у хворих на діабетичну нефропатію спричинив різке зниження активності iNOS та eNOS, ТБК-активних продуктів, L-аргініну та нітрит-аніону, зростання активності аргінази у лізаті лімфоцитів.
3. Зниження активності eNOS та L-аргініну у лімфоцитах після гемодіалізу може викликати зменшення імунологічного захисту у хворих з діабетичною нефропатією та впливати на тривалість життя.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. *Алейникова Т. Л.* Руководство к практическим занятиям по биохимии / Т. Л. Алейникова, Г. В. Рубцова. — М.: Высшая школа, 1988. — 239 с.
2. *Баринев Э. Ф.* Функциональное состояние различных сегментов нефронов при диабетической нефропатии у крыс с различной резервной мощности eNOS / Э. Ф. Баринев, Х. В. Григорян // Вестник неотлож-

ной и восстановительной медицины. — 2008. — Т. 9, № 1. — С. 103–106.

3. *Бродяк І. В.* Особливості метаболізму L-аргініну в лейкоцитах крові за умов експериментального цукрового діабету / І. В. Бродяк, Н. О. Сибірна // Фізіол. журн. — 2008. — Т. 54, № 1. — С. 63–68.
4. Вплив агматину на метаболізм L-аргініну в еритроцитах крові за умов стрептозотозиніндукованого діабету в щурів / І. В. Ференц, І. В. Бродяк, М. Я. Люта [та ін.] // Укр. біохім. журн. — 2012. — № 3. — С. 55–62.
5. Вплив альдостерону на продукцію PAI-1 у хворих на діабетичну нефропатію / І. І. Топчій, В. П. Денисенко, В. Ю. Гальчинська [та ін.] // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2011. — № 1. — С. 29–34.
6. Вплив лікування та активність NO-синтаз та вміст стабільних метаболітів оксиду азоту у хворих на діабетичну нефропатію / Топчій І. І., Тверетінов А. Б., Денисенко В. П. [та ін.] // Медицина сегодня и завтра. — 2007. — № 2. — С. 98–102.
7. Вплив сеансу гемодіалізу на структурно-функціональний стан ендотелію у хворих із термінальною нирковою недостатністю / А. І. Гоженко, О. Б. Сусла, А. А. Клим, О. З. Яремчук // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — Т. 3. — С. 102–107.
8. Диабетическая нефропатия (обзор литературы). Сообщение 2 / А. И. Дадьк, А. Э. Багрий, Е. В. Шукина [и др.] // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2011. — № 1. — С. 51–58.
9. *Іваночко Р. Б.* Зміни показників системи L-аргінін/нітрогену оксид/аргіназа та окислювальних процесів у плазмі крові хворих з хронічною нирковою недостатністю до та після гемодіалізу / Р. Б. Іваночко, О. Я. Склярів // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2014. — № 1. — С. 66–71.
10. *Іваночко Р. Б.* Стан системи NO-синтаза/аргіназа і окислювальних процесів у лімфоцитах крові хворих з хронічною нирковою недостатністю до та після сеансу гемодіалізу / Р. Б. Іваночко, О. Я. Склярів // Медична біохімія — 2014. — № 2. — С. 26–30.
11. *Сумбаев В. В.* Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс / В. В. Сумбаев, И. М. Ясинская // Совр. пробл. токсикологии. — 2000. — № 3. — С. 3–7.
12. *Тимурбулатов М. А.* Метод повышения свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / М. А. Тимурбулатов, Е. И. Селезнев // Лабораторное дело. — 1981. — № 4. — С. 209–211.
13. *Чевари С.* Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лабораторное дело. — 1991. — № 10. — С. 9–13.
14. *Baylis C.* Nitric oxide deficiency in chronic kidney disease / C. Baylis // Amer. J. Physiol — Renal Physiol. — 2008. — Vol. 294. — № F1–F9.
15. *Boyum A. A.* A one-stage procedure for isolation of granulocytes and lymphocytes from human blood / A.A. Boyum // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1968. — Vol. 21, suppl. 97. — P. 51–76.

16. Geyer J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // Anal. Biochem. – 1971. – Vol. 39, № 2. – P. 412–417.
17. Green L. C. Analysis of nitrate, nitrite and (1515) nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. W. David // Anal. Biochem. – 1982. – Vol. 126. – P.131–138.
18. Nakagawa T. A new mouse model resembling human diabetic nephropathy: uncoupling of VEGF with eNOS as a novel pathogenic mechanism / T. Nakagawa // Clin. Nephrol. – 2009. – Vol. 71, № 2. – P. 103–109.

Надійшла до редакції 22.07.2015

Прийнята до друку 25.08.2015

© Колесник М.О., Король Л.В., Мигаль Л.Я., Бурдейна О.В., Новаківський В.В., 2015

УДК577.158:616.61-085

**М.О. КОЛЕСНИК, Л.В. КОРОЛЬ, Л.Я. МИГАЛЬ, О.В. БУРДЕЙНА, В.В. НОВАКІВСЬКИЙ**  
**ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ**  
**У ХВОРИХ НА ХХН VD ЗАЛЕЖНО ВІД МОДАЛЬНОСТІ НИРКОВОЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ**

*M. KOLESNYK, L. KOROL, L. MIGAL, O. BURDEYNA, V. NOVAKIVSKYY*

**INDICATORS OF OXIDATIVE STRESS AND RESISTANCE OF ERYTHROCYTES**  
**IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE VD DEPENDING ON MODALITY**  
**OF RENAL REPLACEMENT THERAPY**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

*SI «Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine» Kyiv*

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, оксидативний стрес, резистентність еритроцитів, нирковозамісна терапія.

**Key words:** chronic kidney disease, oxidative stress, resystentance erythrocyte, renal replacement therapy.

**Резюме.** Целью работы было изучение влияния оксидативных факторов и методик диализной почечнозаместительной терапии (ДПЗТ) на показатели оксидативного стресса (ОС) и резистентность эритроцитов у больных с хронической болезнью почек VD стадии (ХБП VD) и анемией.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 47 больных ХБП VD: 14 больных лечились методом гемодиализа (ГДФ), 14 больных – методом гемодиализа (ГД) и 19 больных – методом перитонеального диализа (ПД). Наличие анемии устанавливали согласно критериям KDIGO (2012).. Контрольная группа - 30 практически здоровых лиц того же возраста и пола. Наряду со стандартными методами диагностики определяли: содержание - малонового диальдегида в сыворотке крови (МДАс) и эритроцитах (МДАэ); содержание белков антиоксидантов сыворотки крови церулоплазмину (ЦПс), трансферрина (ТРС) и SH-групп, индекс ОС (ИОС), активность каталазы в сыворотке крови (КТс), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГэ) и в эритроцитах суммарную пероксидазную активность (СПАэ), осмотическую (ОР) и перекисно индуцированную резистентность (ПР), а также проницаемость эритроцитарных мембран (ПЭМ). Статистический анализ проводили с помощью программ Microsoft Excel 5,0 и MedStat.

**Результаты.** Установлено, что у больных с ХБП VD, по сравнению с показателями у практически здоровых лиц, увеличивается содержание МДАс в 3,3 раза и МДАэ - в 1,2 раза, а также снижается содержание ТРС на 34%, SH- групп - на 31%, в эритроцитах СПАэ - на 41% и Г-6-ФДГ - на 58%, растет КТс в 4,6 раза и ИОС; при этом снижается ОР на 30%, ПР на 60%, увеличиваются вдвое перекисный гемолиз и в 1,3 раза ПЭМ.

**Анализ результатов исследования в зависимости от модальности ДПЗТ** показал, что для пациентов, которые лечатся методом ГДФ, характерен рост показателей МДАс в 3,9 раза на фоне снижения ЦПс на 24%, ТРС - на 33%, SH- групп - на 25%, СПАэ - на 51 %, Г-6-ФДГэ - на 42%, увеличение ИОС в сыворотке крови в 5,4 раза и в 2,6 раза в эритроцитах, перекисный гемолиз - в 3,6 раза ( $p < 0,05$ ) и КТс в 3,5 раза ( $p < 0,02$ ); для ГД-пациентов характерны высокие величины МДАэ, ИОС, перекисный гемолиз, ПЭМ и КТс, наряду с более отчетливым снижением показателей ТРС, SH-групп, СПАэ и Г-6-ФДГэ сравнению с показателями у ГДФ больных.

**Выводы.** Для ПД пациентов характерны низкие показатели содержания МДАс и наиболее высокие значения СПАэ и фоне существенного роста ЦПс в 1,7 раза и низких показателей ТРС и Г-6-ФДГэ. Величина ИОС у ПД пациентов свидетельствовал о низком уровне ОС.

**Колесник Микола Олексійович**  
**director@inephrology.kiev.ua**

Следовательно, у больных ХБП VД, находящихся на ГД, ГДФ или ПД наличие анемии ассоциируется с высокой активностью ОС и увеличением гемолиза. Вместе с этим для ГДФ больных характерны низкие показатели гемолиза и высокая степень защиты эритроцитов, а для ГД больных – высокие показатели ОС.

**Summary.** The object was to study the effect of oxidative factors and methods of renal replacement therapy (RRT) on indices of oxidative stress (OS) and resistance cells in blood in patients with chronic kidney disease stage V (CKD VD) and anemic syndrome.

**Material and methods.** The study involved 47 patients with CKD VD: 14 patients were treated by hemodiafiltration (HDF), 14 patients by hemodialysis (HD) and 19 patients by peritoneal dialysis (PD). The severity of anemia was assessed according to the KDIGO (2012) criteria. The control group consisted of 30 healthy people of the same age and sex. Along with the standard diagnostic methods, we defined the content of malonic dialdehyde in serum (MDAs) and in erythrocytes (MDAe), the content of ceruloplasmin (CPs), transferrin (TRs) and SH-groups in the blood serum, the index of the OS (IOS), catalase activity in serum (CTs), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDHe) and total peroxidase activity (TPA) in erythrocyte, osmotic (OR) and peroxide resistance (PR) of red blood cells and erythrocyte membrane permeability (EMP). Statistical analysis was performed using the programs Microsoft Excel 5,0 and MedStat.

**Results.** It has been stated that in the CKD VD patients against the rates in control group the MDAs content increased by 3.3 times and MDAe - 1.2 times, TRs content reduced by 34%, SH-groups - by 31%, TPAe - by 41% and G-6-PDHe - by 58%, markers of OR by 30%, PR-by 60%; 4.6 times increased CTs activity and OSI; 2 times grew peroxide hemolysis (PH) and 1.3 times - EMP. The analysis (depending on the RRT modality) showed that the patients treated by HDF had typical MDAs increase by 3.9 times on a background of CPs by 24%, TRs - 33%, SH-groups - 25%, TPAe - 51%, G-6-PDHe - 42%; the increase in serum OSI - 5.4 times and 2.6 times in erythrocytes, PR - by 3.6 times and CTs activity by 3,5 times; HD group were characterized by the highest value of MDAe, OSI, PH and CTs, along with more expressed decrease of indices TRs, SH-groups, TPA and G-6-PDHe activity compared with rates in patients with HDF. The patients treated with PD had the lowest content of MDAs and the highest values on the background of TPAe, the significant increase of CPs by 1.7 times and lowest TRs and G-6-PDHe. The patients with PD showed twice lower OS activity by OSI.

**Conclusion.** Thus, in patients with CKD VD, who had HD, HDF or PD an anemic syndrome was associated with high OS activity and the increased degree of hemolysis. These changes are stipulated by RRT methods: for patients receiving HDF were typical the lowest rates of hemolysis and the highest degree of protection for erythrocytes, and for patients treated with HD - the highest OS.

**ВСТУП.** Анемія за своїми наслідками є одним з найбільш значимих проявів хронічної хвороби нирок (ХХН) особливо у хворих на ХХН VД стадії, які отримують діалізу нирковозамісну терапію (ДНЗТ). Серед причин розвитку анемії важливою її складовою є гемолиз, що ініційований ДНЗТ та обумовлений прямим контактом крові з чужорідною поверхнею, впливом на кров пацієнта рухомих частин апарату «штучна нирка», дією діалітичних розчинів або речовинами, що використовуються для дезінфекції діалітичної апаратури [1, 14, 32]. Також гемолізу еритроцитів сприяють порушення обміну ліпідів мембран еритроцитів: клітинні мембрани втрачають механічну стійкість і швидше руйнуються [4, 13, 18].

Також однією з причин гемолізу у хворих на ХХН VД стадії є оксидативне ушкодження еритроцитів вільними радикалами та ліпідними пероксидами, що накопичуються в крові при зниженні антиоксидантного захисту клітин та розвитку оксидативного стресу (ОС) [4, 11, 14, 17]. Найбільше оксидативному ураженню піддаються фосfolіпиди та протеїни клітинних мембран [2, 30]. Схильність компонентів мембран до вільнорадикального окислення (ВРО) пов'язана з наявністю подвійних зв'язків в залишках жирних кислот, фосfolіпідів та тіолових груп протеїнів, а також з однорідністю середовища і високим вмістом кисню в біліпідному шарі, проникаючи до якого, вільні радикали ініціюють ланцюгові реакції окислення ліпідів та протеїнів, при цьому залучаючи й гідрофобні ділян-

ки трансмембранних протеїнів -  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази і  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФази, що сприяє порушенню їх міцності і веде до їх руйнування [2, 5, 16]. Серед параметрів стійкості еритроцитів до різних руйнівних чинників найчастіше використовуються показники їх кислотної, механічної, осмотичної та перекисної резистентності [13, 14, 16, 27].

Виходячи з вище викладеного, метою цього дослідження було вивчення особливостей ОС та резистентності мембран еритроцитів у хворих на ХХН VД стадії з анемією, які лікувались методами ГД, ГДФ та ПД.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.**

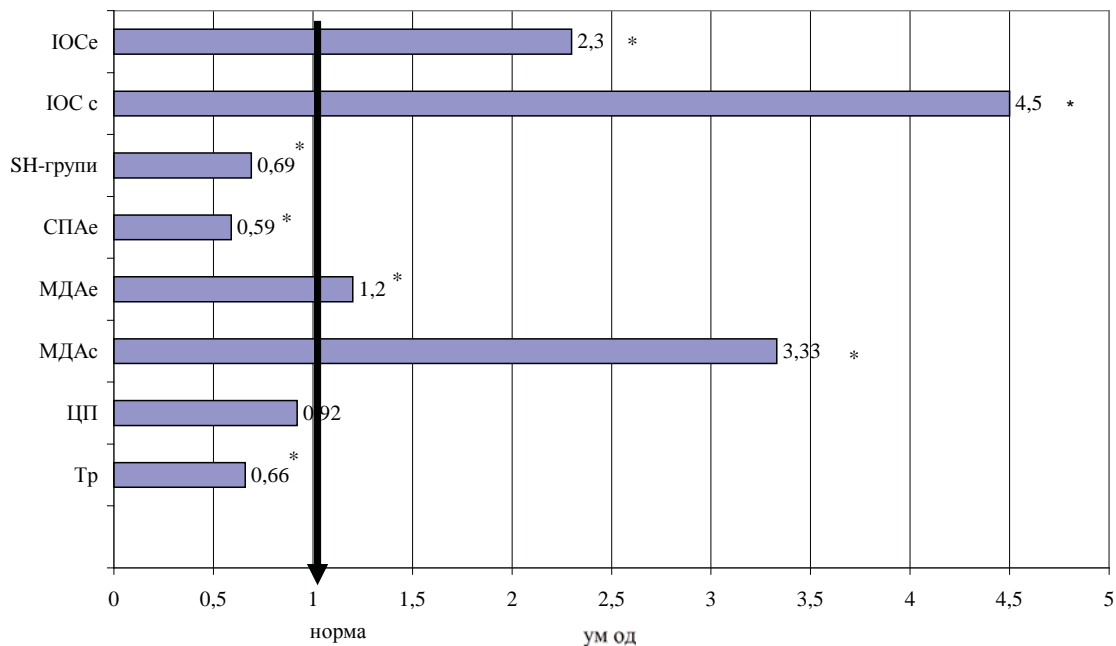
Під спостереженням перебувало 47 хворих на ХХН VД стадії, 14 хворих лікувались методом ГДФ (група I), 14 хворих - методом ГД (група II) та 19 хворих – методом ПД (група III). Виразність анемії у хворих встановлювали згідно з критеріями KDIGO (2012). Контрольна група включала 30 практично здорових осіб того ж віку та статі.

Під час дослідження всім хворим поряд зі стандартними методами обстеження, що включали загальноклінічні, біохімічні та інструментальні методики обстеження, додатково в крові визначали маркери ОС: вміст вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – вміст малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові та еритроцитах; в сироватці крові визначали концентрацію церулоплазміну (ЦП), трансферину (ТР) і SH-груп, активність каталази; в еритроцитах - активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ)

та сумарну їх пероксидазну активність (СПА) [3]. Паралельно визначали осмотичну резистентність еритроцитів уніфікованим методом в модифікації Л.І. Ідельсона та їх перекисну резистентність, проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ) та перекисний гемоліз [8-9]. На основі отриманих даних розраховували індекс ОС (ІОС), що є показником інтенсивності ОС [3, 10]. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допо-

могою комп'ютерних програм Microsoft Excel 5,0 і MedStat.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** В ході досліджень було відзначено, що у хворих на ХХН ВД стадії, які лікуються методами ДНЗТ в сироватці крові майже у 3,3 рази ( $p < 0,001$ ) та в еритроцитах в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) збільшується вміст МДА порівняно з середніми величинами у групі практично здорових осіб (рис 1).



Примітка \* - статистично достовірна різниця в порівнянні з нормою.

Рис 1. Коливання (відхилення від норми) показників прооксидантно-антиоксидантного балансу в крові хворих на ХХН ВД стадії.

Поряд з підвищенням продукції МДА у хворих на ХХН ВД стадії порівняно з показниками у групі практично здорових осіб констатовано зниження в сироватці крові вмісту ТР на 34% ( $p < 0,01$ ), SH-груп - на 31% ( $p < 0,02$ ) та СПА еритроцитів - на 41% ( $p < 0,01$ ), що в певній мірі обумовлює активність зниження антиоксидантної ємкості крові, що сприяє підтриманню високої концентрації продуктів пероксидації та їх негативному пролонгованому впливу на клітини, зокрема еритроцити. Такий стан сприяє високій інтенсивності ОС, що підтверджується й досить високими величинами ІОС: розрахунок якого показав підвищення інтенсивності ОС майже в 4,5 рази в позаклітинному секторі крові та в 2,3 рази безпосередньо в еритроцитах (див. рис. 1).

