



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

3 (51)'2016

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

- НАКАЗ Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 № 89. 3
- ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХХН V СТАДІЇ: СУДИННИЙ ДОСТУП У ХВОРИХ,
ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ 5

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

- СУДИННИЙ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ ТА НІА ФЕНОТИП У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**
М.О. Колесник, В.Є. Дряньська, М.Б. Величко, Г.М. Драннік, В. М. Непомнящий,
В.С. Савченко, Ф. З. Гайсенюк. 16
- РІВЕНЬ ПРОТИВІРУСНИХ АНТИТІЛ ТА ПОКАЗНИКИ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ
В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, ЗА НАЯВНОСТІ
ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**
В. Т. Кругліков, І. В. Багдасарова, І. В. Круглікова, О. М. Корніліна 22
- КОЛОНІЗАЦІЯ ОКСАЛАТДЕГРАДУЮЧИМИ БАКТЕРІЯМИ ТОВСТОЇ КИШКИ ХВОРИХ НА
РЕЦИДИВУЮЧИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК З ПРИЙОМОМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ПЛІТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**
Дзюбенко Н., Сташевська Н., Толстанова Г., Сергійчук Т., Акуленко І., Степанова Н. 28
- ІЗМЕНЕННЯ МОРФОЛОГІЇ І ІММУННИХ РЕАКЦІЙ В СОСУДАХ ПОЧЕК,
СЕРЦЯ І АОРТЕ У БОЛЬНИХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**
И.И. Яковцова, И.И. Топчий, С.В.Данилюк, А.Н. Кириенко, М.М. Дунаевская 32
- ТИП СУДИННОГО ДОСТУПУ НА ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ:
УСКЛАДНЕННЯ ТА ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК VД СТАДІЇ**
І.М. Шіфріс, І.О. Дудар, Ю.І. Гончар, Е.К. Красюк, Ф.О. Прусський, І.В. Буржинська. 37
- PREDICTION OF UNFAVORABLE COURSE OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN:
THE MULTIMARKER PARALLEL CASCADE SYSTEM**
Svitlana Fomina 41
- ОЦІНКА МІКРОБНОГО ПРОФІЛЮ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ МІСТА КИЄВА ТА ОБЛАСТІ**
О. В. Лавренчук, І. В. Багдасарова. 43
- THE FACTORS INFLUENCING RENAL RECOVERY IN CARDIAC SURGERY
ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY**
K. Zakon, V. Romanova, K. Tverdokhlib, V. Dudarenko, I. Arbusova, G. Radchenko. 49

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

- ГІПЕРОКСАЛУРІЯ: МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА НАСЛІДКИ**
Н. Степанова. 55

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

- ЩИРО ВІТАЄМО З ЮВІЛЕЄМ!** 67-72
- ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ** 73

ПОВІДОМЛЕННЯ

Вельмишановні колеги!

З 1 жовтня 2016 року на базі
ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
відновлюється проведення циклів
тематичного удосконалення для лікарів:

**«ІНТЕНСИВНА НЕФРОЛОГІЯ»,
«ГЕМОДІАЛІЗ»,
«ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ДІАЛІЗ»,
«ДИТЯЧА НЕФРОЛОГІЯ».**

Для зарахування на цикл необхідне клопотання
від медичної установи.

Тривалість навчання 1 місяць.

Вартість навчання 1800 грн.

Слухачі гуртожитком не забезпечуються.

Заявки надсилати на адресу: nausa@inephrology.kiev.ua,
обов'язково
вказуючи координати для зворотного зв'язку.

Довідки за тел. 044-225-93-86

Контактна особа: **Величко Марина Борисівна**



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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (51) 2016

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

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

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

Засновники – Державна установа «Інститут нефрології 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 (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07.10.2015 № 1021)

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 18.09.2016 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 19.09.2016. **Підписано до друку** 20.09.2016
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 200916

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
№ 5041 (серія ДК) від 26.01.2016 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 (51) 2016

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 (Ministry of Education and Science of Ukraine of 07.10.2015 № 1021)

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 18.09.2016).

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 19.09.2016. **Signed to print** 20.09.2016.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 9,75. Order № 200916

Print Ltd «Poligraf plus»

Certificate of registration in the state register of subjects of publishing

№5041 (series DK) from 26.01.2016
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



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

11.02.2016

Київ

№ 89

Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу

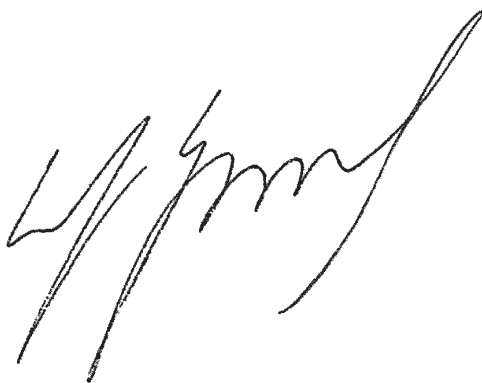
Відповідно до частини першої статті 141 Основ законодавства України про охорону здоров'я, абзацу п'ятнадцятого підпункту 8 пункту 4 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року №267, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313, на виконання пунктів 2, 3 та 13 Плану заходів Міністерства охорони здоров'я України з реалізації Галузевої програми стандартизації медичної допомоги на період до 2020 року, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року № 597, з метою удосконалення медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу

НАКАЗУЮ:

1. Затвердити уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються методом перитонеального діалізу:
 - 1) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Підготовка хворих до перитонеального діалізу та його ініціація», що додається;
 - 2) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Навчання хворих на хронічну хворобу нирок V стадії методиці перитонеального діалізу», що додається;
 - 3) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Профілактика, діагностика та лікування інфекцій, асоційованих з перитонеальним діалізом», що додається.
2. Затвердити уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються методом гемодіалізу:
 - 1) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: проведення інтермітуючого гемодіалізу», що додається;
 - 2) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: судинний доступ у хворих, які лікуються методом гемодіалізу», що додається;
 - 3) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну», що додається.
3. Затвердити уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги при станах, що розвиваються при нирковій замісній терапії у хворих з хронічною хворобою нирок V стадії:
 - 1) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією», що додається;
 - 2) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: профілактика, діагностика та лікування серцево-судинних захворювань», що додається;

- 3) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика та корекція недостатності харчування», що додається.
4. Медичному департаменту (Кравченко В.В.) забезпечити перегляд та оновлення уніфікованих клінічних протоколів, затверджених пунктами 1 - 3 цього наказу, не пізніше грудня 2018 року.
5. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, керівникам структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій, керівникам закладів охорони здоров'я, що належать до сфери управління Міністерства охорони здоров'я України, забезпечити:
 - 1) розробку в закладах охорони здоров'я локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на підставі уніфікованих клінічних протоколів, затверджених пунктами 1-3 цього наказу;
 - 2) упровадження та моніторинг дотримання в закладах охорони здоров'я зазначених локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнта) при наданні медичної допомоги пацієнтам.
6. Державному підприємству «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (Талаєва Т.В.) забезпечити внесення медико-технологічних документів до реєстру медико-технологічних документів.
7. Унести зміни до наказів Міністерства охорони здоров'я України:
 - 1) підпункт 1.6 пункту 1 наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02 грудня 2004 року № 593 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія» виключити;у зв'язку із цим підпункт 1.7 вважати відповідно підпунктом 1.6;
 - 2) позицію 3 Державних соціальних нормативів у сфері реабілітації інвалідів - за лікарською спеціальністю «Нефрологія», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України від 07 лютого 2008 року № 57 «Про затвердження державних соціальних нормативів у сфері реабілітації інвалідів», виключити.
8. Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра Шафранського В.В.

Міністр



О. КВИТАШВИЛІ

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
11 лютого 2016 року № 89

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ
(ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

**ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ
З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V СТАДІЇ:
СУДИННИЙ ДОСТУП У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ
МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ**

2016

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

eKt/V – доза діалізу	ст – стадія
АБ – антибактеріальні препарати	ХХН – хронічна хвороба нирок
АТ – артеріальний тиск	ШКФ – швидкість клуб очкової фільтрації
ГД – гемодіаліз	АВФ – артеріо-венозна фістула
Д – діаліз	СД – судинний доступ
ЕКГ – електрокардіографія	СП – судинний протез
КН – клінічна настанова	ЦВК – центральний венозний катетер
ПКТ – прокальцитоніновий тест	

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

- 1.1. Діагноз: Хронічна хвороба нирок (ХХН) V стадії: гломерулонефрит (нозологічна основа ХХН), ГД (дата початку).**
- 1.2. Коди стану або захворювання (МКХ-10): N18**
- 1.3. Протокол призначений для: лікарів-нефрологів.**
- 1.4. Мета протоколу:** стандартизувати порядок формування судинного доступу та моніторинг його стану у пацієнтів старше 18 років з ХХН V стадії із застосуванням методу гемодіалізу.
- 1.5. Дата складання протоколу – грудень 2015 рік.**
- 1.6. Дата перегляду протоколу – грудень 2018 рік.**
- 1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу:**

Кравченко Василь Віталійович	в.о. директора Медичного департаменту МОЗ України, голова;
Колесник Микола Олексійович	директор Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Нефрологія», заступник голови з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н., заступник голови з методології;
Гончар Юрій Іванович	провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», к.мед.н.;
Дудар Ірина Олексіївна	завідувач відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», д.мед.н., професор;

Законь Костянтин Михайлович	завідувач відділення інтенсивної нефрології Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», к.мед.н.
Крот Віктор Федорович	старший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»;
Лобода Олена Миколаївна	старший науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»; к.мед.н.;
Мартинюк Лілія Петрівна	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, д.мед.н., професор;
Шіфріс Ірина Михайлівна	провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України» к.мед.н., ст.н.с.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті МОЗ України: <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Мойсеєнко Валентина Олександрівна	д.мед.н., професор кафедри пропедевтики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця;
Красюк Едуард Костянтинівич	к.мед.н., директор Київського міського науково-практичного центру нефрології та гемодіалізу.

1. 8 Епідеміологія

Дисфункція судинного доступу у хворих на ХХН V Д ст. є однією з основних причин захворюваності пацієнтів на гемодіалізі (ГД), а «відмова» судинного доступу є найчастішою причиною госпіталізацій серед цих пацієнтів.

II. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
1. Догоспітальний етап		
Проведення гемодіалізу вимагає наявності судинного доступу (артеріо-венозна фістула, судинний протез або центральний венозний катетер).	1. Збереження вен з метою раннього планування постійного судинного доступу є важливою частиною додіалізного спостереження при ХХН 2. Кожен пацієнт з ХХН IV стадії або раніше, у випадку швидкого прогресування захворювання нирок, або за наявності таких станів, як цукровий діабет або інші захворювання периферичних судин, якого планують лікувати гемодіалізом повинен бути направлений до нефролога та/або хірурга для формування постійного СД	Обов'язкові: Спостереження лікарем-нефрологом на додіалізному етапі. Визначення ШКФ. Збереження вен передпліччя на додіалізному етапі. Своєчасне планування формування постійного СД.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
2. Госпіталізація		
<p>У пацієнтів, яких планують лікувати гемодіалізом, своєчасно формують судинний доступ. Адекватний моніторинг стану судинного доступу та догляд за його функціонуванням виконується у плановому порядку.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Перед формуванням судинного доступу слід виконувати клінічну оцінку та неінвазивне ультразвукове дослідження артерій та вен верхніх кінцівок 2. Артеріовенозній фістулі слід віддавати перевагу у порівнянні з протезом, а протезу у порівнянні з катетером 3. За можливості створення, артеріовенозна фістула дистального відділу передпліччя, є оптимальним доступом 4. Нативна фістула повинна пунктуватись лише після адекватного дозрівання) 5. Центральний венозний катетер встановлюється як останній варіант доступу у пацієнтів без постійного судинного доступу та за необхідності проведення гострого гемодіалізу 6. Оптимальним місцем встановлення катетера є права внутрішня яремна вена 7. Нетунельовані катетери повинні використовуватись тільки у разі крайньої необхідності та якнайшвидше повинні бути замінені на тунельований катетер 	<p>Обов'язкові:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Оцінка стану судин передпліччя перед формуванням судинного доступу. 2. Формуванням судинного доступу та постійний моніторинг його стану. 3. Стан кожного нового пацієнта з ХХН-V повинен оцінюватись бригадою з надання допомоги пацієнтам з ХХН-VD, не пізніше 24 годин з моменту поступлення. 4. Всім пацієнтам діагностичні тести проводяться в об'ємі та з частотою: <ul style="list-style-type: none"> • щоденно перевіряється функціонування АВФ або СП шляхом пальпації та аускультативної; • через 6 тижнів після формування виконують УЗД АВФ; • надалі УЗД АВФ або СП здійснюють кожні 6 місяців планово або у разі виникнення ускладнень з боку АВФ; • об'ємна швидкість кровотоку у АВФ або СП не повинна перевищувати 20% серцевого викиду. 5. Стан стабільного ГД пацієнта оцінюється бригадою з надання допомоги пацієнтам з ХХН-V Д, не рідше 1 разу на місяць. 6. Встановлення тунельованого катетера з манжеткою необхідно проводити в операційній з суворим дотриманням правил асептики та антисептики 7. Після установки ЦВК обов'язковим є проведення рентгенологічного контролю для уточнення положення катетера та виключення пневмотораксу.
3. Діагностика		
<p>Об'єм діагностики:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Моніторинг загального стану пацієнта 2. Фізикальний огляд судинного доступу 3. Ультразвукове дослідження судинного доступу 4. Ультразвукове дослідження серця 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Доступ повинен забезпечувати достатній потік крові для проведення адекватного гемодіалізу 2. Медичні співробітники які залучені до догляду за судинним доступом або венопункцій повинні бути адекватно підготовлені 3. Артеріовенозна фістула та судинний протез перед пунктуванням повинні бути оглянуті лікарем 	<p>Обов'язкові:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Діагностичні тести проводяться в повному обсязі з відповідною частотою. 2. Лікування пацієнтів з ХХН-V Д, за необхідністю, проводиться відповідно до результатів діагностичних тестів. 3. У 90% ГД хворих постійним судинним доступом має бути нативна артеріо-венозна фістула.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
	<p>4. Для об'єктивного моніторингу функціонування судинного доступу необхідно регулярно визначати швидкість потоку крові</p> <p>5. У випадку підозри на гемодинамічно значимий стеноз судинного доступу визначений при огляді лікарем та/або визначенні швидкості потоку крові, як найшвидше повинна бути виконана ультрасонографія</p>	<p>4. Не менше, ніж у 65% хворих, які починають лікування ГД, має бути сформований постійний судинний доступ.</p> <p>5. Систематичне навчання та підвищення кваліфікації медичного персоналу, який залучений до догляду за СД та його використання.</p> <p>Бажані:</p> <p>6. У всіх ГД пацієнтів постійним судинним доступом має бути нативна артеріо-венозна фістула.</p> <p>7. Укомплектованість ГД центрів достатньою кількістю кваліфікованих медсестер.</p>
4. Лікування ускладнень		
Стеноз АВФ та АВ протезу	Першою лікувальною опцією при стенозі вени є транслюмінальна ангіопластика	- При звуженні просвіту судини > 50% проводиться оперативне втручання (черезшкірна транслюмінарна ангіопластика або ревізія).
Тромбоз АВФ та АВ протезу	У випадку тромбозу фістули та судинного протезу втручання виконує інтервенційний радіолог або хірург.	Проведення оперативного втручання (черезшкірна транслюмінарна ангіопластика або ревізія) за наявності в пацієнтів груп ризику виникнення стенозу та/або при поєднанні з стенозом.
Аневрізма АВФ		Проведення тромбектомії або тромболітична терапія При тромбозі СП при наявності загрози розриву аневризми або обмеженій к-ті місць для пункції АВФ підлягає видаленню;
Лікування ішемії, обумовленої судинним доступом	Ішемія, що виникла внаслідок створення судинного доступу, повинна виявлятися при клінічному обстеженні, а причини мають бути визначені як неінвазивними методами, так і ангіографією	Проведення клінічного та інструментального обстеження ретельне спостереження за пацієнтом, огляд судинного хірурга. Розширення артеріального притоку, зменшення потоку в фістулі та/або дистальна ревазуляризація. За неефективністю - закриття АВФ.
Інфекційні ускладнення судинного доступу	Інфекція АВФ без лихоманки лікується відповідними антибіотиками не менше 2 тижнів. Інфекція АВФ без лихоманки та/або бактеріємії лікується довшим введенням антибіотиків, протягом 2 тижнів. Інфікування СП лікується відповідними антибіотиками протягом 2 тиж внутрішньовенно та продовжується до 4 тиж. Перорально.	Ретельне (клінічне та лабораторне) спостереження за станом пацієнта, призначення АБ терапії, бактеріологічний моніторинг. Моніторинг стану пацієнта (клінічний, в тому числі за шкалою APACHE та SOFA, лабораторний), призначення АБ терапії, бактеріологічне обстеження.

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
	<p>У разі підозри на інфікування слід розглянути необхідність видалення катетера. При діагностованій інфекції тунельованого катетера його необхідно негайно видалити</p> <p>За наявності тунельованого катетеру та виникненні короткотривалої лихоманки та/або бактеріємичної реакції видалення катетеру можливо відкласти. У випадку септицемії катетер негайно повинен бути видалений.</p>	<p>Зупинка фістули є необхідною у випадку інфікованого тромбу та/або септичної емболії</p> <p>Моніторинг стану пацієнта за шкалою APACHE та SOFA, лабораторні тести, призначення АБ терапії.</p> <p>Генералізована інфекція потребує видалення СП.</p> <p>Моніторинг стану пацієнта.</p> <p>2-х кратний забір крові з різних периферичних вен на стерильність.</p> <p>Забір крові з катетера на мікрофлору.</p> <p>Проведення ПКТ.</p> <p>Видалення катетера з посівом фрагментів на мікрофлору;</p> <p>Призначення стартової емпіричної АБ терапії;</p> <p>Моніторинг стану пацієнта.</p> <p>2-х кратний забір крові з різних периферичних вен на стерильність.</p> <p>Забір крові з катетера на мікрофлору.</p> <p>Проведення ПКТ.</p> <p>Призначення стартової емпіричної АБ терапії.</p> <p>Видалення катетера з посівом фрагментів на мікрофлору (при збереженні синдрому системної запальної відповіді та/чи підвищенні ПКТ через 36-48 годин від початку АБ терапії</p>
5. Виписка з рекомендаціями на післягоспітальний період		
<p>Пацієнт, який отримує гемодіаліз при відсутності супутніх захворювань, що потребують стаціонарного лікування, переводиться на амбулаторний режим лікування.</p>	<p>Своєчасно розпочатий та адекватний ГД забезпечує більшу тривалість життя та вищий рівень реабілітації</p>	<p>Обов'язкові:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Дотримання дієти (обмеження вживання калію, фосфору, водний режим). 2. Не використовувати фістулу як доступ для внутрішньовенних інфузій та забору крові. 3. Уникати фізичного перевантаження руки з фістулою та вимірювання на ній АТ. 4. Профілактика серцево-судинних ускладнень.
6. Реабілітація		
<p>Проводиться постійний моніторинг функціонування артеріо-венозної фістули як лікарем, так і самим хворим.</p>	<p>Проведення заходів спрямованих на мінімізацію ризиків виникнення інфекційних ускладнень з боку судинного доступу</p>	<p>За необхідності мають спостерігатися судинним хірургом. Проведення в кожному діалізному центрі постійного моніторингу інфекційної захворюваності, викликаної резистентними збудниками (MRSA, VRE, <i>Clostridium difficile</i>)</p>

III. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

3.1 Бажані характеристики судин передпліччя, які забезпечують успішність формування артеріо-венозної фістули:

- діаметр артерії >1,6 мм (внутрішній просвіт),
- швидкість кровотоку в артерії > 40 см/с,
- індекс резистентності артерії <0,7,
- діаметр вени > 2,5 мм.

3.2 Використання судинного доступу для гемодіалізу:

Оптимальним типом СД є АВФ; у випадку неможливості формування АВФ імплантують СП. ЦВК використовують лише при неможливості формування АВФ або СП, або потреби негайно розпочати діаліз за відсутності зазначених вище типів СД.

Артеріо-венозну фістулу слід формувати за 4-6 міс до очікуваного початку лікування ГД; оптимальним місцем формування АВФ є нижня третина передпліччя. У пацієнтів, у яких неможливе формування АВФ судинний протез слід формувати за 3-6 тижнів до початку діалізу терапії.

Після формування АВФ використовувати її можна через 4-8 тижнів; можливо використовувати АВФ через 2 тижні після формування, якщо це допоможе уникнути постановки ЦВК.

Бажані характеристики АВФ, що сприяють її успішному використанню:

- швидкість кровотоку >600 мл/хв,
- діаметр > 0,6 см,
- глибина розташування <0,6 см.

Після формування СП використовувати його можна через 2 тижні та після зникнення набряку кінцівок.

Перед формуванням АВФ судини верхніх кінцівок слід обстежити за допомогою УЗД з метою оптимізації формування СД.

У випадку відсутності сформованої АВФ або СП встановлюють ЦВК безпосередньо перед початком лікування ГД. За відсутності протипоказань ЦВК встановлюють у праву внутрішню яремну вену; інші місця - права зовнішня яремна вена, ліва внутрішня та зовнішня яремна вена, підключичні вени, феморальна вена. Підключична вена використовується лише у разі неможливості використання яремної вени; встановлюють катетер на боці, протилежному фістулі, що дозріває або яка планується. Якщо очікувана тривалість використання ЦВК перевищує 3 тижні, слід використовувати тунельовані ЦВК.

Догляд за центральним венозним катетером.

Догляд за ЦВК потрібно проводити щодня.

Візуально оцінити місце виходу катетера (наявність почервоніння, кірочок, гнійних виділень).

Місце виходу катетера закривається стерильною сухою пов'язкою.

3.3 Проведення гемодіалізу:

Алгоритм 1. Проведення гемодіалізу з використанням артеріо-венозної фістули

1. Візуально оцінити АВФ, оцінити наявність «третиння».
2. Заповнити екстракорпоральний контур 0,9% розчином натрію хлориду згідно інструкції виробника.
3. Пункцію проводити у рукавичках, оброблених антисептичним засобом, пункція фістули нового пацієнта здійснюється у нових рукавичках.
4. Ділянку шкіри перед пункцією обробити антисептичним розчином протягом 1 хв. До кінця діалізу не можна торкатися обробленої антисептиком ділянки шкіри.
5. Пунктувати АВФ на відстані понад 3 см від анастомозу, в одне і теж місце - лише через 10-12 діб після попередньої пункції, використовувати всю довжину фістули для попередження аневризми.
6. Пунктувати судину артеріальною голкою зрізом догори з затиснутою кліпсою за або проти току крові під кутом 45°; перевірити прохідність голки; голку повернути по осі на 180°, заповнити 0,9% розчином натрію хлориду в об'ємі 10-15 мл та зафіксувати.
7. Пунктувати судину венозною голкою зрізом догори з затиснутою кліпсою в напрямку кровотоку; перевірити прохідність голки; голку повернути по осі на 180°, заповнити 0,9% розчином натрію хлориду в об'ємі 10-15 мл та зафіксувати.
8. «Артеріальну» частину екстракорпорального контуру приєднати до артеріальної голки; відкрити кліпси на венозній та артеріальній частинах магістралі; почати заповнення екстракорпорального контуру кров'ю при швидкості кровотоку на апараті 100 мл/хв.
9. Після заповнення екстракорпорального контуру кров'ю «венозну» частину контуру приєднати до венозної голки.
10. Виставляються машинні параметри згідно діалізного листа:

- швидкість кровотоку
- тривалість процедури
- температура
- ультрафільтрація
- показники натрію
- показники гідрокарбонату натрію (якщо діаліз гідрокарбонатний)
- швидкість введення гепарину.

11. Розпочати сеанс гемодіалізу.

Алгоритм 2. Завершення гемодіалізу з використанням а-в фістули

1. Зупинити насос, закрити кліпсу на артеріальній голці та від'єднати пацієнта від апарату.
2. Артеріальну частину магістралі приєднати до контейнеру з 0,9% розчином натрію хлориду, включити насос та розпочати повернення крові.
3. Після завершення повернення крові зупинити насос, затиснути кліпсу на венозній голці та від'єднати венозну частину магістралі від пацієнта.
4. Вийняти по черзі голки притискаючи місце пункції марлевими шариками протягом 10 хв. до повної зупинки кровотечі.
5. Після чого на місце пункції накладають пов'язку.
6. Оцінити візуально діалізатор (наявність тромбування волокон діалізатору), та відмітити показники у діалізній карті у графі «діалізатор».
7. Зважити пацієнта, та записати вагу у графі «вага після діалізу».

Алгоритм 3. Проведення гемодіалізу з використанням судинного протезу

1. Візуально оцінити СП, оцінити наявність «тремтіння»
2. Заповнити екстракорпоральний контур 0,9% розчином натрію хлориду згідно інструкції виробника.
3. Судинний протез пунктують під кутом 45° артеріальною голкою зрізом догори з затиснутою кліпсою у напрямку кровотоку; перевіряється прохідність голки; голка повертається по осі на 180°, заповнюється 0,9% розчином хлориду натрію в об'ємі 10-15 мл та фіксується.
4. Судинний протез пунктують під кутом 45° венозною голкою зрізом догори з затиснутою кліпсою у напрямку кровотоку; перевіряється прохідність голки; голка повертається по осі на 180°, заповнюється 0,9% розчином натрію хлориду в об'ємі 10-15 мл та фіксується.
5. «Артеріальна» частина екстракорпорального контуру приєднується до артеріальної голки; відкриваються кліпси на венозній та артеріальній частинах магістралі; починається заповнення екстракорпорального контуру кров'ю при швидкості кровотоку на апараті 100 мл/хв.
6. Після заповнення екстракорпорального контуру кров'ю «венозна» частина контуру приєднується до венозної голки.
7. Виставляються на моніторах ГД машини параметри згідно протоколу діалізу:
 - швидкість кровотоку;
 - тривалість процедури;
 - температура;
 - об'єм та швидкість ультрафільтрації;
 - показники концентрації натрію;
 - показники концентрації бікарбонату (якщо діаліз бікарбонатний);
 - швидкість введення гепарину;
8. Розпочати сеанс гемодіалізу.

Алгоритм 4. Завершення гемодіалізу з використанням судинного протезу

1. Зупинити насос, закрити кліпсу на артеріальній голці та від'єднати пацієнта від апарату.
2. Артеріальну частину магістралі приєднати до контейнеру з 0,9% розчином натрію хлориду, включити насос та розпочати повернення крові.
3. Після завершення повернення крові зупинити насос, затиснути кліпсу на венозній голці та від'єднати венозну частину магістралі від пацієнта.
4. Вийняти по черзі голки притискаючи місце пункції марлевими шариками протягом 20-30 хв. до повної зупинки кровотечі; після цього на місце пункції накладають пов'язку.
5. Оцінити візуально діалізатор (наявність тромбування волокон діалізатору), та відмітити показники у діалізній карті у графі «діалізатор».
6. Зважити пацієнта, та записати вагу у графі «вага після діалізу».

Алгоритм 5. Проведення гемодіалізу з використанням центрального венозного катетера

1. Процедури з катетером треба проводити строго дотримуючись правил асептики.
2. Під час маніпуляцій з катетером хворі повинні бути в хірургічній масці, медперсонал - в хірургічних масках або щитках для лица і стерильних рукавичках.
3. Перед ГД сесією аспірувати гепарин з катетера.
4. Перевірити адекватність прохідності обох ходів катетера: зняти захисний ковпачок, приєднати шприц (10 мл) з 0,9% розчином натрію хлориду, відкрити кліпсу та перевірити прохідність шляхом інтенсивного введення-виведення рідини шприцом; у разі задовільної прохідності затиснути кліпсу, від'єднати шприц.
5. Швидко промити катетер 0,9% розчином натрію хлориду, не залишаючи кров в катетері навіть на короткий час.
6. «Артеріальна» частина екстракорпорального контуру приєднується до артеріального ходу; починається заповнення екстракорпорального контуру кров'ю зі швидкістю 100 мл/хв.
7. Після заповнення екстракорпорального контуру кров'ю «венозна» частина контуру приєднується до венозного ходу.
8. Виставляються машинні параметри згідно діалізного листа:
 - швидкість кровотоку
 - тривалість процедури
 - температура
 - ультрафільтрація
 - показники натрію
 - показники бікарбонату (якщо діаліз бікарбонатний)
 - швидкість введення гепарину.
9. Розпочинається сеанс гемодіалізу

Алгоритм 6. Завершення гемодіалізу з використанням центрального венозного катетера

1. Хворі повинні бути в хірургічній масці, медперсонал - в хірургічних масках або щитках для лица і стерильних рукавичках.
2. Зупинити насос, закрити кліпсу на «артеріальній частині» катетера та від'єднати пацієнта від апарату.
3. Артеріальну частину магістралі приєднати до контейнеру з 0,9% розчином натрію хлориду, включити насос та розпочати повернення крові.
4. Після завершення повернення крові зупинити насос, затиснути кліпсу на «венозній частині» катетера та від'єднати венозну частину магістралі від пацієнта.
5. Промити кожну частину катетера розчином натрію хлориду 0,9% та встановити гепаринові пробки в об'ємі, зазначеному виробником.
6. Оцінити візуально діалізатор (наявність тромбування волокон діалізатору), та відмітити показники у діалізній карті у графі «діалізатор».
7. Зважити пацієнта, та записати вагу у графі «вага після діалізу».

3.4. Правила визначення рециркуляції у судинному доступі:

У випадку низького/зниження показника Kt/V при виключенні інших факторів слід перевірити наявність рециркуляції у СД; виникнення рециркуляції може бути ознакою розвитку венозного стенозу. Існує багато методик визначення рециркуляції.

Гіпертонічний р-н глюкози-вимірюють концентрацію глюкози у артеріальній магістралі (А) при $v=300$ мл/хв, потім у венозну пастку вводять 5 мл 20% глюкози протягом 4 с; рівно через 13 с беруть кров з артеріальної магістралі протягом 4 с (В). $V \leq A$ - немає рециркуляції. $R=0,046(B-A)+0,07$.

Сечовина – тест виконують через 30 хв процедури ГД при виключеній ультрафільтрації. Беруть проби крові з артеріальної (А) та венозної (В) частин магістралі. Миттєво зменшують швидкість кровотоку до 120 мл/хв та через 10 с перетискають артеріальну частину одразу вище порту забору крові та набирають кров з порту (С). Продовжують діаліз у звичайному режимі. Рециркуляція у відсотках розраховується за формулою: $P = ((C-A)/(C-B)) \times 100$. Наявність рециркуляції понад 10 % потребує подальше обстеження СД для вирішення цієї проблеми.

3.5. Ускладнення судинного доступу, їх профілактика та лікування:

Дистальна ішемія кінцівки

Синдром обкрадання клінічно проявляється біллю у спокої та при проведенні сеансу діалізу, утворенням виразок, некрозом тканин аж до втрати кінцівки. Тому бажано виявляти пацієнтів групи ризику (літні люди, пацієнти з ЦД) формування СД-обумовленого синдрому обкрадання передопераційно. Передопераційне обстеження таких пацієнтів включає оцінку параметрів кровотоку та діаметру брахіальної, ульнарної та радіальної артерій для виявлення стенозу або оклюзій. Відсутність або низький діастолічний

потік крові добре корелює з неспроможністю артерій пальмарної дуги до вазодилатації. Усі ГД пацієнти груп ризику (літні люди, пацієнти з ЦД) повинні бути оглянуті протягом 24 годин після формування АВФ. Слід перевірити чутливість, температуру шкіри, наявність артеріальної пульсації у порівнянні з контрлатеральною кінцівкою. Післяопераційне обстеження полягає в оцінці кровотоку приносної артерії до та після анастомозу. Зміна напрямку кровотоку при Допплерівській сонографії є ознакою «обкрадання».

Пацієнти повинні знати про необхідність термінового повідомлення медичного персоналу у випадку виникнення вище перерахованих скарг.

Стеноз судинного доступу без тромбозу.

Гемодинамічно значимий стеноз (понад 50% просвіту судини) слід хірургічно корегувати при:

- наявності тромбозів СД в анамнезі;
- підвищенні тиску при поверненні крові під час діалізу («венозного тиску»);
- виникненні рециркуляції понад 20 %;
- виникненні фізикальних змін СД;
- зниженні дози ГД;
- зниженні швидкості кровотоку у СД.

Тромбоз АВФ, що супроводжується стенозом лікуванню майже не піддається.

При виникненні дисфункції нетунельованого катетеру його слід видалити.