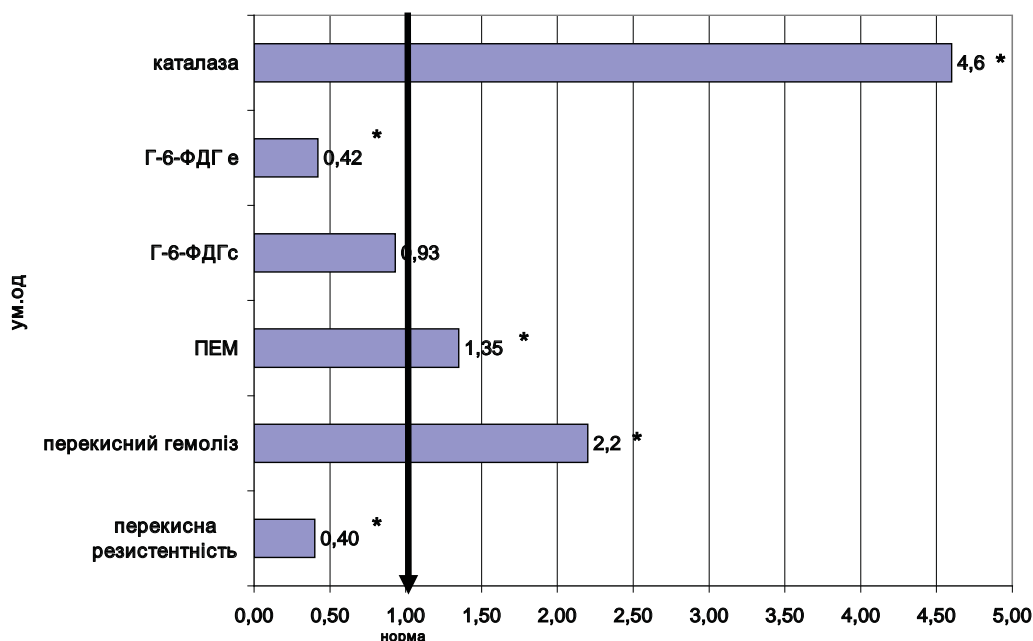
Оцінюючи активність ОС у хворих на ХХН ВД стадії необхідно враховувати активний патологічний процес в нирках, наявність хронічного запалення, вплив безпосередньо самих процедур ДНЗТ на рівень продуктів пероксидації [15,18 ] та вміст антиоксидантних протеїнів в крові, враховуючи той факт, що саме ЦП та ТР відіграють особливу

роль як основні антиоксидантні маркери сироватки крові, беручи участь у окисленні  $Fe^{2+}$  та його знешкодженні, а також виступаючи, в свою чергу, як основні білки еритропоезу. Відомо, що їх недостатність призводить до накопичення в крові досить потужного оксиданта -  $Fe^{2+}$ , що ініціює розвиток реакцій ВРО та сприяє надмірному утворенню АФК [6,16], а за умов ще й недостатнього антипероксидного захисту (наприклад, при зниженні СПА еритроцитів) призводить до пероксидного ушкодження компонентів мембран еритроцитів, до їх руйнації та збільшення відсотку гемолізу [7, 14]. Цей факт також підтверджується змінами показників, що характеризують активність гемолітичних процесів в крові хворих (рис. 2).

Як доказ вищесказаного, у хворих на ХХН ВД стадії було відмічено зниження осмотичної резистентності еритроцитів, перекисної резистентності еритроцитів та ПЕМ ( див. рис. 2). Якщо в контролі час повного руйнування еритроцитів в гіпоосмолярному середовищі становив  $35,7 \pm 1,4$  сек, то у хворих із ХХН ВД стадії цей час склав  $25,0 \pm 1,8$  сек ( $p < 0,01$  порівняно з контролем). Також,

для хворих на ХХН ВД стадії було характерне зниження перекисної резистентності еритроцитів на 60% ( $p < 0,01$ ), збільшення майже вдвічі переки-

сного гемолізу та в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) ПЕМ порівняно з показниками у практично здорових осіб (див. рис. 2).



Примітка \* - статистично достовірна різниця порівняно з показниками норми.

Рис. 2. Показники резистентності еритроцитів та активності Г-6-ФДГ в крові хворих на ХХН ВД стадії.

Поряд з цим, було встановлено, що у хворих на ХХН ВД стадії зростає активність каталази в сироватці крові майже у 4,6 рази ( $p < 0,001$ ) порівняно з середніми величинами у групі практично здорових осіб (див. рис. 2).

Враховуючи той факт, що каталаза є ферментом антипероксидного захисту, міститься переважно в еритроцитах (в сироватці крові в незначній кількості) і відповідає за утилізацію перексиду водню, на нашу думку, виявлене підвищення її активності у даному випадку обумовлено, скоріш за все, вивільненням саме каталази з еритроцитів та надходженням до судинного русла при їх руйнуванні. Тому даний показник може використовуватися як один із маркерів резистентності еритроцитів, а його збільшення характеризує підвищення активності гемолітичних процесів (див. рис. 2).

Також, у хворих із ХХН ВД стадії констатовано суттєве зниження активності Г-6-ФДГ в еритроцитах майже на 58% ( $p < 0,01$ ) порівняно з показниками у групі практично здорових осіб (див. рис. 2). З одного боку, Г-6-ФДГ виступаючи в ролі антиоксидантного ферменту, регулює рівень НАДФ+, а з іншого, її зниження в еритроцитах пов'язують з розвитком анемії. До того ж, Г-6-ФДГ є одним з найважливіших ферментів пентозофосфатного шляху в еритроцитах, впливаючи на активність глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази, вона захищає еритроцити від ушкодження при окислен-

ні та відіграє важливу роль у підтриманні цілісності їх мембран [5]. Справа в тому, що єдиним джерелом НАДФН в цих клітинах є пентозофосфатний шлях, тому при нестачі або зниженні активності Г-6-ФДГ в еритроцитах суттєво знижується пул відновленого НАДФН, головна ж функція якого в еритроцитах полягає у відновленні дисульфідної форми глутатіону в сульфгідрильну форму, внаслідок чого порушується захист еритроцитів від окислення гемоглобіну, утворюються тільця Гейнца, що сприяє руйнуванню еритроцитів селезінкою [28, 31]. Тому відсутність або зниження активності Г-6-ФДГ може бути причиною гемолітичної анемії. До того ж, при дефіциті Г-6-ФДГ цей захисний механізм втрачається і може викликати гемоліз, що й було нами встановлено: поряд зі зниженням активності Г-6-ФДГ зростає відсоток гемолізу еритроцитів та знижувалася їх резистентність (див. рис. 2). Крім того, гемоліз викликаний дефіцитом Г-6-ФДГ також може бути спричинений прийомом ліків (сульфаніламідів, нітрофуранів, нестероїдних протизапальних препаратів) або інфекцією, ацидозом при цукровому діабеті чи нирковою недостатністю.

Аналіз показників ОС та резистентності еритроцитів залежно від модальності ДНЗТ виявив різну спрямованість змін показників ОС, його інтенсивність та ступінь руйнівного впливу на еритроцити (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники ОС та резистентності еритроцитів в крові хворих на ХХН ВД стадії при лікуванні методами ДНЗТ (M±m).**

| Показник        | Умовно-здорові особи     | Хворі на ХХН ВД ст., які лікуються |                                       |   |  |
|-----------------|--------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---|--|
|                 |                          | ГДФ                                | ГД                                    | ПД  |  |
| СИРОВАТКА КРОВІ | МДА (мкмоль/л)           | 119±22                             | 463±23<br>p <sub>1-2</sub> < 0,01     | 477±24<br>p <sub>1-3</sub> < 0,01   | 302±22<br>p <sub>1-4</sub> < 0,01<br>p <sub>2-4</sub> < 0,01<br>p <sub>3-4</sub> < 0,01      |
|                 | Трансферин (ум.од)       | 5,14±0,31                          | 3,14±0,24<br>p <sub>1-2</sub> < 0,01  | 2,47±0,19<br>p <sub>1-3</sub> < 0,01  | 1,86±0,23<br>p <sub>1-4</sub> < 0,01<br>p <sub>2-4</sub> < 0,02<br>p <sub>3-4</sub> < 0,05   |
|                 | Церулоплазмін (г/л)      | 0,218±0,015                        | 0,167±0,02<br>p <sub>1-2</sub> < 0,05 | 0,177±0,015<br>p <sub>1-3</sub> < 0,05  | 0,354±0,022<br>p <sub>1-4</sub> < 0,02<br>p <sub>2-4</sub> < 0,02<br>p <sub>3-4</sub> < 0,02 |
|                 | Г-6ФДГ (мкмоль/л)        | 2,97±0,2                           | 2,92±0,33                             | 3,2±0,37  | 4,07±0,25<br>p <sub>1-4</sub> < 0,02<br>p <sub>2-4</sub> < 0,02                              |
|                 | Каталаза (мкат/л)        | 16,6±1,5                           | 58,1±11<br>p <sub>1-2</sub> < 0,01    | 72,08±12<br>p <sub>1-3</sub> < 0,01   | 38,87±3,91<br>p <sub>1-4</sub> < 0,02<br>p <sub>3-4</sub> < 0,05                             |
|                 | SH- групи (ммоль/л)      | 2,22±0,1                           | 1,66±0,25<br>p <sub>1-2</sub> < 0,02  | 1,38±0,29<br>p <sub>1-3</sub> < 0,02  | 1,34±0,31<br>p <sub>1-4</sub> < 0,02   |
| ЕРИТРОЦИТИ      | Г-6ФДГ (мкмоль/гНв)      | 37,7±1,43                          | 21,3±2,5<br>p <sub>1-2</sub> < 0,01   | 20,5±3,45<br>p <sub>1-3</sub> < 0,01  | 14,58±2,0<br>p <sub>1-4</sub> < 0,01<br>p <sub>2-4</sub> < 0,02                              |
|                 | СПА (мкмоль/годину/г Нв) | 457±19                             | 228±38<br>p <sub>1-2</sub> < 0,01     | 211±41<br>p <sub>1-3</sub> < 0,01   | 354±40<br>p <sub>1-4</sub> < 0,02<br>p <sub>2-4</sub> < 0,05<br>p <sub>3-4</sub> < 0,05      |
|                 | МДА (мкмоль/л)           | 549±31                             | 586±25                                | 658±29<br>p <sub>1-3</sub> < 0,05<br>p <sub>2-3</sub> < 0,05<br>p <sub>4-3</sub> < 0,02 | 522±31   |
|                 | ПЕМ (%)                  | 10±1                               | 12,9±1,5                              | 16,58±2,9   | 15,8±3,1   |

Так для, пацієнтів, які лікуються методом ГДФ (група I), характерне зростання МДА в сироватці крові в 3,9 рази (p < 0,01) на фоні зниження вмісту ЦП на 24% (p < 0,05), ТР - на 33% (p < 0,01), SH-груп - на 25% (p < 0,02), СПА - на 51% (p < 0,01), Г-6-ФДГ в еритроцитах – на 42% (p < 0,01) порівняно з

групою практично здорових осіб. Показники ІОС в сироватці крові збільшувалися в 5,4 рази (p < 0,01), в еритроцитах – в 2,6 рази (рис. 3). При цьому показники перекисного гемолізу в 3,6 рази (p < 0,05) та каталази в 3,5 рази (p < 0,02) перевищували показники у групі практично здорових осіб.

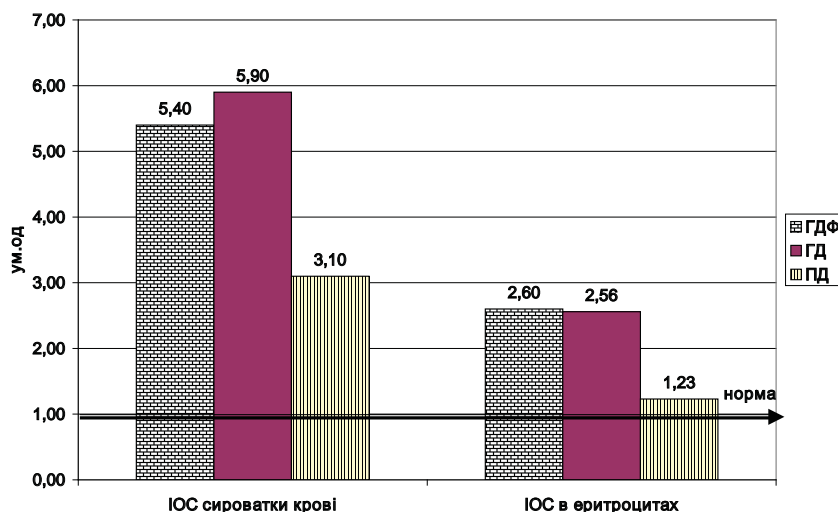


Рис. 3. Зміни показників активності ОС крові у хворих на ХХНВД залежно від модальності ДНЗТ.

При порівнянні показників ОС поміж групами хворих, які лікуються методом ГДФ (група I) та ГД (група II), встановлено, що для групи II характерні найбільш високі величини перекисного гемолізу, зростання показника ПЕМ та активності каталази, поряд з більш виразним зниженням в сироватці крові рівня TP, SH-груп, СПА та Г-6-ФДГ в еритроцитах порівняно з показниками у хворих з групи I (див. табл.). Також для хворих, які лікуються ГД, характерні найвищі (серед груп порівняння) показники вмісту МДА в еритроцитах та величини ІОС, найвищий перекисний гемоліз та показники ПЕМ (див. табл., рис.3). Тобто у хворих, які отримують ГДФ констатовані найнижчі показники гемолізу та найвища ступінь захисту еритроцитів, а для хворих, які лікуються ГД характерні найвищі показники ІОС, що характеризує виразність ОС.

При порівнянні показників у пацієнтів, які лікувалися методом ПД (група III), було встановлено, що для них характерні найнижчі показники вмісту МДА в сироватці крові - в середньому на 30-35% нижчі за середні показники у групах II та III ( $p < 0,02$ ). Рівень МДА в еритроцитах на 20% ( $p < 0,05$ ) нижчий за показники у групі II (див. табл.). Також у хворих, які отримували ПД, спостерігалися більш високі значення СПАе (в середньому на 25%,  $p < 0,05$ ) порівняно з показниками у групах I та II. Крім цього, у хворих з групи III відмічено суттєве зростання в сироватці крові вмісту ЦП в 1,7 рази ( $p < 0,01$ ) порівняно з середніми величинами у групі практично здорових осіб, що майже вдвічі перевищувало середні показники у хворих, які лікувалися методом ГД або ГДФ. Показники вмісту TP в сироватці крові у хворих, які отримували ПД, були найнижчими серед груп порівняння: на 60% ( $p < 0,01$ ) нижчі за середні величини у групі практично здорових осіб, на 40% ( $p < 0,02$ ) - за показники у хворих з групи I та на 25% ( $p < 0,05$ ) - за показники у групі II (див. табл.1). Також, для ПД-пацієнтів були характерні найнижчі показники активності Г-6-ФДГ в еритроцитах - в середньому на 62% ( $p < 0,02$ ) нижчі за середні величини у групі практично здорових осіб та на 30% ( $p < 0,02$ ) - у групі I, а також зростання активності цього ферменту в сироватці крові майже на 30% ( $p < 0,02$ ) порівняно з середніми показниками у I та II групах. При цьому, розрахунок ІОС у пацієнтів з групи III показав майже вдвічі нижчу активність ОС (див. рис.3).

Отже, для хворих які лікувалися методом ГДФ, характерні найнижчі показники гемолізу еритроцитів та менш виразні зміни показників АОЗ, що може бути пояснено перевагами ГДФ, а саме кращим видаленням середньомолекулярних сполук, зокрема запальних та гострофазних протеїнів, зменшенням явищ хронічного запалення, позитивним впливом на мінеральний обмін, позитивним впливом на еритропоез і ліпідний профіль пацієнтів (зниженням рівня тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності) [18, 21, 26, 29].

Для хворих, які лікуються методом ПД, характерна найнижча активність ОС порівняно з хворими, які лікуються методами ГДФ та ГД, що є позитивною ознакою, оскільки у цих хворих менш виразний вплив ОС на еритроцити, що, в певній мірі, зменшує необхідність призначення лікарських засобів для корекції оксидативних порушень та фармнавантаження на організм хворого.

Для хворих, які отримували ГД, характерна найвища активність процесів ПОЛ в еритроцитах та найвищий ступінь їх гемолізу.

Відомо, що висока активність ОС у хворих, які лікуються методом ГД, призводить до формування надлишку кінцевих продуктів гліколізу і ліпопероксидації, до активації нейтрофілів та надмірної продукції АФК при контакті з діалізною мембраною [18, 21, 32]. Крім того, системна гепаринізація під час ГД викликає розщеплення жирних кислот, що в умовах агресії АФК підтримує ланцюгові реакції ВРО та справляє детергентну дію на мембрани еритроцитів. Активізація оксидативних процесів та накопичення МДА, для якого характерні мембранотоксичні властивості, призводить до пошкодження мембранних протеїнів, зокрема до інактивації SH-груп, що за умов приєднання карбонільної групи до протеїнів стимулює карбонільний стрес і призводить до дисфункції мембранних білків, включаючи інактивацію ферментів, зниження зв'язування імуноглобулінів з рецепторами [1, 20, 22, 24, 25]. До того ж, зниження вмісту білків-антиоксидантів ЦП та TP у пацієнтів на ХХН ВД стадії, призводить до недостатньої утилізації  $Fe^{2+}$ , що не було використано в еритропоезі, а вільно циркулюючи в крові  $Fe^{2+}$  здатне ініціювати ланцюгові реакції ВРО та руйнування еритроцитів, поглиблюючи таким чином анемію [3, 5, 14, 20, 24].