Інфікування артеріо-венозної фістули

Інфікування АВФ є рідкісним ускладненням. Місцевими критеріями інфікування є почервоніння та / або підвищення температури шкіри в області фістули, наявність гнійного відокремлюваного. Сприяють інфікуванню фістули утворення гематом і аневризм. При виникненні інфекції, незалежно від клінічних проявів, слід негайно призначити антибактеріальну терапію. Стартова терапія призначається емпірично, після проведення двох заборів крові на стерильність. Об'єм та тривалість антибактеріальної терапії визначається в залежності від форми інфекційного процесу, динаміки загального стану пацієнта і лабораторних показників, та становить від 2 до 6 тижнів. Після отримання результатів бактеріологічного дослідження, при необхідності, проводиться зміна препарату. З урахуванням потенційної небезпеки для життя хворих гнійно-септичних ускладнень при ПСД, доцільно емпіричну антибактеріальну терапію проводити по деескалаційному її варіанту з використанням ванкоміцину, фторхінолонів та карбапенемів як засобів першого ряду. У випадку виявлення септичних емболів фістулу слід зупинити.

Інфікування судинного протезу

При локальному інфікуванні СП слід призначити антибіотики згідно чутливості. Генералізована інфекція СП повинна лікуватись антибіотиками, як і інфекція АВФ, та супроводжуватись видаленням СП.

Інфікування ЦВК

Алгоритм 7. Заходи при інфікуванні короткочасного ЦВК:

- 2-разовий забір крові з периферичної вени на стерильність;
- забір крові з катетера на мікрофлору;
- проведення прокальцитонінового тесту (ПКТ);
- видалення короткочасного катетера з посівом фрагментів на мікрофлору;
- стартова емпірична антибактеріальна терапія;
- повторна катетеризація центральної вени через 48 годин (за можливістю).

Алгоритм 8. Заходи при інфікуванні довготривалого ЦВК:

- 2-разовий забір крові з периферичної вени на стерильність;
- забір крові з катетера на мікрофлору;
- проведення ПКТ;
- стартова емпірична антибактеріальна терапія;
- видалення довготривалого катетера з посівом фрагментів на мікрофлору (при збереженні синдрому системної запальної відповіді – ССЗВ, підвищенні ПКТ після 36-48 годин від початку антибактеріальної терапії);
- повторна катетеризація центральної вени через 48 годин (за можливістю).

Аневризма АВФ

Потребує хірургічного лікування лише у випадку залучення місця анастомозу; слід уникати пункції ділянки аневризми.

Псевдоаневризма СП

Потребує хірургічного лікування у випадках швидкого росту, розмірі понад 2 діаметрів СП, зміні шкіри над нею та інфікуванні.

IV. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛПМД (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.kiev.ua/>.

Вимоги до установ, які надають вторинну та третинну медичну допомогу

1. Кадрові ресурси

Медична допомога пацієнтам з ХХН надається лікарями-нефрологами та середнім медичним персоналом, який отримав спеціальну підготовку для роботи з гемодіалізними пацієнтами.

За необхідності залучаються лікарі інших спеціальностей.

2. Матеріально-технічне забезпечення

Матеріали: Витратні матеріали для гемодіалізу, гемодіафільтрації (діалізатори, гемодіафільтри, кровопровідні магістралі, голки,). розчини дезінфекційних засобів, шприци, системи для в/в ведення розчинів, лабораторні реактиви, рентгенологічна плівка, реактиви для її проявлення, вата, перев'язувальний матеріал, пінцети, ножиці, скальпель.

Обладнання:

- Система водо підготовки;
- Апарати для проведення гемодіалізу, гемодіафільтрації;
- УЗД апарат.

Інше – відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби:

1. Розчини для гемофільтрації та гемодіалізу.
2. Протимікробні засоби: амікацин, амоксицилін, ампіцилін, ампіцилін+сульбактам, амфотерицин В, ванкоміцин, гентаміцин, гатіфлоксацин, імipенем + циластатин, кларитроміцин, левофлоксацин, левомефлоксацин, метронідазол, меропенем, моксифлоксацин, мупіроцин, норфлоксацин, нетилміцин, офлоксацин, тобраміцин, цефалексин, цефепім, цефтазидим, цефтріаксон, ципрофлоксацин.
3. Інші лікарські засоби: гепарин, протамін, урокіназа, етамзилат.

V. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

5.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

5.1.1. Наявність у закладі, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу з проведення гемодіалізу/перитонеального діалізу.

5.2.1.А) Наявність у закладі, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу локального протоколу з проведення гемодіалізу/перитонеального діалізу

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях уніфікованих клінічних протоколів вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги з хронічною хворобою нирок.

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік – 90%

2017 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

- а) Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.
- б) Дані надаються закладами, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

- в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.
- г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.
- г) Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування.
- д) Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнта із хронічною хворобою нирок (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий закладом, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу.
- е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

VI. ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ, ВИКОРИСТАНИХ ПРИ РОЗРОБЦІ УНІФІКОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ПРОТОКОЛУ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом».
2. Наказ МОЗ України від 30.03.2015 № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
3. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 № 1150 «Про затвердження Примірного табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».
4. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313.
5. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28.04.2012 за № 661/20974.
6. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 739 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».
7. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 734 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування».
8. Наказ МОЗ України від 02.03.2011 № 127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».
9. Наказ МОЗ України від 30.09.2003 №65/462 «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю».
10. Наказ МОЗ України від 28.10.2002 № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я», зареєстрований Міністерством юстиції 12.11.2002 за № 892/7180.
11. Наказ МОЗ України від 23.02.2000 № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».

© Колесник М.О., Дріянська В.Є., Величко М.Б., Драннік Г.М., Непомнящий В.М., Савченко В.С., Гайсенюк Ф. З., 2016

УДК: 611-018.74:616.611-002.2-036.12

М.О. КОЛЕСНИК, В.Є. ДРІЯНСЬКА, М.Б. ВЕЛИЧКО, Г.М. ДРАННИК,
В. М. НЕПОМНЯЩИЙ, В.С. САВЧЕНКО, Ф. З. ГАЙСЕНЮК

СУДИННИЙ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ ТА HLA-ФЕНОТИП У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

M. KOLESNYK, V. DRIYANSKA, M. VELYCHKO, G. DRANNIK,
V. NEPOMNYASCHIY, V. SAVCHENKO, F. GAISENIUK

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND HLA-PHENOTYPE IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключевые слова: *сосудистый эндотелиальный фактор роста, антигены гистосовместимости, гломерулонефрит, нефротический синдром*

Key words: *VEGF (vascular endothelial growth factor), HLA (human leucocyte antigens), glomerulonephritis, nephrotic syndrom.*

Резюме. *Цель работы – установить особенности сывороточных уровней VEGF у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом и ассоциативные связи с HLA для определения дополнительных предикторов течения заболевания.*

Материалы и методы: Исследованы распределение HLA-антигенов у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом (534 пациента) путем типирования лимфоцитов методом Тerasаки и сывороточные уровни VEGF (80 больных) методом ИФА. Диагноз подтвержден морфологически с использованием нефробиопсии.

Результаты. Показано распределение HLA-A, B антигенов в 2 группах больных с разным фоновым уровнем VEGF в сыворотке крови. Выявлены ассоциации некоторых антигенов гистосовместимости с высокими уровнями в крови сосудистого эндотелиального фактора роста.

Заключение. Установлено, что у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом и фенотипом HLA-A9, A10 (25+26) и B8 высокий уровень VEGF и отсутствие его снижения при лечении глюкокортикоидами (особенно при A10 (25+26) и B8) ассоциируется со стероидорезистентностью.

Summary. *It was to determine associations the serum levels of VEGF and with HLA in patients with chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome (CGN, NS).*

Materials and methods. There was studied the serum levels of VEGF (80 patients) by ELIZA and HLA-antigens distribution in the CGN, NS patients (534) by typing the lymphocytes with the aid of standard microlymphocytotoxic test (Terasaki's test). The diagnosis was confirmed morphologically using by nephrobiopsy.

Results. The distribution of HLA-A, B antigens of the 2 group patients having the CGN, NS with various serum levels of VEGF is shown. Associations of some HLA-antigens and high levels of vascular endothelial growth factor in blood were noted.

Conclusion. High serum level VEGF and HLA-A9, A10 (25+26) and B8 in CGN, NS patients associated with steroidoresistence.

ВСТУП. Сучасні дані свідчать про важливу роль ендотеліальної дисфункції (ЕД) в патогенезі хронічної хвороби нирок: гломерулонефриту з нефротичним синдромом (ХХН: ГН, НС), яка разом з імунологічними механізмами призводить до ушкодження судин нирок та прогресування хвороби [1, 9, 12, 19].

Порушення регуляції або стимуляції процесу ангиогенезу без функціональних потреб організму

призводять до посилення ангиогенної форми ЕД, тому важливу роль відіграють фактори, що продукуються в ендотелії, серед яких привертає увагу судинний ендотеліальний фактор росту VEGF (vascular endothelial growth factor). VEGF впливає не тільки на ендотелій, але й на багато інших процесів – формування лімфатичних судин, пригнічення дендритних клітин, необхідних для клітинної імунної відповіді, стимулювання хемотаксису моноцитів, зниження токсичності ліпопротеїдів низької щільності по відношенню до ендотелію [2, 13, 14]; цікавими є роботи щодо важливої ролі VEGF в патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) [9, 16, 18].

Дріянська Вікторія Євгенівна
kirin@inephrology.kiev.ua

В нирці VEGF експресується подоцитами, стимулює проліферацію/регенерацію ендотелію, що призводить до відновлення гломерулярних та перитубулярних капілярів та зниження площі гломерулярного та інтерстиціального фіброзу. Описано достовірне підвищення рівнів VEGF у хворих на АГ при розвитку нефропатії. Виявлено пряму кореляцію між мікроальбумінурією і рівнем екскреції з сечею молекулярних медіаторів PAI-1, ТФР- α , а також рівнем VEGF і колагену IV типу, що вказує на прогресування ендотеліальної дисфункції і активацію механізмів фіброгенезу, які є ланками процесів ремоделювання мікросудин нирки при гіпертонічній нефропатії [12, 15]. Іншими авторами також встановлено, що екскреція з сечею VEGF у хворих на ХГН була достовірно вища ніж у здорових, і в динаміці прогресування тубулоінтерстиціальних змін показник VEGF знижується, що також свідчить про участь VEGF у патогенезі ХГН [1].

Для нашого дослідження дуже важливим є той факт, що ген VEGF локалізований в 6-й хромосомі, так само як і гени головного комплексу гістосумісності HLA (human leucocyte antigens) [14], однією з головних фізіологічних функцій яких є регуляція імунної відповіді.

Рядом досліджень показано, що наявність того чи іншого фенотипу системи HLA визначає схильність до багатьох патологій, в тому числі захворювань нирок та варіантів гломерулонефриту, відповідної реакції на лікування [4, 7, 8]. В той же час, у формуванні імунної відповіді окрім генів головного комплексу гістосумісності (HLA) важливе місце займають поліморфні гени цитокінів, що розміщені на 5 та 6 хромосомах людини, і актуальними є дослідження цих взаємозв'язків [6, 10].

МЕТА РОБОТИ: визначення особливостей сироваткових рівнів VEGF і асоціативних зв'язків з HLA як додаткових предикторів перебігу ХГН, НС.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Рівні VEGF в сироватці крові 80 хворих на ХГН, НС (ХХН I-III ст.) визначали на аналізаторі «SunRise TouchScreen» з використанням ІФА і тест-систем DRG (США); група порівняння - 25 здорових донорів.

HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах ТераСакі з застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – В і 9 – DR) у пацієнтів з ХХН I-III ст. (264 пацієнта) та V ст. (270 пацієнтів), хворих на ХГН, НС і 350 здорових осіб (група контролю). Достовірність різниці частоти визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію χ^2 -квадрат для таблиць 2x2.

Всім пацієнтам було проведено клінічне і лабораторне обстеження, результатом якого стало підтвердження діагнозу ХХН I-III ст. первинного гломерулонефриту з нефротичним синдромом. Лабораторні дослідження проводились згідно стандартних методик в клінічній лабораторії інституту.

Хворі, які були обстежені у рамках даного дослідження, спостерігались у клініці, отримуючи загальноприйняте необхідне щодо їх стану лікування.

Всім хворим з НС та морфологічно встановленим типом гломерулонефриту була призначена імунотропна терапія згідно Протоколів лікування хворих на ХГН з НС і рекомендацій KDIGO 2012.

Протягом початкових 8-12 тижнів раз на 2 тижні оцінювали рівень добової протеїнурії, протеїнемії, функцію нирок. При відсутності зниження протеїнурії до субнефротичного рівня між 12-16 тиж. лікування пацієнт визначався гормонрезистентним. Ефективність лікування для всіх хворих на ХГН визначалась як повна клініко-лабораторна ремісія (ПКЛР) при зниженні добової протеїнурії <200 мг/д, часткова клініко-лабораторна ремісія (ЧКЛР) при зниженні добової протеїнурії <3,5 г/добу. Якщо при проведенні лікування у пацієнтів не відмічалось зниження протеїнурії <3,5 г/д, або відмічалось погіршення функції нирок – перебіг захворювання вважали торпідним. Це слугувало показанням до перегляду програми лікування.

Результати обстеження хворих на ХХН V ст., в анамнезі яких був ХГН з НС, оцінювали ретроспективно.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. У хворих на ХГН, НС виявлено підвищення в сироватці крові середніх рівнів VEGF - 236,6 [194; 294,3] порівняно з 96,4 [16; 3,5] пкг/мл у групі контролю ($p < 0,001$); у пацієнтів з досягнутою клініко-лабораторною ремісією (КЛР) під впливом імунотропної терапії відбувалось його достовірне зниження ($p < 0,001$) до норми ($146,1 \pm 14,3$ пкг/мл), на відміну від осіб з ТП ($278,0 \pm 34,1$ пкг/мл, $p = 0,897$). При досягненні КЛР рівень показника був > 220 пкг/мл у $15 \pm 3,6\%$ хворих, а у разі відсутності ефекту лікування – у $70 \pm 4,5\%$ ($t = 9,4$, $p < 0,05$); середній рівень VEGF при ТП з персистуванням НС достовірно перевищував як норму ($p = 0,006$), так і показники при КЛР ($p = 0,012$). Тому, можна вважати високий рівень VEGF в крові, що не знижується під впливом терапії, прогностонегативним маркером.

Зважаючи на це, представляють інтерес отримані дані імуногістохімічних досліджень щодо рівнів експресії VEGF у нирках. VEGF виявлявся в цитоплазмі подоцитів, епітелії проксимальних і дистальних звивистих каналців та сполучних трубочок. Проте рівень подоцитарної експресії VEGF суттєво відрізнявся при непроліферативному і проліферативному гломерулонефриті з НС. Так, середній бал подоцитарної експресії VEGF у контролі, при хворобі мінімальних змін, фокальному сегментарному гломерулосклерозі (по за межами сегментарних змін) та мембранозній нефропатії становив: $2,5 \pm 0,6$, $2,3 \pm 0,5$, $2,0 \pm 0,4$ та $2,3 \pm 0,5$ відповідно, проти $1,6 \pm 0,7$ та $1,5 \pm 0,9$ при ІgA-нефропатії та люпус-нефриті відповідно ($p = 0,005$). Спостерігалась негативна кореляція між експресією VEGF і ступенем гломерулярного ушкодження (ендокапілярної

проліферації) при проліферативному гломеруло-нефриті ($\tau=-0,40$; $p=0,03$).

Для аналізу асоціативних зв'язків з HLA-фенотипом хворі були розподілені наступним чином – в 1 гр з найбільш високою продукцією цього цитокіну за рівнем у крові (>220 пкг/мл, що перевищує норму більше ніж в 2 рази) – увійшло 43 хворих проти 37 з більш низьким рівнем (2 гр). Різниця показника VEGF між групами достовірна – відповідно, 258 [237,3; 295] проти 163,4 [120,0; 192,3] ($p<0,001$).

Антиген A9 не зустрічається у 2 групі, тому різниця між групами достовірна (табл. 1). Аналіз рівнів VEGF у носіїв антигену також виявив достовірно вищий середній показник порівняно з хворими без A9 – відповідно, $249,7\pm 6,3$ проти $215,7\pm 8,9$ пкг/мл ($p=0,003$). Хоча частота A9 в 1 гр. не відрізнялась

від групи контролю та всіх протипованих хворих на ХГН I-III ст. ($n=264$), можна було б вважати, що незалежно від асоціації з хворобою носії HLA-A9 здатні до високої продукції VEGF. Але, якщо розглядати A9 як антиген, складовою якого є A23 і A24, які обумовлюють високий відносний ризик ХГН, НС [5], то виявлені асоціації між наявністю A9 в фенотипі та високим рівнем VEGF саме у наших пацієнтів є важливими.

Частота антигену A10 (25+26) в 1 гр майже в 2 рази перевищувала показник у 2 групі ($p=0,011$) і достовірно відрізнялась від всіх хворих на ХГН (табл. 1) та здорових ($p<0,001$), так само як і його складової HLA-A25, оскільки її частота у разі найбільш високого рівня VEGF перевищувала таку у групі порівняння в 5 разів порівняно з групою контролю ($p=0,008$) (табл. 1).

Таблиця 1

Частота HLA-аг локусу А у хворих на ХГН, НС з найбільш високими рівнями VEGF в крові (1 гр) в порівнянні з такою у всіх пацієнтів (3) та хворих з менш високою (2 гр) продукцією цитокіну

HLA-A	частота аг (%) у здорових n=350	частота аг (%) у хворих n=264	RR (P 3-2)	частота аг (%) в 1 гр n=43	P 5-3	частота аг (%) в 2 гр n=37	P 7-3	P 5-7
1	2	3	4	5	6	7	8	9
A1	28,0	25,7	0,89	18,6	$p=0,402$	10,8	$p=0,992$	$p=0,505$
A3	17,1	12,5	0,69	2,3	$p=0,044$	24,3	$p=0,118$	$p=0,007$
A9	20,0	11,3	0,51 ($P=0,005$)	16,3	$p=0,897$	0	$p=0,009$	$p=0,014$
A 10 (25+26)	17,1	14,0	0,80	58,1	$p<0,001$	28,0	$p=0,100$	$p=0,011$
A19 (30+33)	4,8	4,1	0,86	9,3	$p=0,100$	24,3	$p=0,064$	$p=0,133$
A23	2,3	7,5	3,48 ($p=0,004$)	7,0	$p=0,742$	19,0	$p=0,068$	$p=0,204$
A24	6,3	13,2	2,27 ($P=0,005$) ^	21,0	$p=0,328$	14,0	$p=0,803$	$p=0,564$
A25	9,1	7,9	0,86	28,0	$p=0,002$	5,4	$p=0,928$	$p=0,015$
A28	8,0	15,1	2,05 ($P=0,009$) ^	25,6	$p=0,191$	29,7	$p=0,083$	$p=0,873$
B8	13,4	28,7	2,56 ($p<0,001$) ^	39,5	$p=0,402$	16,2	$p=0,140$	$p=0,039$
B38	0,9	4,9	5,97 ($p=0,004$)	7,0	$p=0,764$	5,4	$p=0,857$	$p=0,865$
B41	0,9	4,5	5,5 ($p=0,007$)	11,6	$p=0,181$	10,8	$p=0,290$	$p=0,811$
B44	0,3	6,8	24,32 ($p<0,001$)	14,0	$p=0,216$	29,7	$p<0,001$	$p=0,151$

Розподіл хворих на групи за наявністю A10 (25+26) (I – 35 хв.) та без нього (II – 45 хв.) продемонстрував достовірне підвищення середніх рівнів VEGF у носіїв антигену A10 – відповідно: 246,8 [157,4; 268,3] проти 204,1 [171,4; 242,8] ($p=0,042$). У пацієнтів, в фенотипі яких зустрічався A25 як складова антигену A10, рівень VEGF був також більш високим - $255,9\pm 15,7$ проти $210,8\pm 8,9$ пкг/мл ($p=0,035$).

За нашими даними, наявність в HLA антигенів A10, B41 та B51, відноситься до найбільш прогностично негативних, асоціюючих з розвитком ХГН V ст. (табл. 2). Протекторами виступають A19, 24, 26, 34 і B12, 16 ($p=0,003$).

Виявлену асоціацію прогнозонегативного для функції нирок A10 (25+26) з більш високою продукцією судинного фактору росту в периферичній крові пацієнтів можна вважати одним із важливих для перебігу ХГН факторів.

HLA-A3 рідше виявляється при високих рівнях VEGF ($p=0,007$), відносний рівень хворих з A3 в цій групі достовірно відрізняється від показника для всіх хворих на ХГН (табл. 1). Рівень цього медіатора у носіїв A3 (I гр) достовірно нижче, ніж у інших хворих (II гр) - 175,6 [114,9; 213] проти 231,2 [179,7; 263,2] ($p=0,017$), тобто антиген A3 виступає додатковим прогностичним маркером менш високого рівню судинного фактору росту в крові, що є позитивним для хворих на ХГН, НС.

За локусом HLA-B виявлено достовірно більшу частоту наявності B8 в фенотипі хворих з найвищими рівнями VEGF (1 гр) – майже у 40% порівняно з 16% у пацієнтів 2 гр. ($p=0,039$) (табл. 1), а також з 13% у групі контролю ($p=0,001$). Розподіл хворих на групи залежно від того, чи є антиген B8 складовою фенотипу, показав, що рівень VEGF у осіб з цим антигеном (I гр) достовірно вище, ніж у інших хворих (II гр) - $244,7\pm 11,5$ проти $210,7\pm 10,1$ пкг/мл ($p=0,031$).

Таблиця 2

Частота розподілу HLA-A, B антигенів у хворих на ХХН V ст., ГН з НС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

ХХН V ст., ГН, НС						
ЛОКУС А						
HLA-A	п-аг контроль (N=350)	п-аг хворі (N=270)	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR / p	σ
A1	98	55	28,0	20,4	0,66	-0,56
A2	173	132	49,4	48,9	0,98	-0,02
A3	60	60	17,1	22,2	1,38	0,06
A9	70	71	20,0	26,3	1,43	0,08
A10	60	93	17,1	34,4	2,54 / p<0,001	0,21
A11	57	34	16,3	12,6	0,74	-0,05
A19	17	0	4,8	0	P<0,001	
A23	8	7	2,3	2,6	1,11	0,003
A24	22	2	6,3	0,7	0,11 / p<0,001	-0,06
A25	32	14	9,1	5,2	0,54	-0,04
A26	22	5	6,3	1,8	0,28 / p=0,008	-0,05
A28	28	26	7,9	9,6	1,23	0,02
A34	6	0	1,7	0	P=0,042	
B5	56	48	16,0	17,2	1,09	0,01
B7	73	56	20,9	20,7	0,99	-0,001
B8	47	32	13,4	11,9	0,87	-0,02
B12	73	31	20,9	11,5	0,49 / p=0,002	-0,26
B13	61	44	17,4	16,3	0,92	-0,01
B14	25	34	7,1	12,6	1,87	0,06
B15	34	16	9,7	5,9	0,59	-0,04
B16	33	9	9,4	3,3	0,33 / p=0,003	-0,07
B17	50	32	14,3	11,9	0,81	-0,03
B18	29	35	8,3	12,9	1,65	0,05
B21	20	23	5,7	8,5	1,54	0,03
B22	18	8	5,1	2,9	0,56	-0,03
B27	29	29	8,3	10,7	1,33	0,03
B35	60	31	17,1	11,5	0,63	-0,07
B41	3	22	0,9	8,2	10,27 / p<0,001	0,07
B51	5	25	1,4	9,3	7,04 / p<0,001	0,08

При аналізі інших цитокінів нами виявлено, що HLA-B8 асоціює також з високим рівнем прозапального MCP-1 та більш низьким, ніж у інших хворих, протизапального IL-4. Так, частота антигену B8 в групі з його найвищими рівнями (17 хворих) складає 71% порівняно з 27% у інших 22 об-

стежених пацієнтів (p=0,021), так само як і з 13,4% у здорових (p<0,001). З іншого боку, його частота в групі найбільш високих рівнів протизапального IL-4 (40 хворих) достовірно нижча, ніж у решти 32 обстежених за цим інтерлейкіном – відповідно, 30,0 проти 58,7% (p=0,026).

Отримані дані дуже цікаві, оскільки антиген В8, за нашими даними, обумовлює не тільки відносний ризик захворювання на ХГН, НС (продемонстрований також Rashid H.U. et al. [17]), але й

стероїдрезистентність (табл. 3). А на думку деяких дослідників, гломерулонефрит може мати спадкове походження, обумовлене саме В8 [11].

Таблиця 3

Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) в групах стероїдчутливих (СЧ) та -резистентних (СР) хворих на ХГН, НС, за даними розподілу HLA-A, В антигенів

HLA-A, B	п-аг контроль n=350	п-аг СЧ хворі (64)	Частота Аг (%) у здорових	Частота Аг (%) у СЧ хворих	RR/ p	σ
A11	57	20	16,3	31,25	2,34/ p=0,014	0,18
A23	8	8	2,3	12,5	6,10/ p=0,005	0,11
A28	28	23	8,0	35,9	6,48/ p<0,001	0,3
A30	2	4	0,6	6,2	11,61/ p=0,026	0,06
B8	47	20	13,4	31,2	2,90 P=0,002	0,21
B14	25	17	7,1	26,6	4,70/ p<0,001	0,21
B38	3	4	0,8	6,2	7,70/ P=0,046	0,05
B41	3	8	0,8	12,5	16,53 / p<0,001	0,12
B44	1	11	0,3	17,2	49,98 / p<0,001	0,12
B51	5	5	1,4	7,8	5,80/ P=0,036	0,06
A28	28	9	8,0	23,7	3,58/ p=0,018	0,17
A30	2	3	0,6	7,9	14,96/ P=0,041	0,07
B8	47	10	13,40	38,5	4,03/ P=0,008	0,29
B41	3	5	0,8	13,2	17,53/ P=0,003	0,10
B44	1	9	0,3	23,7	108,56/ P<0,001	0,24

Таким чином, у хворих на ХГН, НС високий рівень в крові VEGF, який не знижується під впливом терапії, є предиктором резистентності до неї та ТП захворювання. Найбільш висока продукція VEGF відмічена у хворих з антигенами HLA-A9 (в складі якого обумовлюючи атрибутивний ризик ХГН А23 та А24), А 10 (25+26) (що асоціює з розвитком ХГН) і В8 (обумовлює відносний ризик ХГН і торпідний перебіг через гормонрезистентність). Антигени, що обумовлюють ризик захворювання на ХГН та його етіологічну фракцію – А23, 24, 28 – не виявили асоціацій з VEGF (хоча перші два є складовими А9, у якого виявлена асоціація з високим рівнем цього медіатора).

ВИСНОВОК. У хворих на ХГН, НС з фенотипом HLA-A9, А10 (25+26) та В8 встановлений досто-

вірний зв'язок з наявністю високого рівня VEGF, а відсутність його зниження під впливом лікування глюкокортикоїдами (особливо за наявності А10 (25+26) та В8) асоціюється зі стероїдорезистентністю.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Бобкова И. Н.* Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстиционального фиброза при хроническом гломерулонефрите / И. Н. Бобкова, Л. В. Козловская, А. С. Рамеева, В. А. Варшавский, Е. П. Голицина. - *Терапевтический архив.* – 2007. - № 6. - С. 10-15.
2. *Гавриленко Т. И.* Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний

- ний и его патогенетическое значение / Т. И. Гавриленко, Н. А. Рыжкова, А. Н. Пархоменко // Украинський кардіологічний журнал. — 2011. — № 4. — С. 87-95.
3. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю. М. Зарецкая // М. : Медицина, 1983. — 103 с.
 4. Колесник М. О. Асоціації особливостей HLA-фенотипу та чутливістю до лікування кортикостероїдами у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / М. О. Колесник, Г. М. Драннік, В. Є. Дряньська, О. П. Петрина, М. Б. Величко // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. - № 1 (37). — С. 37-45.
 5. Колесник М. О. HLA-фенотип у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / М. О. Колесник [та ін.] // Журнал НАМН України. — 2014. - Т. 20, № 2. — С. 206-211.
 6. Коненков В. И. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов / В. И. Коненков, М. В. Смольникова // Медицинская иммунология. - 2003. - Т. 5, № 1-2. - С. 11-28.
 7. Короткова П. Ю. Иммуногенетический анализ вариантов клинического течения и прогноза хронического гломерулонефрита в Западной Сибири / П. Ю. Короткова, М. Ф. Валентик, Е. А. Мовчан, В. С. Максимов [и др.] // Терапевтический архив. - 2006. - № 8. - С. 73-79.
 8. Лутай М. І. Імунопатологічні реакції та імуногенетичні чинники при ішемічній хворобі серця / М. І. Лутай, Т. І. Гавриленко, Ж. М. Мінченко [и др.] // Журнал АМН України. - 2010. - Т. 16, № 2. — С. 245-261.
 9. Мангилева Т. А. Система сосудистого эндотелиального фактора роста и артериальная гипертензия / Т. А. Мангилева // Серце і судини. - № 4. — 2012. — С. 107-115.
 10. Сенников С. В. Роль альтернативного сплайсинга генов цитокинов в формировании полиморфной структуры цитокиновой сети / С. В. Сенников, А. Н. Силков, В. А. Козлов // Медицинская иммунология. - 2001. - Т. 3, № 3. - С. 389-400.
 11. Шестаков А. Е. Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с хроническим гломерулонефритом : автореф. дис. ... к. б. н. : 03. 02. 07. - Генетика / А. Е. Шестаков ; Гос. НИИ генетики и селекции пром. микроорганизмов. — М., 2006. — 28 с.
 12. Ayerden E. F. The relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and microalbuminuria in patients with essential hypertension / E. F. Ayerden, E. Haksun, D.B. Ulver et al. // Intern. Med. — 2008. — 47(17). — 1511-1516
 13. Coultas L. Endothelial cells and VEGF in vascular development / L. Coultas, K. Chawengsaksophak, J. Rossant // Nature. — 2005. — 438, № 7070. — P. 937-945.
 14. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor / N. Ferrara // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2009. — 29. — 789-791.
 15. Kubisz P. Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus / P. Kubisz, P. Chudэ, J. Stasko et al. // Act. Diabetol. — 2010. — Vol. 47 (2). — P. 119-124.
 16. Palmirotta R. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension / R. Palmirotta, P. Ferroni, G. Ludovici et al. // Clin. Biochem. — 2010. — 43(13-14). — 1090-1095.
 17. Rashid H. U. The association of HLA and other genetic markers with glomerulonephritis / H. U. Rashid [et al.] // Human Genetics. — 1983. - 63. - P. 38-44.
 18. Siervo M. Angiogenesis and biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome / M. Siervo, D. Ruggiero, R. Sorice et al. // J. Intern. Med. — 2010. — 268 (4). — 338-47.
 19. Watts G. F. Vascular function of the peripheral circulation in patients with nephrosis / G. F. Watts, S. Herrmann, G. K. Dogra et al. // Kidney Int. - 2001. - 60. - P. 182-189.

Надійшла до редакції 27.06.2016

Прийнята до друку 02.08.2016

© Кругліков В. Т., Багдасарова І. В., Круглікова І. В., Корніліна О. М., 2016

УДК 615.37:616.611-002-02:616.523]-08-053.2

В. Т. КРУГЛІКОВ, І. В. БАГДАСАРОВА, І. В. КРУГЛІКОВА, О. М. КОРНІЛІНА

**РІВЕНЬ ПРОТИВІРУСНИХ АНТИТІЛ ТА ПОКАЗНИКИ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ
В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, ЗА НАЯВНОСТІ
ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

V. KRUGLIKOV, I. BAGDASAROVA, I. KRUGLIKOVA, E. KORNILINA

**THE LEVEL OF ANTIVIRAL ANTIBODIES AND INDEXES OF LOCAL IMMUNITY
IN THE DYNAMICS OF THE TREATMENT OF CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS IN
THE PRESENCE OF HERPESVIRAL INFECTION**

ДУ « Інститут нефрології НАМН України », м. Київ

SI "Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: *протівірусні антитіла, імунологічні показники сечі, гломерулонефрит, герпесвірусна інфекція, діти, протівірусна терапія.*

Key words: *antiviral antibodies, immunological indexes of urine, glomerulonephritis, herpesviral infection, children, antiviral therapy.*

Резюме. *Целью работы было изучение показателей, характеризующих состояние местного иммунитета, напряженность специфического иммунитета у детей с различными формами гломерулонефрита (ГН) при наличии герпесвирусной инфекции (ГВИ) в динамике лечения с использованием противовирусной терапии.*

Материалы и методы. Проведена количественная оценка содержания sIgA, SLPI, MCP-1 и ИЛ-8 в моче 37 больных гломерулонефритом и 10 условно здоровых лиц. В сыворотке крови определяли специфические IgG и IgM к ВПГ, ЦМВ и ВЭБ.

Результаты исследования. У детей с ГН наиболее распространенной оказалась ГВИ, обусловленная ВЭБ (78,4%). Применение противовирусной терапии способствовало снижению уровня специфических IgG в крови детей с ГН в 86,1% случаев активной (реактивированной) ГВИ и в 38,9% - ниже диагностически значимых показателей. Включение противовирусных средств в стандартную терапию больных с ГН при наличии ГВИ способствует уменьшению уровня MCP-1 и ИЛ-8 в моче, что свидетельствует о снижении активности воспалительных процессов в почке. Отмечено увеличение в моче концентраций sIgA и SLPI в результате противовирусного лечения, но эти изменения происходили в пределах физиологической нормы в отличие от больных, которые получали только стандартную терапию, где определялись значительно превышающие норму величины.

Заключение: Назначение противовирусной терапии приводит к переходу инфекции с активной в латентную стадию течения, что способствует улучшению клинического состояния.

Summary. *The aim of the work was to study of indicators characterizing the state of local immunity, tension of specific immunity in children with various forms of glomerulonephritis (GN) by presence of herpesviral infection (HVI) in the dynamics of treatment using antiviral therapy.*

Materials and methods. A quantitative assessment of the content of sIgA, SLPI, MCP-1 and IL-8 in the urine of 37 patients with glomerulonephritis and 10 apparently healthy individuals was conducted. In serum of blood were determined specific IgG and IgM antibodies to HSV, CMV and EBV.

Results. The most common HVI was caused by EBV (78,4%) in children with GN. The use of antiviral therapy helped to reduce the level of specific IgG in the blood of children with GN in 86.1% of the active (reactivated) HVI and in 38,9% - below the diagnostically significant parameters. Inclusion of antiviral agents to standard therapy of GN patients in the presence of HVI can reduce the level of MCP-1 and IL-8 in the urine, which indicates the reduction of inflammatory processes in the kidney. There was noted an increase in urine the sIgA and SLPI concentrations due to antiviral treatment, but these changes were within the physiological norm, in contrast to patients who had received only standard therapy, which were determined by considerably exceeding the norm value.

Conclusion. Appointment of antiviral therapy leads to a transition from active infection to the latent stage of the flow, which improves the clinical condition.

Кругліков Вадим Тимофійович
elenkorni@mail.ru

ВСТУП. В сучасній клінічній практиці актуальною є проблема ранньої діагностики та своєчасного адекватного лікування гломерулонефриту (ГН) у дітей, що обумовлено як високою розповсюдженістю захворювання, так і тяжкістю його перебігу, складністю терапії та неоднозначністю прогнозу [8]. Останнім часом серед гломерулонефри-

тів, що маніфестують у дитячому віці, відмічається збільшення частоти розвитку хронічних форм [18, 19]. Така ситуація спонукає вчених та лікарів до пошуку нових та вдосконалення вже існуючих схем лікування ГН у дітей.

До класичних схем лікування нефротичного синдрому (НС) як в Україні, так і в інших країнах обов'язково входить призначення глюкокортикоїдів (преднізолон) строками від 4 до 8 тижнів в максимальній дозі, з поступовим переходом на підтримуючу терапію (до 12 місяців) [4, 7, 14, 20, 21]. Глюкокортикостероїди володіють як протизапальною, так і імунодепресивною дією – в низьких дозах зменшують міграцію клітин, які залучаються у запалення, а в високих – впливають на функцію цих клітин і пригнічують продукцію багатьох медіаторів (цитокінів, активних радикалів, протеолітичних ферментів). Крім того, при гормонорезистентному НС або хронічному гломерулонефриті (ХГН) призначають цитостатичну терапію, яка включає алкілюючі агенти (хлорбутін, циклофосфан), селективні імуносупресанти (мофетіла мікофенолат) та циклоспорін А [14, 20, 21]. При гематуричній формі (ГФ) ХГН традиційна терапія включає антибактеріальні препарати, мембраностабілізатори, амінохінолінові препарати, антиоксиданти [14, 22]. Крім того, при всіх формах захворювання довгостроково призначаються іАПФ [14]. В окремих випадках, в залежності від важкості перебігу та морфологічної картини схеми лікування можуть змінюватися.

Одним з факторів, які обтяжують прогноз ГН, є наявність супутнього інфікування хворого вірусами групи герпесу (*Herpesviridae*). За приблизними даними поширеність герпесвірусної інфекції (ГВІ) складає від 65 до 90%, а на пострадянському просторі нові випадки інфікування сягають 20 млн. осіб на рік [9]. Висока інфікованість герпесвірусами - цитомегаловірусом (ЦМВ), вірусом простого герпесу (ВПГ) та вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) - частіше зустрічається серед інфікованих дітей з НС, ніж з гематуричною формою [6, 16]. Для ГН за наявності ГВІ преваляючим механізмом є не тільки імунокомплексний, а й пошкодження вірусом ниркових клітин з розвитком тубуло-інтерстиціального компоненту [5].

До теперішнього часу не розроблені чіткі схеми лікування ГН, асоційованого з персистуючою ГВІ, проте на тлі імуносупресивної терапії нерідко відмічається реактивація вірусної інфекції. На сьогодні для лікування вірусних інфекцій з роду *Herpesviridae* застосовуються декілька груп препаратів: ациклічні нуклеозиди (ацикловір, валацикловір), препарати інтерферона (віферон, лаферобіон), індуктори інтерферона (аміксин, циклоферон), противірусні імуноглобуліни, віруліцидні препарати (ізопрінозін) [1, 6, 9]. В поодиноких роботах показано, що поєднання імуносупресивної терапії з противірусною поліпшує результати лікування – зменшує клінічні прояви ГВІ. Так, в роботі Лутошкіна І. С. підтверджено, що послі-

довне використання валацикловіру та віферону в комплексній терапії у дітей з гормонорезистентними і гормоночутливим варіантами НС сприяло зниженню реплікації герпесвірусів (на 95,2%) і активності основного захворювання [10]. Включення довготривалої (до 3 міс.) терапії віфероном в комплексному лікуванні пацієнтів з гормоночутливим НС, асоційованим з ГВІ, знижувало частоту рецидивів, а також призводило до посилення продукції -інтерферону [11]. Застосування повторних курсів комбінованої противірусної (віферон) і імунотропної (протефлазид) терапії на тлі стандартного лікування хворих дітей з ГФ ХГН призводило до нормалізації рівнів в сироватці крові - і -інтерферонів, ІЛ-1 і значного зниження концентрації ІЛ-6 [2].

Слід зазначити, що всі ці факти стосуються змін системного імунітету, а даних щодо впливу лікування ГН за наявності ГВІ на сечові показники, які характеризують стан місцевого імунітету в нирках і дають можливість оцінити процеси запалення, фіброзу в них, небагато.

Таким чином, досить актуальною є проблема вивчення активності перебігу персистуючої ГВІ у хворих з ГН, з'ясування питання про імунологічні особливості вірусасоційованого ГН і про вплив ГВІ на перебіг і прогноз гломерулонефриту. Все це обґрунтовує необхідність розробки сучасних комплексних методів лікування вірусасоційованих захворювань нирок у дітей і, перш за все, при гломерулонефриті.

Виходячи з результатів попередніх досліджень щодо визначення імунологічних показників, що характеризують стан локального імунітету у дітей, хворих на ГН, в тому числі за наявності ГВІ [12, 13], метою даного дослідження стало вивчення факторів запалення (MCP-1, ІЛ-8) і захисту (sIgA, SLPI) в динаміці лікування із застосуванням противірусної терапії та оцінка напруженості специфічного імунітету до герпесвірусів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Досліджено зразки сечі та сироватки крові 37 дітей, хворих на ГН, у яких було виявлено діагностично значимі серологічні показники ГВІ, в динаміці лікування. Хворі були розподілені на дві групи. До I групи увійшли 20 дітей (середній вік $11,2 \pm 0,9$ років), що отримували відповідну при хронічному гломерулонефриті терапію [14] з курсом противірусної терапії; II групу склали 17 пролікованих дітей (середній вік $11,8 \pm 0,9$ років), яким до курсу лікування з різних причин не було включено противірусну терапію. Противірусна терапія включала призначення ациклічних нуклеозидів (ацикловір, валацикловір), препаратів інтерферона (віферон, лаферобіон), індукторів інтерферона (аміксин, циклоферон), імуноглобулін проти ВЕБ та ЦМВ (2 випадки), віруліцидні препарати (ізопрінозін). Терапія призначалась строком від 3 до 12 міс. Тривалість лікування та комбінація препаратів обирались в залежності від важкості загального стану та активності ГВІ.

Серед хворих I та II груп діагностовано нефротичну форму (НФ) ХГН відповідно у 10 та 9 дітей і гематуричну (ГФ) – у 10 та 8 пацієнтів. Контрольну групу склали 10 умовно здорових дітей відповідного віку.

Серологічні дослідження щодо виявлення в сироватці крові хворих дітей специфічних IgG та IgM до ВПГ 1/2, ЦМВ та ВЕБ, проводили в імуноферментному аналізі (ІФА), використовуючи тест-системи виробництва «DRG» (Німеччина) та «Вектор-Бест» (Росія) [3]. За діагностично значимі приймали показники, що перевищували «норму» в 4 і більше разів. Для підтвердження результатів ІФА застосовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), в якій досліджували осад клітин сечі хворих, обстежених в ІФА з використанням тест-систем виробництва «Интерлабсервис» (Росія) щодо визначення ДНК ВПГ, ЦМВ та ВЕБ [17].

Кількісне визначення sIgA та ІЛ-8 у ранковій сечі проводилось за методом ІФА з використанням наборів реактивів фірм «Хема» та «Вектор Бест» (Росія); МСР-1 - з використанням набору фірми

«Bioscience» (Австрія), SLPI - «Nucult Biotech» (Нідерланди).

Для статистичної обробки результатів застосовували пакет програм Statistica for Windows (версія 6.1) та Microsoft Excel 2003 [15]. Розраховували значення медіани вибірки (Me), нижньої (25%) та верхньої (75%) квартилей. Для виявлення міжгрупових відмінностей використовували параметричний t-критерій Ст'юдента та непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Наявність статистичної значимості визначена при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Із 37 серологічно обстежених хворих в 14 (37,8%) випадках було виявлено активну (реактивовану) ГВІ, обумовлену ВПГ 1/2, в 17 (45,9%) випадках – ЦМВ і в 29 (78,4%) – ВЕБ. Таким чином, за серологічними даними у дітей, хворих на ХГН, найбільш поширеною та актуальною виявилась герпесвірусна інфекція, обумовлена вірусом Епштейна-Барр. Майже з однаковою частотою цю інфекцію визначали у хворих як з НФ ХГН, так і з ГФ (рис. 1).

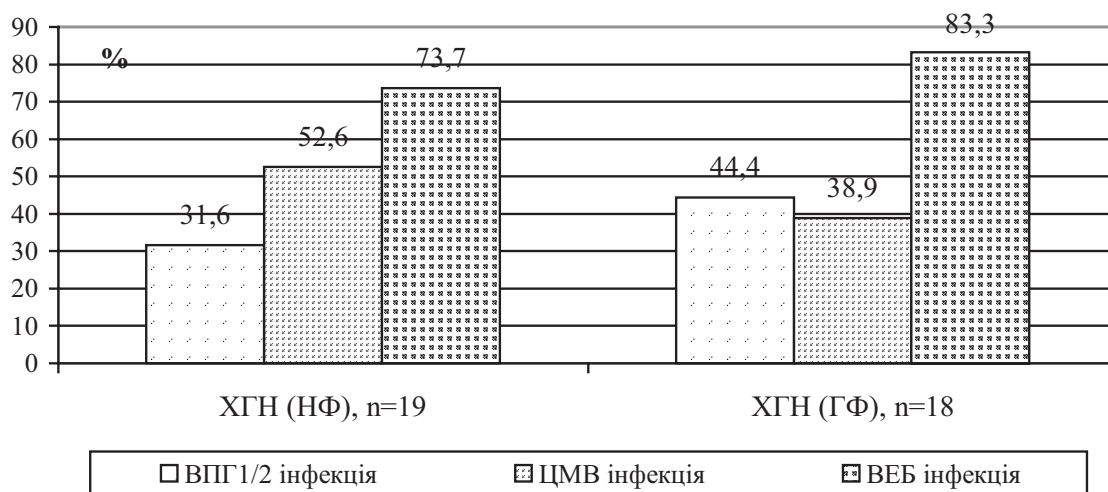


Рис. 1. Виявлення ГВІ за діагностично значимими показниками специфічних IgG в ІФА у дітей, хворих на ХГН.

В процесі лікування у хворих I групи, які отримували специфічну протівірусну терапію, спостерігалось зниження рівня протівірусних IgG, що визначалося в ІФА в динаміці спостереження (3-12 міс.), що свідчить про перехід активної ГВІ (рецидив) в латентну стадію (міжрецидивний період).

У хворих I групи при проведенні 60 серологіч-

них досліджень в 36 випадках виявляли діагностичні показники однієї або декількох ГВІ в активній стадії. Проведення протівірусного лікування мало позитивний ефект і дозволило в 31 (86,1%) випадку добитися зниження титрів специфічних IgG в сироватках крові, в тому числі у 14 (38,9%) випадках – нижче діагностично значимого рівня (табл. 1).

Таблиця 1

Кількість випадків зниження рівня специфічних IgG в сироватках крові хворих на ХГН дітей після проведення протівірусної терапії (динаміка спостереження 3-12 міс.)

Серологічно виявлена ГВІ	n хворих	Зниження рівня специфічних IgG, n (%)		
		тенденція до зниження	зниження нижче діагностичного рівня	загальне зниження
ВПГ	11	4 (36,4)	6 (54,5)	10 (90,9)
ЦМВ	10	5 (50,0)	2 (20,0)	7 (70,0)
ВЕБ	15	8 (53,3)	6 (40,0)	14 (93,3)
всього	36	17 (47,2)	14 (38,9)	31 (86,1)

З метою визначення ефективності застосування противірусної терапії у дітей, хворих на ГН, за наявності активної (реактивованої) ГВІ, був проаналізований стан місцевого імунітету в динаміці лікування. За результатами проведених контроль-

них досліджень після курсу противірусної терапії було встановлено зниження прозапальних хемокинів МСР-1 та ІЛ-8 в основній групі пацієнтів, хоча статистично достовірної різниці не було виявлено (табл. 2).

Таблиця 2

Показники місцевого імунітету сечі в динаміці лікування дітей, хворих на ГН, за наявності ГВІ

Показники	Здорові особи	Хворі на ГН (Me, 25%-75%)			
		І група (n=20)		ІІ група (n=17)	
		до лік.	після лік.	до лік.	після лік.
МСР-1, пг/мл	58,0 52,7–95,2	224,0 * 113,6–680,0	166,0 * 138,0–427,0	188,0 * 150,0–520,0	294,0 * 196,0–616,0
ІЛ-8, пг/мл	3,5 3,0–5,6	8,1 2,4–27,2	5,5 0,5–10,0	3,9 0,9–15,7	8,0 3,1–20,5
sIgA, x10-2 мкг/ мл	15,0 3,1–40,0	1,8 1,2–37,1	3,4 1,4–36,5	3,0 1,0–13,8	18,5 3,4–121,0
SLPI, пг/мл	435 370–510	1925 * 825–4500	2885 * 1650–5315	1800 * 1270–4000	4300 * 1600–18000

Примітки: 1. * - достовірні відмінності порівняно з групою донорів ($p < 0,05$);
2. · - достовірні відмінності відносно даних до лікування ($p < 0,05$).
3. верхній рядок – медіана (Me), нижній рядок – квартилі (25%–75%)

Медіана для МСР-1 зменшилась в 1,3 рази, для ІЛ-8 – в 1,5 рази. Коливання рівня МСР-1 в сечі хворих І групи становило від 46 до 2880 пг/мл до лікування і від 48 до 2008 пг/мл – після лікування; коливання вмісту ІЛ-8 в сечі цих хворих – від 0 до 70 пг/мл та від 0 до 39 пг/мл відповідно до та після лікування. У хворих групи порівняння, навпаки, спостерігалось підвищення вмісту в сечі обох хемокинів – медіана для МСР-1 збільшилась в 1,3 рази, для ІЛ-8 – в 2,0 рази. Мінімум та максимум для МСР-1 склали відповідно 66 та 888 пг/мл до лікування і 84 та 3360 пг/мл після лікування; для ІЛ-8 – 0 та 50,6 пг/мл до лікування і 0,2 та 85,0 пг/мл – після курсу лікування. В І групі зниження рівня МСР-1 відмічено у 11 (55,0%) хворих, в ІІ групі – у 7 (41,2%) дітей. Найкращі результати спостерігались у хворих І групи щодо рівня ІЛ-8 – загострення відмічено тільки у 2 (10,0%) пацієнтів, в той час як у хворих ІІ групи – у 11 (64,7%).

Зниження рівня ІЛ-8 в сечі свідчить про зникнення гострого запального процесу, в якому задіяні нейтрофільні гранулоцити, і це відбувалось, в

першу чергу, за рахунок дітей с патологічно високим рівнем ІЛ-8 (у 6 з 7 хворих І групи та у 4 з 5 хворих ІІ групи). В той же час в процесі стандартного лікування у інших дітей з ІІ групи відбувалось загострення запального процесу в нирках і суттєве зростання даного хемокину. Зменшення концентрації в сечі МСР-1 вказує на пригнічення запальної реакції, в якій задіяні, насамперед, мононуклеарні клітини, і зменшення можливого тубуло-інтерстиціального пошкодження у хворих на ГН, що цілком відображає ефективність проведеного лікування з включенням противірусної терапії. У пацієнтів ІІ групи не спостерігалось позитивної динаміки, що вказує на ризик прогресування захворювання.

Як свідчать наведені в табл. 2 дані щодо рівня sIgA, лікування хворих із застосуванням противірусних засобів сприяло підвищенню рівня секреторного імуноглобуліна (зростання Me в 1,8 рази). Найбільш суттєве збільшення спостерігалось у хворих ІІ групи, і саме за рахунок хворих, у яких рівень sIgA в сечі після лікування часто перевищував контрольне значення верхньої квартилі (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка зміни початкового рівня sIgA в процесі лікування дітей, хворих на ГН, за наявності ГВІ

Групи хворих		Початковий рівень sIgA (кількість пацієнтів, n)				
		знижений	нормальний	підвищений	напрямок змін та рівень sIgA після лікування	
І група	НФ (n=10)	2	1		зниження	< N
			1	1		в межах N
				1		> N
	ГФ (n=10)	2			підвищення	< N
		1		1		в межах N
				1	> N	
			1		зниження	< N
			1			в межах N
				1		> N
			3		підвищення	< N
	2		в межах N			
	1	1	> N			

Продовження табл. 3

Групи хворих		Початковий рівень sIgA (кількість пацієнтів, n)				напрямок змін та рівень sIgA після лікування
		знижений	нормальний	підвищений		
II група	НФ (n=9)				зниження	< N
			2	1		в межах N
						> N
	ГФ (n=8)				підвищення	< N
		1				в межах N
		3	2			> N
			2		зниження	< N
			1			в межах N
				1		> N
						підвищення
	2		в межах N			
	2			> N		

Примітка: N – міжквартильний розмах значень (25%-75%) групи контролю

Занадто високий рівень sIgA після лікування було визначено в 25,0% та 47,0% випадків у пацієнтів основної групи та групи порівняння, що свідчить про збереження у цих пацієнтів запального процесу і саме, в більшій мірі, у хворих дітей, які не отримували протівірусної терапії.

На зміну рівня sIgA в сечі в більшій мірі впливала імуносупресивна терапія. Так у 9 хворих з НФ ГН (47,4% випадків) проти 6 хворих (33,3%) з ГФ ГН відбувалось зниження показника незалежно від його рівня до лікування (табл. 3). Нормалізація значень sIgA відбувалась в 30,0% та 29,4% випадків відповідно у хворих I та II груп.

При аналізі результатів дослідження рівня сечового SLPI встановлено його підвищення після лікування у хворих обох груп, проте якщо в I групі хворих у половини обстежених значення SLPI знаходились в межах фізіологічної норми (до 4,0 нг/мл), то в II групі – величина медіани вийшла за межі норми. Кількість хворих з високим рівнем SLPI в I групі до і після лікування була однаковою (35,0%), медіана становила 5,1 нг/мл та 7,0 нг/мл, міжквартильний розмах, відповідно, 4,2–17,0 нг/мл та 4,7–12,2 нг/мл. У хворих II групи при аналогічному аналізі встановлено ріст кількості хворих з рівнем SLPI, що перевищував норму (з 29,4% на початку лікування до 52,9% після лікування), та зростання медіани і міжквартильного розмаху – з 12,0 нг/мл (11,0–15,0 нг/мл) до лікування до 18,0 нг/мл (7,9–27,5 нг/мл) після лікування. Слід зазначити, що в обох групах рівень SLPI і після лікування залишався вище контрольних величин, що вказує на його постійне залучення в місцевій регуляції протеолітичної активності за умов хронічного перебігу ГН для стабілізації протеазо-антипротеазного балансу.

Отже, включення протівірусних засобів до стандартного лікування дітей, хворих на ГН, за наявності герпесвірусної інфекції, сприяло зменшенню проявів запалення в нирці за такими показниками, як MCP-1 та IL-8. Зміни концентрацій в сечі таких факторів захисту, як секреторний IgA та інгібітор лейкопротеази (SLPI), під впливом лікування із застосуванням протівірусних засобів відбувались частіше в межах контрольних величин (фізіологічної норми).

ВИСНОВКИ:

1. Серед дітей, хворих на гломерулонефрит на тлі ГВІ, найбільш часто виявлялась ВЕБ-інфекція (78,4%).
2. В 86,1% випадків активної (реактивованої) ГВІ при ХГН у дітей в результаті застосування протівірусної терапії відбувалось зниження рівня специфічних IgG в крові, з яких в 38,9% випадків – нижче діагностично значимих показників.
3. Надання дітям, хворим на ХГН за наявності активної фази ГВІ, специфічної протівірусної терапії незалежно від форми захворювання обумовлювало перехід інфекції з активної в латентну стадію перебігу, що, в свою чергу, сприяло поліпшенню результатів лікування ХГН і стану здоров'я дитини в цілому.
4. Застосування протівірусної терапії в комплексному лікуванні дітей, хворих на ГН, за наявності ГВІ, сприяло зниженню вмісту в сечі медіаторів запалення MCP-1 та IL-8 і підвищенню в межах контрольних величин факторів захисту – sIgA та SLPI.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Баринский И. Ф. Персистирующие герпесвирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом / И. Ф. Баринский, Н. В. Шабалина, А. А. Никитина // Клиническая практика. – 2012. – № 3. – С. 21-24.
2. Борисова Т. П. Эффективность повторных курсов противовирусной и иммунотропной терапии у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита и хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией / Т. П. Борисова, Е. Н. Толченникова // Здоровье ребенка. – 2013. – № 5 (48) [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-34185>.
3. Герпесвірусна інфекція і гломерулонефрит у дітей / В. Т. Кругліков, І. В. Багдасарова, І. В. Круглікова [та ін.] // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2015. – № 2 (46). – С. 61-67.
4. Детская нефрология: практическое руководство

- ство / под ред. Э. Лойманна, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. — Москва: Литтерра, 2010. — С. 123-141.
5. *Длин В. В.* Патогенетическое значение персистирующей вирусной инфекции при гломерулонефрите у детей в обосновании противовирусной и иммуномодулирующей терапии: автореф. дис. ... док. мед. наук / В. В. Длин. — Москва, 1993. — 48 с.
 6. *Длин В. В.* Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей / В. В. Длин // Лечащий врач. — 2004. — № 1. — С. 38-40.
 7. *Елизарова С. Ю.* Современная иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей / С. Ю. Елизарова, И. В. Королева, О. В. Сидорович, О. В. Нестеренко // Международный журнал экспериментального образования. — 2014. — № 5 (часть 2). — С. 44-45.
 8. *Игнатова М. С.* Гломерулопатии у детей // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 3. — С. 125-127.
 9. *Казмірчук В. Є.* Герпесвірусні інфекції у імунокомпетентних осіб / В. Є. Казмірчук, Д. В. Мальцев // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. — 2010. — № 9-10. — С. 7-16.
 10. *Лутошкин И. С.* Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. С. Лутошкин. — Москва, 2006. — 26 с.
 11. *Лындин А. А.* Клинико-иммунологическая характеристика нефротической формы гломерулонефрита, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией у детей и повышение эффективности его лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Лындин. — Москва, 2012. — 24 с.
 12. Неспецифічні фактори захисту та медіатори запалення сечі дітей, хворих на гломерулонефрит, за наявності герпесвірусної інфекції. Повідомлення 1. Визначення рівня sIgA та MCP-1 / І. В. Багдасарова, І. В. Круглікова, О. М. Корніліна, В. Т. Кругліков // Укр. ж. нефрології та діалізу. — 2016. — № 1 (49). — С. 52-59.
 13. Неспецифічні фактори захисту та медіатори запалення сечі дітей, хворих на гломерулонефрит, за наявності герпесвірусної інфекції. Повідомлення 2. Визначення рівня ІЛ-8 та SLPI / І. В. Багдасарова, І. В. Круглікова, О. М. Корніліна, В. Т. Кругліков // Укр. ж. нефрології та діалізу. — 2016. — № 2 (50). — С. 44-51.
 14. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія» (2005). Наказ МОЗ України № 365 від 20.07.2005. Київ. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050720_365.html.
 15. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
 16. *Толченникова Е. Н.* Клинико-лабораторные изменения при гематурической форме хронического гломерулонефрита у детей на фоне хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции / Е. М. Толченникова // Здоровье ребенка. — 2012. — № 8 (43). — С. 77-80.
 17. Удосконалення діагностики герпесвірусної інфекції у хворих на гломерулонефрит: інформаційний лист / уклад. І. В. Багдасарова, С. П. Фоміна, В. Т. Кругліков, І. Г. Васильєва, І. В. Круглікова, О. І. Цюбко; МОЗ України, Укрмедпатентінформ. — Київ: [б.в.], 2015. — 4 с.
 18. *Шишкин А. Н.* Особенности течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте / А. Н. Шишкин, Ю. А. Макарова, М. В. Эрман // Тер. арх. — 2007. — Т. 79, № 6. — С. 52-56.
 19. *Glassock R. J.* An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? / R. J. Glassock, C. Winearls // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23. — P. 1117-1121.
 20. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (review) / D. Hahn, E. M. Hodson, N. S. Willis, J. C. Craig // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2015. — № 3, No: CD001533. DOI: 10.1002/14651858. CD001533.pub5. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: www.cochranelibrary.com.
 21. *Lombel R. M.* Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO / R. M. Lombel, D. S. Gipson, E. M. Hodson // Pediatric nephrology. — 2013. — Vol. 28, № 3. — P. 415-426.
 22. *Vivante A.* Hematuria and risk for end-stage kidney disease / A. Vivante, R. Calderon-Margalit, K. Skorecki // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. — 2013. — Vol. 22, № 3. — P. 325-330.

Надійшла до редакції 18.07.2016

Прийнята до друку 22.08.2016

© Дзюбенко Н., Сташевська Н., Толстанова Г., Сергійчук Т., Акуленко І., Степанова Н., 2016

УДК: 5. 616.61-002.3-036.87: 615.281.9

ДЗЮБЕНКО Н.¹, СТАШЕВСЬКА Н.², ТОЛСТАНОВА Г.¹, СЕРГІЙЧУК Т.¹,
АКУЛЕНКО І.¹, СТЕПАНОВА Н.²

**КОЛОНІЗАЦІЯ ОКСАЛАТДЕГРАДУЮЧИМИ БАКТЕРІЯМИ ТОВСТОЇ КИШКИ
ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК З ПРИЙОМОМ
АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
(ПІЛОТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

*N. DZYUBENKO¹, N. STASHEVSKA², G. TOLSTANOVA¹, T. SERGIYCHUK¹,
I. AKULENKO¹, N. STEPANOVA²*

**COLON OXALATE-DEGRADING BACTERIA COLONIZATION IN PATIENTS WITH RECURRENT
PYELONEPHRITIS AND ITS RELATIONSHIP WITH ADMINISTRATION OF ANTIBIOTICS
(PILOT STUDY)**

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
²ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv

²SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences»

Ключові слова: оксалатдеградуєчі бактерії, колонізація, рецидивуючий пієлонефрит, антибактеріальні лікарські засоби.

Key words: oxalate-degrading bacteria, colonization, recurrent pyelonephritis, antibiotics.

Резюме. Антибактеріальне лікування і тривала антибактеріальна профілактика у пацієнтів з рецидивуючим пієлонефритом призводить до знищення оксалатдеградуєчих представників мікробіоти кишківника та збільшення добової екскреції оксалатів.

Метою роботи було дослідити рівень колонізації оксалатдеградуєчими бактеріями товстої кишки хворих на рецидивуючий пієлонефрит та її зв'язок з прийомом антибактеріальних лікарських засобів.

Пацієнти та методи. Пілотне обсерваційне одномоментне дослідження за участю 12 хворих на неускладнений пієлонефрит з рецидивуючим перебігом жіночої статі. Оксалатдеградуєчі бактерії виявляли шляхом висіву десятикратних розведень фекалій на високо елективні середовища, що містили оксалат натрію.

Результати. Бактеріологічний посів виявив оксалат деградуєчі бактерії у фекаліях 6 (50%) обстежених пацієнток. Кількість визначених оксалат деградуєчих бактерій коливалась від 2,0 до 7,0 Іг КУО/г фекалій та залежала від часу після закінчення останнього курсу антибіотикотерапії ($F = 4,6$; $P = 0,05$). Рівні колонізації оксалат деградуєчими бактеріями кишківника та добової екскреції оксалатів обстежених жінок мали помірний зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,6$; $P = 0,03$).

Висновки. Зниження кількості оксалатдеградуєчих бактерій через 3 місяці після закінчення антибіотикотерапії може бути причиною гіпероксалурії та розвитку рецидивів у пацієнтів з пієлонефритом. Подальші дослідження необхідні для підтвердження отриманих результатів.

Summary. Antibiotic therapy and long-term antibiotic prophylaxis affect the normal flora of the gastrointestinal tract in the patients with recurrent pyelonephritis. It may disturb the balance in oxalate-degrading bacteria in colon and induce hyperoxaluria.

The aim of this study was to investigate the level of colon oxalate-degrading bacteria colonization in patients with recurrent pyelonephritis and its association with administration of antibiotics.

Patients and methods. The pilot observational cross-sectional study, involving 12 patients with uncomplicated recurrent pyelonephritis, non-stone formers. Oxalate-degrading bacteria in feces were identified by bacteriological culture method in the sodium oxalate reach medium.

Results. Oxalate-degrading bacteria were detected in feces of 6 (50%) surveyed patients. The number of oxalate-degrading bacteria ranged from 2,0 to 7,0 Ig CFU / g in feces and depended on the time after the last administration of antibiotics ($F = 4,6$; $P = 0.05$). The levels of oxalate-degrading bacteria colonization and urinary oxalate excretion in surveyed women had a moderate inverse correlation ($\rho = -0,6$; $P = 0.03$).

Conclusions. The significantly higher urinary oxalate excretion in women non stone-formers with recurrent pyelonephritis may be associated with the application of antibiotics and a subsequent decolonization of oxalate-degrading bacteria. These findings must be further confirmed in randomized study.

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

ВСТУП. Гіпероксалурія (екскреція оксалатів з сечею більше 45 мг за добу) [5, 17] вважається

основним фактором ризику формування оксалатно-кальцієвих конкрементів та часто асоціюється з рецидивуючою інфекцією сечової системи [11, 15]. Оксалат утворюється в організмі людини з комбінації харчових джерел та ендogenous синтезу аскорбінової кислоти й різних амінокислот [5]. У деградації оксалату важливу роль відіграє мікробіота кишківника, представники якої метаболізують близько 50% оксалату [3, 11, 12], відіграючи провідну роль у розщепленні оксалату до безпечних метаболітів [3, 10, 12]. Найбільш активним серед оксалатдеградуючих бактерій є *Oxalobacter formigenes* (*O. formigenes*) [3, 11, 12, 14, 18].

O. formigenes являє собою непатогенні, грамнегативні анаеробні бактерії, які колонізують товсту кишку і залежать від оксалату, як джерела енергії їх метаболізму [5, 12, 13]. Вважається, що відсутність *O. formigenes* у товстій кишці збільшує кишкову абсорбцію оксалату, що призводить до гіпероксалурії [4, 18].

За результатами незначної кількості клінічних досліджень, проведених у різних країнах світу, продемонстровано, що колонізація кишечника здорових людей *O. formigenes* коливається від 46% до 77% та на 70% зменшує ризик виникнення оксалатних каменів [3, 4, 10, 12]. Цей мікроорганізм був уперше виділений та описаний у 1980 році Еллісон зі співавторами, але до цих пір існують лише обмежені клінічні дані щодо поширеності *O. formigenes* та її ролі у розвитку гіпероксалурії та сечокам'яної хвороби (СКХ).