Підвищений гемоліз еритроцитів, в певній мірі, може бути обумовлений активацією процесів ПОЛ при застосуванні методів ДНТЗ (ГДФ, ПД чи під час сеансу ГД). Зазвичай, стабільність мембран еритроцитів розглядається як їх здатність протистояти значній деформації, а модифікуючим фактором може бути ПОЛ в мембранах еритроцитів. За умов деформаційного стресу спостерігається збільшення кількості аденозиніфосфату в плазмі крові, причому це надходження залежить від інтенсивності ПОЛ мембран еритроцитів [6,13,27]. При незначній активації ПОЛ надходження аденозиндіфосфату знижується, при глибокій окисній деструкції - зростає. Збільшення продукції пероксидних сполук супроводжується зниженням здатності мембран еритроцитів до деформації, що обумовлено модифікацією в'язкоеластичних властивостей їх білкового цитоскелета [2, 13, 16, 34]. Вторинні продукти ПОЛ, зокрема МДА, здатні викликати підвищення в'язкості цитозоля еритроцитів за рахунок утворення зшивок з білками, зниження ступеня насиченості жирних кислот; інактивації SH-груп білків та пригнічення окислювального фосфорилування. Біологічні наслідки втрати бар'єрної функції клітинної мембрани внаслідок ПОЛ неможливо недооцінювати. Так, по-

рушення переносу іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{K}^+$  проти градієнтів їх концентрації призводить до набряків клітини та її органел, що в свою чергу порушує їх біоенергетичну функцію та енергетичний потенціал. Проникність мембран для іонів  $\text{Ca}^{2+}$  означає входження надлишку цих іонів у клітину з міжклітинного простору, що призводить до накопичення  $\text{Ca}^{2+}$  і активації фосфоліпаз, які руйнують мембранні фосфоліпіди і цим прискорюють загибель клітин [30].

Одним з поширених методів оцінки стану фізико-хімічних властивостей мембран еритроцитів є їх осмотична резистентність і сорбційна ємність [2, 6, 13]. Осмотична стійкість еритроцитів залежить від ступеня їх зрілості, форми і від зміни складу плазми та від умов ультрафільтрації води в клітині [13, 9]. У гіпотонічному оточенні, коли осмотичний тиск молекул та іонів у навколишньому середовищі нижчий, ніж у клітині, відбувається збільшення об'єму клітини (набухання), розтягнення і, нарешті, розрив клітинних мембран. Тобто гіпотонічний розчин є в даному випадку мембранотропним пошкоджуючим агентом, що викликає порушення структури й функції мембран у живому організмі. Осмотична резистентність характеризує стійкість еритроцитів до гемолізу при додаванні сольових розчинів, а її порушення відбувається внаслідок змін структурних та функціональних властивостей мембран еритроцитів. Це може бути наслідком вроджених або набутих захворювань, що призводять до змін структури мембран (дефіцит Г-6-ФДГ в еритроцитах, мікросфероцитоз, захворювання печінки, активація ПОЛ).

Відомо, що одним з факторів, що визначають порушення структури мембран еритроцитів у ГД-хворих, є інтенсифікація ПОЛ [1, 4, 14, 25], а в якості іншої причини розглядають пошкодження і декомпозицію мембранних білків [20,32].

Отже, основний ушкоджуючий ефект вільних радикалів полягає в руйнуванні мембран еритроцитів, а найбільша їх концентрація виявляється саме в сироватці крові. На наявність гемолізу еритроцитів у хворих під час сеансу ГД вказують багато авторів [1, 4, 13, 14, 25]. Одні автори виводять на перший план інтоксикацію алюмінієм і вплив на еритроцити різних токсичних речовин [17]. Інші пов'язують деструкцію еритроцитів під час процедури ГД з механічним контактом клітин крові з мембраною діалізатора [1, 4, 32]. Встановлено, що в результаті контакту крові з мембраною діалізатора відбувається активація імунно-компетентних клітин і вивільнення з них прозапальних субстанцій, а це, в свою чергу, тісно пов'язано з ОС та хронічним запаленням [32, 35].

Таким чином, висока активність ОС в організмі хворих на ХХН ВД стадії, які лікувались методами ГД, ГДФ або ПД має прямий взаємозв'язок з анемією. Розвиток патології мембрани еритроцитів веде в свою чергу до того, що вони не справляються зі своєю головною функцією: вибірково пропускати в клітину одні іони і молекули і затри-

мувати інші. Внаслідок чого еритроцити стають менш стійкими і швидко руйнуються, а у хворого розвивається і прогресує анемія. Результатами даного дослідження також підтверджено, що однією з причин розвитку ОС у хворих на ХХН ВД стадії є недостатня протективна активність системи АОЗ, причому на ступінь її недостатності також асоціюється з методикою ДНЗТ.

**ВИСНОВКИ.** У хворих на ХХН, які лікувались ГД, ГДФ або ПД анемія асоціюється з високою активністю ОС.

ГДФ хворі, які мають найнижчі показники гемолізу та найвищу ступінь захисту еритроцитів; для ПД хворих – найнижчу інтенсивність ОС; для ГД хворих – найвищий рівень

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. *Гоженко А.І.* Вплив сеансу гемодіалізу на структурно-функціональний стан ендотелію у хворих із термінальною нирковою недостатністю / А.І.Гоженко, О.Б.Сула, А.А. Клим, О.Я. Яремчук // Укр. Жур. Нефрології та діалізу . – 2013 . - №3 (39), додаток 1. – С. 102-107.
2. *Глушков В.С., Сторожок С.А., Петровец А.М.* Модификация структуры мембран клеток крови как модулятор изменения проницаемости мембран для АДФ при их сдвиговой деформации // Известия Челябинского научного центра.- 2004.- Вып. 1 (22).- С. 22
3. *Король Л.В.* Біохімічні методи оцінки оксидативного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок: Методичні рекомендації / Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, М.О. Колесник . – Київ, 2013. – 30с.
4. *Крутиков Е.С.* Оксидативный стресс у больных ХБП V стадии с анемией, находящихся на заместительной терапии гемодиализом / Е.С. Крутиков, Т.Ф. Полищук, Л.В. Польская, А.А. Шахназаров / Укр. Жур. Нефрології та діалізу . – 2013 . - №1 (37) – С. 21 - 25.
5. *Меньшикова Е.Б.* Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.] – Новосибирск: АР-ТА, 2008. – 284 с.
6. *Муравлёва Л.Е.* Зарядовый баланс эритроцитов крови больных с хроническим пиелонефритом и на фоне артериальной гипертензии / Л.Е. Муравлёва, В.Б. Молотов-Лучанский, Е.А. Колесникова, Д.А. Клюев и др // Фундаментальные исследования. - 2011.- № 10.- С. 126-130
7. *Муравлёва Л.Е.* Сравнительная оценка функциональных параметров эритроцитов крови больных хроническим пиелонефритом и гломерулонефритом / Л. Е. Муравлёва, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Клюев, Е.А. Колесникова и др // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 2; URL: www.science-education.ru/96-4586
8. Пат 2134420 Российской Федерации Способ определения перекисной резистентности эритроцитов Михайлов С.С.; Романчук Л.А.; Фактор Э.А. ; заявитель и патентообладатель Санкт-Петербургская государственная академия физической культуры им.П.Ф.Лесгафта. - 97105596/14 G01N33/50; заявлен 09.04.1997 опубл 09.04.1997; Бюл. 4.

9. Патент. №2134420 Россия Определение перекисной резистентности эритроцитов» / Бахова А.К., Лазарева С.А., Редеева Е.М. МКИ G01N 33/50 // МРЖ. - 2000. - ч.1, №2. - С. 1096 .
10. Патент № 102192UA Спосіб інтегральної оцінки окисдантно-антиоксидантного балансу у сироватці крові / Л.В.Король, Л.Я. Мигаль // МПК G01N 33/48 (2006.01), ДУ «ІН НАМНУ»; N а 2012 05647, 08.05.2012; Опубл. 10.06.2013.- Бюл. N11. - 4с.
11. Саенко Ю. В. Изучение органоспецифичных механизмов оксидативного стресса : Дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13, 14.00.25 Ульяновск, 2005 168 с. РГБ ОД, 61:06-3/196
12. Суглобова Е.Д. Кинетический физико-химический подход к оценке качества клеточных мембран у больных хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом - Автореф. Дис.докт. биологических наук - Санкт-Петербург. 2007.- 48 с.
13. Спиридонов В.Н. Кислотная, осмотическая и ультразвуковая резистентность эритроцитов больных, получающих лечение регулярным гемодиализом. / В.Н. Спиридонов, Ю.А. Борисов, Е.Н. Левыкина, Е.Д. Суглобова // Нефрология. - Т. 8, № 3. - 2004. - С. 22 - 31;
14. Толстоухова М. В. Особенности продуктов пероксидации, антиоксидантной защиты и деформации эритроцитов у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих программный гемодиализ / М. В. Толстоухова, В. А. Жмуров, С. А. Сторожок, Д. Е. Ковальчук, Д. А. Ефимов, Г. Ю. Сыпачова // Нефрология и диализ. - 2008. - Т. 10, № 1. - С. 75 - 76
15. Acute effects of hemodialysis on oxidative stress parametrs in chronic uremic patients : comparison of two dialysis membranes / H.I. Varan, B.Dursun, E.dursun [et.al] //Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis . - 2010. - N3.- P. 39 - 45.
16. An X. Disorders of red cell membrane / X.An, N.Mohandas, // British Journal of Haematology. - 2008. - Vol. 141. - P. 367 - 375
17. Beddhu S. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients / S. Beddhu, G. A. Kaysen, G. Gay. // American Journal of Kidney Disease. - 2002. - V. 40, N 4. - P. 721 - 727
18. Blankestijn P.J. High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients / P.J. Blankestijn, P.F. Vos, T.J. Rabelink et al. // Journal of the Am Soc of Nephrology. - 1995.-Vol. 5 . - №9. - P. 1703 - 1708.
19. Brown CD. Association of reduced red blood cell deformability and diabetic nephropathy / C.D. Brown, H.S. Ghali, Z. Zhao et al.// Kidney Int.- 2005.- Vol. 67 (1). - P. 295 - 300.
20. Brzeszczynska J. Alterations of erythrocyte structure and cellular susceptibility in patients with chronic renal failure: Effect of haemodialysis and oxidative stress / J Brzeszczynska, M. Luciak, K Gwozdziński // Free Radical Research -2008.- Vol.42.- N 1.- P. 40 - 48
21. Garozzo M. Hyperhomocysteinemia and the adequacy of standart hemodialysis and ON-LINE hemodiafiltration / M. Garozzo, S. Urso, F. Milone, G. Battaglia // World Congres of Nephrology 2003 World Congres of Nephrology 2003 W. 476
22. Donate T. Protein oxidative stress in dialysis patients / T. Donate, A. Herreros, E. Martinez et al. // Adv Perit Dial. - 2002. - № 18. - P. 15 - 17.
23. Herrera J. Melatonin prevents oxidative stress resulting from iron and EPO-administration / J. Herrera, M. Nava // American Journal of Kidney Disease. - 2001. - V. 37, N 4. - P. 750 - 757
24. Jones Dean P. Radical-free biology of oxidative stress / Dean P..Jones //Am. J. Physiol. Cell Physiol. - 2008.- Vol. 295: P. 849 - 868 <http://ajpcell.physiology.org/cgi/content/full/295/4/C849>
25. Jakić M. Osmotic resistance in erythrocytes in patients with chronic renal insufficiency/ M Jakić, V Rupčić, S Stipanić, V. Slanovic // Lijec Vjesn.- 1991. - Vol.113 (11-12) . - P. - 398 - 401.
26. Jirka T. The impact of on-line haemodiafiltration (HDF) on patient survival: results from a large network database / T. Jirka, S. Cesare, A. De Benedetto //The XLII ERA/EDTA Congress; June 4-7, 2005; Istanbul, Turkey. Abstract SO44. 14].
27. Kao M. P. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options / M. P. Kao, D. S. Ang, A. Pall, A. D. Struthers // J. Hum. Hypertens. - 2010. - Vol. 24(1). - P. 1 - 8.
28. Kluyev D.A Structural and functional changes in hemograms of patients with tubulopathy associated with arterial hypertension / D.A. Kluyev, L.E. Muravlyova, V.B. Molotov-Luchanskiy // EUROPEAN JOURNAL OF NATURAL HISTORY .- 2009 .- № 6.- P. 17-20
29. Krieter D.H. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and postdilution hemodiafiltration / D.H. Krieter, S. Falkenhain, L. Chalabi et al. // Kidney Int. - 2005. - Vo.67. - P. 349 - 356.
30. Liu X. Biochemical relevance between oxidative/carbonyl stress and elevated viscosity of erythrocyte suspensions / X. Liu, W. Qin, D. Yin // Clinical Hemorheology and Microcirculation. - 2004. - Vol. 31, N 2. - P. 149 - 156.
31. Morena M. Oxidative stress in hemodialysis patients: Is NADPH oxidase complex the culprit?/ M. Morena, J. Cristol, L. Senécal et al. // Kidney International. - 2002. - V.61, №7. - P.109 - S114.
32. Ramakrishna P. Effect of reuse of polysulfone membrane on oxidative stress during hemodialysis / P.Ramakrishna, E.P. Reddy, M.M. Suchitra [et.al] // Indian J. Nephrol. - 2012. - Vol. 22 , N3. - P. 200 - 205.
33. Roberts C.K. Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome / C.K. Roberts // Metabolism. - 2006. - Vol. 55. - P. 928 - 934
34. Utegenov N. Pathogenetic value of electric disruption changes and erythrocyte membrane microviscosity in calculous pyelonephritis in children and ways of their corrections / N Utegenov., M Aliev., A.Nasirov, B Terebaev. // Medical and Health Science Journal. - 2011.- Vol. 5.- P. 2-6
35. Walsh N. Position Statement. Part One: Immune Function and Exercise / N. Walsh, M. Gleeson // Exercise Immunology Review. - 2011. - №17 - P.6-63.

Надійшла до редакції 26.07.2015

Прийнята до друку 25.08.2015

© Колесник М.О., Бездетко Н.В., Новаковський В.В., 2015

УДК: 615.273.2:616.61

Н.А. КОЛЕСНИК<sup>1</sup>, Н.В. БЕЗДЕТКО<sup>2</sup>, В.В. НОВАКОВСКИЙ<sup>1</sup>КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ  
ЭРИТРОПОЭЗ СТИМУЛИРУЮЩИХ СРЕДСТВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХБП V ГД СТАДИИM. KOLESNYK<sup>1</sup>, N. BEZDETKO<sup>2</sup>, V. NOVAKIVSKYY<sup>1</sup>CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF  
USING OF LONG ACTION ERYTHROPOES STIMULATED AGENTS  
FOR THE TREATMENT OF ANEMIA CKD V HD PATIENTS<sup>1</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ<sup>2</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков<sup>1</sup>SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»<sup>2</sup>National University of Pharmacy Kharkiv

**Ключевые слова:** фармакоэкономика, анемия, ЕСС (эритропоэз стимулирующие средства), гемодиализ, гемодиалитрация, пегилированный эритропоэтин-β, дарбопоэтин-α, дарбопоэтин, активатор рецепторов эритропоэтина длительного действия эпоэтин-бета, хроническая болезнь почек

**Key words:** pharmacoeconomic, anemia, ESA (erythropoiesis stimulating agents), hemodialysis, hemodiafiltration, pegylated erythropoietin-β, darbopoietin-α, Darbopoetin, long-continuous erythropoietin receptor activator (CERA), chronic kidney diseases (CKD).

**Резюме:** Представлены результаты клинико-экономического анализа лечения анемии у пациентов с ХБП V ГД.

Цель исследования – на основе клинико-экономического анализа применения ЕСС длительного действия определить объективную стоимость лечения анемии у больных ХБП V ГД.

Материалы и методы. Проведено сравнение клинической эффективности дарбэпоэтина альфа (Д) и метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета (М). Использованы фармакоэкономические методы моделирования и минимизации затрат. Рассчитана стоимость лечения анемии у больных ХБП V ГД. Расчет стоимости эритропоэтинтерапии проведен для трех вариантов закупки препаратов: по задекларированным, оптовым и розничным ценам.

Результаты. Установлено, что стоимость лечения препаратом «М» ниже, чем «Д» при любом варианте закупки. В зависимости от варианта закупки и вида диализа разница финансовых затрат составляет 25-60%.

Выводы. ЕСС «М» имеет фармакоэкономические преимущества по сравнению с ЕСС «Д» при лечении анемии у больных ХБП V ГД.

**Summary.** The article describes the ways to cost optimization of anemia treatment CKD-HD patients.

**Aims.** Clinical and economic analysis treatment of Anemia CKD V HD PTS with using long action Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA).

**Methods.** We calculated the true cost of anemia therapy with darbopoetin alfa compared to the methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta.

**Results.** It was established that average cost of therapy with methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta was lower than darbopoetin alfa provided declared, wholesale or retail prices of 25-60%.

**Conclusions.** The methoxypolyethyleneglycol-epoetin beta has pharmacoeconomics advantages in comparison with the darbopoetin alfa in treatment of anemia CKD V HD patients.

**ВВЕДЕНИЕ.** Хроническая болезнь почек (ХБП) –наиболее актуальная проблема современной нефрологии [5, 8]. Частым осложнением ХБП является анемия. У пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе она отмечается у большинства больных. Эффективная терапия анемии позволяет повысить качество жизни пациентов, снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, частоту госпитализаций и смертность. Основной причиной анемии у больных ХБП является дефицит эритропоэтина [3, 10, 11, 12, 25, 31, 33].

Около десяти лет назад для лечения анемии у больных ХБП V Д начали использовать стимулятор эритропоэза второго поколения дарбэпоэтин альфа (Д) и третьего поколения С.Е.Р.А. (М) [16, 17, 30, 39]. Эти лекарственные средства обладают необходимой эффективностью и безопасностью, доказанной результатами целого ряда РКИ [27, 28, 32] и мета-анализов [9,18, 21, 22, 24, 40]. В тоже время,

Колесник Микола Олексійович  
director@inephrology.kiev.ua

оба препарата отличаются достаточно высокой стоимостью, что с учетом необходимой длительности их применения делает экономические аспекты их применения исключительно актуальными. В зарубежных работах последних лет показано, что при отсутствии клинически значимых отличий в эффективности и безопасности различных ЕСС, выбор препарата для бюджетного/страхового финансирования должен основываться на экономических преимуществах [13, 15, 19, 20, 23, 26]. На сегодняшний день современные ЕСС широко применяются в нефрологических клиниках Украины [4, 5], но сравнение их фармакоэкономической эффективности до настоящего времени не проводилось. Этим и определяется актуальность настоящего исследования.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Сравнение клинико-экономической эффективности проведено между дарбэпоэтином альфа «Д» («Amgen Europe B.V.», Нидерланды) и активатором рецепторов эритропоэтина длительного действия (С.Е.Р.А.) – метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтином бета «М» («Hoffmann La-Roche», Швейцария).