Декілька наукових повідомлень свідчать про істотне зниження *O. formigenes* за наявності синдрому мальабсорбції, полікістозної хвороби нирок [3, 13] та за частого застосування антибактеріальних лікарських засобів (ЛЗ) [4, 9]. Хворі на рецидивуючий пієлонефрит з лікувальною та/або профілактичною метою змушені тривало приймати антибіотики, які з одного боку, запобігають рецидиву, але з іншого – можуть перешкоджати колонізації оксалатдеградуючими бактеріями кишківника та призводити до розвитку гіпероксалурії [15, 16]. Дослідження, проведені співробітниками ДУ «Інститут нефрології НАМН України» демонструють значну поширеність гіпероксалурії (82,1%) у хворих на рецидивуючий пієлонефрит, яка має прямий кореляційний зв'язок з частотою рецидивів захворювання [6-8, 16].

Разом з тим, рівень колонізації оксалатдеградуючими бактеріями кишківника пацієнтів з рецидивуючим пієлонефритом та вплив антибактеріальних засобів на розвиток гіпероксалурії залишаються не вивченими.

МЕТОЮ роботи було дослідити рівень колонізації оксалатдеградуючими бактеріями товстої кишки хворих на рецидивуючий пієлонефрит та її зв'язок з прийомом антибактеріальних ЛЗ.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Пілотне обсерваційне одномоментне дослідження за участю 12 хворих на неускладнений пієлонефрит з рецидивуючим перебігом жіночої статі, які знаходились на амбулаторному лікуванні у клініці ДУ «Інститут не-

фрології НАМН України». Вік пацієнток коливався від 22 до 50 років та у середньому складав 33,5 ± 9,6 років. Тривалість захворювання пацієнток була від півроку до 16 років (6,0 ± 4,1 років). Кількість рецидивів на рік у середньому становила 6,4 ± 1,9.

Критеріями включення пацієнток до дослідження були: наявність 3 та більше рецидивів захворювання на рік, застосування антибактеріальних ЛЗ впродовж 0-12 місяців перед отриманням фекального матеріалу.

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

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Кількість оксалатдеградуючих бактерій визначали методом бактеріологічного посіву 10-кратних розведень фекального біоптату на високоелективні середовища, які містили як єдине джерело вуглецю та енергії оксалат натрію.

Використовували середовища з наступним складом [2, 14].

Medium A (г/л, pH= 6,8): KH_2PO_4 – 0,25; K_2HPO_4 – 0,25; Trace metal solution – 20; Sodium acetate – 0,082; Resazurin – 0,001; Yeast extract – 0,5; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – 1,0; Ammonium oxalate – 5,68; Na_2CO_3 – 4,0; Cysteine·HCl·H₂O – 0,33; $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ – 0,33; Agar – 22

Medium B (г/л): KH_2PO_4 – 0,25; K_2HPO_4 – 0,25; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 0,5; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,025; Trace metal solution – 20; Sodium acetate – 0,82; Resazurin – 0,001; Yeast extract – 1; Sodium oxalate – 10; Na_2CO_3 – 4,0; Cysteine·HCl·H₂O – 0,5

D-agar(г/л): KH_2PO_4 – 0,25; K_2HPO_4 – 0,25; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 0,5; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,025; Trace metal solution – 20; Sodium acetate – 0,82; Sodium oxalate – 2,7; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – 1,0; Yeast extract – 1; Resazurin – 0,001; Agar – 15; Na_2CO_3 – 4,0; Cysteine·HCl·H₂O – 0,5

Trace metal solution: Trilon B (Na_2EDTA) – 5 мг; $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 2 мг; $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,1мг; CoCl_2 – 0,2 мг; $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ – 30 мкг; $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ – 20 мкг; Na_2MoO_4 – 30 мкг

Середовища з засіяним матеріалом культивували впродовж 10 – 14 діб при t 37°C за анаеробних умов (з використанням газ-пакетів GENbox anaer (bioMerieux)). Результати виражали у lg КУО/г фекалій.

Добову екскрецію оксалатів визначали ензиматичним методом з довжиною хвилі 590 нм.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми «MedCalc». Кореляційний зв'язок визначали за методом Спірмена (ρ). Вплив застосування антибактеріальних ЛЗ на рівень колонізації оксалатдеградуючими бактеріями визначали за допомогою однофакторного регресійного аналізу [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. За результатами бактеріологічний посіву оксалатдеградуючі бактерії виявлені у фекаліях 6 (50 %) обстежених пацієнток, що повністю узгоджується з даними відомих досліджень у разі застосування методу ПЛР [4, 9]. Кількість визначених оксалатдеградуючих бактерій коливалась від 2,0 до 7,0 lg КУО/г фекалій та залежала від тривалості періоду після закінчення

останнього курсу антибіотикотерапії. Так, безпосередньо після закінчення прийому антибіотиків бактерії висівались у 2/3 (66 %) пацієнтів у кількості lg 2,0-7,0 КУО/г фекалій, через місяць після відміни антибіотиків – у 1/3 (33 %) жінок у кількості lg 2,0-5,0 КУО/г, через 3 місяці після відміни антибіотика оксалат деградуючі бактерії було визначено лише у 1 з 6 (16 %) пацієнток (табл. 1).

Таблиця 1

Кількість визначених оксалатдеградуючих мікроорганізмів залежно від терміну після відміни антибіотикотерапії

Термін після антибіотикотерапії (міс)	Пацієнти з виявленими м/о (%)	Оксалатдеградуючі бактерії (lg КУО/г)
0	66	2,0-7,0
1	33	2,0-5,0
≥3	16	2,0

Однофакторний регресійний аналіз продемонстрував залежність рівня колонізації оксалат деградуючими бактеріями товстої кишки обстежених жінок від часу останнього прийому антибіотиків: чим тривалішим був цей період, тим нижчим був вміст мікроорганізмів (рис. 1). Рівняння регресії: $y = 3,3390 + -0,3476 x$; коефіцієнт регресії – $3,4 \pm 0,78$; 95% ДІ – 1,65-5,02; $p = 0,0008$.

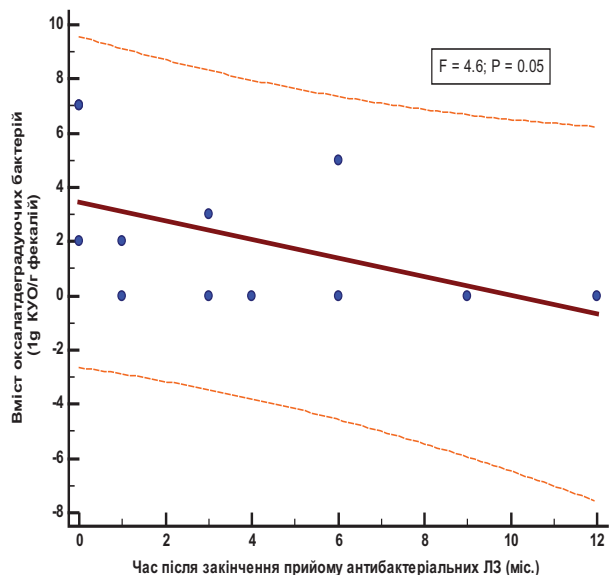


Рис. 1. Регресійна залежність рівня колонізації оксалатдеградуючими бактеріями товстої кишки хворих на рецидивуючий пієлонефрит від часу останнього прийому антибіотиків.

Крім того, нами було встановлено помірний зворотній кореляційний зв'язок між кількістю оксалатдеградуючих бактерій та рівнем добової екскреції оксалатів (рис. 2).

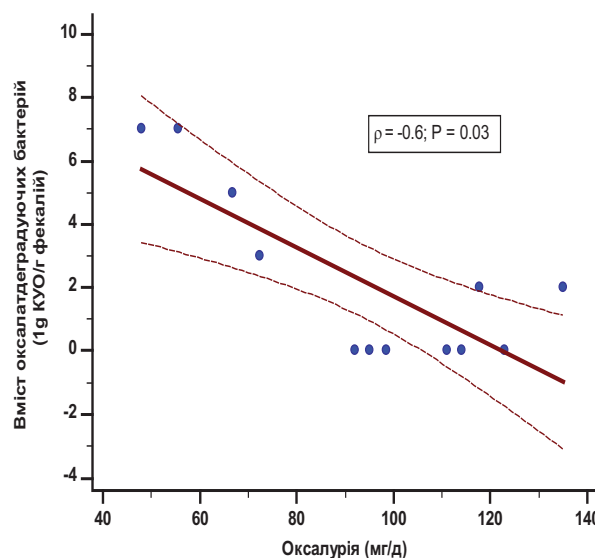


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнем колонізації оксалатдеградуючими бактеріями товстої кишки хворих на рецидивуючий пієлонефрит та оксалурією.

Отримані нами пілотні дані свідчать про перспективність визначення рівня оксалатдеградуючих бактерій у фекаліях пацієнтів на пієлонефрит, для оцінки ризику гіпероксалурії.

ВИСНОВКИ:

- 1) оксалатдеградуючі бактерії визначаються у 50 % хворих на рецидивуючий пієлонефрит; їх кількість коливається від 2,0 до 7,0 lg КУО/г фекалій та асоціюється з тривалістю періоду після закінчення останнього курсу антибіотикотерапії;
- 2) зниження кількості оксалатдеградуючих бактерій у термін понад 3 місяці після закінчення антибіотикотерапії може бути причиною гіпероксалурії та розвитку рецидивів у пацієнтів з пієлонефритом;

3) для підтвердження отриманих результатів необхідним є проведення проспективних рандомізованих досліджень за участю більшої кількості пацієнтів.

Робота виконана на кошти гранту Президента України для обдарованої молоді на 2016 рік.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2003. – 312 с.
2. *Argenzio R. A.* Intestinal Oxalate-Degrading Bacteria Reduce Oxalate Absorption and Toxicity in Guinea Pigs / R. A. Argenzio, J. A. Liacos, M. J. Allison. // American Institute of Nutrition. – 1988. – №118. – С. 788–792.
3. *Barnett C.* The presence of Oxalobacter formigenes in the microbiome of healthy young adults Barnett C., Nazzal L., Goldfarb D. S., Blaser M. J. // The Journal of urology. – 2016. – V. 195 (2). – P. 499-506.
4. Factors Related to Colonization with Oxalobacter formigenes in U.S. Adults / Kelly J. P., Curhan G. C., Cave D. R., [et al.] // Journal of Endourology. – 2011. – V. 25 (4). – P. 673-679.
5. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? / Robijn S., Hoppe B., Vervaet B. A., D'Haese P. C., Verhulst A. // Kidney Int. – 2011. – V. – 80. P. 1146–1158.
6. *Kolesnyk M.* Effect of hyperoxaluria on the progression of chronic kidney disease in women with recurrent uncomplicated pyelonephritis / M. Kolesnyk, N. Stepanova, L. Surzhko, N. Stashevska // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – Vol. 27 (Suppl 2). – P. 107.
7. *Kolesnyk M.* Hyperoxaluria associated with recurrent pyelonephritis in women (Electronic resource) / Kolesnyk M., Stepanova N., Stashevska N. // World Congress of Nephrology. – 2013. – Mode of access: http://www.abstracts2view.com/wcn/view.php?nu=WCN13L_1615
8. *Kolesnyk M.* Hyperoxaluria mediated renal injury in women with recurrent pyelonephritis / Kolesnyk M., Stepanova N., Driyanska V., Stashevska N., Kundin V. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2013. – V. 26 (Suppl.). – P. 114.
9. *Lange J. N.* Sensitivity of Human Strains of Oxalobacter formigenes to Commonly Prescribed Antibiotics / Lange J. N., Wood K. D., Wong H., [et al.] // Urology. – 2012. – V. 79 (6). – P. 1286-1289.
10. *Liebman M.* Probiotics and Other Key Determinants of Dietary Oxalate Absorption / Michael Liebman, Ismail A. Al-Wahsh // Adv. Nutr. – 2011. – V. 2 (3). – P. 254-260.
11. *Mogna L.* Screening of different probiotic strains for their in vitro ability to metabolise oxalates: any prospective use in humans? / Mogna L., Pane M., Nicola S., Raiteri E. // J Clin Gastroenterol. – 2014. – V. 48, Suppl 1. – P. 91-95.
12. *Nazzal L.* Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease / Nazzal L., Puri S., Goldfarb D. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2016. – V. 31 (3). – P. 375-382.
13. *Sasikumar P.* Secretion of Biologically Active Heterologous Oxalate Decarboxylase (OxdC) in Lactobacillus plantarum WCFS1 Using Homologous Signal Peptides (Electronic resource) / Sasikumar P., Gomathi S., Anbazhagan K., Selvam G. S. // BioMed Research International. – 2013. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3732618/doi:10.1155/2013>
14. *Sidhu H.* Identification and Classification of Oxalobacter formigenes Strains by Using Oligonucleotide Probes and Primers / H. Sidhu, M. Allison, A. B. Peck. // Journal of Clinical Microbiology. – 1997. – №2. – С. 350–353.
15. *Silverman Jennifer A.* From Physiology to Pharmacy: Developments in the Pathogenesis and Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections / Silverman Jennifer A., Schreiber Henry L., Hooton Thomas M. // Current Urology Reports – 2013. – V. 14. – P. 448-456.
16. *Stepanova N.* Hyperoxaluria in women with recurrent pyelonephritis associated with the deficit of Lactobacillus spp. in the gut and vaginal microbiota / Stepanova N., Kolesnyk M., Stashevska N. // European urology supplements. – 2015. – P. 50-51.
17. *Susan R. Marengo.* Oxalate in Renal Stone Disease: The Terminal Metabolite: Excretion of Oxalate. / Susan R. Marengo, Andrea M. P. // Nat Clin Pract Nephrol. – 2008. – V. 4 (7). – P. – 368-377.
18. *Torzewska A.* Oxalobacter formigenes--characteristics and role in development of calcium oxalate urolithiasis / Torzewska A. // Postepy Hig Med Dosw (Online). – 2013. – V. – 27 (67). – P. 1144-1153.

Надійшла до редакції 26.08.2016

Прийнята до друку 06.09.2016

© Яковцова И.И., Топчий И.И., Данилюк С.В., Кириенко А.Н., Дунаевская М.М., 2016

УДК 616.61-036.12-092:572.7

И.И. ЯКОВЦОВА¹, И.И. ТОПЧИЙ², С.В.ДАНИЛЮК¹, А.Н. КИРИЕНКО², М.М. ДУНАЕВСКАЯ²
ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИИ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В СОСУДАХ ПОЧЕК,
СЕРДЦА И АОРТЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

I.I. JAKOVTSOVA, I.I. TOPCHIY, S.V. DANILUK, A.N. KIRIENKO, M.M. DUNAIEVSKA
CHANGES OF MORPHOLOGY AND IMMUNOREACTIONS IN THE VESSELS OF KIDNEYS,
HEART AND AORTA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Кафедра патологической анатомии ХМАПО

²Государственное учреждение «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины»

¹Department of pathoanatomy KMAPE

²Government Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Ключевые слова: Морфология, почки, аорта, коронарные артерии, хроническая болезнь почек, VEGF, bcl-2.

Keywords: Morphological, kidney, aorta, coronal arteries, chronic kidneys disease, VEGF, bcl-2.

Резюме. Хронические заболевания почек являются причиной осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. В основе этих нарушений лежит структурные и функциональные изменения эндотелия на фоне иммунных реакций.

Цель: изучить морфологические характеристики почек и иммунные реакции в сосудах почек, сердца, аорте у больных с хронической болезнью почек.

Материалы и методы. Был исследован аутопсийный материала 20 умерших в возрасте от 45 до 55 лет. Умершие имели признаки хронической болезни почек (ХБП). Для выявления особенностей иммунных клеточных реакций в зонах воспалительного процесса использовались первичные моноклональные антитела (МКАТ) фирмы DAKO (Дания), Rady-to-Use. Исследования проводился на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss) с использованием программы AxioCam (ERc 5s).

Результаты и их обсуждение. Изменения почечных сосудов, коронарных артерий сердца и аорты характеризовались трансформацией сходной с чертами иммунного воспаления. Состояние эндотелия, характеризовалось нарушением эндотелизации и проявлялось неравномерностью, комковатостью с обнажением широких межклеточных соединений. В субэндотелиальном слое наблюдалась клеточная инфильтрация макрофагами, тучными и плазматическими клетками, усугубляя состояние сосудистой стенки. Все эти процессы приводят к активации процессов апоптоза эндотелиоцитов, проявляющихся иммуногистохимически слабой экспрессией bcl-2. Нарушение функции почек и клиничко-лабораторные изменения, как следствие иммуновоспалительной патологии, могут быть одной из основных причин развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы. Изменения строения почечных сосудов, коронарных артерий и аорты при ХБП носят односторонний характер с различной выраженностью патологического процесса во всех слоях сосудистой стенки с трансформацией сосудов, характерной для иммунного воспаления. Нарушения морфологии сосудов и активность иммуновоспалительной реакции могут быть одной из основных причин развития сердечно-сосудистых осложнений.

Summary. Chronic kidney diseases are etiology of complications in cardiovascular system. Structural and functional changes of endothelium on a background of immunoreactions lies in basis of these disorders and complications.

The aim of research was to study of morphological features of kidneys and immune reactions in the vessels of kidneys, heart, aorta in patients with CDK.

Materials and methods. An autopsy material of the 20 dead's age from 45 to 55 was investigated. The deceased had signs of chronic disease of kidneys (CDK). The primary monoclonal antibody (PMA) company of DAKO (Denmark) Rady - to - Use were used to reveal of features of cellular immunoreactions in the zones of inflammatory process. We used microscope Primo Star (Carl Zeiss) with the program AxioCam (ERc 5s).

Results and discussion. Changes of kidneys vessels, coronary arteries and aorta were characterized of transformation similar with immune inflammation. Condition of endothelium was characterized disorder of endothelization and manifest irregularity, lumpiness with outcrop of wide intercellular connections. All this proses bring to activation of apoptosis.

Conclusion. Disturbance of vessel morphology and activity of immunoinflammatory reaction can be one of main cause of developing cardio-vascular complication.

Яковцова Ирина Ивановна
DocMorph@ya.ru

ВВЕДЕНИЕ. Данные, полученные в большом количестве клинических исследований, подтверждают более частое развитие сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [1, 10]. Обнаруженные изменения обусловлены наличием хронического иммуновоспалительного процесса в паренхиме или мочевыделительной системе почек и сопровождаются функционально-морфологическими изменениями эндотелия на фоне активации воспалительных процессов, прогрессирования нарушения функции почек, усугубляющиеся возрастными изменениями, наличием артериальной гипертензии и/или сахарного диабета [2].

Однако морфологические изменения в паренхиме почек при хронизации иммуновоспалительных заболеваний, их прогрессирование до стадии почечной недостаточности и соответствующие этому изменения сосудистой стенки почек, аорты и коронарных артерий изучены недостаточно.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: изучить морфологические характеристики почек и иммунные реакции в сосудах почек, сердца, аорте у больных с хронической болезнью почек (ХБП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для изучения особенностей морфологии и характера воспалительного инфильтрата в интимае сосудов почек, коронарных артерий, аорты, нами было проведено морфологическое исследование аутопсийного материала 20 лиц умерших в возрасте от 45 до 55 лет в 5 клиниках города Харькова, вскрытие которых проводилось на базе кафедры патологической анатомии ХМАПО.

Все умершие имели клинико-анамнестические признаки ХБП.

Хронический гломерулонефрит анамнестически выявлялся у 8 умерших (длительность анамнеза болезни до 30 лет), хронический пиелонефрит у 12 человек (с манифестацией последние 7-10 лет).

Причиной смерти у 15 обследованных стала острая сердечная недостаточность, обусловленная дестабилизацией ишемической болезни сердца на фоне перенесенных ранее коронарных событий (острый коронарный синдром с ОЛЖН на фоне имеющегося постинфарктного кардиосклероза). У 2 было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения в виде ишемического инсульта и в 3 наблюдениях зафиксирован острый инфаркт миокарда.

Образцы ткани, полученные при аутопсийном исследовании, фиксировали в 10% растворе формалина 24 часа, затем заливали в парафин, а сделанные срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Для выявления особенностей иммунных клеточных реакций в зонах воспалительного процесса использовались первичные моноклональные антитела (МКАТ) фирмы ДАКО (Дания), Ready-to-Use. Иммуногистохимическим методом выявляли экспрессию Т- и В-клеточных кластеров диффе-

ренцировки (CD3, CD20), маркера плазматических клеток (CD38), маркера макрофагов (CD68). Особенности эндотелизации интимы сосудов изучались по экспрессии маркера эндотелиальных клеток (CD31 JC 70A), тенденцию к васкуляризации оценивали с помощью фактора роста эндотелия сосудов (VEGF (VG1)). В качестве маркера апоптоза использовали bcl-2 (124). Материал для исследования методами иммуногистохимии фиксировали 10% нейтральным формалином в течение 24 ч, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла Super Frost и высушивали при температуре 37°C в течение 18 часов. Демаскирующая термическая обработка была выполнена по методу кипячения срезов в цитратном буфере (pH 6,0). Для визуализации первичных антител применялась система детекции UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). В качестве хромогена использовался DAB (диаминобензидин). Для оценки степени выраженности иммуногистохимической метки использовали полуколичественную шкалу: + – слабая, ++ – умеренная, +++ – выраженная реакция. Комплекс морфологических исследований проводился на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss) с использованием программы AxioCam (ERc 5s).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Стенки большинства сосудов почек были неравномерно и циркулярно утолщены за счет умеренного и выраженного склероза. Диффузно в срезах располагались немногочисленные очаги густой лимфогистиоцитарной инфильтрации стромы. Среди инфильтрата обнаруживались скопления склерозированных клубочков. Выявлялись группы канальцев в состоянии резкой атрофии с кистозным расширением просветов, истончением эпителия вплоть до нитевидного, с заполнением просветов гомогенным розовым коллоидоподобным содержимым (очаги «щитовидной почки»). Эндотелиоциты интимы большей части сосудов и капилляров были уплощены. При этом на отдельных участках наблюдалось нарушение взаимоотношений между эндотелиоцитами и базальной мембраной за счет деструкции и отека (рис. 1). Часто в сосудах отмечались явления «иммунного прилипания» эритроцитов и тромбоцитов к плазмолеммам эндотелиоцитов и адгезии эритроцитов между собой – сладж-эффект. В некоторых случаях были выявлены выраженная десквамация и очаговые некрозы эндотелия со слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией.

Помимо этого прослеживались различные стадии вступления клеток в апоптотное состояние, представляющие собой физиологическую гибель клеток, необходимую для обновления клеточного пула, дифференцировки и развития органа [8]. Репрессия белка Bcl-2, блокирующего митохондриальный путь запуска апоптоза, повышает экспрессию генов, продукты которых вызывают оксидативный стресс.

В результате клетка задерживается в определенных точках клеточного цикла для возможной репарации повреждения или, при отсутствии таковой, подвергается апоптозу [4]. Апоптотические изменения на

нашем материале сопровождались мелкоглыбчатым распадом ядер клеток, плазмолизом цитоплазмы и фрагментацией клеточного содержимого на отдельные апоптотические тельца.

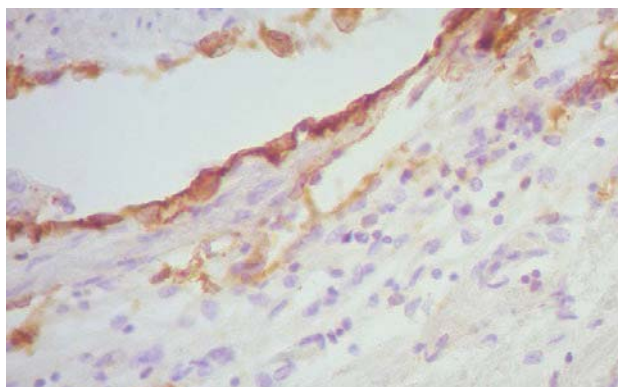


Рис. 1. Неравномерная экспрессия CD31 в эндотелиальных клетках артериолы почки, расширение межклеточных стыков у пациента с хроническим пиелонефрит. (Реакция с МКАТ CD31 JC 70A, х400).

При этом, если в цитоплазме эпителиальных клеток канальцев почки экспрессию маркера bcl-2 можно было оценить как умеренную и даже выраженную (+++), в интима сосудов почки, ка-

пилляров клубочков она была негативной (-), что расценивалось нами как проявление оксидативного стресса и неспособности к восстановлению целостности эндотелиального пласта (рис. 2).

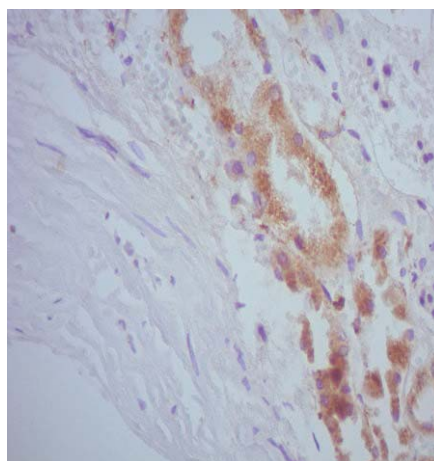
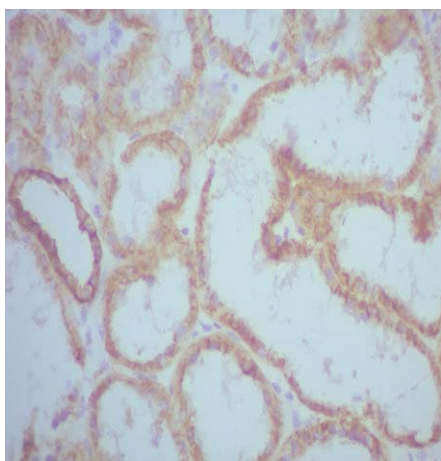


Рис. 2. Выраженная цитоплазматическая экспрессия bcl-2 в группе эпителиальных клеток канальцев почки (слева), отсутствие экспрессии bcl-2 в структурах стенки сосуда (справа) у пациента с хроническим пиелонефритом. (Реакция с МКАТ к bcl-2 (124), х400).

Уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), в структурах стенок сосудов почек демонстрировал сходную картину: фактор роста эндотелия либо не выявлялся вовсе, либо показывал слабую (+), и в единичных случаях, умеренную (++) иммунную реакцию (рис. 3). VEGF - биологически активная субстанция, способная запускать сигнальный каскад, стимулирующий рост и пролиферацию эндотелиальных клеток сосуда. После образования новых сосудов, VEGF выступает фактором выживаемости через подавление апоптоза эндотелиоцитов, и его уменьшение свидетельствует об усилении апоптоза эндотелия у обследованных.

Морфологическим выражением иммунного ответа при хронической патологии почек является инфильтрация стромы лимфоцитами, плазматическими клетками, тучными клетками и

макрофагами [3]. На нашем материале выявлялось от 4-8 до 10-12 мононуклеаров в поле зрения при увеличении 400. В части наблюдений преобладали клетки лимфоидного ряда, демонстрировавшие CD3+ статус. В некоторых случаях в интерстиции было отмечено большое количество плазматических CD38+ клеток. Уровень экспрессии CD38 молекул является маркером пролиферативной активности клеток иммунной системы, отражает способность к хемотаксии [9], их дефицит ассоциирован с восприимчивостью к бактериальным инфекциям и отражает уровень иммуносупрессии [5-7].

CD20+ лимфоциты, CD68+ макрофаги и тучные клетки, а также плазмциты в строме почек обнаруживались как свободно (рис. 4), так и в просвете и периваскулярном пространстве сосудов.

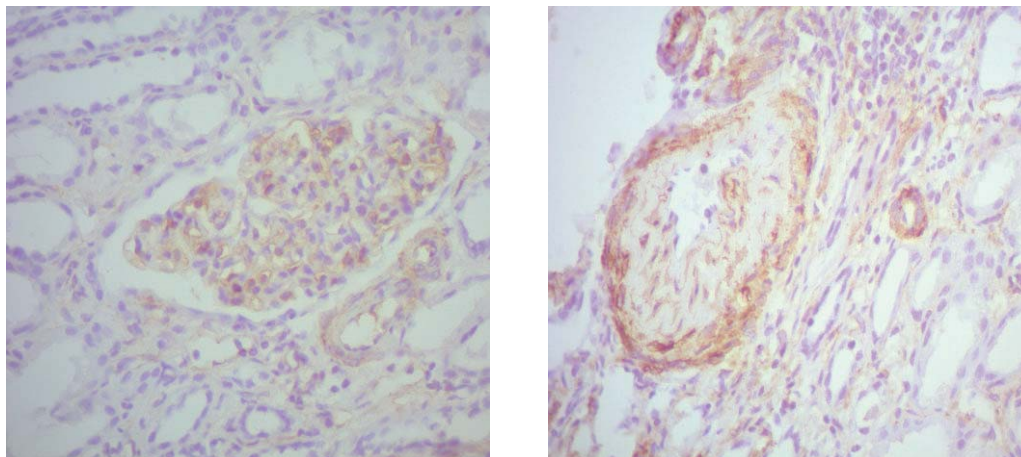


Рис. 3. Слабая экспрессия VEGF в капиллярах клубочка и стенке приводящей артериолы (слева), справа – умеренная реакция в стенке артерии у пациента с хроническим гломерулонефритом. (Реакция с МКАТ VEGF (VG1), x400).

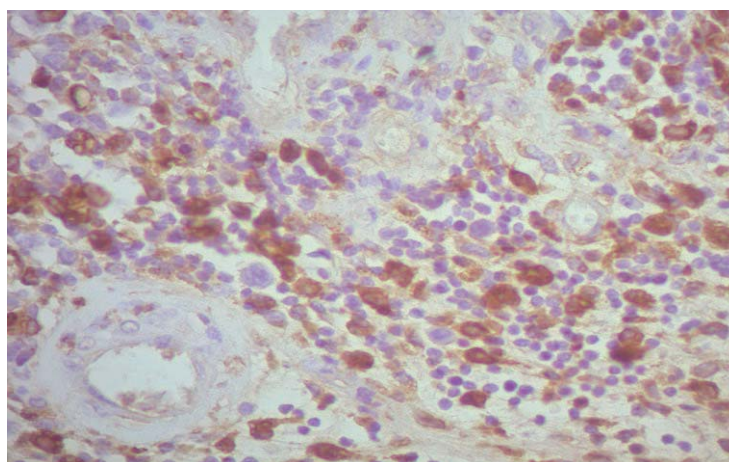


Рис. 4. CD68+ макрофаги и тучные клетки в периваскулярном воспалительном инфильтрате почки у пациента с хроническим пиелонефритом. (Реакция с МКАТ CD68, x400).

В основных стволах коронарных артерий и в крупных их ветвях обнаруживались признаки спазма и эндотелиальной дисфункции. Реакция с маркером эндотелиальных клеток в интима коронарных артерий была слабой, неравномерной, местами

комковатой, с обнажением широких межклеточных соединений (рис. 5). Клеточная инфильтрация как стенок артерий, так и стромы миокарда была крайне скудной и показывала плазмноклеточную дифференцировку (CD38+).

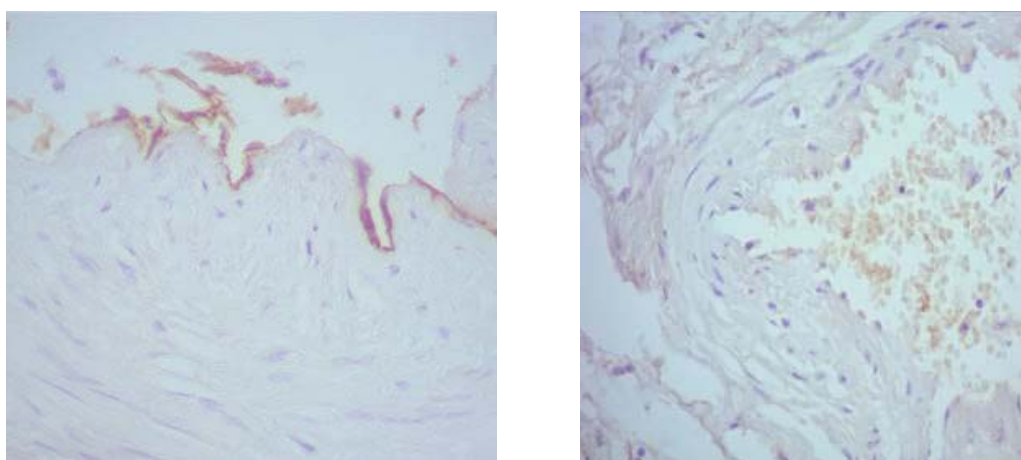


Рис. 5. Слабая неравномерная экспрессия CD31 в эндотелии коронарных артерий разного калибра у пациентов с ХБП. (Реакция с МКАТ CD31 JC 70A, x400).