Экономическая целесообразность применения различных ЕСС у больных ХБП V ГД оценена при помощи моделирования и фармакоэкономического метода минимизации затрат (cost-minimization analysis – CMA). Использование этого метода путем сравнения стоимости альтернативных схем лекарственной терапии позволяет выбирать способ лечения с минимальными затратами [7, 29, 36].

Расчет минимизации затрат проводился по формуле:

$$CMR = DC_1 - DC_2, \text{ где}$$

CMR – показатель разницы затрат (коэффициент минимизации затрат);

$DC_1$  – затраты на лечение ЕСС «Д»;

$DC_2$  – затраты на лечение ЕСС «М».

Моделирование стоимости 1 года лечения анемии у больных ХБП V ГД и ранее не лечившихся ЕСС проведено на основании действующих инструкций по их применению.

Диапазон реальных затрат на поддерживающую терапию рассчитан по результатам ретроспективного анализа данных 53 пациентов с ХБП V ГД, проходивших лечение в отделении нефрологии и диализа Института нефрологии НАМН Украины в период 2013-2014 гг.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины ЕСС могут приобретаться по задекларированным фармацевтическими компаниями ценам, по оптовым ценам (без учета розничной надбавки) и по розничным ценам. С учетом данного обстоятельства, расчет стоимости лечения проведен нами для всех возможных вариантов закупки.

Для удобства подбора индивидуальной дозы ЕСС в Украине зарегистрированы различные дозировки ЛП [2], однако, не для всех форм выпуска задекларированы цены, а также не все формы доступны в настоящее время для оптовых закупок [1]. В то же время, не зависимо от формы выпуска, цена 1 ЕД действующего вещества для каждого вида ЕСС практически не отличается, поэтому расчеты проведены для той лекарственной формы, закупка которой возможна как по декларированной, так и по оптовой или розничной цене. Для ЕСС «Д» это р-р д/ин. 100 мкг/мл шприц 0,4 мл, №1, для ЕСС «М» – р-р д/ин. 75 мкг шприц-тюбик 0,3 мл, №1. Стоимость препаратов по состоянию на 20.08.2015 [1] представлена в табл. 1

Таблица 1

### Стоимость препаратов ЕСС в Украине

| Препарат | Форма выпуска                         | Стоимость 1 упаковки (грн) |              |                                 |
|----------|---------------------------------------|----------------------------|--------------|---------------------------------|
|          |                                       | задекларированная цена     | оптовая цена | средневзвешенная розничная цена |
| ЕСС «Д»  | р-р д/ин. 100 мкг/мл шприц 0,4 мл, №1 | 1525,5                     | 2047,9       | 2491,1                          |
| ЕСС «М»  | р-р д/ин. 75 мкг шприц 0,3 мл, №1     | 2728,9                     | 3149,3       | 2726,3                          |

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** К настоящему времени накоплена достаточная доказательная база, свидетельствующая о равной клинической эффективности и переносимости различных

ЕСС при адекватном использовании. Соотношение доз при переводе с одного препарата ЕСС на другой (табл. 2) определено на основании РКИ [14, 34, 35, 38] и приводится в инструкции к препаратам [2].

Таблица 2

### Рекомендованные дозы ЕСС «М» при переходе с ЕСС «Д»

| Предшествующая доза ЕСС «Д» (мкг/неделя) | Доза ЕСС «М»                 |                                      |
|--|------------------------------|--------------------------------------|
|  | Один раз в месяц (мкг/месяц) | Один раз в две недели (мкг/2 недели) |
| <40                                      | 120                          | 60                                   |
| 40 - 80                                  | 200                          | 100                                  |
| >80                                      | 360                          | 180                                  |

В соответствии с данными рекомендациями, на первом этапе работы было проведено моделирование затрат на протяжении 1 месяца терапии соответствующими дозами ЕСС. Иными словами рассчитывалась стоимость одного месяца поддерживающей дозы лечения. Результаты расчетов приведены в табл. 3. Они свидетельствуют, что при потребности в ЕСС «Д» выше, чем 30 мг в неделю, экономически выгодным является перевод пациента на лечение ЕСС «М».

На следующем этапе был проведен расчет стоимости лечения анемии у больных ХБП V ГД и ранее не получавших лечение ЕСС. Расчет был проведен для пациента весом 70 кг на 1 год лечения при

условии, что больной ЕСС чувствительный, т.е. уровень гемоглобина поддерживается в пределах целевых значений, фаза коррекции длится 2 месяца, а поддерживающая фаза – 10 месяцев (табл. 4). Проведенные расчеты выявили, что лечение ЕСС «М» дешевле по сравнению с лечением ЕСС «Д». В зависимости от варианта закупки ЕСС показатель минимизации затрат (СМР) при замене ЕСС «Д» на ЕСС «М» колеблется от 20987,5 грн до 57518,3 грн на одного пациента в год. Это показатель означает, что при использовании рекомендуемых доз ЕСС длительного действия применение ЕСС «М» позволяет снизить затраты на лечение на 36% - 61% по сравнению с ЕСС «Д».

Таблица 3

### Стоимость эквивалентных доз ЕСС длительного действия при лечении анемии различной степени тяжести

| Доза ЕСС «Д» ЕД/неделя | Доза ЕСС «М» ЕД/месяц | ЕСС «Д»                          |              |                            | ЕСС «М»                |              |                            |
|------------------------|-----------------------|----------------------------------|--------------|----------------------------|------------------------|--------------|----------------------------|
|                        |                       | задекларированная цена           | оптовая цена | средневзвешенная розничная | задекларированная цена | оптовая цена | средневзвешенная розничная |
|                        |                       | Стоимость 1 месяца лечения (грн) |              |                            |                        |              |                            |
| 10                     | 120                   | 1525,5                           | 2047,9       | 2491,0                     | 4366,2                 | 5038,9       | 4362,1                     |
| 20                     | 120                   | 3051,0                           | 4095,8       | 4982,0                     | 4366,2                 | 5038,9       | 4362,1                     |
| 30                     | 120                   | 4576,5                           | 6143,7       | 7473,0                     | 4366,2                 | 5038,9       | 4362,1                     |
| 40                     | 120                   | 6102,0                           | 8191,6       | 9964,0                     | 4366,2                 | 5038,9       | 4362,1                     |
| 50                     | 200                   | 7627,5                           | 10239,5      | 12455,0                    | 7277,1                 | 8398,1       | 7270,1                     |
| 60                     | 200                   | 9153,0                           | 12287,4      | 14946,0                    | 7277,1                 | 8398,1       | 7270,1                     |
| 70                     | 200                   | 10678,5                          | 14335,3      | 17437,0                    | 7277,1                 | 8398,1       | 7270,1                     |
| 80                     | 200                   | 12204,0                          | 16383,2      | 19928,0                    | 7277,1                 | 8398,1       | 7270,1                     |
| 90                     | 360                   | 13729,5                          | 18431,1      | 22419,0                    | 13098,7                | 15116,6      | 13086,2                    |
| 100                    | 360                   | 15255,0                          | 20479,0      | 24910,0                    | 13098,7                | 15116,6      | 13086,2                    |

Таблица 4

### Затраты на лечение анемии ЕСС длительного действия при использовании доз, рекомендуемых инструкцией к препарату

|                        | Доза для пациента весом 70 кг/раз в нед/к-во мес |         | Стоимость 1 года эритропозитерапии (грн) |              |                                 |                        |              |                                 |
|------------------------|--|---------|--|--------------|---------------------------------|------------------------|--------------|---------------------------------|
|                        |  |         | ЕСС «Д»                                  |              |                                 | ЕСС «М»                |              |                                 |
|                        | ЕСС «Д»  | ЕСС «М» | задекларированная цена                   | оптовая цена | средневзвешенная розничная цена | задекларированная цена | оптовая цена | средневзвешенная розничная цена |
| Фаза коррекции         | 31,5/4/2   | 42/2/2  | 9610,7                                   | 12901,8      | 15693,3                         | 6112,7                 | 7054,4       | 6106,9                          |
| Поддерживающая терапия | 63/2/10  | 84/1/10 | 48053,3                                  | 64508,9      | 78466,5                         | 30563,7                | 35272,2      | 30534,6                         |
| 1 год лечения          |  |         | 57663,9                                  | 77410,6      | 94159,8                         | 36676,4                | 42326,6      | 36641,5                         |

Любое фармако-экономическое моделирование, на каких бы допущениях оно основывалось, уступает по достоверности и воспроизводимости результатам конкретного клиническо-экономического исследования. Поэтому на следующем этапе работы был проведен расчет затрат на лечение анемии ЕСС «М» и «Д» на основании ретроспективного анализа дан-

ных 53 больных ХБП V ГД. Критериями включения в исследование: письменное информированное согласие на участие в исследовании, мужчины и женщины от 18 до 75 лет с диагнозом ХБП V ГД, гемоглобин 100-120 г/л, пациент находится на поддерживающем лечении ЕСС, длительность лечения ГД/ГДФ не менее 6 месяцев, отсутствие резистентности к ЕСС.

Таблиця 5

**Динамика уровня гемоглобина у пациентов с ХБП, получавших поддерживающую терапию нефрогенной анемии ЕСС «М» и «Д»**

| ЕСС | Исходный уровень Нв | Динамика уровня гемоглобина (% пациентов) |    |    | Уровень Нв через 6 мес |
|-----|---------------------|---|----|----|------------------------|
|     |                     | Стаб                                      | НВ | ВВ |                        |
| «М» | 111,8±1,12          | 52  | 26 | 22 | 113,6±1,10             |
| «Д» | 104,4±1,18          | 40  | 25 | 29 | 109,3±1,16             |

Стаб – стабильный уровень гемоглобина в период наблюдения

ВВ – высокая вариабельность уровня гемоглобина в период наблюдения

НВ – низкая вариабельность уровня гемоглобина в период наблюдения

В исследование были включены 27 пациентов, лечившихся методом гемодиализа (ГД), 26 – методом гемофильтрации (ГДФ). Изменения уровня гемоглобина на протяжении исследования пред-

ставлены в таблице 5. Дозы ЕСС, необходимые для поддержания целевого уровня гемоглобина в течении 6 месяцев, приведены в табл. 6.

Таблиця 6

**Дозы ЕСС в течении 6 месяцев исследования**

| ЕСС | Вид терапии | Доза препарата в течение периода наблюдения (мкг/месяц) |              |              |              |              |             |                 |
|-----|-------------|---|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-----------------|
|     |             | 1-й мес   | 2-ой мес     | 3-й мес      | 4-ый мес     | 5-ый мес     | 6-ой мес    | Сред. за 6 мес. |
| «М» | ГДФ         | 96,2±19,16  | 96,15±24,33  | 65,38±18,24  | 57,7±18,64   | 57,69±18,64  | 61,54±16,17 | 73,15±49,6      |
|     | ГД          | 91,67±26,7  | 100,0±27,52  | 108,33±28,1  | 100,0±62,3   | 70,0±48,3    | 65,0±66,0   | 74,4±41,03      |
| «Д» | ГДФ         | 102,86±9,8  | 117,14±4,62  | 104,3±13,94  | 91,43±15,8   | 82,88±14,35  | 70,0±14,1   | 95,0±31,3       |
|     | ГД          | 120,0±16,34   | 128,57±13,86 | 111,43±19,75 | 107,14±19,06 | 122,14±17,92 | 94,28±17,47 | 113,46±55,46    |

Таблиця 7

**Стоимость ЕСС, применявшихся для поддержания целевого уровня гемоглобина (закупка ЕСС)**

| ЕСС | Вид терапии | Диапазон затрат на препарат в течение периода наблюдения (грн/месяц) |          |         |          |          |          |                 |         |
|-----|-------------|--|----------|---------|----------|----------|----------|-----------------|---------|
|     |             | 1-й мес  | 2-ой мес | 3-й мес | 4-ый мес | 5-ый мес | 6-ой мес | Всего за 6 мес. |         |
| «М» | ГДФ         | от   | 4039,1   | 4037,0  | 2745,1   | 2422,6   | 2422,2   | 2583,9          | 18249,9 |
|     |             | до   | 4843,6   | 5058,6  | 3510,9   | 3205,3   | 3204,8   | 3262,8          | 23085,9 |
|     | ГД          | от   | 3848,9   | 4198,7  | 4548,4   | 4198,7   | 2939,1   | 2729,1          | 22462,9 |
|     |             | до   | 4970,0   | 5354,1  | 5728,2   | 6814,4   | 4967,0   | 5500,3          | 33334,1 |
| «Д» | ГДФ         | от   | 5266,4   | 5997,6  | 5340,2   | 4681,2   | 4243,5   | 3584,0          | 29112,8 |
|     |             | до   | 5768,2   | 6234,1  | 6053,9   | 5490,2   | 4978,2   | 4305,9          | 32830,5 |
|     | ГД          | от   | 6144,0   | 6582,8  | 5705,2   | 5485,6   | 6253,6   | 4827,1          | 34998,3 |
|     |             | до   | 6980,6   | 7292,4  | 6716,4   | 6461,4   | 7171,1   | 5721,6          | 40343,6 |

Соответственно с дозами были рассчитаны финансовые затраты на лечение анемии ЕСС (табл. 7 и 8). Данные, приведенные в таблице, убедительно свидетельствуют, что, как в случае ГДФ, так и на ГД, независимо от того, по декларированной, оптовой или розничной цене закупается ЛП, затраты на лечение ЕСС «М» меньше, чем на лечение ЕСС «Д».

Таким образом, при сравнимой клинической эффективности и безопасности применение ЕСС «М» предпочтительней, чем использование ЕСС «Д» для лечения анемии у больных ХБП VГД. Представленные результаты подтверждают такие же данные других авторов, полученные в условиях фармацевтического рынка других стран [6, 37].

В целях проверки устойчивости полученных результатов был проведен анализ чувствительности рассчитанных данных при изменении

цены на изучаемые ЛП [7]. Он показал устойчивость результатов при колебании цены в пределах + 30%.

Таблиця 8

### Финансовые затраты на 1 мес. поддерживающей фазы лечения анемии

| Вид диализа | ЕСС          | Средние затраты на 1 мес. поддерживающей терапии (грн) |              |                                 |
|-------------|--------------|--|--------------|---------------------------------|
|             |              | задекларированная цена                                 | оптовая цена | средневзвешенная розничная цена |
| ГДФ         | «Д»          | 3623,1   | 4864,0       | 5916,4                          |
|             | «М»          | 2707,1   | 3071,3       | 2659,1                          |
|             | D затрат (%) | 25,3%  | 36,9%        | 55,1%                           |
| ГД          | «Д»          | 4327,1   | 5809,2       | 7066,0                          |
|             | «М»          | 2661,6   | 3123,8       | 2704,5                          |
|             | D затрат (%) | 38,5%  | 46,2%        | 61,7%                           |

**ВЫВОДЫ.** Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод, что в условиях современного фармацевтического рынка Украины ЕСС «М» имеет фармакоэкономические преимущества по сравнению с ЕСС «Д» для лечения анемии у больных ХБП VД.

Целесообразно проведение дальнейших исследований, посвященных оптимизации финансовых затрат на лечение анемии у пациентов с ХБП VГД.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Аптека on line. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту <http://www.pharmbase.com.ua>
2. Державний формуляр лікарських засобів – [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту <http://www.dec.gov.ua>
3. Дудар І. О., Гончар Ю.І. Якість життя пацієнтів із хронічними хворобами нирок, яких лікують з використанням методів ниркової замісної терапії // Therapia. – 2007. – № 11. – С. 75-80.
4. Колесник М.О., Суржко Л.М. Використання дарбепоетину альфа для лікування анемії у хворих нефрологічного профілю. //Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 2. – С. 71-79.
5. Колесник Н.А. Специализированная медицинская помощь больным нефрологического профиля в мире и в Украине: оценка ситуации и прогнозы. // Therapia. – 2011. – № 1. – С. 6-8.
6. Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Анализ минимизации затрат на терапию нефрогенной анемии эритропоэз-стимулирующими средствами у пациентов с хронической болезнью почек, не получающих диализ. // Фармакоэкономика. – 2009. – Т. 2. – №4. – С.34-37.
7. Фармакоэкономика. /Л.В.Яковлева, Н.В. Бездітко, О.О. Герасимова та інш. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 208 с.
8. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. // Нефрология. – 2012. – №1. – С. 89-115.
9. Alsalmiy N, Awaisu A. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa for anemia in non-dialysis-dependent CKD: a systematic review. //Int. J. Clin. Pharm. – 2014. – Vol. 36. – №6. – P. 1115-1125.
10. Anaemia Management in Chronic Kidney Disease: Partial Update 2015 NICE Guideline, No. 8. – National Clinical Guideline Centre (UK), London: Royal College of Physicians (UK). – 2015. 276 p.
11. Anemia of renal disease: what it is, what to do and what's new. /S. Chalhouh, C. Langston, A. Eatroff //J. Feline. Med. Surg. – 2011. – Vol. 13. – №9. – P.629-640.
12. Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients /M.A. Brookhart, S.Schneeweiss, J.Avon et al. //Jama. – 2010. – Vol. 303. – №9. – P.857-864.
13. Comparison between short- and long-acting erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients: target hemoglobin, variability, and outcome. /B.Bernieh, S.Abouchacra, Y.Boobes et al. //Int. Urol. Nephrol. – 2014. – Vol. 46. – №2. – P. 453-459.
14. Conversion of darbepoetin to low doses of CERA maintains hemoglobin levels in non-dialysis chronic kidney disease patients. /R.Minutolo, P.Zamboli, P. Chiodini et al. //Blood Purif. – 2010. – Vol.30. – P.186-194.
15. Cost-Utility Analysis of Erythropoietin for Anemia Treatment in Thai End-Stage Renal Disease Patients with Hemodialysis /T. Thaweethamcharoen, R. Sakulbumrungsil, C. Nopmaneejumruslers et al. //Value in Health regional issues. – 2014. № 3. – P. 44-49.
16. Curran M.P., McCormack P.L. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta: a review of its use in the management of anaemia associated with chronic kidney disease. //Drugs – 2008. – Vol. 68. – №8. – P.1139-1156.
17. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. /S.Palmer, V.Saglimbene, C.Craig et al. //Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Mar 31; 3. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа к сайту <http://www.thecochranelibrary.com>
18. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. /I.Koulouridis, M. Alfayez, T.Trikalinos et al. //Am. J. Kidney Dis. – 2013. – Vol. 61. – №1. – P. 44-56.
19. Dosing patterns, drug costs, and hematologic outcome in anemic patients with chronic kidney disease switch-

- ing from darbepoetin alfa to epoetin alfa. /J.Hymes, T.Bickimer, J.Jackson et al. //Curr. Med. Res. Opin. – 2007. – Vol. 23. – №8. – P.1931-1937.
20. Epoetin zeta in the management of anemia associated with chronic kidney disease, differential pharmacology and clinical utility. /M.Davis-Ajami, J.Wu, K.Downton et al.//Biologics : Targets & Therapy. – 2014 –№8. – P. 155-167.
21. Erythropoiesis-stimulating agents (ESA) for preventing the progression of chronic kidney disease: a meta-analysis of 19 studies. /A. Covic, I.Nistor, M.Donciu et al. // Am. J. Nephrol. – 2014. – Vol. 40. – №3. – P.263-279.
22. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. /S.Palmer, V.Saglimbene, D.Mavridis et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – Dec 8; 12. – [Електронний ресурс]. – Режим доступа к сайту <http://www.thecochranelibrary.com>
23. Erythropoiesis-stimulating agents in anaemia due to chronic kidney disease: a cost-minimization analysis. /V Escudero-Vilaplana, C.Mart nez-Nieto, M. L pez-G mez et al. //Int. J. Clin. Pharm. – 2013. – Vol. 35. – №3. – P.463-468.
24. Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anaemia of end-stage kidney disease in dialysis patients. /D.Hahn, J. Cody, E. Hodson //Cochrane Database Syst. Rev. – 2014. – May 28; 5. – [Електронний ресурс]. – Режим доступа к сайту <http://www.thecochranelibrary.com>
25. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. /G.F. Strippoli, C. Manno, F.P.Schena et al. //Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – Is. 4. – 77 p.
26. Hörl W.H. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease. //Drugs. – 2013. – Vol. 73. – №2. – P.117-130.
27. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. /B.Canaud, G.Mingardi, J.Braun et al. //Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23. – №11. – P. 3654-3661.
28. Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). /N.Levin, S.Fishbane. F.Cafiedo et al. //Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P.1415-1421.
29. Kruep E., Basskin L. Cost-minimization analysis of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in the hospital setting. // Am. J. Health-Syst. Pharm. – 2005. – Vol 62 – P. 2596-2603.
30. Longer-term Outcomes of Darbepoetin Alfa Versus Epoetin Alfa in Patients With ESRD Initiating Hemodialysis: A Quasi-experimental Cohort Study. /W.C. Winkelmayer, T.I. Chang, A. Mitani et al //Am. J. Kidney. Dis. – 2015. – Vol. 66. – №1. – P. 106-113.
31. Low hemoglobin levels and hypo-responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis patients. / T. Akizawa, A.Saito, F.Gejyo et al //Ther. Apher. Dial. – 2014. – Vol.18. – № 5. – P. 404-413.
32. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. /F.Carrera, C.Lok, A.de Francisco et al. //Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25. – P. 4009-4017.
33. Mortality and cardiovascular morbidity associated with haemoglobin levels: a pooled analysis of randomised controlled trials. /F. Locatelli, A.de Francisco, G. Deray et al. //Nephron Clin. Pract. – 2014. – Vol.128. – №3-4. – P.323-332.
34. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. /Y.Vanrenterghem, P.Barany, J.F. Mann et al. //Kidney Int. – 2002. – Vol. 62. – P.2167–2175
35. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. /A.Nissenson, S.Swan, J.Lindberg et al. //Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 40. – P. 110-118.
36. *Rascati K.L.* Essentials of Pharmacoeconomics. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – 250 p.
37. *Schmid H.* Cost-effectiveness of continuous erythropoietin receptor activator in anemia. //Clinicoecon. Outcomes Res. –2014. – Vol. 6. – P.319-330.
38. Switch of methoxy-polyethylene-glycol-epoetin beta to darbepoetin alfa in 263 dialysis patients. /J. Rieger, T.Krummel, P.Petitjean et al. // Ann. Pharm. Fr. – 2015. – Vol. 73. – Is. 5.
39. *Topf J.M.* CERA: third-generation erythropoiesis-stimulating agent. //Expert. Opin. Pharmacother. – 2008. – №9. – P.839-849.
40. *Wilhelm-Leen E.R., Winkelmayer W.C.* Mortality Risk of Darbepoetin Alfa Versus Epoetin Alfa in Patients With CKD: Systematic Review and Meta-analysis. //Am. J. Kidney. Dis. – 2015 – Vol. 66. – №1. – P. 69-74.

Надійшла до редакції 26.07.2015

Прийнята до друку 25.08.2015

## ТЕЗИ

О.В. АБЛОГІНА, Н.М. СТЕПАНОВА,  
В.С. САВЧЕНКО, В.Є. ДРІЯНСЬКА

**ВПЛИВ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ НА  
ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ТА СИСТЕМНЕ  
ЗАПАЛЕННЯ**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

**МЕТОЮ** роботи було дослідити вплив ініціації ПД на інсулінорезистентність та показники системного запалення у хворих на ХХН V стадії з недіабетичним ураженням нирок.

**ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ.** Проспективне обсерваційне дослідження за участю 15 пацієнтів з ХХН V стадії з недіабетичним ураженням нирок, яким розпочато лікування постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД) в умовах ДУ «Інститут нефрології НАМН України» з 2012 по 2015 роки. Усі хворі були чоловічої статі, віком  $49,6 \pm 5,9$  років. Лікування ПАПД здійснювали використовуючи Dianeal PD4 з концентрацією глюкози 1,36% і 2,27% у подвійних мішках «Твін Бег» по 2,0 л (Baxter Healthcare Corporation, США). Пацієнти були обстежені до початку ініціації ПД та через 3 місяці лікування. Групу контролю склали 10 умовно здорових осіб, співставлених за віком та статтю.

Методом твердофазного імуоферментного аналізу досліджували рівні у сироватці крові інсуліну, лептину, С-пептиду, інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) та моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (МСП-1). Вміст інсуліну визначали за допомогою антитіл проти молекули людського інсуліну з використанням реактивів

фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Рівні ІЛ-10 та МСП-1 визначали з використанням реактивів фірми «Вектор-Бест» (Росія). Для дослідження глюкози та С-реактивного протеїну крові (СРП) використовували біохімічний аналізатор «Flexog junior» (Нідерланди).

Індекс НОМА (Homeostatic Model Assessment), що характеризує ступінь інсулінорезистентності (ІР), розраховували за формулою: рівень інсуліну натще (мкОд/мл)  $\times$  глюкоза крові натще (ммоль/л) / 22,5. ІР діагностували за цифрового значення індексу НОМА  $\geq 2,77$  ум. од. Вищезазначені дослідження виконувались у імунологічній та клініко-діагностичній лабораторіях Інституту.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «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) та стандартне квадратичне відхилення (SD). Для їх порівняння застосовували t-критерій Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** В усіх обстежених хворих на ХХН V стадії до ініціації ПД, у порівнянні з умовно здоровими донорами, спостерігалось достовірне підвищення досліджуваних показників вуглеводного обміну та медіаторів системного запалення (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники вуглеводного обміну та медіаторів системного запалення ПД-пацієнтів та умовно-здорових донорів**

| M $\pm$ SD /<br>Me [Q25-Q75] | Умовно-здорові<br>донори<br>(n=10) | Хворі на ХХН V ст<br>(n=15) |                          | P<br>Стьюдента /<br>Манна-Уїтні * |
|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
|                              |                                    | До ініціації ПД             | Через 3 місяці лікування |                                   |
| Інсулін (мкОд/мл)            | 9,8 $\pm$ 1,5                      | 22 $\pm$ 2,9                | 10,4 $\pm$ 1,6           | 0,008 / 0,002                     |
| Індекс НОМА (ум.од.)         | 2,4 $\pm$ 0,4                      | 4,6 $\pm$ 0,3               | 3,3 $\pm$ 0,29           | 0,0002 / 0,009                    |
| Лептін (нг/мл)               | 5,1 $\pm$ 1,3                      | 14,5 $\pm$ 2,8              | 18,8 $\pm$ 5,8           | 0,0004 / 0,51                     |
| С-пептид (нг/мл)             | 3,5 [1,9-4,3]                      | 15,2 [13,1-16,8]            | 17,3 [13,2-21]           | 0,0001 / 0,08                     |
| ІЛ-10 (пг/мл)                | 3,4 $\pm$ 0,3                      | 178,7 $\pm$ 27,6            | 91,2 $\pm$ 24            | <0,0001/0,002                     |
| МСП-1 (пг/мл)                | 120,2 $\pm$ 9,6                    | 273 $\pm$ 23                | 163,7 $\pm$ 17,1         | <0,0001 / 0,001                   |
| СРП (мг/л)                   | 2,8 [0,9-5,3]                      | 48,6 [19-57,3]              | 45,2 [14-66,9]           | <0,0001 / 0,73                    |

\*Примітка: p у порівнянні досліджуваних показників умовно-здорових донорів та хворих на ХХН V ст. до ініціації ПД / та через 3 місяці лікування ПД.

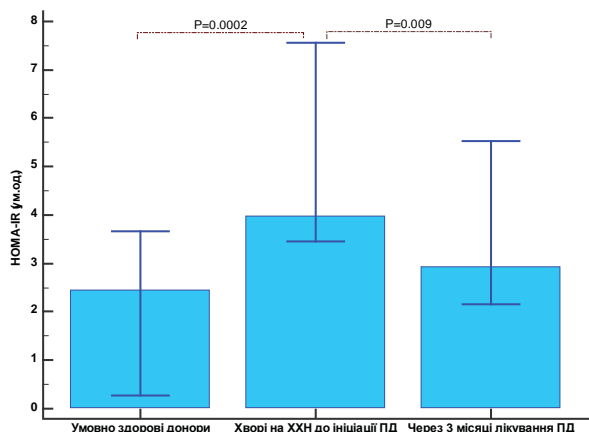


Рис. 1. Інсулінорезистентність хворих на на ХХН V стадії в динаміці лікування ПД.

**В. ДЕРЕЦЬКИЙ, Ю. ДЕРЕЦЬКИЙ,  
Л. ІВЛЄВА, С. ШЕВЧУК**

**СТРУКТУРА ХВОРИХ, НАПРАВЛЕНИХ  
НА ЗАМІСНУ НИРКОВУ ТЕРАПІЮ У  
ВОЛИНСЬКІЙ ОБЛАСТІ  
ЗА ПЕРІОД 2009-2014 РР.**

Львівський Національний медичний університет  
ім. Д. Галицького  
Волинська обласна клінічна лікарня, м.Луцьк

**МЕТА РОБОТИ:** проаналізувати контингент хворих, направлених на ниркову замісну терапію (НЗТ) у Волинській області за період 2009-2014 рр.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ** наведені у таблиці 1.

Через 3 місяці лікування ПД інсулін крові обстежених пацієнтів знизився до показників групи контролю, тоді як рівні лептину та С-пептиду достовірно не змінювались. Індекс НОМА після ініціації ПД знизився на 25% (рис. 1).

Лікування ПД позитивно впливало і на динаміку ІЛ-10 та МСП-1, тоді як рівень СРП крові залишався не змінним (див. табл.1).

**ВИСНОВКИ.** Лікування ПД протягом 3 місяців достовірно знижує рівень інсулінорезистентності та медіаторів системного запалення у крові пацієнтів з ХХН V стадії. Подальші дослідження необхідні для визначення впливу тривалого застосування глюкозвмісних діалізуючих розчинів на стан інсулінорезистентності у ПД-пацієнтів.

Як випливає з таблиці, структура основних причин термінальної ниркової недостатності змінилась — розширилась номенклатура патології, що її зумовила, зростає доля цукрового діабету як підстави для ЗНТ, зменшується частка хворих на полікістоз нирок при сталій їх кількості. Розширення номенклатури патології свідчить про покращення її діагностики, спостереження та лікування на додіалізованому етапі, психологічну орієнтацію хворих на ЗНТ. Разом з тим діабетична нефропатія ще не стала превалуючою підставою для ЗНТ, що свідчить про недостатню корекцію глікемії на додіалізованому етапі, і, як наслідок, спричиняє смертність цієї категорії хворих в результаті позаниркових ускладнень.

Таблиця 1

**Структура основних причин термінальної ниркової недостатності**

|                                   | 2009р. |     | 2010р. |      | 2011р. |      | 2012р. |      | 2013р. |      | 2014р. |      |
|-----------------------------------|--------|-----|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|
|                                   | абс.   | %   | абс.   | %    | абс.   | %    | абс.   | %    | абс.   | %    | абс.   | %    |
| Хронічний гломерулонефрит         | 20     | 49  | 10     | 25,6 | 7      | 14,3 | 15     | 26,3 | 15     | 27,8 | 23     | 41,1 |
| Цукровий діабет                   | 10     | 24  | 10     | 25,6 | 16     | 32,7 | 15     | 26,3 | 13     | 24   | 16     | 28,6 |
| Сечокам'яна хвороба               | 1      | 2,4 | -      |      | 3      | 6,1  | 2      | 3,5  | 2      | 3,7  | -      |      |
| Хронічний пієлонефрит             | 4      | 10  | 4      | 10,3 | 1      | 2    | 3      | 5,3  | 4      | 7,4  | 4      | 7,1  |
| Полікістоз нирок                  | 1      | 2,4 | 7      | 17,9 | 7      | 14,3 | 6      | 10,6 | 7      | 13   | 4      | 7,1  |
| Системний червоний вівчак         | 3      | 7,4 |        |      |        |      |        |      |        |      |        |      |
| Склеродермічна нирка              | 1      | 2,4 |        |      |        |      |        |      |        |      | 1      | 1,8  |
| Гіпертензивна нефропатія          | 1      | 2,4 | 8      | 20,6 | 6      | 12,2 | 5      | 8,8  |        |      | 1      | 1,8  |
| Нефросклероз                      |        |     |        |      | 5      | 10,2 | 5      | 8,8  | 11     | 20,4 | 5      | 8,9  |
| Хронічний інтерстиціальний нефрит |        |     |        |      | 3      | 6,1  |        |      | 2      | 3,7  | 2      | 3,6  |
| Гідронефроз                       |        |     |        |      | 1      | 2    |        |      |        |      |        |      |
| Спадкова нефропатія               |        |     |        |      |        |      | 1      | 2    |        |      |        |      |
| Єдина нирка                       |        |     |        |      |        |      | 2      | 3,5  |        |      |        |      |
| Гіпоплазія нирок                  |        |     |        |      |        |      | 1      | 2    |        |      |        |      |
| Амілоїдоз нирок                   |        |     |        |      |        |      | 2      | 3,5  |        |      | 1      | 1,8  |
| Мієломна нефропатія               |        |     |        |      |        |      |        |      |        |      |        |      |
| Всього                            | 41     | 100 | 39     | 100  | 49     | 100  | 57     | 100  | 54     | 100  | 56     | 100  |

Нефросклероз невстановленої етіології свідчить про те, що хворі до моменту направлення на ЗНТ в медичні заклади не звертались і, відповідно, не спостерігались за місцем проживання.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, необхідно продовжувати роботу по ранньому виявленню хронічної ниркової недостатності, її своєчасному лікуванню, попередженні прогресування та санітарно-освітню роботу серед населення.

ДРІЯНСЬКА В.Є., ДУДАР І.О., ШПФРІС І.М.,  
ПОРОШИНА Т.В., ГОНЧАР Ю.І., ЛОБОДА О.М.

### РІВНІ СИРОВАТКОВИХ ЦИТОКІНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХХН ВД СТАДІЇ З ІНФЕКЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

**ВСТУП.** Протягом останніх років все більша увага дослідників приділяється проблемі системного хронічного запалення (СХЗ) у пацієнтів з ХХН V ст., які лікуються методами замісної ниркової терапії (ЗНТ). Порушення в імунному статусі впливають на клінічний стан, якість життя, ефективність лікування, розвиток ускладнень та виживання цих хворих. Проблема стає особливо складною у разі наявності у таких хворих інфекційних ускладнень (ІУ).

**МЕТОЮ** роботи було визначення рівнів сироваткових про- (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8, ІЛ-18) і протизапального (ІЛ-10) цитокінів, їх балансу як складових СХЗ у хворих з ХХН V Д ст. та особливостей цих показників за наявності у хворих ІУ.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Обстежений 71 хворий на ХХН ВД ст., які лікуються діалізом ними методами, 15 з яких страждали на ІУ. Для аналізу залежно від типу ЗНТ пацієнти без ІУ були поділені на 3 групи: 1) отримують лікування гемодіалізом (ГД) (15), 2) – гемодіафільтрацією (ГДФ) (28) і 3) – перитонеальним діалізом (ПД) (13). Рівень цитокінів методом ІФА визначали в сироватках крові за допомогою «SunRise TouchScreen» та тест-систем «Вектор Бест» (РФ); референтна група – 25 здорових донорів

**ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ.** У хворих на ХХН ВД ст. виявлено достовірно підвищені рівні прозапальних цитокінів крові (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8, ІЛ-18) ( $p < 0,001$ ), залежно від ЗНТ групи не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів на ПД порівняно з нормою (4,1 [3,0; 4,6]) рівень протизапального ІЛ-10 найбільш високий – 7,0 [5,5; 8,8] ( $p < 0,001$ ) проти 4,8 [4,1; 6,3] ( $p = 0,080$ ) та 4,6 [4,3; 5,0] пкг/мл ( $p = 0,043$ ) відповідно при лікуванні ГД та ГДФ, а співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 – достовірно більш низьке порівняно з обома іншими групами ( $p = 0,035$ ), що свідчить про менший ступінь запальних реакцій.

У хворих на ХХН ВД ст. з наявністю ІУ середні рівні в крові прозапальних ІЛ – ФНП- і ІЛ-8 та співвідношення між про- та протизапальними медіаторами достовірно нижчі, ніж у пацієнтів без ІУ ( $p < 0,001$ ). Не виявлено достовірних змін показників після проведеної антибактеріальної терапії – відповідно 7,6 [6,2; 16,1] та 7,9 [7,4; 8,4] ( $p = 0,973$ ) для ФНП- $\alpha$ , 24,9 $\pm$ 5,4 та 24,7 $\pm$ 5,9 ( $p = 0,984$ ) для ІЛ-8 та 689,1 $\pm$ 98,6 та 674,2 $\pm$ 95,3 ( $p = 0,921$ ) для ІЛ-18. Відповідно, не змінювались і співвідношення рівнів прозапальних цитокінів з протизапальним ІЛ-10 – ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 ( $p = 0,947$ ), ІЛ-8/ІЛ-10 і ІЛ-18/ІЛ-10 ( $p = 0,920$ ).