В интима коронарных артерий и их ветвей воспалительный инфильтрат выявлялся в зонах отека,

деструкции стенки сосуда, причем в нем преобладали CD68+ гранулоциты – макрофаги и тучные клетки.

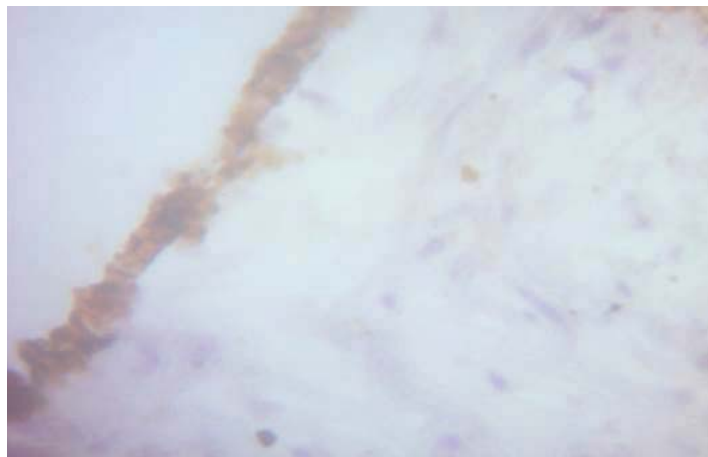


Рис. 6. Выраженная экспрессия CD31 в интима аорты пациентов с ХБП. (Реакция с МКАТ CD31 JC 70A, x800).

Эндотелий аорты состоял из крупных плоских одноядерных, полигональных клеток, расположенных на базальной мембране. Обнаруживались участки укрупнения сосудистых клеток, очажки десквамации. Реакция клеток эндотелия с CD31

была достаточно выраженной (рис. 6). Число воспалительных клеточных элементов в стенке аорты было немногочисленным, качественный состав инфильтрата, его расположение было аналогичным интима коронарных артерий (рис. 7).

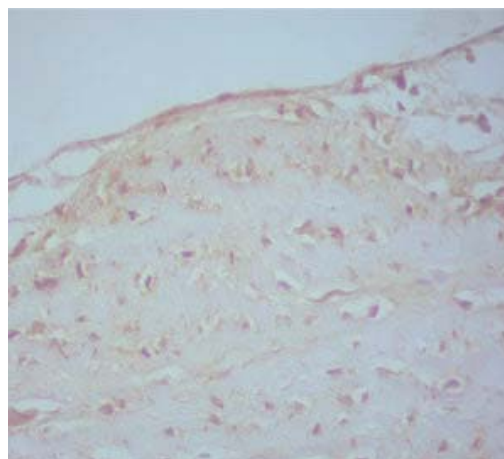
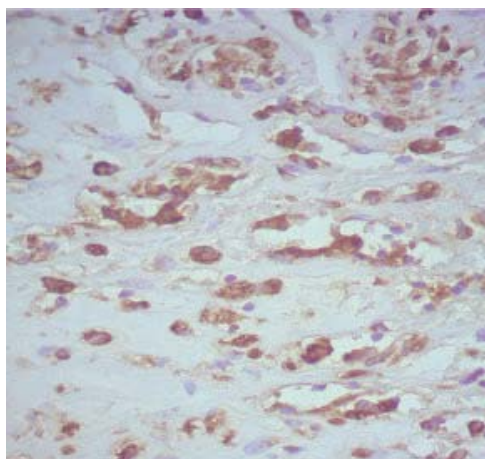


Рис. 7. CD68+ гранулоциты (слева), CD38+ лимфоциты интимы аорты (справа) у пациента с хроническим гломерулонефритом. (Реакция с МКАТ CD68 и CD38, x400).

О характере апоптоза в клетках интимы коронарных артерий и аорты можно было лишь косвенно по реакции с фактором роста эндотелия сосудов и bcl-2. Особенности реакции с фактором роста эндотелия напоминали таковую в артериолах и крупных сосудах почек. Белок антиапоптоза bcl-2 в данных структурах не выявлялся.

ВЫВОДЫ:

1. При обследовании полученных образцов ткани почек выявлялись очаги густой лимфоцитарной инфильтрации стромы, среди которых обнаруживались скопления склерозированных клубочков. Часть канальцев была в состоянии резкой атрофии с кистозным расширением просветов, истончением эпителия вплоть до нитевидного, с заполнением просветов гомогенным розовым коллоидоподобным содержимым (очаги «щитовидной почки»). Данные изменения соответствовали хроническому пиело- и гломерулонефриту.

2. Стенки большинства сосудов почек были неравномерно и циркулярно утолщены за счет умеренного и выраженного склероза. Эндотелиоциты интимы большей части сосудов и капилляров были уплощены. В некоторых случаях были выявлены выраженная десквамация и очаговые некрозы эндотелия со слабо выраженной лейкоцитарной инфильтрацией.
3. В препаратах стенок сосудов (аорта, коронарные артерии) выявлялись патоморфологические изменения, с различным уровнем изменений эндотелия, субэндотелиального слоя, базальной мембраны. Признаками недостаточных регенераторных возможностей структурных элементов сосудистой стенки является слабая экспрессия фактора роста эндотелия сосудов VEGF и негативная (–) экспрессия маркера bcl-2 на фоне оксидативного стресса.
4. Морфологические изменения и нарушение функции почек, как следствие иммуновоспа-

лительной патологии, могут быть одной из основных причин развития сердечно-сосудистых осложнений.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / М.О. Колесник, І.І. Лапчинська, В.К. Ташук, О.І. Дядик, М.В. Кулизський. – Київ, 2010. – 224 с.
2. Лобода О.М. Взаємозв'язок процесів перекисного окислення ліпідів та хронічного запалення з атеросклеротичними змінами судин та показниками ендотеліальної дисфункції у хворих на ХХН II-III стадій / О.М. Лобода, І.В. Красюк, В.В. Алексеева и др. // Український журнал нефрології та діалізу. - 2015. - N1(45). - С.13-21.
3. Buske-Kirschbaum A. Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris / A. Buske-Kirschbaum, S. Kern, M. Ebrecht, D. H. Hellhammer // Brain Behav. Immun. – 2007. – Vol. 21, №1. – P. 92-99.
4. Chung E.Y. Regulation of cytokine production during phagocytosis of apoptotic cells / E.Y. Chung, S.J. Kim, X.J. Ma // Cell Research.- 2006.- Vol. 16.- P. 154-161.
5. Manjarrez-Orduño N. CD38 cross-linking enhances TLR-induced B cell proliferation but decreases IgM plasma cell differentiation / N. Manjarrez-Orduño, M. E. Moreno-García, K. Fink, L. Santos-Argumedo // Eur. J. Immunol. – 2007. – Vol. 37, №2. – P. 358-367.
6. Menges P. Surgical trauma and postoperative immune dysfunction / P. Menges, W. Kessler, C. Kloecker et al. // Eur. Surg. Res. – 2012. – Vol. 48, №4. – P. 180–186.
7. Moreno-García M.E. CD38 signaling regulates B lymphocyte activation via a phospholipase C (PLC)-gamma 2-independent, protein kinase C, phosphatidylcholine-PLC, and phospholipase D-dependent signaling cascade / M.E. Moreno-García, L.N. López-Bojórques, A. Zentella et al. // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, №5. – P. 2687-2695.
8. Palcev M.A. The molecular basis of apoptosis / M.A. Palcev // Journal of RAMS. - 2002.- Vol. 72, No. 1.- P. 13-21.
9. Sandoval-Montes C. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature T cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines / C. Sandoval-Montes, L. Santos-Argumedo // J. Leukoc. Biol. – 2005. – Vol. 77, №4. – P. 513-521.
10. Yamamoto S. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction / S. Yamamoto, Valentina Kon // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2009. – Vol. 18(3). – P.181-188.

Надійшла до редакції 25.07.2016
Прийнята до друку 29.08.2016

© Шіфріс І.М., Дудар І.О., Гончар Ю.І., Красюк Е.К., Прусський Ф.О., Буржинська І.В., 2016

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.14-089.819.1

І.М. ШІФРІС¹, І.О. ДУДАР¹, Ю.І. ГОНЧАР¹, Е.К. КРАСЮК², Ф.О. ПРУССЬКИЙ², І.В. БУРЖИНСЬКА² ТИП СУДИННОГО ДОСТУПУ НА ПОЧАТКУ ЛІКУВАННЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ: УСКЛАДНЕННЯ ТА ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК VД СТАДІЇ

I.M. SHIFRIS¹, I.O. DUDAR¹, I.I. GONCHAR¹, E.K. KRASYUK², F. O. PRUSSKIY², I.V. BURHYNKA²

VASCULAR ACCESS OPTIONS AT HEMODIALYSIS THERAPY INITIATION: COMPLICATIONS AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES STAGE 5 D

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

²Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Scientific and Practical Center of nephrology and dialysis

Ключові слова: судинний доступ, гемодіаліз, артеріовенозна фістула, центральний венний катетер, ускладнення, виживання, пацієнти.

Key words: vascular access, hemodialysis, arteriovenous fistula, central venous catheter, complications, survival, patients.

Резюме. Принимая во внимание ежегодное увеличение диализной популяции внимание мировой медицинской общественности приковано к вопросам, связанным с улучшением выживаемости больных хронической болезнью почек VД ст. (ХБП VД ст.), умень-

Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@mail.ru

шением частоты ятрогенных осложнений. Гемодиализ (ГД) остается наиболее распространенным методом почечно-заместительной терапии. В ряде исследований доказана связь между типом инициального сосудистого доступа и заболеваемостью и выживанием пациентов с ХБП V Д ст..

Цель исследования: Изучить влияние инициального сосудистого доступа на частоту осложнений и выживаемость пациентов с хронической болезнью почек V Д стадии, которые лечатся ГД.

Материал и методы. В исследование было включено 79 ГД пациентов. Больные были рандомизированы на две группы в зависимости от типа сосудистого доступа на момент начала лечения ГД: в первую группу ($n = 47$) вошли пациенты, которые начали лечение ГД со сформированной АВФ, больные, у которых при инициации ГД использовался центральный венозный катетер (ЦВК) составили вторую ($n = 32$) группу.

Конечными точками были: общее количество случаев смерти, госпитализации вследствие бактериальных инфекций, сепсиса, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда. Проанализированы все случаи, которые имели место с 01.01.2013 по 01.12.2015 года. Оценка выживаемости проводилась методом Каплана-Мейера.

Результаты. Проведенный анализ позволил констатировать, что суммарно за период, который подлежал анализу, зарегистрировано 24 случая смерти: среди пациентов первой группы - 10 (21,28%) случаев, второй - 14 (43,75%); $p = 0,03299$.

Выживаемость больных была достоверно ниже у пациентов второй группы. Кумулятивная доля выживших в течение 10 лет составляла 73% и 40% при инициальном использовании АВФ и ЦВК, соответственно.

Относительные риски и соотношение шансов госпитализации от всех причин во второй группе пациентов (26 эпизодов) были достоверно выше по сравнению с первой (16 случаев): $RR = 2,387$, (95% ДИ: 1,550-3,674) и $OR = 8,396$ (95% ДИ: 2,870-24,559). Констатировано достоверное увеличение случаев госпитализаций, как по поводу инфекционной коморбидности (9 / 21,43% против 15 / 46,9%; $p = 0,0085$), так и по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (7 / 16,7% против 11 / 34,37%; $p = 0,0427$) среди пациентов с историей применения ЦВК при инициации ГД по сравнению с больными, которые начинали лечение со сформированной АВФ.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что использование ЦВК при инициации ГД оказывает достоверное отрицательное влияние на прогноз в популяции пациентов с ХБП V Д стадии.

Summary. The annual increasing of dialysis population results to focus world attention on the problems associated with improving of survival among patients with chronic kidney disease stage VD (CKD VD st.), decreasing iatrogenic complication frequency. HD is the most common method of renal replacement therapy (RRT). Several studies have proven the link between the type of initial vascular access, and an morbidity and survival of patients with CKD VD st.

Aim. The aim of this study was to explore the effects of an initial vascular access on morbidity and survival in patients with CKD VD st., which are treated with hemodialysis.

Materials and methods. In the study 79 HD patients were included. Patients were randomized into two groups, depending on the type of vascular access at the start of HD treatment: the first group ($n = 47$) included patients, who started HD treatment through the formed AVF, patients among which central venous catheter (CVC) was used for the HD initiation composed the second ($n = 32$) group.

The endpoints were: the total number of deaths, hospitalizations due to bacterial infections, sepsis, unstable angina and myocardial infarction. All cases that took place from 01.01.2013 to 01.12.2015 year were analyzed. Evaluation of survival was performed using the Kaplan-Meier method.

Results. The analysis allowed to state that during analyzed period in total were 24 deaths: in the first group of patients - 10 (21.28%), and in the second - 14 (43.75%) cases; $p = 0.03299$. The survival rate of patients was significantly lower with the CVC. The 10-years cumulative proportion surviving was 73% and 40% when using of AMF and CVC, respectively. The relative risks and odds ratio for all-cause hospitalization in the second group of patients (26 episodes) were significantly higher compared to the first group (16 cases): $RR = 2,387$, (95% CI: 1,550-3,674) and $OR = 8,396$ (95% CI: 2,870-24,559). It was established a significant increasing of the hospitalization incidences both due infectious comorbidity (9/21,43% versus 15/46,9%; $p = 0,0085$), and cardiovascular diseases (7/16,7% vs. 11/34,37%; $p = 0,0427$) in patients with a history of the CVC use at the HD initiation, compared with patients who started treatment through the formed AVF.

Conclusion. Thus, the obtained findings suggest that the use of the CVC at the HD initiation has a significant negative effect on prognosis in the patient population with CKD stage VD.

ВСТУП. Зважаючи на щорічне збільшення діалізної популяції увага світової медичної спільноти прикута до питань, пов'язаних з покращенням виживання хворих на хронічну хворобу нирок V Д ст. (ХХН V Д ст), зменшенням частоти ятрогенних ускладнень та вартості лікування. Гемодіаліз (ГД) залишається найбільш розповсюдженим методом ниркової замісної терапії (НЗТ), його питома вага в структурі становить 89% та коливається, за даними національних реєстрів, від 24% у Гонконзі до 100%

в Єгипті [4, 11]. Відомо, що проблеми пов'язані з СД, обумовлюють значний відсоток ускладнень діалізної терапії. При лікуванні ГД ідеальним СД визнається такий, який забезпечує відповідність швидкості потоку крові призначеній дозі діалізу, функціонує довготривало, і як можна рідше сприяє виникненню ятрогенних коморбідних захворювань [2, 5]. Пріоритетним варіантом СД у пацієнтів з ХХН V Д ст., які лікуються ГД, є нативна артеріо-венозна фістула (АВФ). Використання АВФ за-

безпечує найкращі результати, ніж судинного протезу або центрального венозного катетеру (ЦВК), її своєчасне формування визнано золотим стандартом СД першого вибору. Застосування катетерів пов'язано з істотно більш високими показниками смертності, частоти інфекційних ускладнень, центрального венозного стенозу, госпіталізацій і вартості лікування. Відповідно до існуючих рекомендацій, що розроблені міжнародними та національними профільними комітетами та організаціями, АВФ слід формувати за 4-6 міс до очікуваного початку лікування ГД [1, 2, 8, 9].

Не зважаючи на безперечні переваги формування АВФ, дані багаточисельних досліджень констатують, що частота її використання значно варіює серед ГД популяцій країн світу. Так в ГД популяції США частота застосування АВФ з серпня 2010 по серпень 2013 року збільшилась з 63% до 68%, застосування катетерів скоротилося з 19% до 15%, відповідно. Водночас АВФ, в якості ініціального СД, була наявна лише в 28% пацієнтів, 67% хворих розпочали лікування ГД з застосуванням ЦВК [10]. Дослідження міжнародних тенденцій проведено на підставі даних DORPPS Practice Monitor констатувало, що в 20 країнах (2013 рік) частота застосування АВФ коливалась від 49% до 92%. Частота використання АВФ на початку лікування ГД в Індії становить 15, 5%, в більшості Європейських країнах (EURODORPPS) - 50% - 60%, в Японії - 84% [3, 6, 10].

Доведено, що тип ініціального СД має суттєвий вплив на перебіг ХХН ВД ст. і прогноз. Зокрема, за результатами широкомасштабного ретроспективного аналізу (n = 510 000) проведеного в США, констатовано, що 5-річна смертність в групі хворих з АВФ в якості ініціального СД була на 35% нижчою, в порівнянні з групою хворих які почали лікування ГД з використанням ЦВК.

Використання АВФ в якості ініціального СД, в цьому дослідженні, було пов'язано зі зниженням ризику серцево-судинної та інфекційної смертності на 38% та 44%, відповідно [7].

МЕТА РОБОТИ: вивчити вплив ініціального судинного доступу на частоту ускладнень і виживання пацієнтів з хронічною хворобою нирок ВД стадії, які лікуються ГД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. До досліджень включено 79 пацієнтів, які лікувались ГД у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України», з 2009-2015 р.р.. Хворих було рандомізовано на дві групи залежно від типу судинного доступу на момент початку лікування ГД: до першої групи (n = 47) увійшли пацієнти, які почали лікування ГД зі сформованою АВФ, хворі, у яких при ініціації ГД застосовувався ЦВК склали другу (n = 32) групу. Середній вік пацієнтів, які брали участь у дослідженні склав $48,4 \pm 4,63$ (19; 77) роки, жінок було 35 (43,3%), чоловіків - 44 (55,7%) У структурі ХХН ВД ст.. пацієнти

з гломерулонефритом склали 59,5% (47 хворих), з негломерулярними і діабетичними ураженнями по 20,25% (по 16 осіб).

Критеріями включення хворих у дослідження були: вік більше 18 років, лікування ГД понад 3 місяці, робоча АВФ, згода пацієнта на участь у дослідженні, відсутність ознак гострої бактеріальної інфекції та гострих серцево-судинних захворювань, відсутність інформації щодо проведення йому протягом місяця до та на момент початку дослідження антибактеріальної терапії, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення з дослідження були відмова пацієнта, застосування ЦВК в якості судинного доступу на момент початку дослідження, лихоманка, перенесені протягом року гострий інфаркт міокарда, наявність ознак серцевої недостатності, психічні розлади.

Вживання визначалось за методом Каплана-Майєра, аналізувалися критерії Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, F-критерія Кокса, Логранговий. При вивченні впливу типу судинного доступу в період ініціації ГД на виживання за вихідну точку спостереження було взято дату початку лікування ГД. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

Кінцевими точками були: загальна кількість випадків смерті, госпіталізації внаслідок бактеріальних інфекцій, сепсису, нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда. Аналізу піддавались наслідки, що мали місце з 01.01.2013 по 01.12.2015 року.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Ст'юдента, χ^2 . Різниця вважалась достовірною при рівні значимості $p < 0,05$. Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (RR) ризику та співвідношення шансів (OR), з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTIKA for Windows 7,0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз за демографічними та клінічними характеристиками, причиною виникнення ХХН ВД ст. на час введення в дослідження не дозволив встановити значущої різниці між групами пацієнтів (для усіх показників $p > 0,05$).

Сумарно за період, що підлягав аналізу, зареєстровано 24 випадки смерті: серед пацієнтів першої групи - 10 (21,28%) випадків, другої - 14 (43,75%); $\chi^2=4,546$, $p=0,03299$. Серед причин смерті домінували ССЗ.

Аналіз виживання пацієнтів в залежності від типу судинного доступу на початку лікування ГД дозволив констатувати, що виживання хворих є достовірно нижчим при застосуванні ЦВК (рис.1). Кумулятивна доля виживших протягом 10 років

становила 73% та 40 % при використанні АВФ та ЦВК, відповідно (критерій Гехана-Вілкоксона $p=0,00318$ F-критерій Кокса $p=0,00550$, Кокса-

Ментела $p=0,01313$, Віллоксон-Пето $p=0,00604$ та за Лог-ранговим $p=0,01319$).

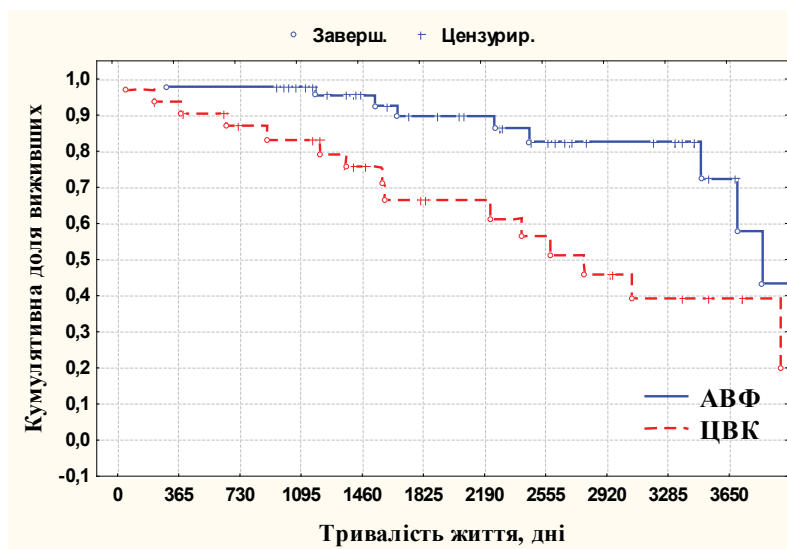


Рис.1. Криві виживання хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ГД в залежності від типу судинного доступу на початку НЗТ.

Протягом терміну спостереження зареєстровано 24 випадки госпіталізації внаслідок бактеріальних інфекцій (сепсис – 3, пневмоній - 14, бак. ендокардит – 4, та остеомієліт - 3) та 18 з приводу ССЗ (інфаркту міокарда – 7, та нестабільної стенокардії - 11). Аналіз випадків госпіталізацій не дозволив встановити статистично значимої залежності від статі, віку та основного захворювання. Подальший аналіз дозволив констатувати, що відносні ризики та співвідношення шансів госпіталізації від усіх причин в другій групі пацієнтів (26 епізодів) були вірогідно вищими, порівняно з першою (16 випадків): RR =2,387, (95% ДІ: 1,550-3,674) та OR =8,396 (95% ДІ: 2,870-24,559). Встановлено достовірне збільшення випадків госпіталізацій, як з приводу інфекційної коморбідності (9/21,43% проти 15/46,9%; $\chi^2=6,920$, $p=0,0085$; OR – 3,725, 95% ДІ: 1,364-10,178; RR=2,448, 95% ДІ: 1,223-4,89), так і з приводу ССЗ (7/16,7% проти 11/34,37%; $\chi^2=4,107$, $p=0,0427$; OR – 2,993, 95% ДІ: 1,012-8,857; RR=2,308, 95% ДІ: 1,002-5,316) серед пацієнтів із історією застосування ЦВК в порівнянні з хворими, які розпочинали лікування ГД зі сформованим постійним судинним доступом.

ВИСНОВКИ. Таким чином, отримані дані свідчать, що використання ЦВК при ініціації ГД достовірно негативно впливає на прогноз. Десятирічне кумулятивне виживання становить 73% та 40 % при ініціації лікування з АВФ та ЦВК, відповідно.

Частота інфекційних бактеріальних ускладнень становить 30,4%, вірогідно вищим цей показник є серед пацієнтів з анамнезом застосування ЦВК (46,9 % проти 19,15%, $p=0,0085$).

Розповсюдженість важких КВУ становить 20,3 % та є вірогідно вищою серед пацієнтів без сфор-

мованого постійного СД на момент початку лікування ГД 21,43% проти 14,9%, $p=0,042$).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Лікування хворих на хронічну хворобу нирок. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах та уніфіковані клінічні протоколи/уклад. М.О. Колесник [та ін.]; Державна установа «Інститут нефрології АМН України» Академія медичних наук України, Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України, Національний нирковий фонд України; – К., «Поліграф плюс», 2016. – 228с.
2. Шіфріс І.М. Інфекції судинного доступу. / І. М. Шіфріс // Український журнал нефрології та діалізу – 2011. – № 3. – С. 68-74.
3. Anoop Gowda, Malleshappa Pavan, Kishore Babu. Vascular Access Profile in Maintenance Hemodialysis Patients. / Gowda Anoop, Pavan Malleshappa, Babu Kishore // Iranian Journal of Kidney Diseases. – 2014. – Vol.8 (№ 3) – P. 218-224.
4. ESRD Patients in 2013. A Global Perspective. Fresenius Medical Care AG & Co. [Електронний ресурс]. – Доступ http://www.vision-fmc.com/files/ESRD_Patients_in_2013.pdf.
5. Ethier J. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. / J. Ethier [et all.] // Nephrol Dial Transplant. – 2008. – Vol.23 – P. 3219-26.
6. Fissell R.B. Hemodialysis patient preference for type of vascular access: variation and predictors across countries in the DOPPS / R.B. Fissell [et all.] // J Vasc Access. – 2013. – Vol.14 (№ 3) – P. 264-272.

7. *Malas Mahmoud B. Trends in Incident Hemodialysis Access and Mortality / Mahmoud B. Malas [et all.] // JAMA Surg. – 2015. – Vol.150 (5) – P. 441-448.*
8. *Renal Association Clinical Practice Guideline on Vascular Access for Haemodialysis. – Nephron Clin Pract. – 2011. – 118 (Suppl 1). – p. 225–240.*
9. *Summary of clinical practice guidelines for vascular access for haemodialysis. – Transplant. – 2010. – 25(5). – p. – 1596–60.*
10. *Trends in US Vascular Access Use, Patient Preferences, and Related Practices: An Update From the US DOPPS Practice Monitor With International Comparisons / Ronald L. Pisoni [et all.] // American Journal of Kidney Diseases – 2015. – Vol.65 – P. 905-915.*
11. *U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013. [Електронний ресурс]. – Доступ <http://www.usrds.org/2013/view/Default.aspx>.*

Надійшла до редакції 30.08.2016

Прийнята до друку 07.09.2016

© Fomina S., 2016

УДК 616.611-002-008.6-053.2

SVITLANA FOMINA

**PREDICTION OF UNFAVORABLE COURSE OF NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN:
THE MULTIMARKER PARALLEL CASCADE SYSTEM**

СВЕТЛАНА ФОМИНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ НЕФРОТИЧЕСКОГО
СИНДРОМА У ДЕТЕЙ: МУЛЬТИМАРКЕРНАЯ ПАРАЛЛЕЛЬНАЯ КАСКАДНАЯ СИСТЕМА**

State Institution "Institute of nephrology of NAMS of Ukraine"

ГУ «Институт нефрологи НАМН Украины»

Keywords: *Renoscintigraphy, Indirect Renangiography, urine N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase, urine β-Galactosidase, Prognosis, Likelihood Ratio.*

Ключевые слова: *реносцинтиграфия, непрямая реноангиография, N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза мочи, β-галактозидаза мочи, прогноз, отношение правдоподобия.*

Resume. *The aim of study was to investigate the possibility of using the results of different diagnostic tests in children with nephrotic syndrome (NS) as prognostic markers during disease course.*

Materials and methods. *The operating characteristics of values derived in dynamic renoscintigraphy and indirect renangiography with ^{99m}Tc-DTPA, static renoscintigraphy with ^{99m}Tc-phosphate, levels of urine renospecific enzymes (N-acetyl-β-D-glucosaminidase and β-galactosidase) were estimated in 480 NS children depending on disease activity.*

Results. *Different levels of prognostic value for studied parameters were confirmed depend of NS outcome.*

Conclusion. *Renoscintigraphy indexes and urine renospecific enzymes activity levels should be used as markers of the progression in NS children with the glance to optimal terms of studies' conduction and range parameters. The multimarker parallel cascade System for prediction of unfavorable NS course has been initiated. This System can be regarded as the start of a new strategic goal for determination of relevant unfavorable disease course parameters in any branch of medicine.*

Резюме. *Цель исследования: изучить возможность использования результатов разных диагностических тестов у детей с нефротическим синдромом (НС) в процессе наблюдения в качестве прогностических маркеров.*

Материалы и методы. *Операционные характеристики показателей, полученных при проведении динамической реносцинтиграфии и непрямой ренангиографии с ^{99m}Tc-DTPA, статической реносцинтиграфии с ^{99m}Tc-phosphate, определении уровней реноспецифических ферментов мочи (N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы и β-галактозидазы), были рассчитаны у 480 детей с НС с учетом активности заболевания.*

Результаты. *Разные уровни значимости для прогноза изучаемых параметров подтверждены в зависимости от исходов НС.*

Заключение. *Показатели реносцинтиграфии и активность реноспецифических ферментов мочи могут быть использованы в качестве маркеров прогрессирования НС у детей с учетом оптимальных сроков проведения исследования и диапазонов показателей. Иницировано создание Системы мультимаркерного параллельного каскадного прогнозирования неблагоприятного течения НС, которую можно рассматривать как начало новой стратегии определения корректных неблагоприятных параметров течения заболевания в любой области медицины.*

Фомина Светлана Петровна
sfomina@meta.ua

INTRODUCTION. Nephrotic syndrome (NS) has a controversial prognosis and a wide range of results after long-term therapy [8]. The disease onset and duration is a multifactor process, and the association between disease features and their dependence degree is almost impossible to establish definitely. A lot of methods and tests are using for NS prediction [9, 10]. The interpretation of their results is complicated by the variability of clinical situations and the necessity to repeat the tests in time for establish the determined special vector of prognosis. Moreover markers of prognosis are often replaced by markers of condition. Availability or preference of different patterns in such cases indicate a disease stage or its severity but not possible direction of its duration and outcome. The optimal prognostic markers get from the tests which are reliable, repeatable and have corresponding operating characteristics [7]. Test results are effective for prediction even if its sensitivity and specificity values are moderate (60-70%) in the case when the likelihood ratio is calculated [9]. This ratio can display the risk of the disease or the risk of disease progression based on the aim of study. The risk of disease (or its progression) is twice higher in subjects with patterns than without it in the case LR positive result of test (LR+) 2.00; the studied factor has not the prognostic value at LR+ 1.00; LR negative result (LR-) has an opposite meaning – absence of signs increases the risk of events.

THE AIM of study was to investigate the possibility of using the renoscintigraphy (RSG) parameters and the detection of urine renospecific enzymes activity as markers of unfavorable disease course in children with NS.

MATERIALS AND METHODS. Four hundred and eighty nephrotic children (age from five to 15 years) were studied in active stage of disease (stage 1: before prednisolone treatment; stage 2: in 10 weeks of therapy; stage 3: on tapering treatment period 6-9 months) and up to 1.5-3 years of follow up (stage 4) in years 1986-2011 [2]. NS outcome was assessed five years after treatment withdrawal as remission or disease progression with reduced renal function (Chronic Kidney Disease, stage 3-5: CKD 3-5) [3, 6].

RSG dynamic with ^{99m}Tc -DTPA in combination with indirect renal angiography (IRAG) and static RSG with ^{99m}Tc -phosphate were conducted during the observation period of at least two times in each patient. We examined the indexes: Glomerular Filtration Rate (GFR, ml/min), arterial flow duration (Ta, sec), venous flow duration (Tv, sec), phosphate fixation after 60 minutes (%) [5].

The urine activity values of two renospecific enzymes (N-acetyl- β -D-glucosaminidase – uNAG, β -galactosidase - u β -Gal, $\mu\text{mol}/\text{hour}/\text{creatinine mmol}$) were estimated in 209 nephrotic children an additional in years 1991-2011 [3, 4].

Variables were reported as Me (P25;P75). Eighteen children without kidney disease were included as controls: GFR 116 (110;128), Ta 6 (6;6), Tv 5 (5;5), phosphate fixation 2.2 (2.0;2.5), uNAG 10.2 (8.8;13.3), u β -Gal 10.4 (5.9;13.2).

The intervals of these parameters on the different NS stage were observed in patients depend on disease

course, and the ranges of them in group with confirmed further CKD 3-5 were identified. The operating characteristics including LR+ and LR- were estimated for potential use of these intervals as the surrogate endpoints of NS outcome and the prognostic markers [7].

RESULTS. RSG analysis showed that likelihood of NS progression increased while reducing GFR<60 and phosphate fixation <2.5 in the disease active stage before treatment (stage 1; LR- 2.48 and LR- 4.28, respectively); GFR<80 and Tv \geq 7 in 8-10 weeks of therapy (stage 2; LR- 1.77 and LR+ 1.94, respectively); GFR<90, Ta \geq 8, phosphate fixation \geq 5.5 on tapering treatment period (stage 3; LR- 2.23, LR + 1.86 and LR+ 2.36, respectively); GFR<90, Ta \geq 10, Tv<5, phosphate fixation <2.5 at 1.5-3 years of follow-up after treatment (stage 4; LR- 3.39, LR+ 2.48, LR- 2.00 and LR- 1.88, respectively).