**ВИСНОВКИ.** У хворих на ХХН ВД ст. високі рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-18) підтверджують наявність СХЗ не залежно від модальності діалітичної терапії. У осіб з наявністю інфекційної патології більш низькі рівні ФНП- $\alpha$  і ІЛ-8 є негативним фактором для реагування на додатковий антигенний стимул (інфекційний чинник), можливо, внаслідок виснаження компенсаторної здатності

клітин (головним чином, моноцитарно-макрофагальної системи) з продукції ФНП- $\alpha$  на тлі наявності СХЗ у даній категорії хворих. Можемо трактувати більш низькі показники ІЛ-8 (а тому порушення хемотаксису в зону запалення нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів, Т-клітин) як наслідок первинного зниження активності нейтрофілів в цій групі (в тому числі внаслідок більш низького рівню стимулюючого його продукцію ФНП- $\alpha$ ) та/або порушень резервних можливостей реагування секретуючих ІЛ-8 клітин на додатковий стимул через тривалий процес СХЗ. Наявність інфекційного чинника, що в нормі стимулює переважання активності прозапальних медіаторів імунітету, призводить, навпаки, до зниження співвідношень ФНП- $\alpha$ /ІЛ-10 і ІЛ-8/ІЛ-10 порівняно з іншими хворими на ХХН V Д ст., що може пояснювати відсутність після антибактеріальної терапії достовірної динаміки як рівнів цитокінів, так і про-/протизапального балансу та спонукати до пошуку додаткових методів терапії.

ДУДАР І.О., ЛОБОДА О.М., ГОНЧАР Ю.І., ШПФРІС І.М.,  
КРОТ В.Ф., КРАСЮК Е.К., САВЧУК В.М.

### ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ ЕПОЕТИНОМ АЛЬФА НА ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

**ВСТУП.** Оцінка варіабельності серцевого ритму (ВСР) є методом неінвазивного вивчення функції вегетативної нервової системи (ВНС), який відображає вплив ВНС на мінливість частоти серцевих скорочень та дає змогу уточнити вплив симпатичних і парасимпатичних ланок ВНС. Зниження ВСР є доведеним незалежним чинником ризику підвищеної загальної та серцево-судинної смертності у здорових осіб та у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом.

Вважається, що медичні і немедичні стратегії можуть бути використані для поліпшення ВСР.

**МЕТА.** Оцінити зміни показників ВСР у пацієнтів з хронічної хвороби нирок (ХХН) ВД, які лікуються сеансами гемодіалізу, при лікуванні епоетином альфа.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Нами було вивчено зміни показників ВСР у 30 пацієнтів з ХХН ВД ст., які лікуються сеансами ГД, при лікуванні Епоетином альфа: до початку лікування та через 3 міс. після застосування епоетину альфа. Дослідження ВСР здійснювалося на апаратно-програмному комплексі Полі-Спектр-8Е/8В (програма аналізу «Полі-Спектр») згідно стандартам Робочої групи Європейського Кардіологічного Товариства і Північно-Американського товариства стимуляції і електрофізіології. Оцінювались наступні параметри тимчасового аналізу: SDNN, rMSSD, pNN50. Параметри частотного аналізу включали: TP, HF, LF, VLF, LF/HF.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.** Лікування Епоетином альфа дозволило покращити показники ВСР – див. табл.

Таблиця 1

**Показники ВСР при терапії Епоетином альфа у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються сеансами ГД**

| Показники ВСР                       | До лікування     | Через 3 міс.    | p      |
|-------------------------------------|------------------|-----------------|--------|
| <b>Показники часового аналізу</b>   |                  |                 |        |
| SDNN, мс                            | 17 (13:31)       | 23 (18:38)      | <0,001 |
| rMSSD, мс                           | 27 (13:34)       | 35 (27:36)      | <0,001 |
| pNN50, %                            | 1,78 (0,71:2,01) | 3,7 (1,9:4,4)   | <0,001 |
| <b>Показники частотного аналізу</b> |                  |                 |        |
| TP, мс <sup>2</sup>                 | 887 (659:949)    | 1028 (954:1301) | <0,001 |
| HF, мс <sup>2</sup>                 | 197 (179:451)    | 289 (223:501)   | <0,001 |
| LF, мс <sup>2</sup>                 | 1258 (978:1699)  | 1008 (889:1001) | <0,001 |
| VLF, мс <sup>2</sup>                | 1029 (614:1067)  | 834 (518:921)   | <0,001 |
| LF/HF                               | 3,5 (2,2:3,5)    | 2,7 (1,6:2,8)   | <0,001 |

Примітка. Дані представлені як median (percentile 25:75).

**ВИСНОВКИ.** Лікування Епоетином альфа дозволило покращити показники ВСР у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом.

ДУДАР І.О., ЛОБОДА О.М., ШПФРІС І.М., КРОТ В.Ф.,  
ГОНЧАР Ю.І., САВЧУК В.М., КРАСЮК Е.К.

**ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА ІНДЕКС КОМОРБІДНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

**ВСТУП.** В попередніх дослідженнях встановлена значна прогностична цінність індексу коморбідності Charlson у діалітичних хворих. Порівняно з іншими методиками розрахунку індекс коморбідності Charlson показав найкращу прогностичну цінність при аналізі виживаності хворих на програмному гемодіалізі. Підвищення активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи асоціюється з наявністю та прогресуванням ускладнень у діалітичних пацієнтів. Зниження варіабельності серцевого ритму (ВСР) є доведеним незалежним чинником ризику підвищеної загальної та серцево-судинної смертності у здорових осіб та у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом.

**МЕТА.** Оцінити взаємозв'язок показників ВСР та коморбідності Charlson у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) ВД, які лікуються сеансами гемодіалізу, при лікуванні епоетином альфа.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Нами було вивчено взаємозв'язок показників ВСР та індексом коморбідності у 58 хворих з ХХН ВД ст., які лікуються сеансами ГД.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.** Проведено вивчення кореляційного зв'язку між показниками ВСР та індексом коморбідності у 58 хворих, які лікуються ГД. 11 (19%) хворих мали значення індексу коморбідності 2 бали, 17 пацієнтів (29%) - 3 бали, 13 пацієнтів (22%) - 4 бали, 10 пацієнтів (17%) - 5 балів, 7 пацієнтів (13%) - 6 і більше балів. Виявлений статис-

тично значущий негативний кореляційний зв'язок між індексом коморбідності з одного боку, та показниками pNN50 та TP, з іншого ( $r = -0,51, p < 0,001$ ;  $r = -0,72, p < 0,001$  відповідно) – рис. 1 та 2, та позитивний кореляційний зв'язок між індексом коморбідності з одного боку, та показником LF/HF ( $r = 0,77, p < 0,001$ ), з іншого – рис. 3.

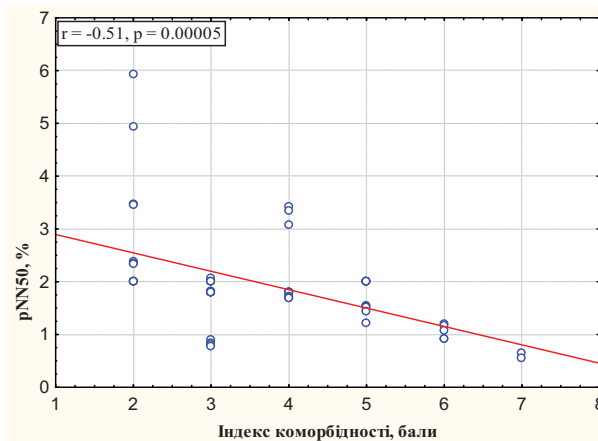


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між індексом коморбідності з одного боку, та показником pNN50.

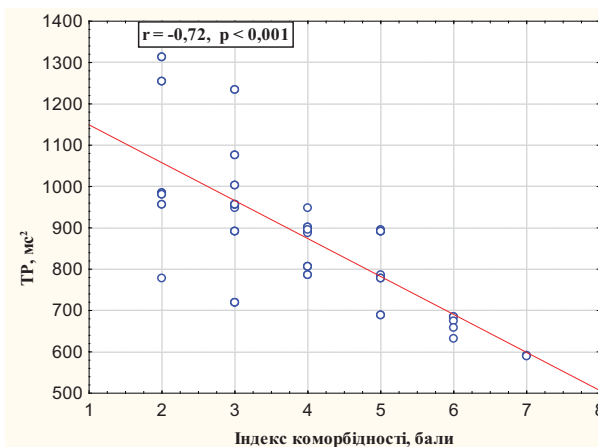


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між індексом коморбідності з одного боку, та показником TP

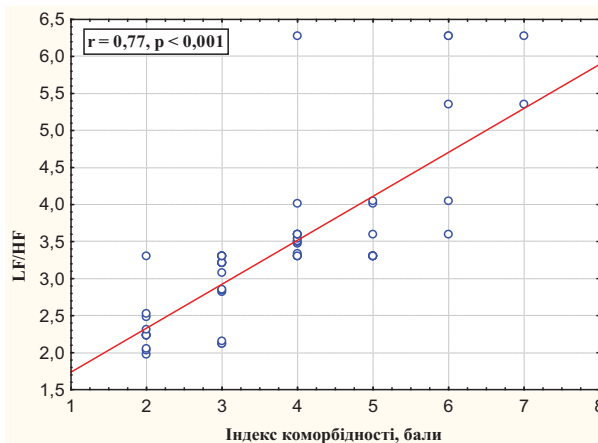


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між індексом коморбідності з одного боку, та показником LF/HF.

Тобто, пацієнти з високою кількістю супутньої патології (великим індексом коморбідності) мають ознаки більш вираженої гіперактивації симпатичної ланки вегетативної нервової системи.

**ВИСНОВКИ.** Виявлений статистично значущий негативний кореляційний зв'язок між індексом коморбідності з одного боку, та показниками рNN50 та TP, з іншого ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,72$ ,  $p < 0,001$  відповідно), та позитивний кореляційний зв'язок між індексом коморбідності з одного боку, та показником LF/HF ( $r = 0,77$ ,  $p < 0,001$ ), з іншого.

Л.В. КОРОЛЬ, Л.Я. МИГАЛЬ, О.В. БУРДЕЙНА,  
М.О. КОЛЕСНИК

### ІНТЕНСИВНІСТЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХХНВД

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

**ВСТУП.** На сьогоднішній день актуальним є питання впливу гемодіалізу (ГД) або гемодіалізації (ГДФ) на резистентність мембран еритроцитів з метою запобігання гемолізу та зменшення виразності анемії у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії (ХХН ВД). Метою цього дослідження було вивчення впливу вищезгаданих методів лікування на показники оксидативного стресу (ОС) та резистентності мембран еритроцитів у хворих на ХХН ВД стадії з анемією.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Обстежено 36 хворих на ХХН ВД: 14 хворих лікувалися ГДФ (група I), 22 хворих – ГД (група II). Наявність анемії встановлювали відповідно до критеріїв KDIGO (2012). Контрольна група - 30 практично здорових осіб того ж віку та статі. Поряд зі стандартними методами діагностики визначали маркери ОС: вміст - малонового діальдегіду в сироватці крові (МДА<sub>c</sub>) та еритроцитах (МДА<sub>e</sub>); вміст білків антиоксидантів сироватки крові церулоплазміну (ЦП<sub>c</sub>) та трансферину Tr<sub>c</sub> і SH-груп, індекс ОС (ІОС), активність каталази в сироватці крові (КТ<sub>c</sub>) та сумарну пероксидазну активність еритроцитів (СПА<sub>e</sub>), їх осмотичну та перекисну резистентність, а також і проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ). Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 5,0 і MedStat..

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Встановлено, що у хворих НА ХХН ВД порівняно з показниками у практично здорових осіб збільшувався вміст МДА<sub>c</sub> у 3,3 рази ( $p < 0,001$ ) та МДА<sub>e</sub> - в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ), знижувався вміст Tr<sub>c</sub> на 34% ( $p < 0,01$ ), SH- груп - на 31% ( $p < 0,02$ ) та СПА<sub>e</sub> - на 41% ( $p < 0,01$ ). Поряд з цим зростали активність КТ<sub>c</sub> у 4,6 рази ( $p < 0,001$ ) та величини ІОС, а також відмічалось зниження осмотичної резистентності на 30%, перекисної резистентності - на 60%, збільшення вдвічі перекисного гемолізу та в 1,3 рази ПЕМ.

Порівняння показників ОС поміж групами I та II, встановило, що у хворих групи II рівень перекисного гемолізу був на 55%, ПЕМ - на 26% та активності КТ<sub>c</sub> - на 24% вищими за величини у групі I. Разом з тим спостерігалось більш виразне зниження показників Tr<sub>c</sub> (на 22%) та SH-груп (на 17%) порівняно з показниками у хворих групи I, які отримують ГДФ.

Отже, для хворих, які отримують ГДФ характер-

ні нижчі показники гемолізу та вища ступінь резистентності еритроцитів порівняно з групою хворих, які лікуються ГД.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, у хворих ХХН, які лікуються ГД або ГДФ анемія певною мірою визначається рівнем ОС та гемолізу еритроцитів. Очевидно, що встановлені відмінності визначаються прямим і опосередкованим впливом фізико-хімічних складових методик ГД (дифузія) або ГДФ (дифузія+конвенція) на мембрани еритроцитів та напруженість ОС.

В.Н. ЛЕСОВОЙ, Н.М. АНДОНЬЕВА, М.Я. ДУБОВИК,  
Е.А. ГУЦ, А.В. ЛЕСОВАЯ

### ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНЕМИИ НА ТИПЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

Харьковский национальный медицинский университет  
Областной клинический центр урологии и нефрологии  
им. В. И. Шаповала, г. Харьков.

**ВВЕДЕНИЕ.** Риск развития кардиальной патологии остается актуальной в популяции пациентов с хроническими болезнями почек, распространенность которых составляет 40-50% (Mancia G. et al., 2009). В последние годы существенную роль в ремоделировании сердца и формировании гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при почечной патологии придают анемию, которая оказывает неблагоприятное влияние на функциональное состояние сердца, что вдвое увеличивает вероятность риска развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов данной категории. По данным Levin A., на каждые 10 г/л снижения гемоглобина (Hb), риск развития ГЛЖ увеличивается примерно на 6%. В настоящее время актуальной остается проблема, касающаяся особенностей взаимосвязи анемического синдрома и геометрическим ремоделированием миокарда ЛЖ, что и явилось целью нашего исследования.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 76 больных с анемическим синдромом на фоне недиабетической патологии (мужчин – 34, женщин – 42), получающих лечение перитонеальным диализом (ПД) от 6 до 84 месяцев (в среднем – 42,5 мес.). Средний возраст больных 38,3 ± 3,7 лет. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от уровня Hb: I группа включала 29,3% пациентов с уровнем Hb ниже 85 г/л; II группа – 56% больных с Hb от 86 – 95 г/л; III группа – 14,7% пациентов с Hb от 96 – 109 г/л. Всем больным определяли уровень гемоглобина, гематокрита, сывороточное железо, содержание ферритина, трансферрина в сыворотке. Для контроля изменений со стороны миокарда выполнялось эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В результате исследования частота ГЛЖ у наблюдаемых больных составила 84,8%. Выявлена статистически значимая линейная корреляция между уровнем гемоглобина и массой миокарда ( $r = -0,373$ ,  $p < 0,001$ ). Отмечено, что при прогрессировании анемии наблюдалась четкая тенденция увеличения частоты гипертрофии миокарда, так при Hb свыше 96 г/л она была выявлена у 54% случаев, сравнительно с 76% при уровне Hb ниже 85

г/л ( $p < 0,05$ ). Анализ геометрических моделей ЛЖ показал, что концентрическое ремоделирование сердца практически не зависело от уровня гемоглобина и напротив частота эксцентрической ГЛЖ увеличивалась при прогрессировании анемии. Так данный тип геометрии сердца наблюдался у 32% больных при уровне Hb ниже 85 г/л сравнительно с 24% при Hb выше 96 г/л, соответственно количество пациентов с концентрическим типом ГЛЖ уменьшилось с 48% до 37% по мере нарастания анемии. Это позволяет считать, что анемия способствует преимущественно процессам дилатации над гипертрофией, что подтверждается нарастанием степени конечного диастолического и систолического объемов, и, как следствие формирование эксцентрического типа ГЛЖ.

**ВЫВОДЫ.** Таким образом, изменения миокарда ЛЖ у пациентов с ХПН на заместительной терапии ПД в зависимости от снижения уровня Hb сопровождается нарастанием массы миокарда ЛЖ, увеличением его размеров и объема. Прогрессирование анемии приводит к более выраженным нарушениям геометрии миокарда, а также оказывает влияние на структуру трансмитрального кровотока. Прямая зависимость патологических изменений сердца и ухудшение гемодинамических параметров от уровня Hb свидетельствует о влиянии анемии в развитии структурно-функциональных изменений миокарда.

**В.Н. ЛЕСОВОЙ, Н.М. АНДОНЬЕВА, Е.А. ГУЦ,  
М.Я. ДУБОВИК, А.В. ЛЕСОВАЯ**

#### **КАРДИАЛЬНЫЕ РИСКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ**

Харьковский национальный медицинский университет.  
Харьковский областной клинический центр урологии  
и нефрологии им. В.И. Шаповала.

**ВВЕДЕНИЕ.** Продолжительность и качество жизни пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на почечно-заместительной терапии (ПЗТ) методом перитонеального диализа (ПД) зависят от множества факторов, среди которых патология со стороны сердечно-сосудистой системы занимает одно из центральных мест.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ:** выявить кардиальные риски, наиболее часто встречаемые у пациентов с ХБП на ПД.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** На базе отделения нефрологии и перитонеального диализа ОКЦУН нами было обследовано 85 пациентов с ХБП, получающих ПЗТ методом ПД, среди которых 39 мужчин и 46 женщин в возрасте от 22 до 74 лет (медиана  $47,3 \pm 1,1$  г). Длительность диализной терапии составила от 24 до 84 месяцев (медиана  $36,0 \pm 4,7$  мес.). Всем больным проводились стандартные общеклинические исследования, а также определялись провоспалительные цитокины (ИЛ-1 ; ИЛ-8; ФНО- ) и белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид А (САА)). В соответствии с анамнестическими данными, результатами проанализированных доплерэхокардиографических исследований и ЭКГ-нагрузочных велоэргометрических проб, все пациенты были разделены на 5 клинических групп: первая - страдающие стабильной стенокардией; вторая - пациенты с безбо-

левой ишемией миокарда (БИМ); третья - с ишемической дилатационной кардиомиопатией (ИДКМП); четвертая - перенесшие острый инфаркт миокарда в период исследования и пятая - не имеющие признаков ишемической болезни сердца (ИБС).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ.** В исследованной группе 5 пациентов (5,9%) перенесли острый инфаркт миокарда. Четверо из них оказались из группы больных с БИМ. У всех пациентов перенесших инфаркт миокарда, за 1-2 месяца до острого коронарного события имели место повышение ФНО- -  $13,2 \pm 0,5$  пг/мл, ( $p < 0,05$ ) и СРБ -  $16,3 \pm 0,07$  мкг/мл, ( $p < 0,01$ ) в сочетании с кальцинатами митрального клапана при доплерэхокардиографическом исследовании. У 3 пациентов (3,5%) выявлена стенокардия напряжения. В период динамического наблюдения за пациентами на ПД в ОКЦУН, велоэргометрическая нагрузочная ЭКГ-проба выявила ИБС в форме БИМ у 13 пациентов (15,3%). Отрицательные результаты пробы у остальных пациентов не позволили исключить у них ИБС, так как проба была прекращена на субмаксимальных мощностях в связи с зафиксированными критериями прекращения пробы, но позволили сделать вывод, что у этих пациентов имеется хороший «коронарный резерв», то есть малая вероятность развития острых коронарных событий в течение 3-5 лет. Наиболее выраженные достоверные иммунологические изменения были выявлены у пациентов с БИМ: высокие показатели ИЛ-8 -  $71,3 \pm 1,6$  пг/мл ( $p < 0,05$ ); САА -  $2,5 \pm 0,9$  мкг/мл, ( $p < 0,05$ ). Через 36 месяцев на ПД у 31,7% пациентов появились признаки развивающейся ИДКМП: уменьшение систолического утолщения миокарда отмечено у 32 пациентов (37,6%); бивентрикулярная дилатация – у 3 пациентов (3,5%); незначительная митральная регургитация – у 11 пациентов (12,9%); выраженная митральная регургитация – у 5 пациентов (5,9%); зоны акинезии задней стенки левого желудочка – у 2 пациентов (2,4%).

**ВЫВОДЫ.** Исследование показало, что процессы ремоделирования миокарда левого желудочка, детерминированные звеньями патогенеза ХПН, эпизодами острой и хронической ишемии миокарда, системной воспалительной реакцией, приводят у пациентов на ПД, преимущественно к эпизодам БИМ с исходом в острые коронарные синдромы или ИДКМП с развитием хронической сердечной недостаточности.

**В.М. ЛІСОВИЙ, Н.М. АНДОН'ЄВА, М.М. ПОЛЯКОВ,  
О.А. ГУЦ, М.Я. ДУБОВИК, Г.В. ЛІСОВА**

#### **НИРКОВОЗАМІСНА ТЕРАПІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІКІСТОЗОМ НИРОК ПІСЛЯ БІЛАТЕРАЛЬНОЇ НЕФРЕКТОМІЇ**

Харківський національний медичний університет  
Обласний клінічний центр урології і нефрології ім.  
В.І. Шаповала, м. Харків

**ВСТУП.** Полікістоз нирок - вроджена двобічна структурна аномалія, яка характеризується заміщенням ниркової паренхіми множинними кістами. Основними ускладненнями полікістозу являються хронічний пієлонефрит, нагноєння кіст, крововиливи та розрив кіст, а також хронічна ниркова недостатність,

до якої неминуче приводить прогресуючий перебіг хвороби. В структурі причин термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) полікістоз складає біля 10%.

Білатеральна нефректомія (БНЕ) досить часто виконується пацієнтам з полікістозом нирок, які вже отримують нирковозамісну терапію (НЗТ) діалізними методами, перед трансплантацією нирки з метою усунення потенційних джерел сечової інфекції перед початком імуносупресивної терапії. Разом з тим нерідкими є випадки, коли БНЕ показана пацієнтам, яким трансплантація нирки за різних обставин не може бути проведена найближчим часом, і яким планується продовження НЗТ методами перитонеального або гемодіалізу.

**МЕТОЮ** нашого дослідження було визначення впливу БНЕ на показники адекватності НЗТ у пацієнтів з полікістозом нирок.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** В ОКЦУН ім. В.І. Шаповала під спостереженням знаходилися 11 пацієнтів, хворих на полікістоз нирок, з термінальною стадією ХХН на діалізі, яким була проведена БНЕ, з них 6 отримували перитонеальний діаліз, 5 - гемодіаліз. Вік пацієнтів складав від 35 до 53 років (в середньому  $42,2 \pm 3,8$ ), чоловіків - 4, жінок - 7. БНЕ виконані в терміни від 6 до 56 місяців від початку НЗТ. Показаннями до нефректомії були кровотеча, нагноєння кіст, некерована артеріальна гіпертензія. Нефректомії виконувались відкритим методом. У 2-х хворих нефректомія проводилася одночасно з обох боків. Для оцінки результатів ми проаналізували рівень креатиніну, альбуміну, калію, фосфору сироватки крові, динаміку артеріального тиску, частоту госпіталізацій, а у ПД-пацієнтів – частоту діалітичних перитонітів протягом 1 року до та після проведення БНЕ.

**РЕЗУЛЬТАТИ** нашого спостереження показали, що проведення діалітичної терапії в режимі, у якому

вона проводилася до БНЕ, привело до зростання рівня креатиніну (з  $753,7 \pm 210,3$  до  $1038,5 \pm 189,2$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ), тобто втрата залишкової функції нирок після проведення білатеральної нефректомії потребувала посилення режиму діалізу. Після БНЕ у 9-ти з 11-ти пацієнтів знизився рівень альбуміну сироватки крові: середній рівень склав  $31,8 \pm 5,6$  г/л проти  $37,6 \pm 3,8$  до операції ( $p < 0,05$ ). Після БНЕ збільшилися рівні калію та фосфору сироватки крові, але ці зміни не досягли статистичної вірогідності. Після проведення БНЕ протягом 4-х місяців у 8-ми з 11-ти хворих була скоригована артеріальна гіпертензія, необхідність в медикаментозній корекції залишилася у 3-х хворих, але дози гіпотензивних препаратів були суттєво знижені. Виявлені вірогідні розбіжності в частоті госпіталізацій до та після проведення БНЕ: якщо до БНЕ середня кількість випадків госпіталізації на одного хворого становила 2,4 на рік, то після БНЕ цей показник знизився до 0,9. У пацієнтів на ПД це пов'язано із значним зменшенням частоти діалітичних перитонітів: в нашому спостереженні до БНЕ зареєстровано  $1,5 \pm 0,4$  епізоди на рік, після БНЕ протягом року таких випадків не було. У віддалені терміни 5-м пацієнтам проведена успішна трансплантація нирки від живого спорідненого донора.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, БНЕ у хворих з полікістозом нирок за нашими спостереженнями потребує корекції режиму діалізу, а також знижує рівень альбуміну. Після БНЕ виникає тенденція до підвищення рівня калію та фосфору сироватки крові. Разом з тим БНЕ суттєво зменшує частоту діалітичних перитонітів у хворих на перитонеальному діалізі, що позитивно впливає на виживаність методики ПД, а також частоту госпіталізацій пацієнтів, які отримують НЗТ, що є показником підвищення якості діалітичної терапії.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА НЕФРОЛОГІЯ

ДРАЧУК В. М., ЗАМОРСЬКИЙ І. І.

### НЕФРОПРОТЕКТОРНІ ЕФЕКТИ ГЛУТАТІОНУ ПРИ МІОГЛОБІНУРИЧНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

**ВСТУП.** Глутатіон — біологічно-активний трипептид, що складається із залишків гама-глутамінової кислоти, цистеїну та гліцину. Є одним з найпотужніших антиоксидантів та ключовою ланкою у трьох антиоксидантних системах організму із наявних чотирьох. Враховуючи важливість вільнорадикального окислення в патогенезі міоглобінуричної гострої ниркової недостатності (ГНН) метою роботи стало встановлення протекторної активності препарату відновленого глутатіону у розвитку експериментальної міоглобінуричної (гліцеролової) ГНН.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** Дослідження проведено на білих безпородних статевозрілих щурах — самцях масою 120–180 г, які перебували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до води та їжі. Тварини були розділені на три групи ( $n=7$ ): 1 — контрольна, 2 — тварини з міоглобінуричною ГНН, 3 — тварини, яким був введений глутатіон. Гліцеролову ГНН відтворювали шляхом внутрішньом'язового введення щурам 50% розчину гліцеролу в дозі 10 мл/кг. Глутатіон (ТАД-600, «Biomedica Foscama», Італія) вводили в дозі 40 мг/кг одноразово внутрішньочеревнево через 40 хв після введення гліцеролу. На 24 год після моделювання ГНН оцінювали функціональний стан нирок тварин за умов водного навантаження (5% питної води від маси тіла) за показниками діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, концентрації креатиніну в плазмі крові та ступенем протеїнурії.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Застосування глутатіону призвело до істотного покращання показників екскреторної функції нирок. У групі лікованих тварин спостерігалось збільшення діурезу в 1,4 раза ( $p \leq 0,05$ ) і, відповідне, зростання швидкості клубочкової фільтрації в 1,2 раза ( $p \leq 0,05$ ). Концентрація креатиніну в плазмі крові зменшилась в 1,6 раза ( $p \leq 0,001$ ). Зменшились також показники протеїнурії: концентрація білка в сечі — в 2,2 раза, екскреція — в 1,7 раза ( $p \leq 0,05$ ).

При цьому в групі лікованих тварин спостерігались позитивні зміни з боку прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в нирках та плазмі крові тварин. Так, вміст ТБК-активних продуктів в еритроцитах крові зменшувався в порівнянні з нелікованими тваринами в 1,8 раза ( $p \leq 0,05$ ), у тканині нирок — в 1,4 раза ( $p \leq 0,05$ ). Вміст окисно-модифікованих білків у плазмі крові зменшувався в 1,3 раза ( $p \leq 0,05$ ), в тканині нирок — в 1,2 раза ( $p \leq 0,05$ ). У тварин, яким вводили глутатіон, спостерігалось достовірне збільшення активності глутатіонпероксидази в тканині нирок у 1,5 раза ( $p \leq 0,05$ ), в плазмі крові — в 1,2 раза ( $p \leq 0,05$ ). Активність каталази при застосуванні препарату збільшувалась на 16% ( $p \leq 0,05$ ) в тканині нирок та на 8% у плазмі крові. Вміст церулоплазміну в плазмі крові достовірно збільшився в 1,5 раза ( $p \leq 0,05$ ) в порівнянні з нелікованими тваринами.

**ВИСНОВКИ.** Отже, згідно отриманих даних, глутатіон проявляє нефропротекторні ефекти при експериментальній міоглобінуричній гострій нирковій недостатності.

ЗАМОРСЬКИЙ І. І.<sup>1</sup>, СПИРИДОНОВА В. А.<sup>2</sup>

#### ДНК-АПТАМЕРИ, ЩО ІНГІБУЮТЬ ТРОМБІН, ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ НЕФРОПРОТЕКТОРНІ ЗАСОБИ ПРИ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

<sup>1</sup>ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»;

<sup>2</sup>Московський державний університет ім. М. В. Ломоносова

**ВСТУП.** Однотяжєві аптамерні молекули нуклеїнових кислот (ДНК-аптамери) мають високоупорядковану третинну структуру, яка дозволяє їм утворювати стабільні і специфічні комплекси з різними мішенями подібно до моноклональних антитіл. Запропоновані нами ДНК-аптамери мають виражену антитромбінову активність завдяки їх специфічному зв'язуванню тромбіну, ключового фактора коагуляційного гемостазу. Враховуючи те, що часта форма ниркової недостатності міоглобінова нефропатія, супроводжується порушенням кровообігу, зокрема посиленням внутрішньосудинного згортання, виникненням канальцевого некрозу і уротромбозу через токсичну дію міоглобіну, дослідження впливу ДНК-аптамерів, що інгібують тромбін, на функцію нирок за умов цієї небезпечної для життя патології, є доцільним. Тому метою роботи стало встановлення впливу на функцію нирок ДНК-аптамерів, що інгібують тромбін, при експериментальній рабдоміолітичній гострій нирковій недостатності (ГНН).

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** Експерименти проведені на 35 статевозрілих самцях безпород-

них білих щурів масою 160–180 г. Рабдоміолітичну ГНН моделювали введенням 50% розчину гліцеролу внутрішньом'язово в дозі 10 мл/кг ДНК-аптамери вводили внутрішньочеревно в дозі 0,5 мг/кг щодня протягом 3-х днів до моделювання патології. Контрольним тваринам вводили еквівалентну кількість води для ін'єкцій. Функції нирок оцінювали в умовах водного навантаження (5% від маси тіла) за показниками діурезу, швидкості клубочкової фільтрації; концентрації креатиніну, іонів натрію і калію в плазмі крові та сечі; білка, аміаку і титрованих кислот в сечі.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** За умов модельної патології, викликаній рабдоміолізом, у тварин спостерігались всі ознаки міоглобінуричної форми ГНН з пригніченням всіх функцій нирок і розвитком олігурії на 12 і 24 ч дослідження. Введення різних ДНК-аптамерів продемонструвало нефропротекторні ефекти досліджених сполук. Так, при введенні аптамеру ТВА31 вміст креатиніну в плазмі крові, білка і показників титрованих кислот в сечі залишалось на рівні контролю, а швидкість клубочкової фільтрації значно збільшувалась. При цьому після введення аптамеру ТВА31 різниця за вказаними показниками в порівнянні з даними, отриманими при моделюванні міоглобінуричної форми ГНН, була меншою відповідно на 24,4%, 22,3% і 2,8 рази (180%;  $p < 0,05$ ). Одночасно під впливом аптамеру ТВА31 у щурів з модельною патологією підвищувався діурез в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з тими тваринами, у яких моделювали ГНН без введення аптамерів.

**ВИСНОВКИ.** Отже, ДНК-аптамери з антитромбіновою активністю проявляють нефропротекторні ефекти при рабдоміолітичній (міоглобінуричній) формі гострої ниркової недостатності, збільшуючи діурез, швидкість клубочкової фільтрації і концентрацію титрованих кислот в сечі, а також зменшуючи ступінь протеїнурії, що дозволяє рекомендувати зазначені сполуки для подальшого дослідження і клінічної апробації.

Г.Г. НИКУЛІНА, І.Є. СЕРБІНА, Л.Я. МИГАЛЬ

#### ВПЛИВ ОДНОБІЧНОЇ ГОСТРОЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ НИРКИ НА МЕТАБОЛІЗМ В УРАЖЕНОМУ ТА КОНТРАТЕРАЛЬНОМУ ОРГАНАХ

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ,

**ВСТУП.** Порушення ниркового кровообігу і, як наслідок, розвиток ішемії, спостерігаються при багатьох хворобах нирок як вродженої, так і набутої етіології, і призводять до цілого каскаду патологічних процесів. Дисметаболізм та розвиток дистрофічно-деструктивні змін клітинних елементів ниркової паренхіми призводить до розвитку ниркової недостатності.

**МЕТОЮ** даної роботи було експериментальним шляхом дослідити вплив однієї гострої та хронічної ішемії нирки на метаболізм в ураженому та контралатеральному органах на основі дослідження змін активності низки канальцевих ферментів як показників метаболічного та структурно-функціонального стану паренхіми нирки при ішемії.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** В експерименті на кролях (самиці та самці віком до 2 років із вагою 2,5-3 кг) шляхом перев'язки лігатурою верхнього полюсу лівої нирки моделювали сегментарну ішемію. Для створення моделі гострої ішемії лігатура накладалась на 1-2 місяці (7 кролів). Для створення моделі хронічної ішемії (10 кролів) лігатуру накладали на строк 6-8 місяців. Групою порівняння слугували результати, отримані на 3 здорових кролях (6 нирок).

В гомогенаті паренхіми нирки було досліджено активність низки ферментів каналцевого нефротелію: лужної фосфатази (ЛФ), що локалізована в клітинній мембрані і бере участь в транспорті фосфору та каталізує гідроліз складних ефірів фосфорної кислоти і органічних сполук; гама-глутамілтранспептидази (ГГТ), вбудованої в клітинну мембрану, та за участі якої відбувається транспорт амінокислот через клітинну мембрану в процесі реабсорбції із первинної сечі; нейтральної та кислої альфа-глюкозидаз (НА та КА), що локалізовані відповідно в мікросомах та гіалоплазмі (НА) та лізосомах нефротелію (КА), і які беруть участь в розщепленні олігосахаридів.

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Дослідження показало, що при гострій ішемії в паренхімі ураженої нирки в середньому спостерігається зниження активності ензимів ЛФ на 29% та КА на 25%, проте це зниження не було статистично достовірним. Водночас активність ферментів ГГТ та НА в середньому знизилася на 30 та 46% відповідно ( $p < 0,001$ ). Тобто при гострій ішемії в ураженій нирці порушується реабсорбція амінокислот із первинної сечі та відбувається перебудова метаболізму вуглеводів, що є цілком очікуваним при переході з аеробного окислення до анаеробного гліколізу. В контрлатеральній нирці активність ЛФ, ГГТ та КА залишалась на тому ж рівні, що і в здорових нирках. Зареєстровано лише зниження активності НА на 20%, проте це зниження статистично не вірогідне. Тому можна вважати, що гостра ішемія впродовж 1-2 місяців не впливає на стан контрлатеральної нирки.