The high activity of NAG and β -Gal confirms the active participation of renal tubules in pathological process in NS. Nevertheless the high enzymes level in the NS active stage before treatment (stage 1) was not necessarily indicate an unfavorable course of disease. Likelihood of NS progression increased while maintenance of uNAG activity >50 and u β -Gal>30 in 8-10 weeks of therapy (stage 2; LR+ 2.43 and LR+ 2.29, respectively); uNAG>50 and u β -Gal>60 in 6-9 months on tapering treatment period (stage 3; LR+ 1.96 and LR+ 2.81, respectively); uNAG>17 and u β -Gal>30 during 1,5-3 years of follow-up after treatment withdrawal (stage 4; LR+ 1.79 and LR+ 3.48, respectively).

The detected prognostic intervals at different NS stage have enabled to initiate the prediction System of the unfavorable disease course based on the cascade principle (an ordered series of study steps) and parallel investigations of various parameters (several markers) at the same time (parallel studies) [2]. The RSG and enzymic fragments of the multimarker parallel cascade System for prediction unfavorable NS course has been created (Fig. 1).

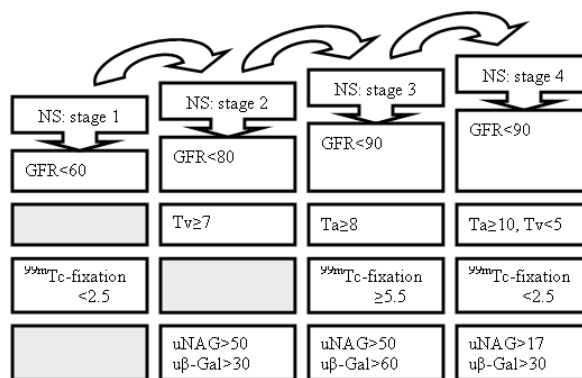


Fig. 1. The multimarker parallel cascade System for prediction unfavourable NS course in children (NS nephrotic syndrome; stage 1 before prednisolone treatment; stage 2 in 10 weeks of therapy; stage 3 on tapering treatment period 6-9 months; stage 4 1.5-3 years of follow up; GFR Glomerular Filtration Rate (^{99m}Tc -DTPA); Tv venous flow duration (^{99m}Tc -DTPA); Ta arterial flow duration (^{99m}Tc -DTPA); uNAG urine activity of N-acetyl-(β -D- glucosaminidase; u/ β -Gal urine activity of β -galactosidase); gray box: parameter change does not have prognostic value.

CONCLUSION. RSG indexes and urine enzymes activity should be used as markers of the progression in NS children as summarized in the proposed prediction System. The multimarker parallel cascade System for prediction of unfavorable NS course in children enables to identify the patients with a high risk of disease progression at any stage of observation, and to correct treatment programs. The benefits of proposed System are: it marks the optimal terms of examination and range of parameters; it authorizes to refuse obligatory serial studies; it based on available markers; it uses any available markers combination to confirm prognosis; probable outcome confirmed by the results a number of parallel investigations. This System is open: each stage of disease may be expanded by new suggestions and diagnostic tests. The multimarker parallel cascade System for prediction initiates a new strategic goal for determination of relevant unfavorable disease course parameters and it could be used in any branches of medicine.

REFERENCES:

1. Березин А. Е. Клиническое и прогностическое значение биологических маркеров в стратификации пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями (обзор литературы) / А. Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2010. - № 6 (80). С. 79–85.
2. Фомина С. П. Імунотропна терапія дітей, хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом: автор. ... доктора мед. наук : 14.01.37 / С. П. Фомина. – К., 2013. - 36 с.
3. Фомина С. П. Маркери прогресування нефротичного синдрому у дітей / С. П. Фомина // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. - № 6. – С. 22-25.
4. Фомина С. П. Прогнозування несприятливого перебігу гломерулонефриту з нефротичним синдромом у дітей: ензимуричні маркери / С. П. Фомина, І. В. Багдасарова, Л. Я. Мигаль // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. - № 4. – С. 14-19.
5. Фомина С. П. Радионуклідные маркеры прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом у детей / С. П. Фомина // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2012. - № 3. – С. 12-16.
6. Harmon W. E. Glomerular filtration rate in children with chronic kidney disease / W. E. Harmon // Clin. Chem. – 2009. – Vol. 55. – P. 400–401.
7. КТ Clearinghouse [Електронний ресурс] / Canadian institute of health research, Centre for evidence-based medicine. Toronto, 2000-2011. – Режим доступу : <http://ktclearinghouse.ca/cebmlpractise/ca/>
8. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis // Kidney international supplements. – 2012. – Vol. 2 (S. 2). – P. 139-274.
9. Lemley K. V. An introduction to biomarkers: applications to chronic kidney disease / K. V. Lemley // Pediatr. Nephrol. – 2007. - Vol. 22. – P. 1849–1859.
10. Tesch G. H. Review: serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective / G. H. Tesch // Nephrology. – 2010. - Vol. 15. – P. 609–616.

Надійшла до редакції 27.08.2016

Прийнята до друку 02.08.2016

© Лавренчук О. В., Багдасарова І. В., 2016

УДК: 616.61/63-022.7-056

О. В. ЛАВРЕНЧУК, І. В. БАГДАСАРОВА

ОЦІНКА МІКРОБНОГО ПРОФІЛЮ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ МІСТА КИЄВА ТА ОБЛАСТІ

O. LAVRECHUK, I. BAGDASAROVA

EVALUATION OF THE MICROBIAL PROFILE AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BACTERIA CAUSING URINARY TRACT INFECTION IN THE CHILDREN OF KYIV REGION

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

SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”, Kyiv

Ключові слова: інфекція сечової системи, діти, спектр уропатогенів, чутливість і резистентність до антибактеріальних препаратів.

Key words: urinary tract infection, children, the spectrum of uropathogens, antimicrobial susceptibility and resistance.

Резюме. Швидке зростання набутої резистентності окремих штамів бактерій до антибакте-

Лавренчук Ольга Василівна
lvi_lov@meta.ua

ріальних засобів вимагає перегляду підбору емпіричної антибактеріальної терапії у дітей з інфекцією сечових шляхів (ИСС).

Метою роботи було дослідити етіологічну структуру уропатогенної флори та її чутливість до нітрофуранових і антибактеріальних препаратів інших класів у дітей з позалікарняними ИСС у м. Києві та області.

Матеріали та методи. Було обстежено 95 дітей віком від 3 до 17-ти років у відділенні дитячої нефрології ДУ “Інститут нефрології НАМН України” на базі ДКЛ №7 міста Києва протягом 2015-2016 років. Тривалість захворювання пацієнтів становила від 3 місяців до 4-х років.

Результати. Мікробний спектр сечі залежав від форми пієлонефриту, але у всіх хворих переважали ентеробактерії – *E. coli* та *Kl. pneumoniae*. Найбільша кількість резистентних хворих визначена до ампіциліну, ко-тримоксазолу та цефуроксиму – 10.5% пацієнтів з гострим та 17.2% з хронічним пієлонефритом. Найвища чутливість зберігається у всіх хворих до препаратів меронем і гентаміцин – 100% і 94.7% відповідно. У більшості дітей Києва та Київської області доведена висока чутливість до нітрофуранових препаратів: фурамагу – 78.9-75.8%, і 63.8-65.5% до фурагіну. Проведений порівняльний аналіз терапевтичної ефективності препаратів фурамаг та ко-тримоксазол, довів більшу терапевтичну ефективність нітрофуранів за відсутності рецидивів, порівняно з ко-тримоксазолом (0 і 1.68, $p=0.021$).

Висновки. Серед збудників ИСС у дітей міста Києва і області домінувала грамнегативна ентерофлора – *E. coli* і *Kl. pneumoniae*. Документована висока чутливість до нітрофуранових препаратів, особливо до фурамагу, цефалоспоринів, меронему та гентаміцину. Виявлені високі показники резистентності до препаратів пеніцилінового ряду та ко-тримоксазолу. Застосування препарату фурамаг сприяло більш швидкій, повній і стійкій нормалізації клініко-лабораторних показників у дітей з ИСС.

Summary. The rapid growth of the acquired resistance of bacteria to antibacterial agents requires a revision of the selection of empirical antimicrobial therapy in children with urinary tract infection (UTI).

The aim of this work was to investigate the etiological structure of uropathogen flora and its sensitivity to nitrofurantoin and antibacterial drugs of other classes in children with UTI in Kyiv and region.

Materials and methods. Were examined in 95 children aged 3 to 17 years in the aediatric Nephrology Department of, Institute of Nephrology NAMS of Ukraine” on the basis of clinical hospital №7 Kyiv city in 2015-2016. The disease duration of the patients ranged from 3 months to 4 years.

Results. The microbial spectrum of the urine depended on the form of pyelonephritis, but all patients were dominated by enterobacteria *E. coli* and *Kl. pneumoniae*. The greatest number of patients was resistant to ampicillin, co-trimoxazol and cefuroxime – 10.5% of patients with acute and 17.2% with chronic pyelonephritis. The highest sensitivity was preserved in all patients before medications meronem and gentamicin – 100% and 94.7%, respectively. Most children in Kyiv and Kyiv region showed a high sensitivity to nitrofurantoin: furamag – 78.9-75.8%, furagin – 63.8-65.5%. Comparative analysis of therapeutic efficiency of drugs furamag and co-trimoxazol, demonstrated greater therapeutic efficacy of nitrofurans in the absence of recurrences, compared with co-trimoxazol (0 to 1.68 with $p=0.021$).

Conclusions. Among the causative agents of UTI in children of the city of Kyiv and Kyiv region was dominated by gram-negative flora – *E. coli* and *Kl. pneumoniae*. High sensitivity to nitrofurantoin drugs, especially furamag, cephalosporins, and gentamicin and meronem was documented. High rates of resistance to penicillin and co-trimoxazol was revealed. The use of the drug furamag contributed to a more rapid, complete and persistent normalization of clinical and laboratory parameters in children with UTI.

ВСТУП. Інфекція сечової системи (ИСС) є найбільш поширеними інфекціями у дітей віком до 2 років (рівень доказовості ПА), та займають третє місце серед усіх інфекцій дитячого віку, поступаючи захворюванням дихальних шляхів та кишковим інфекціям [4, 5]. Проблема ИСС у дітей залишається однією з найактуальніших в дитячій нефрології, оскільки ця група захворювань займає перше місце в структурі нефропатій, значно випереджаючи розповсюдженість гломерулонефриту та інших уражень нирок дитячого віку.

Згідно статистичним звітам МОЗ України, поширеність захворювань нирок і сечової системи в дітей за останні 5 років в Україні майже не змінилася (10,23-10,34), але відмічається стійка тенденція до зростання патології сечовидільної системи у промислових районах. Аналогічна тенденція відмічалась і з захворюваністю: за даними обстеження 2133 дітей міста Києва віком від 1 до 15-ти років,

симптоматичну ИСС виявлено у 1% випадків, безсимптомна бактеріурія – у 1,2% [4, 5, 6].

Інфікування нирок і уротракту дитини обумовлене як станом уротракту (наявністю факторів ризику, що сприяють розвитку ИСС), так і біоагресивним потенціалом бактеріальної мікрофлори. До теперішнього часу дискутується питання щодо ролі мікробного фактору в розвитку різних стадій бактеріального запалення [4].

Лікування ИСС має дві основні мети: швидка і ефективна відповідь на терапію та профілактика рецидивів у кожного окремого пацієнта; запобігання формування резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів чи запобігання її подальшого росту. Особливої уваги потребують діти, що страждають на персистуючу ИСС та хронічний, часто рецидивуючий пієлонефрит (ПН) [6, 10].

Всі збудники інфекційних процесів мають схильність до виробки резистентності до антибак-

теріальних препаратів (АБП), що підтверджується інформацією ВОЗ за 2011 рік [1]. Особливо актуальною стала проблема набутої резистентності, це здатність окремих штамів бактерій зберігати життєздатність за рівнем концентрації АБП, що подавляє більшу частину мікробної популяції [3, 9].

Визначальним критерієм ефективності терапії позалікарняних ІСС, як у дорослих так і у дітей, є етіотропний емпіричний вибір АБП.

За даними міжнародної спілки урологів та нефрологів, рівень антибіотикорезистентності збудника в регіоні більше 10-20% є неприйнятним для емпіричного вибору в терапії ІСС. Українські лікарі для вибору емпіричної терапії хворих на ІСС спираються на результати масштабних міжнародних епідеміологічних досліджень по вивченню глобальних тенденцій росту антибіотикорезистентності. Доцільний емпіричний вибір АБП дозволяє виконати моніторинг етіології і антибіотикорезистентності збудників ІСС в конкретній популяції шляхом проведення регіональних досліджень [3].

Нітрофурани відносяться до найстаріших представників АБП, але протягом 60 років рівень резистентності до них залишається незначним. Крім того, вважається, що набута резистентність до цих препаратів зустрічається дуже рідко, а протимікробна ефективність зберігається, навіть, при резистентності до АБП інших хімічних класів. В Україні серед нітрофуранових препаратів найчастіше застосовується фурамаг. Фуразидин К – покращена терапевтична форма фуразидину в комбінації з магнієм карбонатом у співвідношенні 1:1, вироблена в Латвії. Результати порівняльної фармакокінетики довели більш високу концентрацію фурамага в сечі (в 5-6 раз) і стабільну терапевтичну ефективність за меншим дозуванням (150 мг/добу) порівняно з фуразидином (300 мг/добу).

МЕТА дослідження: дослідити етіологічну структуру уропатогеної флори та її чутливість до препарату фурамаг і антибактеріальних препаратів інших класів у дітей з позалікарняними ІСС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Було обстежено 95 дітей віком від 3 до 17 років у відділенні дитячої нефрології ДУ “Інститут нефрології НАМН України” на базі ДКЛ №7 міста Києва протягом 2015-2016 років. Тривалість захворювання пацієнтів становила від 3 місяців до 4-х років, діти були мешканцями міста Києва та Київської області.

За топічним діагнозом хворі розподілялись наступним чином: у 33 (26.6%) діагностовано гострий ПН – у 19 первинний, у 14 – вторинний, хронічний ПН діагностовано у 52 (42.0%) дітей, з них - у 12 (23.0%) первинний, у 35 (67.3%) – вторинний ПН, у 6 (4.8%) хворих діагностовано інтерстиціальний нефрит, у 4 (3.2%) – полікістоз нирок.

Були проаналізовані результати культурального дослідження зразків сечі, зібраних як на фоні ознак активності запального процесу сечової системи (підвищення температури тіла, дизуричні явища, інтоксикація, лейкоцитурія в аналізах сечі)

так і у хворих в стані ремісії, що перебували на черговому плановому обстеженні. Вся інформація про хворих була отримана з медичної документації. Протокол дослідження схвалений і затверджений локальною етичною комісією ДУ “Інститут нефрології НАМН України”.

Мікробіологічні дослідження виконувались в бактеріологічній лабораторії ДКЛ № 7 (свідоцтво про атестацію № ПТ-476/11 від 20.12.2011 року).

Всім пацієнтам проведено кількісне та якісне дослідження мікробіологічного спектру сечі. Кількісне визначення мікрофлори виконували за Родоманом. Мікробне число визначали по числу колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл досліджуваного зразка. Оцінку мікробного навантаження проводили згідно відповідних стандартів [9,10]. Кількісні показники мікробного навантаження визначали враховуючи наступні градації: істинна бактеріурія (>105 КУО), контамінація (104 -103 КУО), бактерії, виявлені із середовища культивування (до 103), стерильна сеча (бактерії не виявлено). Поряд з кількісним визначенням мікрофлори здійснювали ідентифікацію мікроорганізмів. Крім візуального та бактеріоскопічного спостереження, виявлені мікроорганізми ідентифікували за допомогою типових біохімічних тестів, прийнятих у лабораторній практиці [9,10].

Пацієнти в активній стадії захворювання (30 дітей) емпіричним шляхом були розподілені на 2 групи, по 15 хворих кожна, 1 з лікувальною і профілактичною метою отримувала фуразидин К, 2 – ко-тримоксазол у віковій дозі. Усім хворим проводились лабораторно-інструментальні методи обстеження згідно Приказу МЗ України №365 от 20.07.05 і № 627 от 03.11.2008 до початку лікування, на 14 день терапії та при контрольному обстеженні через 3 місяці в стані ремісії.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм “STATISTICA for Windows S.O.”, “SigmaPlot2000” та непараметричних статистичних підходів - вивчено критерій Колмогорова-Смірнова (критерій континуальних статистик) в поєднанні з точним методом Фішера (критерій дискретних статистик) [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Мікробний спектр сечі залежав від форми ПН, але у всіх хворих переважали ентеробактерії – *E. coli* та *Kl. pneumoniae*. У пацієнтів з гострим ПН *E. coli* зустрічалась в 73.6%, а *Kl. pneumoniae* – 21.0% випадків спостереження. Хворим на хронічний ПН була притаманна більша полівалентність висіваємої мікрофлори - *E. coli* висівалась у 41.4% випадків, *Kl. pneumoniae* - 20.7%, *Enterobacter aerogenes* - 6.9%, *Str. epidermidis* - 6.9%, *Proteus spp.* - 3.4% (рис. 1).

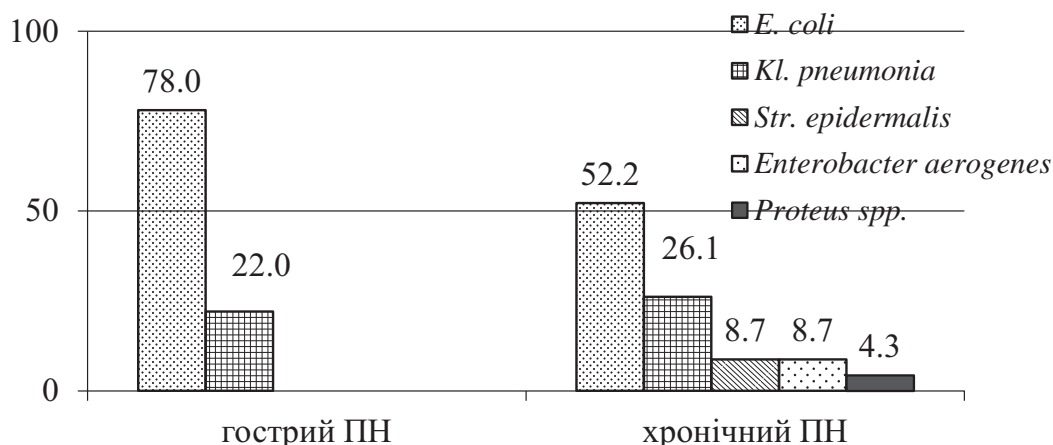


Рис. 1. Мікробний спектр сечі у дітей з гострим та хронічним ПН (%).

Аналіз кількісного визначення мікробного навантаження продемонстрував наявність істинної бактеріурії у хворих на гострий ПН в 33.3% і 34.1% спостережень при хронічному ПН. Контамінація патогенною флорою визначена в 7.4% при гострому і в 14.6% - при хронічному ПН, умовно патогенна флора з середовища збагачення висівалась в 59.3% і 51.2% спостережень, відповідно.

Цікаво відмітити, що у 28.6% дітей з хронічним вторинним ПН в стані доведеної клініко-лабораторної ремісії виявлені мікробні збудники в діагностично вагомій кількості, а при гострому ПН - в 10.5% спостережень. У хворих на хронічний ПН *E. coli* виявлена в 17.6% випадків, а *K. pneumonia*, *St. epidermidis* та гриби роду *Candida* по 11.8% спо-

стережень у контамінаційних значеннях та у 41.2% випадках висівалась умовно патогенна флора з середовища збагачення. Встановлена досить висока кількість збудників в контамінаційних значеннях, а наявність умовно патогенної флори розцінювалась як персистенція мікроорганізмів в сечовій системі, що свідчило про відсутність повної їх елімінації після проведеного лікування та про можливість хронізації гострого і рецидивування хронічного ПН у цих хворих.

Всім пацієнтам в активній стадії захворювання проводився порівняльний аналіз чутливості мікробних збудників сечі до найбільше поширених антибактеріальних засобів, що застосовуються для лікування ІСС. Результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Чутливість визначених збудників до антибактеріальних засобів (%) у дітей з ІСС: гострий ПН (n=19), хронічний ПН (n=29)

Препарат	Ступінь чутливості					
	відсутня		середня		висока	
	гострий ПН	хронічний ПН	гострий ПН	хронічний ПН	гострий ПН	хронічний ПН
Фуразидин К	5.3	10.3	26.3	20.7	78.9	75.8
Фуразидин	5.3	10.3	31.5	20.7	63.8	65.5
Ампіцилін	10.5	13.8	36.8	31.0	52.6	44.8
Амоксицилін з клавулановою кислотою	5.3	13.8	31.5	20.7	57.9	65.5
Ко-тримоксазол	10.5	6.9	10.5	17.2	68.4	68.9
Триметопрім	-	3.4	15.8	17.2	81.2	79.3
Меропенем	-	-	-	-	100	100
Гентаміцин	-	-	5.3	6.9	94.7	93.1
Цефтріаксон	-	6.9	5.3	17.2	94.7	75.8
Цефуроксим	10.5	17.2	21.0	37.9	68.4	44.8

Як представлено в табл. 1, найбільша кількість резистентних хворих, на теперішній час, визначена до ампіциліну, ко-тримоксазолу та цефуроксиму

– 10.5% пацієнтів з гострим та 17.2% з хронічним ПН. Найвища чутливість зберігається у всіх хворих до препаратів меропенем і гентаміцин – 100% і

94.7% відповідно, через обмежену кількість їх використання. У більшості дітей в Києві та Київській області доведена висока чутливість до нітрофуранових препаратів, особливо до фуразидину К – 78.9-75.8% і 63.8-65.5% до фуразидину. Досить зрозуміло, що у хворих на хронічний ПН чутливість вірогідно нижча до всіх препаратів порівняно з хворими на гострий ПН, через багаторазове лікування антибактеріальними препаратами на попередніх етапах.

Враховуючи загальні тенденції чутливості та резистентності до антибактеріальних препаратів у обстеженого контингенту хворих, був проведений аналіз чутливості і резистентності найбільш поширених мікробних збудників в сечі (табл. 2).

Таблиця 2

Показники антибактеріальної чутливості і резистентності найбільш поширених збудників ІСС у дітей (%)

Антибактеріальні засоби		Збудник				
		E. coli	K. pneumoniae	E. aerogenes	Proteus spp.	S. epidermidis
Кількість		40	18	4	7	4
Фуразидин К	а	-	16.7	-	-	-
	б	77.9	55.6	75.0	100	75.0
Фуразидин	а	-	16.7	-	-	-
	б	77.9	44.4	75.0	100	75.0
Ампіцилін	а	17.5	5.6	25.0	-	25.0
	б	12.5	44.4	75.0	42.9	-
Ко-тримоксазол	а	7.5	5.6	75.0	-	25.0
	б	81.5	91.4	25.0	100	-
Триметопрім	а	-	5.6	-	-	-
	б	95.0	66.7	100	100	100
Меропенем	а	-	-	-	-	-
	б	100	100	100	100	100
Гентаміцин	а	-	-	-	-	-
	б	95.0	100	100	100	100
Цефтріаксон	а	2.5	5.6	-	-	25.0
	б	87.5	94.1	100	100	-

Примітки: 1. а – резистентність;
2. б – чутливість.

Діти з активним мікробно-запальним процесом в сечовій системі отримували лікування фуразидином К і ко-тримоксазолом до 14 діб у терапевтичній дозі, а за наявності ускладнених форм

ПН – у профілактичній, 1 раз на добу протягом 3-6 місяців. Порівняльний аналіз терапевтичної ефективності препаратів фуразидин К та ко-тримоксазол представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Клініко-лабораторні показники у хворих з ІСС в динаміці лікування (%)

Характеристика	Клінічна група					
	Лікування фуразидин К, n=15			Лікування ко-тримоксазолом, n=15		
	до лікування	10 діб	3 місяці	до лікування	10 діб	3 місяці
Інтоксикація	37.3	-	-	41.2	-	-
Гіпертермія	18.5	-	-	16.3	-	-
Дизурія	48.2	-	-	44.6	1.8	-
Лейкоцитоз (>9,3x10 ⁹ /л)	73.5	6.2	-	68.3	13.4	-
Прискорення ШЗЕ	82.3	7.2	-	79.1	10.8	-
СРБ>6г/л	54.0	-	-	63.0	5.2	-
Лейкоцитурія	94.8	-	-	97.5	23.2	11.2
Бактеріурія>10 ³ КУО/мл	87.3	-	-	92.1	15.7	11.2

За наведеними в таблиці даними, клініко-лабораторні показники у всіх хворих до початку терапії були практично однакові. Але на 10 день терапії за повної ліквідації синдромів інтоксикації та гіпертермії в обох групах, в 2 групі зберігались дизуричні явища у 1.8% хворих. Збереження запальних змін в лейкоцитарній формулі крові відмічено у 7.2% випадках в 1-й групі, у 16.0% - в 2-й. Сечовий синдром представлений лейкоцитурією та бактеріурією також документовано в 2-й групі на 10-й день терапії. Наявність змін в сечі на 3-му місяці

спостереження, при бактеріоскопічно мікробному збуднику був розцінений як реінфекція запального процесу сечової системи.

Динамічне спостереження за дослідженою групою хворих протягом 12-ти місяців документувало відсутність ранніх рецидивів ІСС в обох групах спостереження. Пізні рецидиви, діагностовані через 2 місяця після закінчення лікування, спостерігались в групі хворих, що лікувались ко-тримоксазолом (табл. 4).

Таблиця 4

Показники ефективності лікування фуразидином К у дітей з ІСС

Частота рецидивів		χ^2 з виправленням Йетса	ВР (95% ДІ)	ARR	NNT
Лікування фуразидином К: 0 з 15-ти хворих	Лікування ко-тримоксазолом: 4 з 15-ти хворих				
0	1.68	5.3 p=0.021	5.0 (1.2; 32.2)	0.31	3.2

- Примітки: 1. ВР – відносний ризик;
2. ДІ – довірчий інтервал;
3. ARR - absolute risk reduction, зменшення абсолютного ризику;
4. NNT - number needed to treat, кількість хворих, яких необхідно лікувати

Ретельне бактеріологічне обстеження цих хворих виявило наявність того самого збудника, *E.coli* x 10⁶ КУЄ/мл, у 53.3% пацієнтів з хронічним вторинним ПН. Визначення чутливості до АБП виявило резистентність до ко-тримоксазолу, якої не було при першому дослідженні. У 26.1% дітей – виділено іншого збудника, порівняно з попереднім дослідженням, що було розцінено як реінфекція мікробно-запального процесу в сечовій системі і потребувало призначення антибактеріального лікування. Мікробіологічне дослідження сечі у 20.6% пацієнтів документувало наявність мікробних збудників в контамінаційній кількості без клінічних ознак загострення захворювання.

Слід зазначити, що за весь період дослідження не спостерігалось побічних дій та ускладнень при застосуванні фуразидину К. У 3 дітей віком від 3 до 4-х років спостерігались труднощі при ковтанні капсули лікарського засобу. Серед дітей, що отримували профілактичне протирецидивне лікування ко-тримоксазолом (5 хворих) протягом 3-х місяців констатовано зниження лейкоцитів периферичної крові - препарат було відмінено.

ВИСНОВКИ. Аналіз мікробного спектру збудників ІСС у дітей міста Києва і Київської області свідчив про домінування грамнегативної ентерофлори - *E. coli* і *Kl. pneumoniae*. Документована висока чутливість до нітрофуранових препаратів, особливо до фуразидину К, цефалоспоринів, меропенему та гентаміцину. Виявлені високі показники резистентності до препаратів пеніцилінового ряду та ко-тримоксазолу. Застосування препарату фуразидин К сприяло більш

швидкій, повній і стійкій нормалізації клініко-лабораторних показників у дітей з ІСС. Протягом дослідження не спостерігалось побічної дії та ускладнень від вживання препарату фуразидин К. Вищезазначене дає можливість рекомендувати призначення фуразидин К дітям від 3-х років для лікування і профілактики ІСС.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бюллетень ВОЗ: проблемы антибиотикорезистентности. – 2011. -№ 1. – С. 772
2. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Гублер Е. В. – М. : Медицина, 1978. – 269 с.
3. Дехнич А. В. Эмпирический выбор антимикробных препаратов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей: исследование резистентности возбудителей “Дармис“ / А. В. Дехнич // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 2. – С. 78-83.
4. Иванов Д. Д. Інфекції сечовидільних шляхів у дітей (за матеріалами настанов Європейської асоціації урологів 2012/2013) / Д. Д. Иванов // Дитячий лікар. – 2013. – № 4. – С. 9-12.
5. Захарова И. Н. Инфекции мочевой системы у детей: современные представления об этиологии / И. Н. Захарова // Нефрология и диализ. – 2001. – № 1. – С. 131-139.
6. Майданник В. Г. Оцінка ефективності протирецидивного лікування пієлонефриту у дітей / В. Г. Майданник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 6. – С.43-47.

7. *Меньшикова В. В.* Лабораторные методы исследований в клинике / В. В. Меньшикова. - М. : Медицина, 1987. - С. 230-237.
8. *Скала Л. З.* Практические аспекты современной клинической микробиологии / Л. З. Скала, С. В. Сидоренко. - М. : ТОО "Лабинформ", 1997. - С. 83-94.
9. *Супотницький М. В.* Механізми розвитку резистентності к антибіотикам у бактерій / М. В. Супотницький // Біопрепарати. - 2011. - № 2. - С. 4-44.
10. *Эрман М. В.* Инфекция мочевой системы у детей. Терапия и резистентность / Материалы IV Юбилейной международной конференции АО Olainfarm. - 2012. - С. 28-34.

Надійшла до редакції 29.08.2016

Прийнята до друку 02.08.2016

© Zakon K., Romanova V., Tverdokhlib K., Dudarenko V., Arbuzova I., Radchenko G., 2016

УДК 616.61:615.015

K. ZAKON, V. ROMANOVA, K. TVERDOKHLIB, V. DUDARENKO, I. ARBUZOVA, G. RADCHENKO
THE FACTORS INFLUENCING RENAL RECOVERY IN CARDIAC SURGERY ASSOCIATED ACUTE KIDNEY INJURY

К. ЗАКОНЬ, В. РОМАНОВА, Х. ТВЕРДОХЛІБ, В. ДУДАРЕНКО, І. АРБУЗОВА, Г. РАДЧЕНКО
ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК У КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК

Institute of Nephrology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
Інститут нефрології НАМН України, Київ, Україна

Keywords: *acute kidney injury, cardiac surgery, continuous renal replacement therapy, intermittent renal replacement therapy, multiorgan failure, renal recovery.*

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, кардіохірургія, тривала ниркова замісна терапія, інтермітуюча ниркова замісна терапія, синдром поліорганної недостатності, відновлення ниркової функції.

Abstract. *Background. In-hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI is 3-7 times higher than those without AKI. This prospective observational study was dedicated to evaluate a differential approach of applying continuous and intermittent modalities in CS-AKI patients on the rate and grade of renal function recovery.*

Methods. One hundred and six adult cardiac surgery patients admitted hospital in 2008-2011 years, who had AKI and met inclusion criteria were allocated in CRRT or IRRRT group.

Results. Sixty eight cardiac surgery with AKI patients who needed RRT were discharged from hospital. Among them, recovery of renal function was observed in 54 patients (79,4%) and 14 patients (20,6%) remained RRT-dependant. Complete recovery of renal function was reached in 33 patients (48,5%), while partial was observed in 21 patients (30,9%). Univariate analysis showed that complete recovery of renal function in CS-AKI significantly associated with reducing of dopamine dose during the first day of RRT ($p=0,01$) and long-term use of dobutamine ($p=0,009$). Partial recovery was associated with early dobutamine withdrawal ($p=0,005$) and absence of MOF ($p=0,016$), while RRT-dependence at discharge was associated with absence of MOF ($p=0,006$) and escalation of dopamine dose on the first day of RRT ($p=0,025$). The rate of renal recovery was statistically significantly higher in patients with CS-AKI with MOF than in patients with CS-AKI without MOF. In univariate analysis RRT-dependance at discharge of patients with CS-AKI with MOF was statistically significantly associated with arising of dopamine dose during the first day of RRT ($p=0,006$) and no-use of dobutamine at RRT start ($p=0,006$). Partial recovery was associated with early withdrawal of dobutamine ($p=0,038$).

Discussion. Frequency of renal recovery in presented study was higher than in VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network study because of differences in patients' population and corresponds to other studies of CS-AKI patients.

Conclusions. Recovery of renal function in CS-AKI patients associated with decreasing dose of dopamine, prolonged use of dobutamine, illness severity and does not associated with specific RRT modality.