В групі кролів з хронічною ішемією в ураженій нирці в середньому виявлено зниження активності ЛФ, ГГТ, НА та КА на 56, 52, 72 та 75% від норми відповідно ( $p < 0,001$ ). Тобто внаслідок хронічної гіпоксії нирки відбулося порушення всіх досліджуваних ланок метаболізму. В той же час в контрлатеральній нирці зареєстровано хоча і дещо менше, але статистично вірогідне зниження активності всіх ензимів ( $p < 0,001$ ) відповідно на 37, 41, 53 та 53%, а отже в нирці із збереженим кровоотоком, на фоні хронічної ішемії в парному органі, відбуваються такі ж зміни метаболізму, як і при ішемії.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, було встановлено, що при гострій ішемії спостерігається зниження активності ЛФ та КА та достовірно знижується активність ГГТ та НА в ураженій нирці. При цьому метаболізм в контрлатеральній нирці не зазнає достовірних змін, і її можна вважати інтактною. При хронізації ішемічного процесу достовірно знижується активність всіх досліджуваних ферментів в обох нирках: і на боці ішемічного ураження, і в контрлатеральній нирці. Отже, хронічна ішемія однієї нирки призводить до втягнення в патологічний процес здорової нирки

і викликає значні зміни метаболізму в паренхімі обох органів, що має враховуватись при виборі адекватної тактики лікування.

**Н. Д. ФІЛІПЕЦЬ<sup>1</sup>, В. М. СИРМАН<sup>2</sup>, А. І. ГОЖЕНКО<sup>3</sup>**

### **ВПЛИВ ФЛОКАЛІНУ НА АКТИВНІСТЬ ЛУЖНОЇ ФОСФАТАЗИ ТА СУКЦИНАТДЕГІДРОГЕНАЗИ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ**

<sup>1</sup>ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет МОЗ України»

<sup>2</sup>Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України

<sup>3</sup>Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»

**ВСТУП.** Патогенетичним підґрунтям основних принципів нефропротекції слугує провідна роль пошкодження каналців і порушення енергозалежного транспорту іонів натрію у формуванні патології нирок. Відомо, що біологічними регуляторами енергетичного балансу клітин є система аденозинтрифосфатзалежних калієвих (КАТФ) каналів. У зв'язку з цим, метою роботи було вивчення впливу активатора КАТФ каналів флокаліну на показники енергетичного обміну за умов розвитку гострої токсичної нефропатії.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** Експерименти проводили після разового і семикратного введення лабораторним білим щурам флокаліну в дозі 5 мг/кг, внутрішньошлунково, починаючи з першого дня формування гострої сулемової нефропатії. Модель створювали введенням підшкірно розчину дихлориду ртуті в дозі 5 мг/кг. Стан енергозабезпечення оцінювали через дві години після останнього введення флокаліну за біохімічними показниками активності лужної фосфатази та сукцинатдегідрогенази в гомогенатах тканин нирок.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ** показали, що початкова стадія розвитку гострої сулемової нефропатії супроводжувалась зниженням активності лужної фосфатази кіркової речовини та сукцинатдегідрогенази кіркового і мозкового шарів нирок. Після разового введення флокаліну рівень маркерних ферментів енергетичного обміну в ниркових тканинах лишився нижчим за контроль. Разом з тим, порівняно з нелікованими щурами, підвищення в кірковій речовині активності лужної фосфатази на 12,5% ( $p < 0,05$ ) та сукцинатдегідрогенази на 29,6% ( $p < 0,05$ ) вказувало на покращення енергозабезпечення епітелію каналців, у першу чергу, проксимального відділу нефрону.

Енергетичний обмін після семиденного застосування активатора  $K_{ATP}$  каналів характеризувався збільшенням на 41,3% ( $p < 0,05$ ) активності лужної фосфатази у щурів з сулемовою нефропатією на тлі зниження показника, порівняно з контролем. Активність сукцинатдегідрогенази в мозковому шарі, як і після разової активації  $K_{ATP}$  каналів, не змінювалась. Однак у кірковій речовині нирок ферментативна активність специфічного маркера енергетичних процесів мітохондрій під впливом флокаліну зростала на 19,6% ( $p < 0,05$ ) і досягала рівня інтактних щурів.

**ВИСНОВКИ.** Підвищення після введення флокаліну показників енергетичного метаболізму свідчить про ефективність фармакологічної активації

КАТФ каналів при енергодефіцитному стані, спричиненому нефротоксичним чинником. Варто зазначити, що у попередніх дослідженнях нами було виявлено збільшення проксимальної реабсорбції іонів натрію та антипротеїнуретичний ефект після застосування флокаліну за умов різних стадій розвитку сулемової нефропатії. Швидше за все, під впливом флокаліну зменшуються пошкоджувальні впливи сулеми на білкову структуру клітин, вочевидь і на щіткову облямівку апікального краю епітеліоцитів, вторинно збільшуються енергообмін та стан енергозалежних каналцевих процесів у проксимальному відділі нефрону. Вищесказане дозволяє вважати флокалін перспективним нефропротектором при захворюваннях, у патогенезі яких є пошкодження на клітинно-каналцевому рівні.

ЩУДРОВА Т. С., ЗАМОРСЬКИЙ І. І.

### РЕНОПРОТЕКТОРНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ НИРОК ЗА УМОВ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНОГО УРАЖЕННЯ

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

**ВСТУП.** Досить часто причиною гострої ниркової недостатності є гостра ренальна ішемія, що зумовлює актуальність пошуку нових ефективних засобів профілактики та фармакокорекції ішемічно-реперфузійного ураження. У Інституті біорегуляції та геронтології РАМН (РФ) з ниркової тканини тварин виділений пептидний комплекс нирок (ПКН), до складу якого входять поліпептиди з молекулярною масою від 70 до 456 Да. Методом органотипового культивування був встановлений стимулюючий вплив ПКН на розвиток експлантатів тканини нирок, експресію маркерів клітинного оновлення та ремоделювання міжклітинного матриксу, що є основою для подальшого вивчення його ренальних ефектів за умов експериментального ураження нирок.

**МЕТОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ** була оцінка ренопротекторного потенціалу ПКН за умов ішемічно-реперфузійного ураження нирок.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** Досліди проведено на 20 статевозрілих білих щурах масою 150–200 г. Тварин було розподілено на 3 групи: I група — контроль (псевдооперовані тварини), II група — ішемія-реперфузія нирок, тваринам III групи протягом трьох днів до моделювання ішемії-реперфузії вводили ПКН у дозі

300 мкг/кг. Ішемію моделювали шляхом накладання на ниркову ніжку затискача терміном на 60 хв з наступною 24-годинною реперфузією та оцінкою функціонального стану нирок за умов індукованого діурезу.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Через 24 години після моделювання ішемічного ураження у тварин групи модельної патології встановлено початкову олігуричну стадію гострої ниркової недостатності, на що вказувало зменшення у 2 рази об'єму сечовиділення, наростання креатинемії та падіння на 73% швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) ( $p < 0,05$ ). Введення ПКН попереджувало розвиток олігурії, на що вказує збільшення об'єму діурезу на 48,3% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою нелікованих тварин. При цьому концентрація креатиніну в плазмі крові зменшилась на 27% ( $p < 0,05$ ), що вказує на зменшення вираженості ретенційної азотемії. Відповідно, ШКФ достовірно зросла в 1,8 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з нелікованими тваринами. Ішемічне ураження нирок супроводжувалось значною протеїнурією, яка зменшувалась в 1,8 рази ( $p < 0,05$ ) під впливом ПКН. У групі тварин, яким профілактично вводили ПКН, показник фракційної екскреції іонів натрію був достовірно меншим від показника групи нелікованих тварин, але перевищував границю допустимої норми, що супроводжувалось достовірним зростанням абсолютної реабсорбції іону в 2 рази ( $p < 0,05$ ). При застосуванні ПКН фракційна екскреція калію зменшувалась на 11,5% ( $p < 0,05$ ), нормалізувався натрій-калієвий коефіцієнт сечі та концентрація калію в крові. Тканиноспецифічна антиоксидантна дія ПКН проявлялась зменшенням вмісту продуктів пероксидації у тканині нирок (малонового діальдегіду — на 20,6% ( $p < 0,05$ ), окисно-модифікованих білків — на 16,3% ( $p < 0,05$ )), поряд із зростанням активності глутатіонпероксидази на 34% ( $p < 0,05$ ), каталази — на 31% ( $p < 0,05$ ). Застосування ПКН дещо обмежило вираженість ураження за даними гістологічного дослідження, що проявлялося у зменшенні на 37% кількості клітин, уражених некрозом, та обмеженні ступеня дистрофічного ураження епітеліоцитів.

**ВИСНОВКИ.** За умов ішемічно-реперфузійного ураження нирок ПКН володіє ренопротекторним потенціалом, на що вказує покращання екскреторної функції нирок, гальмування процесів пероксидації у тканині нирок поряд із зростанням активності антиоксидантного захисту та підтверджується даними гістологічного дослідження.

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

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

### ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

### ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

1. УДК;
2. Ініціали та прізвища авторів (мовою, якою написана стаття);
3. Назва статті (мовою, якою написана стаття);
4. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
5. Назва статті англійською мовою;
6. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто;
7. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) мовою статті та англійською;
8. Резюме російською та англійською мовами.  
**Структура викладення резюме в оригінальних наукових роботах повинна відповідати структурі тексту**

статті, тобто мати підрозділи: «Вступ», «Матеріали та методи», «Результати», «Обговорення» та «Висновки», в яких стисло подається суть роботи. **Об'єм реферату – до 250 слів (0,5 стор.).** Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1, 2, 4, 5) оформляється довільно.

9. Текст статті;

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

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

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

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

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати слідуєчі підрозділи.

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

родної 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 |

## СПИСОК АВТОРІВ

**А**

|                     |        |
|---------------------|--------|
| АБЛОГІНА О. В. .... | 71     |
| АКЕНТЬЄВ С.А. ....  | 39     |
| АЛЕКСЄЄВА Н.Г. .... | 10     |
| АНДОН'ЄВА Н.М. .... | 75, 76 |
| АНДРІЙЧУК Т.П. .... | 3      |

**Б**

|                        |                            |
|------------------------|----------------------------|
| БАГДАСАРОВА И.В. ....  | 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 |
| БАГДАСАРОВА Р. В. .... | 46                         |
| БЕВЗЕНКО Т.Б. ....     | 30                         |
| БЕЗДЕТКО Н.В. ....     | 65                         |
| БЕЗРУК В.В. ....       | 3                          |
| БЕЗРУК Т.О. ....       | 49                         |
| БЕРЕЗОВАЯ М.С. ....    | 39                         |
| БІЛЬЧЕНКО О.В. ....    | 52                         |
| БРИЖАЧЕНКО Т.П. ....   | 10                         |
| БРУТЬКО А. П. ....     | 45                         |
| БУРДЕЙНА О.В. ....     | 57, 75                     |
| БУРЛАКА Є.А. ....      | 43                         |

**В**

|                       |    |
|-----------------------|----|
| ВЕЛИЧКО М.Б. ....     | 41 |
| ВИГОВСЬКА О.В. ....   | 48 |
| ВИШЕЛЕСЬКИЙ С.Ю. .... | 52 |
| ВОЛКОВА О.І. ....     | 44 |

**Г**

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| ГОДЛЕВСКАЯ Т. Л. .... | 51, 52 |
| ГОЖЕНКО А. І. ....    | 79     |
| ГОНЧАР Ю.І. ....      | 73, 74 |
| ГУМІНСЬКА Г.С. ....   | 40     |
| ГУЦ Е.А. ....         | 75, 76 |

**Д**

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| ДЕНИСЕНКО В.П. .... | 47                 |
| ДОЛІННА М.О. ....   | 39                 |
| ДОРЕЦЬКИЙ В. ....   | 72                 |
| ДОРЕЦЬКИЙ Ю. ....   | 72                 |
| ДОЦЬОК Л.Г. ....    | 17, 39             |
| ДРАННІК Г.М. ....   | 41                 |
| ДРАЧУК В. М. ....   | 77                 |
| ДРИЛЬ І.С. ....     | 6                  |
| ДРІЯНСЬКА В.Є. .... | 10, 41, 50, 71, 73 |
| ДУБОВИК М.Я. ....   | 76, 75             |
| ДУДАР І.О. ....     | 10, 73, 74         |
| ДУДНИК В.М. ....    | 40                 |
| ДЯДИК О.О. ....     | 30                 |

**Е**

|                      |    |
|----------------------|----|
| ЕМЕЛЬЯНОВА А.Ю. .... | 51 |
| ЕРЕМЕНКО Г.В. ....   | 26 |

**Є**

|                     |    |
|---------------------|----|
| ЄГУДІНА Є.Д. ....   | 30 |
| ЄРМОЛАЄВА М.В. .... | 30 |

**З**

|                          |                |
|--------------------------|----------------|
| ЗАБАШТА І.В. ....        | 6              |
| ЗАМОРСЬКИЙ І. І. ....    | 77, 80, 78     |
| ЗВЕНІГОРОДСЬКА Г.Ю. .... | 40             |
| ЗУБ Л.О. ....            | 39, 45, 41, 17 |

**І**

|                     |    |
|---------------------|----|
| ІВАНОЧКО Р. Б. .... | 53 |
| ІВЛЄВА Л. ....      | 72 |

**К**

|                       |                |
|-----------------------|----------------|
| КАЛІНІНА Н.А. ....    | 41             |
| КИВЕНКО Л. Н. ....    | 52             |
| КІРІЄНКО О.М. ....    | 47             |
| КОКОЦЬОК О.В. ....    | 41             |
| КОЛЕСНИК М.О. ....    | 41, 57, 65, 75 |
| КОЛИБАЄВА Т.Ф. ....   | 21, 6          |
| КОРОЛЬ Л.В. ....      | 47, 50, 57, 75 |
| КРАСЬОК Е.К. ....     | 10, 73, 74     |
| КРИЛОВА М.Г. ....     | 10             |
| КРОТ В.Ф. ....        | 10, 73, 74     |
| КРУГЛІКОВА І. В. .... | 48             |
| КУЛАЧЕК В.Т. ....     | 41             |
| КУШНІР І.Г. ....      | 41             |

**Л**

|                     |            |
|---------------------|------------|
| ЛАВРЕНЧУК О.В. .... | 42, 43     |
| ЛЕСОВАЯ А.В. ....   | 75, 76     |
| ЛЕСОВОЙ В.Н. ....   | 75, 76     |
| ЛОБОДА О.М. ....    | 10, 73, 74 |

**М**

|                        |                    |
|------------------------|--------------------|
| МАЙДАННИК В.Г. ....    | 43                 |
| МАНДЗЮК Я. П. ....     | 46                 |
| МИГАЛЬ Л. Я. ....      | 47, 50, 57, 75, 78 |
| МИРОШНИЧЕНКО М.С. .... | 21                 |
| МІНАКОВА В.А. ....     | 44                 |
| МОГИЛЬНИК Н.М. ....    | 34                 |
| МОЙСЄЄНКО В.О. ....    | 44                 |
| МОХНАЧОВ О.В. ....     | 34                 |
| МУРАТОВ Г.Р. ....      | 21                 |

**Н**

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| НЕПОМНЯЩИЙ В.М. ....  | 41     |
| НИКУЛА Т.Д. ....      | 44     |
| НІКУЛІНА Г.Г. ....    | 78     |
| НОВАКОВСКИЙ В.В. .... | 57, 65 |

**П**

|                         |    |
|-------------------------|----|
| ПАВЛЕНКО М.В. ....      | 52 |
| ПЕДОСЕНКО О.Б. ....     | 40 |
| ПЕРВОЗВАНСЬКА О.І. .... | 3  |
| ПЕТРЕНКО Є.К. ....      | 6  |
| ПЕТРИНА О.П. ....       | 41 |
| ПОЛЯКОВ М.М. ....       | 76 |
| ПОМАЗАН Д.В. ....       | 30 |
| ПОПАДЮК І.М. ....       | 45 |
| ПОПОВ В.В. ....         | 44 |
| ПОПОВА В.В. ....        | 44 |
| ПОРОШИНА Т.В. ....      | 73 |

**Р**

|                    |    |
|--------------------|----|
| РОБОРЧУК С.В. .... | 17 |
|--------------------|----|

**С**

|                        |        |
|------------------------|--------|
| САВЧЕНКО В.С. ....     | 71     |
| САВЧУК В.М. ....       | 73, 74 |
| СЕМЕНОВИХ П.С. ....    | 47     |
| СЕМИДОЦКАЯ Ж.Д. ....   | 26     |
| СЕРБІНА І.Є. ....      | 78     |
| СИДОРЕНКО Є.В. ....    | 41     |
| СИНЯЧЕНКО О.В. ....    | 30     |
| СИРМАН В. М. ....      | 79     |
| СОРОКИНА І.В. ....     | 21     |
| СПИРИДОНОВА В. А. .... | 78     |
| СТАШЕВСЬКА Н. ....     | 50     |
| СТЕПАНКЕВИЧ Т.П. ....  | 40     |
| СТЕПАНОВА Н.М. ....    | 50, 71 |
| СТОЕВА Т. В. ....      | 51, 52 |
| СУСЛОВА Г. Д. ....     | 45     |

**Т**

|                    |    |
|--------------------|----|
| ТАРАДИЙ Н. Н. .... | 46 |
| ТКАЧЕНКО Л.А. .... | 34 |
| ТОПЧІЙ А.В. ....   | 44 |
| ТОПЧІЙ І.І. ....   | 47 |

**Ф**

|                     |            |
|---------------------|------------|
| ФІЛІПЕЦЬ Н. Д. .... | 79         |
| ФОМИНА С. П. ....   | 45, 47, 48 |

**Ч**

|                     |    |
|---------------------|----|
| ЧЕРНОБАЙ А.С. ....  | 34 |
| ЧЕРНЯКОВА І.А. .... | 26 |
| ЧУБ О.І. ....       | 52 |

**Ш**

|                     |            |
|---------------------|------------|
| ШЕВЧУК С. ....      | 72         |
| ШЕХОВЦЕВА Т.Г. .... | 39         |
| ШИПКО А.Ф. ....     | 6          |
| ШІФРІС І.М. ....    | 10, 73, 74 |
| ШРАМЕНКО К.К. ....  | 41         |

**Щ**

|                    |    |
|--------------------|----|
| ЩЕРБАНЬ Т.Д. ....  | 47 |
| ЩУДРОВА Т. С. .... | 80 |

**Я**

|                    |    |
|--------------------|----|
| ЯКИМЕНКО Ю.С. .... | 47 |
| ЯРМОЛА Т.І. ....   | 34 |

## 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 25.12.2015 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 проводитимуться у 2016 році за участю фонду.

### **Реквізити Фонду:**

ЗАТ КБ «Приват Банк» філія «Розрахунковий центр»

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

Добровільні членські внески (**250 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:**

(044)484-00-40; (E-mail: org-metod@inephrology.kiev.ua) – Козлюк Надія Іванівна  
(044) 455-93-77; тел/факс 455-93-87 – Кравченко Лариса Василівна.