Резюме. *Госпітальна летальність пацієнтів кардіохірургічного профілю з ГПН в 3-7 разів вища ніж у пацієнтів без ГПН. Це проспективне оглядове дослідження присвячено диференційному застосуванню та впливу тривалої (ТНЗТ) та інтермітуючої ниркової замісної терапії (ІНЗТ) у пацієнтів кардіохірургічного профілю на частоту та ступінь відновлення ниркової функції.*

Законь Костянтин Миколайович
kzn1977@gmail.com

Методи. 106 кардіохірургічних пацієнтів, госпіталізованих в 2008-2011 роках та які мали ГПН та критерії включення, були розподілені у групи ТНЗТ та ІНЗТ.

Результати. 68 кардіохірургічних пацієнтів з ГПН, які потребували НЗТ, були виписані. Серед них відновлення ниркової функції спостерігалось у 54 пацієнтів (79,4%), 14 пацієнтів (20,6%) потребували лікування НЗТ. У 33 пацієнтів (48,5%) повністю відновилась функція нирок, у 21 пацієнта (30,9%) спостерігалось часткове відновлення ниркової функції. За даними однофакторного аналізу повне відновлення ниркової функції у кардіохірургічних пацієнтів з ГПН достовірно пов'язане зі зниженням дози допаміну в першу добу НЗТ ($p=0,01$) та тривалим застосуванням добутаміну ($p=0,009$). Часткове відновлення було асоційоване з ранньою відміною добутаміну ($p=0,005$), відсутністю СПОН ($p=0,016$), у той час як залежність від НЗТ при виписці була асоційована з відсутністю СПОН ($p=0,006$) та збільшенням дози допаміну в перший день НЗТ ($p=0,025$). Частота відновлення ниркової функції виявилась статистично достовірно вищою серед кардіохірургічних пацієнтів з ГПН у складі СПОН ніж серед пацієнтів з ГПН без СПОН. За даними однофакторного аналізу залежність від НЗТ серед кардіохірургічних пацієнтів з ГПН у складі СПОН на момент виписки статистично достовірно пов'язана зі збільшенням дози допаміну в першу добу НЗТ ($p=0,006$) та невикористанням добутаміну на початку НЗТ ($p=0,006$). Часткове відновлення було пов'язане з ранньою відміною добутаміну ($p=0,038$).

Обговорення. Частота відновлення ниркової функції в даному дослідженні була вище ніж у дослідженні VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network за рахунок різниці у популяції пацієнтів та відповідає іншим дослідженням кардіохірургічних пацієнтів з ГПН.

Висновки. Відновлення ниркової функції у пацієнтів кардіохірургічного профілю з ГПН асоційоване зі зниженням дози допаміну, тривалим застосуванням добутаміну, важкістю захворювання та не пов'язане з модальністю НЗТ.

INTRODUCTION. Incidence of acute kidney injury (AKI) is growing and associated with adverse outcomes, particularly in critically ill patients. Depending on the definition frequency of AKI can reach 30% of patients after cardiac surgery [7] with renal replacement therapy (RRT) requirement of 2,6% of all patients or up to 22,5% of patients with AKI [4].

In-hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI is 3-7 times higher than those without AKI [4, 1]. In case of AKI that needs RRT further deterioration of in-hospital mortality is observed with figures as high as 47-76% [2, 7].

Today, several modalities of RRT could be applied for AKI treatment and include continuous or intermittent extra-corporeal methods (hemodialysis, hemofiltration and hemodiafiltration) and peritoneal dialysis. Numerous clinical trials conducted last years could not demonstrate clear benefit of specific RRT modality in treatment of AKI in terms of in-hospital mortality nor recovery of renal function. Moreover, the frequency and the grade of renal recovery in patients with cardiac surgery associated AKI (CS-AKI) are poorly investigated.

This clinically-based prospective observational study was dedicated to evaluate a differential approach of applying continuous and intermittent modalities of RRT in CS-AKI patients on the rate and grade of renal function recovery.

MATERIALS AND METHODS. Adult patients admitted National Institute of Cardio-Vascular Surgery NAMS of Ukraine for cardiac surgery during 2008-2011 years and met inclusion criteria were allocated in group of continuous modalities (CRRT) or in group of intermittent modalities (IRRT) of renal replacement therapy (RRT). Inclusion criteria: age \geq 18 years old, cardiac illness with indications for surgical intervention and AKI, which needed RRT before or after surgical operation. Exclusion criteria: age $<$ 18 years old; chronic kidney disease (CKD) V.

AKI was defined and staged according with RIFLE criteria ascribed by Bellomo et al., as well as complete and partial recovery of renal function [8]. Defining and staging of CKD was performed according with K/DOQI Guideline (2002) [5]. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using MDRD equation [5].

Sepsis, severe sepsis and septic shock were diagnosed according and multiple organ failure (MOF) was defined according to Consensus Conference (1991) as the presence of altered organ functions of two or more organs systems in an acutely ill patient such that homeostasis cannot be maintained without intervention.

Surgical intervention, management before and after surgical treatment were conducted according to the local protocols of National Institute of Cardio-Vascular Surgery NAMS of Ukraine. Indications for RRT were determined according to the local protocol of Institute of Nephrology NAMS of Ukraine.

IHD was conducted with Innova (Gambro Dasco S.p.A., Italy) and AK-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Sweden) dialysis machines and Polyflux 17L (Gambro Dialyzatoren GmbH, Germany) dialyzers. Bicarbonate dialysis fluid was used with flow rate 500 ml/min and blood flow rate - 250 — 350 ml/min. The duration of sessions was 4-8 hours.

CVVH was performed in pre-dilution mode with Prisma machine (Gambro Dasco S.p.A., Italy) throughout 24 hours per day. HF1000 sets and Gambrosol 2 and Gambrosol 4 solutions were used (Gambro Dasco S.p.A., Italy). Blood flow rate was set up at 180 ml/min and prescribed substitution fluid rate was 35 ml/kg/hr.

SLEDD was performed with Innova (Gambro Dasco S.p.A., Italy) and AK-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Sweden) dialysis machines and Polyflux 17L (Gambro Dialyzatoren GmbH, Germany) dialyzers. Sessions' duration was 8-12 hours and blood flow rate was 100 ml/min, meanwhile dialysis fluid rate was 350 ml/min.

HVHF was carried out in pre-dilution mode with AK-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Sweden) machine, Polyflux 14S (Gambro Dialyzatoren GmbH, Germany) hemofilters and durability 4-8 hours. Bicarbonate substitution fluid was used with flow rate 75-100 ml/kg/hr and blood flow rate was set up at 250 ml/min.

Vascular access in all cases was central venous catheter for hemodialysis 12 Fr, 20 cm (Arrow International Inc., USA), which was introduced in right jugular or subclavian vein or left subclavian vein. For anticoagulation unfractionated heparin was used in loading dose 10-25 IU/kg and maintain dose 10-20 IU/kg/hr (IHD and HVHF) or 3-20 IU/kg/hr (CVVH and SLEDD). RRT for patients with active bleeding, INR \geq 4 or APTT \geq 120 sec was performed without anticoagulation.

Patients treated with CRRT could be switched to the intermittent HD after three days of treatment and in the case all of followed: vasopressors withdrawal, weaning from mechanical ventilation and urine output about

1 ml/kg/hr, which provides zero or negative water balance.

Statistical analysis included descriptive statistics and non-parametric tests (Mann-Whitney) for comparison. Kaplan-Mayer estimator was used for survival analysis). Preliminary correlation analysis was performed using Kendall tau-b and factors statistically significantly associated with outcome were included in multivariate and univariate analysis. All calculations were performed with SPSS for Windows v. 17.0 software.

RESULTS. One hundred and six adult cardiac surgery patients (74 males and 32 females), who needed RRT due to AKI development in perioperative period were prospectively included in the study. Forty nine patients were treated with continuous RRT modalities (CVVH - 43, SLEDD - 6) were allocated in the group of continuous RRT (CRRT), meanwhile 57 patients assigned group of intermittent RRT (IRRT) (IHD - 40, HVHF - 17) (tables 1, 2).

Table 1

Baseline clinical patients' characteristic at RRT initiation

	Continuous RRT (n=49)	Intermittent RRT (n=57)	P
Male, n (%)	39 (79,6)	35 (61,4)	0,043
Female, n (%)	10 (20,4)	22 (38,6)	
Age, years (Mean \pm SD)	51,9 \pm 15,4	57 \pm 13,3	0,085
CKD-I, n (%)	2 (4,1)	1 (1,8)	0,292
CKD-II, n (%)	6 (12,2)	3 (5,3)	0,292
CKD-III, n (%)	2 (4,1)	11 (19,3)	0,292
Diabetes mellitus, n (%)	8 (16,3)	7 (12,3)	0,499
MOF, n (%)	40 (81,6)	34 (59,6)	0,014
Sepsis, n (%)	17 (34,7)	8 (14)	0,013
Oligouric, n (%)	40 (81,6)	40 (70,2)	0,174
Mechanical ventilation, n (%)	26 (53,1)	18 (31,6)	0,026

Table 2

Baseline laboratory patients' characteristic at RRT initiation

	Continuous RRT (n=49)	Intermittent RRT (n=57)	P
Weight, kg (Mean \pm SD)	79,4 \pm 19,8	78,1 \pm 15	0,934
Height, cm (Mean \pm SD)	171,6 \pm 8,7	169,7 \pm 10,3	0,393
BMI (Mean \pm SD)	26,7 \pm 5,6	26,9 \pm 4,4	0,577
BSA, m ² (Mean \pm SD)	1,9 \pm 0,3	1,92 \pm 0,22	0,967
APACHE II (Mean \pm SD)	23,2 \pm 6	20,8 \pm 5,6	0,041
MODS (Mean \pm SD)	7 \pm 3,4	5,8 \pm 3,3	0,045
SOFA (Mean \pm SD)	8,8 \pm 3,9	6,9 \pm 4,1	0,007
GFR (MDRD) (Mean \pm SD)	15,6 \pm 6,3	14,2 \pm 4,9	0,378
Blood urea, mmol/l (Mean \pm SD)	30,7 \pm 11,1	31,2 \pm 10,5	0,738
Blood creatinine, μ mol/l (Mean \pm SD)	378,7 \pm 136,6	407,1 \pm 222,6	0,938
Urine output, ml/kg/hr. (Mean \pm SD)	0,4 \pm 1,6	0,5 \pm 2,4	0,061

There were no significant differences between groups in types of cardiac surgery.

Sixty eight cardiac surgery with AKI patients who needed RRT were discharged from hospital. Among them, recovery of renal function was observed in 54 patients (79,4%) and 14 patients (20,6%) remained RRT-dependant. Complete recovery of renal function was reached in 33 patients (48,5%), while partial was observed in 21 patients (30,9%).

There were no statistical difference between patients treated with CRRT or IRRT in frequency of complete (51,4% vs 45,5%, respectively) or partial (31,4% vs 30,3%, respectively) renal recovery nor RRT-dependance (17,2% vs 24,2%, respectively) at discharge.

Multivariate analysis demonstrated statistically significant association of renal function recovery of CS-AKI patients and changes of dopamine dose for the first day of RRT, terms of dobutamine usage, presence of MOF (table 3).

Table 3

Multivariate analysis of renal function recovery of CS-AKI patients

Effect		Value	F	Hipotesis df	Error df	P
Mean urine output for the first 3 days of RRT	Pillai's Trace	,427	2,609	2,000	7,000	,142
Changes in dopamine dose for the first day of RRT	Pillai's Trace	,647	6,419	2,000	7,000	,026
Dopamine dose at RRT start	Pillai's Trace	,512	3,665	2,000	7,000	,081
Total dopamine dose for the first 3 days of RRT	Pillai's Trace	,374	2,089	2,000	7,000	,194
Blood creatinine at RRT start	Pillai's Trace	,285	1,397	2,000	7,000	,309
Duration of dobutamine use	Pillai's Trace	,648	6,453	2,000	7,000	,026
Mechanical ventilation at RRT start	Pillai's Trace	,303	1,522	2,000	7,000	,283
Presence of MOF	Pillai's Trace	,742	10,085	2,000	7,000	,009
Presence of respiratory failure	Pillai's Trace	,266	1,271	2,000	7,000	,338
Dobutamine dose at RRT start	Pillai's Trace	,273	1,316	2,000	7,000	,327
Presence of heart failure	Pillai's Trace	,181	,773	2,000	7,000	,497
Pre-operative RRT	Pillai's Trace	,125	,502	2,000	7,000	,626

Univariate analysis showed, that complete recovery of renal function in CS-AKI significantly associated with reducing of dopamine dose during the first day of RRT (p=0,01) and long-term use of dobutamine (p=0,009). Partial recovery was associated with early

dobutamine withdrawal (p=0,005) and absence of MOF (p=0,016), while RRT-dependance at discharge was associated with absence of MOF (p=0,006) and escalation of dopamine dose on the first day of RRT (p=0,025) (table 4).

Table 4

Univariate analysis of renal function recovery of CS-AKI patients

Source	Dependent variables	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
Changes in dopamine dose for the first day of RRT	RRT-dependence	,090	1	,090	7,604	,025
	Complete recovery	1,575	1	1,575	11,081	,010
	Partial recovery	,912	1	,912	6,969	,030
Duration of dobutamine use	RRT-dependence	,006	1	,006	,503	,498
	Complete recovery	1,664	1	1,664	11,704	,009
	Partial recovery	1,869	1	1,869	14,284	,005

Continue Table 4

Source	Dependent variables	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	P
Presence of MOF	RRT-dependence	,166	1	,166	14,012	,006
	Complete recovery	,475	1	,475	3,342	,105

There was statistically significant difference between cardiac surgery patients with CS-AKI with MOF and with CS-AKI with-out MOF regarding frequency

of complete recovery of renal function and RRT-dependence at discharge (table 5).

Table 5

Recovery of renal function in CS-AKI patients with or without MOF

Grade of renal function recovery	CS-AKI with MOF n (%) n=38	CS-AKI with-out MOF n (%) n=30	P
Complete recovery	25 (65,8%)	8 (26,7%)	0,001
Partial recovery	8 (21,1%)	13 (43,3%)	0,05
RRT-dependance at discharge	5 (13,2%)	9 (30%)	0,044

Subsequently, separate analysis of patients with CS-AKI with MOF was undertaken and multivariate analysis showed that complete recovery of renal function in patients with CS-AKI with MOF had statistically significant association with withdrawal of dopamine during the first day of RRT (p=0,026) and long-term use of dobutamine (p=0,005). Meanwhile, univariate analysis failed to demonstrate any significant association with complete recovery in this group of patients.

In univariate analysis RRT-dependance at discharge of patients with CS-AKI with MOF was statistically significantly associated with arising of dopamine dose during the first day of RRT (p=0,006) and no-use of dobutamine at RRT start (p=0,006). Partial recovery was associated with early withdrawal of dobutamine (p=0,038).

During the first day of RRT the increasing of dopamine dose among CS-AKI patients with MOF, who remained RRT-dependant at discharge was 0,85±1,7 mcg/kg/min, while the reduction of dopamine dose among patients with partial or complete recovery was 0,44±0,81 mcg/kg/min and 1,02±1,74 mcg/kg/min, respectively (p=0,046). Dobutamine was withdrawn at 1,2±0,8 days after RRT initiation in patients who established partial recovery of renal function and at 5,1±3 days in those who had complete recovery. No-one among CS-AKI patients with MOF who was RRT-dependant at discharge was treated with dobutamine (p=0,006).

DISCUSSION. The major limitations of our study are conjuncted with its observational nature and relatively small population size. On the other hand, the aim of this study was to evaluate different RRT modalities in real-life environment.

Frequency of renal recovery in cardiac surgery patients with AKI was 79,4% (48,5% - complete and 30,9% - partial) in our study. In VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network study the frequency of complete recovery of renal function was 15,4% in intensive treat-

ment group and 18,4% - in less-intensive care group. The rate of partial recovery in this study was 8,9% and 9%, respectively [8]. The large difference (24,3-27,9% and 79,4%) in the rate of renal function recovery between VA/NIH study and our results can be explained by differences in patients' population that included, because C. Hobson et al. Reported 36% frequency of complete recovery of renal function in cardiac surgery patients and 50% - partial recovery, that is quite similar to our results [3].

Meta-analysis conducted by Karvellas et al., found out that "early" initiation of RRT is associated with higher rate of renal recovery in comparison with "late" initiation. However, our study was not designed to define the influence of timing RRT start to renal recovery and RRT was initiated according to the local protocol uniformly to all patients [5].

Our results suggest that RRT modality per se does not influence renal recovery and are cohered with others investigations [6].

Renal recovery in patients with CS-AKI is related to pharmacological treatment (mostly) and severity of the illness. Beneficial effect of dobutamine in this cohort of patients can be explained by the fact that deterioration of pump function of the heart is the most frequent cause of the CS-AKI. Especially, when that deterioration reaches failure degree and form multiorgan failure (coupling heart failure with AKI).

The deterioration of heart pump function as the major cause of CS-AKI can explain the fact, that patients with CS-AKI with MOF have higher in-hospital mortality rate and higher renal recovery rate. Successful treatment of heart failure in patients who have MOF (heart failure resulted in renal failure and sometimes in other organ failure) results in reconvalescence from MOF and, as a consequence, renal recovery, when unsuccessful treatment of acute heart failure (which is not uncommon) leads to the death. In the case of CS-AKI without MOF, the cause of AKI mostly is not related to the heart

failure - drug induced, including contrast-induced, associated with prolonged cardio-pulmonary bypass, septic or related unrecognized previously kidney disease. These conditions are, in most cases, less lifethreatening, but associated with worsened renal recovery.

Negative association of dopamine use with renal function recovery obtained in our study corresponds to results of numerous studies showed that dopamine use in AKI has no beneficial effects and even can be harmful. Current KDIGO recommendation not using dopamine for treatment nor prevention of AKI is reflection of these studies' results [6]. In our study dopamine was used according to hemodynamic indications (not as AKI treatment) and, on the other hand, can serve as indicator of illness' severity, because, in general, patients who need dopamine infusion have more unstable hemodynamic compare to those who need dobutamine.

CONCLUSION. Recovery of renal function in CS-AKI patients associated with decreasing dose of dopamine, prolonged use of dobutamine, illness severity and does not associated with specific RRT modality.

REFERENCES:

1. *Elahi M. M.* Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure / Elahi M. M., Lim M. Y., Joseph R. N., [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg* - 2004. - № 26. - P. 1027–31.
2. *Haase M.* A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classification for cardiac surgery-associated acute kidney injury: A prospective cohort study / Haase M., Bellomo R., Matalanis G., [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg* - 2009. - № 138. - P. 1370-1376.
3. *Hobson C. E.* , Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Long-Term Mortality After Cardiothoracic Surgery / Hobson C. E. Yavas S., Segal M.S., Schold J.D., Tribble C. G., Layon A. J., Bihorac A., // *Circulation*. - 2009. – Vol. 119. – P. 2444-2453.
4. *Jyrala A.* Effect of mild renal dysfunction (s-creat 1,2-2,2 mg/dl) on presentation characteristics and short- and long-term outcomes of on-pump cardiac surgery patients / Jyrala A., Weiss R. E., Jeffries R. A., [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* - 2010. - № 10. - P. 777-782.
5. *Karvellas C.J.* A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / Constantine J Karvellas, Maha R Farhat, Imran Sajjad, Simon S Mogensen, Alexander A Leung, Ron Wald, Sean M Bagshaw // *Critical Care*. – 2011. – Vol. 15. - R72.
6. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group.* KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* - 2012. - Suppl. 2. - P. 1–138.
7. *Perez-Valdivieso J. R.* Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study / Perez-Valdivieso J. R., Monedero P., Vives M., [et al.] // *BMC Nephrology* - 2009. - № 10. - P. 27.
8. *VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network.* Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. / VA/NIH // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 7–20.

Надійшла до редакції 10.09.2016

Прийнята до друку 14.09.2016

© Степанова Н.М., 2016

УДК: 3. 616.633.461.2

Н. СТЕПАНОВА

ГІПЕРОКСАЛУРІЯ: МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА НАСЛІДКИ

N. STEPANOVA

HYPEROXALURIA: FORMATION MECHANISMS AND CONSEQUENCES

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences»

Ключові слова: гіпероксалурія, патофізіологія, оксалат-індуковане пошкодження нирок, лікування.**Keywords:** hyperoxaluria, pathophysiology, oxalate-induced kidney damage, treatment.

Резюме. Робота є оглядом літератури, в якій висвітлюються сучасні погляди на механізми, що лежать в основі формування гіпероксалурії та можливі клінічні наслідки. Детально викладено хімічні властивості оксалату, його екзо- й ендогенні ресурси в організмі людини, механізми абсорбції оксалату у шлунково-кишковому тракті та ниркової екскреції. У заключному розділі основна увага приділяється існуючим та перспективним підходам до лікування гіпероксалурії.

Summary. The work is a literature review, which demonstrates the current view on the mechanisms underlying the formation of hyperoxaluria and possible outcomes. The article includes detailed information on the biochemistry of oxalate, exogenous and endogenous resources in the human body, mechanisms of oxalate absorption in the gastrointestinal tract and renal excretion. The final section focuses on existing and promising approaches to the treatment of hyperoxaluria.

Оксалат є аніоном дікарбонної кислоти (C₂O₄H₂), який утворюється в організмі людини з комбінації харчових джерел та їх абсорбції у шлунково-кишковому тракті (30%), а також ендогенно-

го синтезу гліоксалової (40%) і аскорбінової кислот (30%) [62, 68]. Баланс оксалату в організмі людини досягається завдяки його кишковій (10%) та нирковій екскреції (до 90%) (рис. 1) [62, 68].

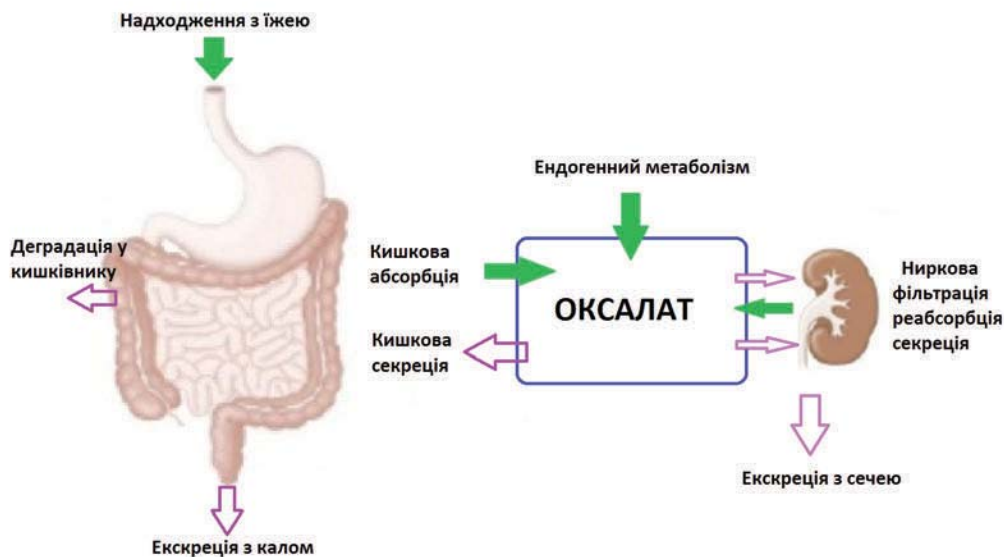


Рис. 1. Схематичне зображення обороту оксалату в організмі.

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

Нормальною вважається екскреція оксалатів з сечею у межах 10–40 мг/д. Екскреція, яка перевищує 40–45 мг/д свідчить про гіпероксалурію [29, 42, 80]. Гіпероксалурія вважається основним фактором ризику формування оксалатно-кальцієвих конкрементів, які складають близько 75% з усіх ниркових каменів [28, 29]. Рівень оксалурії визначає баланс оксалату в організмі [62] та залежить від генезу гіпероксалурії (табл. 1).

Таблиця 1

Добова екскреція оксалату залежно від генезу гіпероксалурії

Генез гіпероксалурії	Рівень екскреції оксалату (мг/д)	Джерело
Фізіологічний рівень	< 45	
Первинна гіпероксалурія		
I тип	25-492; 26-630	[17, 66]
II тип	44-520	[66]
III тип	35-120	[17, 66]
Кишковий	130; 52-92; 358	[15, 27, 74]
Прийом аскорбінової кислоти	88; 98; 176	[20, 30, 59]
Харчовий	60	[10]
Идиопатичний	50; 48	[9, 35]
Рецидивуюча інфекція сечової системи	72-78	[2, 54, 78]

Нозологічний спектр, який проявляється гіпероксалурією, варіює від рецидивуючої сечокам'яної хвороби, нефрокальцинозу та інфекцій сечової системи до хронічної хвороби нирок (ХХН) з розвитком термінальної стадії ниркової недостатності [32, 68].

Гіпероксалурія може бути результатом підвищеної продукції ендogenous оксалату (первинна гіпероксалурія) або підвищеної кишкової абсорбції чи підвищеного вживання з продуктами харчування (вторинна гіпероксалурія) [13]. Незважаючи на загальні риси, первинна та вторинна гіпероксалурія відрізняються як за патогенезом, так і за важкістю клінічних проявів, підходами до лікування та прогнозом.

Властивості щавлевої кислоти та кристалів оксалату.

Щавлева кислота – тверда кристалічна речовина, відносно розчинна у воді (8700 мг/дл, рН 7, 20° С). Її повна іонна форма має назву оксалат та є на багато порядків менш розчинною (0,67 мг/дл; рН 7, 20° С) ніж урат кальцію, який у 400 разів більш розчинний [68]. Оксалат, також, здатен утворювати кристали з іншими полівалентними іонами, у тому числі з магнієм, двовалентним залізом та цинком [13, 68].

Довгий час вважалося, що оксалатні конкременти складаються з моно- і ди-гідрату оксалату кальцію та невеликою кількістю три-гідрату. Проте, у 1993 році Ф. Грасес зі співавторами продемонстрували наявність у оксалатних конкрементах часток неоксалатного походження, таких як кристалів сечової кислоти, фосфатної солі та метаболітів лікарських засобів, які грають роль гетерогенного ядра для формування оксалатного конкременту [28].

Щавлева кислота є токсичною речовиною. Проте, до цих пір залишається не з'ясованою токсичність щавлевої кислоти та оксалату перш ніж вони вступають у реакцію з кальцієм та утворюють оксалат кальцію. За нормальних умов концентрація оксалату в крові і сечі залежить від вмісту щав-

левої кислоти у харчових продуктах та від метаболічного перетворення ендogenous попередників оксалату, в основному за рахунок окислювальних реакцій [68].

Екзогенні джерела щавлевої кислоти.

Раніше вважалося, що надходження оксалату з продуктами харчування додає мінімального (10% - 20%) внеску у формування гіпероксалурії [36, 42]. Holmes зі співавторами довів, що надмірне споживання оксалату з їжею робить набагато більший внесок (до 50%), ніж вважалося раніше та є важливим фактором збільшення екскреції оксалатів [38]. Біодоступність дієтичного оксалату залежить від методу обробки харчових продуктів та від способу їх приготування [64]. Оксалат у продуктах харчування міститься у вигляді солей або ефірів щавлевої кислоти, аніони якої з'єднуються з катіонами кальцію та утворюють нерозчинену сіль – оксалат кальцію у вигляді моногідрату (вевеліт) або дигідрату (веделіт) [47].

У разі нормального харчування щоденне надходження оксалату в організм становить 70-920 мг/добу, за умов вегетаріанської дієти – 80-2000 мг/добу [42, 47]. Щавлева кислота міститься у багатьох харчових продуктах. Найбільш багаті нею зелені овочі, цитрусові, виноград, слива, шпинат, ревіль, шоколад, чай, кава, какао, газовані напої, горіхи, зернові та бобові продукти [47]. Червоне м'ясо, риба, птиця, яйця і молочні продукти містять відносно невелику кількість щавлевої кислоти [58]. Вміст оксалату в основних продуктах харчування подано на рисунку 2.

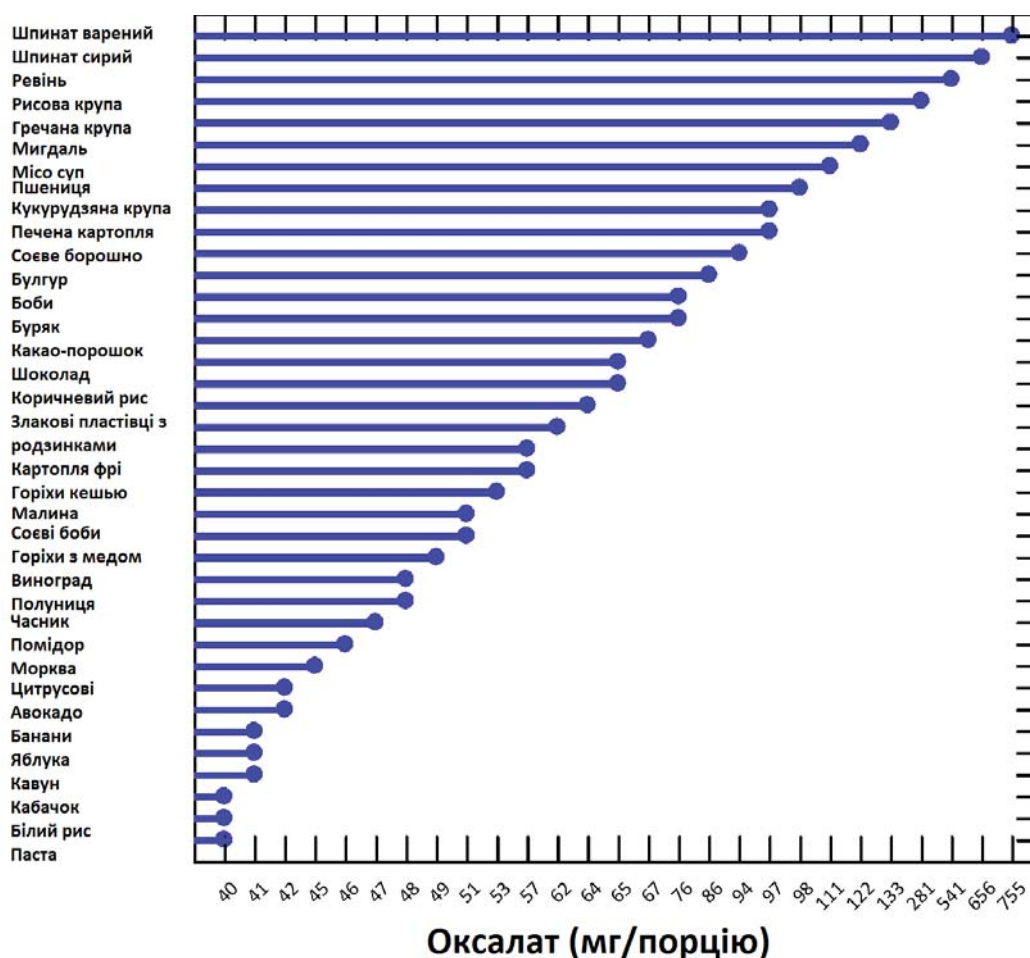


Рис. 2. Вміст оксалату в основних продуктах харчування.

Необхідно також зважати на споживання з їжею так званих прекурсорів оксалату, основними з яких є аскорбінова кислота (фруктові й овочеві соки) [13]. Аскорбінова кислота (вітамін С) є попередником оксалату і її надмірне вживання може призводити до преципітації та осаду оксалату кальцію [13, 25]. Кожен день в організмі людини розпадається близько 60 мг аскорбінової кислоти, яка для підтримки оптимального здоров'я, має компенсуватись її надходженням (70 мг у жінок і 90 мг у чоловіків) з харчовими продуктами [51]. Аскорбінова кислота у тканинах метаболізується шляхом окиснення під дією ферментів аскорбатоксидази, пероксидази, цитохромоксидази, поліфенолоксидази, що призводить до утворення щавлевої кислоти. Руйнування 60 мг аскорбінової кислоти до щавлевої потенційно може призводити до утворення близько 30 мг оксалату в день [25, 51].

Надходження значної кількості оксалату може відбуватися і за частого вживання свіжоприготованих соків, які популяризуються як «примха здоров'я» для очищення організму від токсинів та зниження ваги. Підвищена кількість споживаної рідини з соками збільшує парацелюлярне поглинання оксалату у кишківнику, що пригнічує здатність нирок до його екскреції, особливо у пацієнтів з ХХН [64].

Споживання оксалату з їжею значно варіює між країнами та регіонами однієї і тієї ж країни. Наприклад, щоденне споживання оксалату у Бразилії залежно від регіону коливається у межах 44 - 930 мг/д, у Індії від 120 до 2000 мг/д [42, 68].

Токсичність оксалату визначається його середньою летальною дозою (LD50), яка складає 375 мг/кг або 26,3 г для людини вагою 70 кг [68]. Слід зазначити, що велика кількість епідеміологічних досліджень присвячена аналізу впливу рівня споживання оксалату на розвиток СКХ і немає жодного дослідження щодо оцінки ризику розвитку ХХН [82].

Ендогенні ресурси щавлевої кислоти в організмі.

Ендогенний оксалат утворюється в організмі двома шляхами: у результаті метаболізму гліоксалої та аскорбінової кислот в печінці та всмоктування з шлунково-кишкового тракту.

Синтез оксалату в гепатоцитах відбувається за допомогою генерації гліоксалу — кінцевого продукту катаболізму гідроксипроліну [68, 72]. Гідроксипролін є одним з найбільш поширених білків в організмі людини та міститься в усіх колаген-містких м'ясних продуктах, у тому числі й желатині [47, 52]. Колаген складає близько 30% від загальної кількості білків тваринного походження і містить близько 13% гідроксипроліну [47, 52]. Кожен день наш організм «обробляє» 2-3 г колагену з утворен-

ням 240-420 мг гідроксипроліну та формуванням 140-240 мг гліоксилату [47, 52]. Прийом з їжею значної кількості желатин-міських м'ясних продуктів збільшує екскрецію оксалату та гліколату, адже метаболізм гідроксипроліну здійснюється у мітохондріях гепатоцитів та проксимальних каналіях нирок [47, 52].

У фізіологічних умовах більшість гліоксилату перетворюється в гліцин або гліколат за допомогою ферментів аланін-гліоксилат амінотрансферази (AGT) та гліоксилат редуктази / гідроксипіруват редуктази (GRHPR) [42]. Зниження активності ферменту AGT призводить до надлишкового утворення гліоксилату, який під дією лактатдегідрогенази метаболізується в оксалат та секретується у кров через синусоїдальні мембрани гепатоцитів (первинна гіпероксалурія I типу) [13, 68]. GRHPR є цитозольним ферментом, який каталізує перетворення гліоксилату в гліколат та гідроксипірувату у D-гліцерат у печінці.

Мутація в гені GRHPR призводить до надмірного утворення оксалату та L-гліцерату з наступним формуванням солей кальцію (первинна гіпероксалурія II типу) [66].

Нещодавно був описаний III тип первинної гіпероксалурії, який пов'язують з дефіцитом

4-гідрокси-2-оксоглутарат альдолази, що також призводить до збільшення печінкового синтезу оксалату за нормальної активності AGT і GRHPR [17, 42]. Проте, метаболічні реакції, що каталізуються цим ферментом, до цих пір залишаються не визначеними.

Шлунково-кишкова абсорбція оксалату.

Пікова концентрація оксалату у сечі, як правило, визначається через 4 години після прийому їжі зі значним вмістом щавлевої кислоти, що свідчить про участь у процесі абсорбції тонкої кишки та не виключає значного поглинання оксалату у шлунку [42]. У зв'язку з цим було виникла думка, що велика частина отриманого з їжею оксалату розчиняється за нормального рН шлункового соку і таким чином стає доступними для поглинання [34]. Загальний внесок товстої кишки у всмоктуванні оксалату у здорових людей залишається остаточно нез'ясованим. Однак, його ключова роль у генезі гіпероксалурії у пацієнтів з запальними захворюваннями кишківника та після оперативних втручань на шлунково-кишковому тракті на сьогодні вже є доведеною [71]. У таблиці 2 подано основні хірургічні втручання та патологічні стани, асоційовані з ентеральнообумовленою гіпероксалурією.

Таблиця 2

Хірургічні втручання та захворювання шлунково-кишкового тракту, асоційовані з гіпероксалурією [68]

Оперативні втручання	Захворювання ШКТ	Інше
Єюноілеальний анастомоз	Хвороба Крона	Ожиріння
Шунтування шлунку з гастроєюноанастомозом	Діабетична гастроентеропатія	Муковіцидоз
Резекція тонкого кишківника	Хронічний панкреатит	Трансплантація
Часткова гастректомія	Псевдомембранозний ентероколіт	
Часткова резекція підшлункової залози	Кишкова лімфангіектазія	
Зовнішній біліарний дренаж		

Участь кишківника у елімінації оксалату вперше описано Костелло зі співавторами, які продемонстрували значне збільшення екскреції оксалату з сечею у шурів з 5/6 нефректомією та імплантованим підшкірним осмотичним насосом, який містив 14C-оксалат [26, 33]. Згодом з'ясувалось, що кишківник виконує секреторну та екскреторну функцію щодо оксалату [33, 34]. Використовуючи ту саму модель Хатч та інші пояснили це спостереження розворотом потоку транспорту оксалату у дистальному сегменті товстої кишки з виключної абсорбції у контрольній групі до секреції у шурів з ХХН [33]. Варто відзначити, що такі зміни напрямку транспортного потоку оксалату спостерігались тільки у товстій кишці [33].

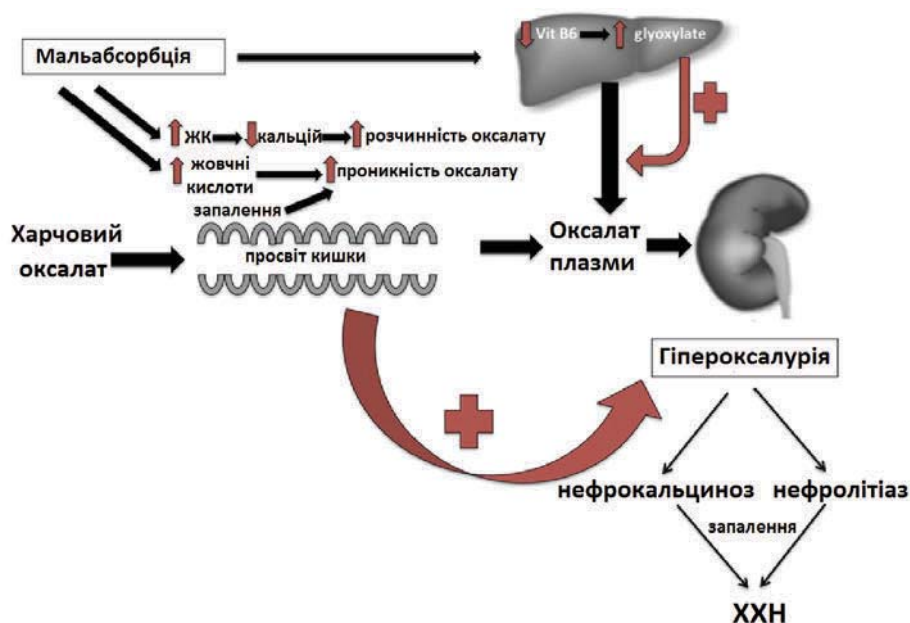
На сьогодні вже відомо, що абсорбція оксалату відбувається у всьому шлунково-кишковому тракті через парацелюлярний та трансцелюлярний (пасивний і активний) механізми [34]. Парацелюлярний транспорт оксалату через кишковий епітелій є

пасивним, його рухомою силою є електрохімічний градієнт. Трансцелюлярний, зазвичай, опосередковується вторинними активними процесами, що забезпечують транспортний потенціал незалежно від електрохімічного градієнту. Відносний внесок цих двох транспортних механізмів варіює залежно від сегменту кишківника та його стану, адже активність потоку, перш за все, визначається переважанням трансепітеліальної електрохімічної різниці потенціалів оксалат-аніону [34, 77]. Трансцелюлярний транспорт регулюється вітаміном D (кальцитріолом), а пасивний залежить від часу перебування хімусу у тонкій кишці і ступеню іонізації кальцію [67].

Наслідки зрушень парацелюлярної абсорбції оксалату найкраще демонструються на фоні порушення всмоктування жирних кислот та їх солей. Збільшення у просвіті кишківника неабсорбованих жирних та жовчних кислот (стеаторея) призводить до формування комплексів кальцій-жирні

кислоти, а не оксалату кальцію, як це спостерігається за фізіологічних умов. Недостатня кількість кальцію для зв'язування оксалату призводить до підвищення його абсорбції в кишківнику [42, 76]. Крім того, мальабсорбція викликає дефіцит піридоксину (вітаміну В6), що веде до накопичення пероксисомального гліоксилату, який в кінцевому

рахунку окислюється до оксалату в печінці [42, 67, 76]. Високі рівні оксалату плазми, як за рахунок мальабсорбції, так і унаслідок порушення абсорбції харчового оксалату у товстій кишці, призводять до гіпероксалурії, формування нефрокальцинозу та нефролітіазу [67] (рис. 2).



Скорочення: ЖК – жирні кислоти, ХХН – хронічна хвороба нирок.

Рис. 2. Патофізіологія кишкової гіпероксалурії [67].

Активний транспорт оксалату включає в себе аніонний обмін, що реалізується транспортерами сімейства SLC26, з яких у кишківнику визначено підтипи А2, А3, А6-А8 [42, 68]. Аніонообмінник являє собою переносник, який залучається до антипорту внутрішньоклітинних і позаклітинних аніонів через плазматичну мембрану (транспортний білок мембрани) [56, 79]. Трансфер оксалату епітеліальними клітинами кишківника та ниркових каналців є подібним [42, 67, 68]. Розчинний оксалат секретується з крові до просвіту кишки за допомогою аніонних транспортерів SLC26A1 і SLC26A6. SLC26A1, який експресується на базолатеральній мембрані, передає оксалат з парацелюлярного простору до внутрішньоклітинного [42, 67]. Розташований на апікальній мембрані SLC26A6 повертає оксалат до кишкового просвіту. Такий обмін оксалату аніон-транспортерами і модулює його абсорбцію [50].

Посередництво SLC26 було продемонстровано у хлорид-оксалатному обміні експериментально [68]. Тварини, позбавлені SLC26A6 мали патологічну секрецію оксалатів у дванадцятипалій та у дистальній частині клубової кишки. У результаті чого, більшість з досліджуваних тварин мали оксалатно-кальцієві конкременти нирок та сечового міхура [68].

Роль оксалатдеградуючих бактерій.

Шлунково-кишковий тракт людини колонізований широким спектром мікроорганізмів, з яких деякі мають здатність руйнувати оксалат [3,

38, 45]. Мікробний метаболізм оксалату в шлунково-кишковому тракті відбувається за допомогою двокрокової ферментативної реакції. Наприклад, плазматична мембрана *Oxalobacter formigenes* (*O. formigenes*) містить аніонний транспортер *OxIT*, який здійснює обмін двовалентного оксалату з моновалентного форміату [3]. У клітині оксалат руйнується під дією мікробних ферментів оксалілхлорид-*KoA* декарбоксилази (*охс*) та форміл-*KoA* трансферази (*фрс*), які продукуються *охс* і *фрс* генами, відповідно [3, 84]. Варіанти *охс* та *фрс* генів були ідентифіковані у *Lactobacillus*, *Enterococcus* і *Bifidobacterium* [3, 84]

На сьогодні оксалатдеградуючу здатність зареєстровано у *Eubacterium lentum*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus sp.*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Providentia rettgeri* та *Oxalobacter sp.* [34]. Так, рекомбінантний штам *L. Plantarum* секретує оксалатдекарбоксилазу, за допомогою якої здатен знешкодити до 50% оксалату у експериментальному середовищі [73]. *Enterococcus faecalis* має схожий механізм деградації оксалату, але така здатність реалізується тільки в анаеробних умовах [3]. Найбільш вивченим серед усіх оксалатдеградуючих бактерій є *O. formigenes*.

O. formigenes являє собою непатогенну, грамнегативну анаеробну бактерію, яка колонізує товсту кишку і залежить від оксалату, як джерела енергії її метаболізму [42, 67, 73]. *O. formigenes* грає важливу

роль в регуляції кишкового транспорту оксалату. Вважається, що відсутність *O. formigenes* у товстій кишці збільшує кишкову абсорбцію оксалату, що призводить до гіпероксалурії. David W. Kaufman зі співавторами довели зворотній кореляційний зв'язок між колонізацією кишківника *O. formigenes* та екскрецією оксалатів з сечею (відношення шансів 0,3), тобто *O. formigenes* на 70% зменшує ризик виникнення оксалатних каменів [48]

Колонізація шлунково-кишкового тракту *O. formigenes* починається у ранньому дитинстві і визначається майже в усіх дітей віком 6–8 років [11]. У дорослих, на відміну від дітей, *O. formigenes* ідентифікується лише у 60–80% випадків, що частково може бути пояснено застосуванням антибіотиків [11, 60, 62]. За результатами дослідження Jessica N. Lange зі співавторами рівень колонізації *O. formigenes* у дорослих здорових мешканців США варіює від 38% до 62%, залежно від регіону, віку та методу визначення. Тоді як у менш розвинених країнах поширеність *O. formigenes* є набагато вищою [60]. Ці спостереження дозволяють припустити, що рівень колонізації кишківника *O. formigenes* має соціально-економічну залежність та може взагалі зникнути унаслідок сучасного способу життя, у тому числі через застосування антибіотиків [11].

У цьому контексті доречно буде підкреслити на вплив антибактеріальних лікарських засобів на цілісність кишкової мікробіоти. На сьогодні є доведеним, що застосування антибіотиків має кілька короткострокових і довгострокових наслідків щодо нормальної мікрофлори кишківника [45].

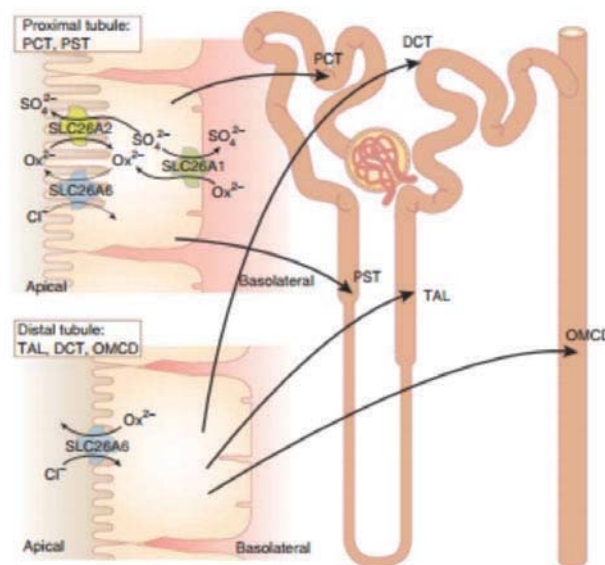
Основні зміни біоценозу кишківника у відповідь на антибактеріальні лікарські засоби включають в себе зменшення його таксономічного різноманіття та збереження цих змін протягом тривалого часу у значної частини пацієнтів. Було продемонстровано, що ефект навіть короткострокового використання (7 діб) антибіотиків широкого спектру дії з переважним охопленням анаеробної флори (наприклад, кліндаміцин) може тривати до 2-х років, з неповним відтворенням спектру *Bacteroides* [46]. Аналогічним чином, короткий курс лікування *H. pylori* із застосуванням потрібної терапії призводить до різкого скорочення різноманітності *Actinobacteria*, яке може зберігатись понад 4 роки [44]. Ефект ципрофлоксацину є відносно недовгим, але з різким зменшенням *Ruminococcus sps.* [44]. Ще одне недавнє дослідження, в якому оцінювали роль короткого 7-денного курсу ципрофлоксацину і бета-лактамів продемонструвало зниження мікробної кількості на 25% і основних таксонів з 29 до 12 зі збільшенням співвідношення *Bacteroidetes / Firmicutes* [69].

Jessica N. Lange зі співавторами досліджували чутливість 4 штамів *O. formigenes* до найбільш часто використовуваних антибактеріальних лікарських засобів. Виявилось, що *O. formigenes* чутливі до азитроміцину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, кларитроміцину, кліндаміцину, доксицикліну, ге-

таміцину, метронідазолу та нітрофурантоїну [60]. Слід зазначити, що ципрофлоксацин, левофлоксацин та нітрофурантоїн є найчастіше використовуваними антибіотиками для лікування хворих з ІСС, що може пояснювати формування у них гіпероксалурії, особливо за рецидивуючого перебігу захворювання.

Ниркова екскреція оксалату.

90% оксалату виводиться з організму нирками шляхом клубочкової фільтрації, реабсорбції та каналцевої секреції [42, 68]. Рівень клубочкової фільтрації оксалату безпосередньо залежить від його вмісту у плазмі. Майже 100% циркулюючого оксалату фільтрується у клубочках і виводиться проксимальними каналцями за участю аніонних транспортерів SLC26A1, A2, A6 і A7 [56, 79]. SLC26A1 містяться у базолатеральній мембрані клітин проксимальних каналців та обмінюють оксалат на бікарбонат або сульфат [38, 56, 79]. R. Holmes та D. Assimos припустили, що збільшення концентрації оксалату в плазмі активує базолатеральний SLC26A1 транспортер, який полегшує проникнення оксалату до клітин проксимальних каналців з подальшим його відтоком у просвіт каналців [37]. Механізм ниркової екскреції оксалату детально проілюстрував Stef Robijn зі співавторами (рис. 3).



Скорочення: Cl - хлорид; DCT - дистальний звивистий каналець; OMCD - збірна протока мозкової речовини; Ox²⁻ - оксалат; PCT - проксимальний звивистий каналець; PST - проксимальний прямий каналець; SLC26 - аніонний транспортер; SO₄²⁻ - сульфат; TAL - товста висхідна гілка петлі Генле.

Рис. 3. Механізм ниркової екскреції оксалату [42].

Єдиною умовою, коли оксалат не повністю екскретується нирками є порушення їх функції. У разі ниркової недостатності екскреція оксалатів зменшується пропорційно зниженню функції нирок і збільшенню його концентрації у сироватці, тоді як екскреція оксалату через шлунково-кишковий тракт компенсаторно підвищується [68].

Гіпероксалурія та патологія нирок.

Оксалат-індуковані захворювання паренхіми нирок у міжнародній науковій літературі визначаються як кристалічна нефропатія [35, 61], що обумовлено відкладенням кристалів оксалату в просвіті ниркових каналців, інтерстиції та стінках ниркових судин [35, 61].

Патоморфологічні зміни біоптату нирки не залежать від етіології гіпероксалурії [68]. У разі гострої або хронічної оксалат-індукованої нефропатії гістологічно визначається пошкодження каналців з дилатацією та епітеліальним некрозом [10, 30, 68]. Іншою гістологічною характеристикою є пошкодження інтерстицію – інтерстиціальний фіброз з інфільтрацією мононуклеарами (лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами) [61]. У разі оксалат-індукованого гострого пошкодження нирок (ГПН), на додаток до гострого тубулярного некрозу, може визначатись й інтерстиціальний нефрит [10, 20, 30].

Оксалатна нефропатія може мати різні клінічні прояви та розвиватись унаслідок вродженого порушення його обміну, отруєння токсичними речовинами, кишкової гіпероксалурії та надмірного харчового споживання оксалатів [68].

Поширеність первинної гіпероксалурії I типу становить близько 1-3 випадків на мільйон населення [13]. Близько 1% термінальної ХХН у педіатричній популяції обумовлено саме цією патологією [31]. Як правило, I тип первинної гіпероксалурії діагностується в дитинстві із загрозливим для життя оксалозом, але іноді і в зрілому віці, після випадкової знахідки конкрементів. В цілому, захворювання характеризується рецидивуючим нефролітазом і прогресуючим нефрокальцинозом, що призводить до термінальної стадії ХХН на протязі другого-п'ятого десятиріч життя [13, 17, 31, 66].

Первинна гіпероксалурія II типу є менш агресивною з менш важким розвитком нефрокальцинозу та кращим збереженням функції нирок порівняно з I типом. Ці відмінності пояснюються вищою екскрецією оксалатів у разі I типу та нижчим вмістом цитрату і магнію у сечі [66].

III тип первинної гіпероксалурії зазвичай проявляється рецидивуючим нефролітазом у перше десятиріччя життя та характеризується збільшенням екскреції кальцію з сечею [17, 66]. Перебіг захворювання є більш доброякісним, порівняно з іншими типами і, незважаючи на обмежені клінічні дані, до теперішнього часу не повідомлено жодного випадку розвитку термінальної стадії ХХН [17, 66].

Найчастіше оксалат-індуковане ГПН пов'язано з отруєнням етиленгліколем (антифризом) [81]. Етиленгліколь метаболізується переважно алкоголь-дегідрогеназою і альдегід-дегідрогеназою, які виробляють метаболіти, у тому числі й гліколат, який викликає гострий тубулярний некроз [68, 81]. Надмірне споживання вітаміну С, який метаболізується в оксалат, також може викликати ГПН [30, 68]. Описані поодинокі випадки гостро-

го тубулярного некрозу, асоційованого з псевдомембранозним колітом [18] та вживанням ревеню [6], арахісу [70] і плодів карамболу (*Averrhoa carambola*), який зазвичай використовуються у тропічних країнах [4].

Кишкова гіпероксалурія у результаті хронічної стеатореї може спостерігатись у пацієнтів із запальними захворюваннями кишківника [23], недостатністю підшлункової залози [15] або після хірургічного лікування ожиріння [14, 27, 67]. Оксалатна нефропатія описана як ускладнення єюноїлеального анастомозу [57] і продовжує розглядатись як ускладнення шунтування шлунку [5, 67, 68, 86]. Останнім часом у науковій літературі з'явилась достатня кількість повідомлень щодо розвитку гострої та хронічної оксалатної нефропатії після застосування орлістату для лікування ожиріння [41, 85]. Крім того, кишкова гіпероксалурія є важливим фактором ризику оксалатної нефропатії трансплантата [83]. Проте, реальна поширеність ХХН у хворих з кишковою гіпероксалурією залишається не визначеною [67].

Вважаємо за необхідне наголосити і на проблемі взаємозв'язку гіпероксалурії та ІСС. Постійне застосування антибактеріальних лікарських засобів, у тому числі й довготривала антибіотико-профілактика у хворих на рецидивуючий піелонефрит порушує видовий та кількісний склад мікробіоти кишківника та призводить до знищення *O. formigenes* й *Lactobacillus sp.* з формуванням гіпероксалурії, що водночас зменшує резистентність до інфікування слизових оболонок патогенними мікроорганізмами [1, 78]. Результати наших попередніх досліджень визначили значну поширеність (>80%) гіпероксалурії у жінок з рецидивуючим піелонефритом [2, 53]. Порушення мікрофлори кишківника з подальшим розвитком дисбіозу, з одного боку, може бути джерелом інфікування сечової системи, з іншого – призводить до посиленого всмоктування оксалатів та набутішої кишкової гіпероксалурії. Депозиція кристалів у проксимальних ниркових каналцях, у свою чергу, викликає хронічне запалення з формуванням фіброзу [49], що може бути самостійним фактором ризику рецидивуючого перебігу захворювання. Нами було продемонстровано, що гіпероксалурія є потенційним фактором ризику прогресування ХХН у хворих на піелонефрит, оскільки асоційована зі зниженням ШКФ, можливо за рахунок збільшення частоти рецидивування захворювання, підвищенням рівнів протеїнурії, β_2 -мікроглобулінурії, прозапальних цитокінів крові та липокаліну, асоційованого с желатиназою нейтрофілів (NGAL) [2, 55].

З іншого боку, бактерії можуть бути присутніми на депозитах оксалату і потенційно сприяти розвитку піелонефриту [16]. ДНК *Enterobacteriaceae* була секвенована з декількох оксалатно-кальцієвих депозитів у хворих зі стерильною сечею [12]. Кишкова паличка здатна вибірково агрегуватись навколо кристалів моногідрату оксалату кальцію

[16]. Тварини, інокульовані гліоксилатом та *E. coli* мали у 180 разів більше бактеріальне навантаження сечі порівняно з ізольованою гіпероксалурією або за наявності виключно піелонефриту [12]. Тобто, через переважну агрегацію бактерій навколо кристалів оксалату, гіпероксалурія збільшує ризик розвитку піелонефриту і, навпаки, за наявності уропатогенних бактерій збільшується кількість депозитів оксалату кальцію [12].

Слід зазначити, що існує невелика кількість сучасних експериментальних досліджень, присвячених нирковому транспорту оксалатів, пошуку механізмів утворення конкрементів та їх впливу на розвиток ХХН. До того ж, всі ці дослідження проведені на моделі СКХ, тоді як робіт присвячених впливу гіпероксалурії на розвиток та прогресування рецидивуючого перебігу піелонефриту у пацієнтів без конкрементів практично не існує.

Сучасні стратегії лікування.

Загальні принципи лікування гіпероксалурії, незалежно від її генезу, включають в себе споживання рідини не менше, ніж 1,5 л на м² площі поверхні тіла в день, діету з низьким вмістом оксалатів і відносно високим вмістом кальцію, лікування пробіотиками та лікарські засоби для збільшення розчинності кристалів оксалату [42, 67, 68]. Слід зазначити, що жоден з цих підходів не був перевірений у рандомізованих контрольованих дослідженнях [67].

Для усіх пацієнтів з оксалатною кристалурією основою консервативного лікування є примусове збільшення споживання рідини для досягнення діурезу понад 2 л/д [24, 42]. Теоретично, збільшення діурезу може мати два ефекти: зниження концентрації оксалату у сечі і таким чином запобігання формування симптоматичних конкрементів. Проте, на сьогодні не існує ніяких фактичних доказів ефективності збільшення споживання води для первинної профілактики гіпероксалурії, тоді як ефективність у якості вторинної профілактики СКХ доведена [24]. Крім того, збільшення перорального прийому рідини не завжди призводить до збільшення діурезу у пацієнтів з рідким стільцем [67].

Окрім обмеження вживання продуктів з високим вмістом щавлевої кислоти, дієтична терапія вторинної гіпероксалурії має бути спрямована на зниження всмоктування жирів, враховуючи помітне підвищення абсорбції оксалату у товстій кишці за рахунок наявності у просвіті некон'югованих жовчних кислот [67, 68]. Крім того, вживання кальцію знижує ризик утворення оксалату, тоді як надмірне вживання натрію, навпаки, збільшує ризик формування оксалатних конкрементів. Робоча група нещодавно опублікованого дослідження ERRATUM, щодо дієтичного лікування гіпероксалурії, з високою якістю доказів сформулювала наступні висновки. Дієта з низьким вмістом оксалатів та / або споживання кальцію 800-1200 мг/добу для дорослих зменшує екскрецію оксалатів. Обмежен-

ня споживання білка може привести до зниження екскреції оксалатів, але вегетаріанська дієта може привести до збільшення оксалурії. Додавання висівок до дієти з низьким вмістом оксалатів скасовує його ефект і, навпаки, додавання фруктів і овочів до змішаної дієти не збільшує екскрецію оксалатів [24].

Ефективність пробіотиків в лікуванні гіпероксалурії широко обговорюється у науковій літературі, але результати залишаються суперечливими [7, 67, 68]. Більшість експериментальних та поодинокі клінічні дослідження демонструють ефективність *O. formigenes* й окремих штамів *Lactobacillus* (*L. paracasei*, *L. gasseri*, *L. acidophilus*) у зниженні екскреції оксалатів [21, 47, 65, 68]. Проте, незважаючи на обнадійливі результати експериментальних досліджень, клінічні роботи вказують на відсутність будь-якого впливу пробіотиків на рівень оксалурії [63, 67, 75]. Цілком можливо, що пробіотики є ефективними у певній категорії хворих з кишковою гіпероксалурією, зокрема, у пацієнтів з рецидивуючою ІСС через часте застосування антибіотиків.

Олужнення сечі добре відомий підхід для профілактики утворення конкрементів шляхом встановлення оптимального значення рН сечі. Такий самий принцип може бути використаний і у пацієнтів з гіпероксалурією. Цитрат калію може бути використаний в дозі 0,1-0,15 г/кг маси тіла [13]. рН сечі має підтримуватись у межах 6,2-6,8 [13]. У пацієнтів з нирковою недостатністю, калієву сіль можна замінити цитратом натрію [68].

Для лікування первинної гіпероксалурії деведено ефективність застосування піридоксину – кофактору ферменту AGT. Призначення супрафізіологічних доз піридоксину підвищує ферментативну активність AGT у 50% пацієнтів [40]. Рекомендована початкова доза піридоксину становить 5 мг/кг з підвищенням на 5 мг/кг кожні 6 тижнів на протязі 2 років до максимальної дози 20 мг/кг [40].

Потенційною альтернативною вітаміну В6 може стати РНК-інтерференція [22]. Експериментально продемонстровано ефективність малих інтерферуючих РНК (DsiRNAs), які розкодовують гліколат-оксидазу, що зменшує печінковий метаболізм гліоксилату [22].

Більшість пацієнтів з первинною гіпероксалурією потребують ниркової замісної терапії (НЗТ). Видалення 6-10 ммоль/1,73 м² оксалату за допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу залишає пацієнтів у позитивному балансі оксалату [43]. Слід зазначити, що гемодіаліз видаляє оксалати більш ефективно, ніж перитонеальний діаліз [13]. Найбільш ефективною діалізною прескрипцією є ранній початок, за ШКФ 20-30 мл/хв/1,73 м² з використанням швидкопоточних діалізаторів і максимально можливої швидкості кровотоку [43]. Крім того, для кращого видалення оксалату, Ілієс зі співавторами радять комбіновану НЗТ із застосування гемодіалізу та перитонеального діалізу [43].

Трансплантацію нирки у хворих з первинною гіпероксалурією слід планувати за ШКФ 15-30 мл/хв/1,73 м². Проте, ізольована трансплантація нирки рекомендована дорослим пацієнтам, які чутливі до піридоксину та хворим на первинну гіпероксалурію II типу [39]. У дітей з первинною гіпероксалурією I типу методом вибору є послідовна комбінована трансплантація печінки і нирки, через високий ризик розвитку оксалатної нефропатії алотрансплантату [8]. Для пацієнтів з III типом первинної гіпероксалурії не існує жодних рекомендацій щодо трансплантації [13]. Комбінована трансплантація кишківника і нирки може бути перспективним підходом для лікування хворих з вторинною гіпероксалурією [19].

ВИСНОВОК. Гіпероксалурія являє собою різномірний та складний, з точки зору патогенезу, симптом зі значними наслідками для якості життя пацієнтів. Незалежно від генезу, гіпероксалурія може призводити не тільки до нефролітіазу і нефрокальцинозу, але й викликати ГПН та/або ХХН з необхідністю НЗТ. Високий рівень дієтичного споживання оксалату у багатьох країнах світу, зростання соціально-економічного благополуччя населення зі знищенням кількісного та якісного рівня мікробіоти кишківника і збільшенням поширеності запальних захворювань кишківника, а також глобалізація проблеми ожиріння з популяризацією бариатричної хірургії, призводить до значного поширення гіпероксалурії. Разом з тим, підходи до лікування залишаються обмеженими. Подальші дослідження щодо визначення механізмів оксалат-індукованого пошкодження нирок та нових перспективних методів лікування необхідні для поліпшення ситуації.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Колесник М. Гіпероксалурія та показники муркозального імунітету хворих на хронічну хворобу нирок I-II ст.: пієлонефрит / М. Колесник, Н. Сташевська, Н. Степанова, В. Дрянська, та інші // Український Журнал Нефрології та Діалізу. – 2014. – № 3 (43). – С. 42-48.
2. Колесник М. Гіпероксалурія у хворих на пієлонефрит: потенційна роль у прогресуванні хронічної хвороби нирок / М. Колесник, Н. Степанова, Н. Сташевська, Л. Суржко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – № 2 (34). – С. 28-33.
3. Aaron W. Miller. The Metabolic and Ecological Interactions of Oxalate-Degrading Bacteria in the Mammalian Gut. / Aaron W. Miller, Denise Dearing // Pathogens – 2013. – V. 2. – P. 636-652.
4. Abeysekera R. A. Star fruit toxicity: a cause of both acute kidney injury and chronic kidney disease: a report of two cases (Electronic resource) / Abeysekera R. A., Wijetunge S., Nanayakkara N., [et al.] // BMC Research Notes. – 2015. – V. 8. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683968/>
5. Agrawal V. Calcium oxalate supersaturation increases early after Roux-en-Y gastric bypass / Agrawal V., Liu X. J., Campfield T., [et al.] // Surg Obes Relat Dis. – 2013. – V. 10. – P. 88–94.
6. Albersmeyer M. Acute kidney injury after ingestion of rhubarb: secondary oxalate nephropathy in a patient with type 1 diabetes (Electronic resource) / Albersmeyer M., Hilge R., Schrötte A., Weiss M., Sitter T., Vielhauer V. // BMC Nephrology. – 2012. – V. 13. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3504561>
7. Al-Wahsh I. Acute probiotic ingestion reduces gastrointestinal oxalate absorption in healthy subjects / Al-Wahsh I., Wu Y., Liebman M. // Urol. Res. – 2012. – V. 40 (3). – P. 191-196.
8. An institutional experience of pre-emptive liver transplantation for pediatric primary hyperoxaluria type 1 / Khorsandi S. E., Samyn M., Hassan A., Vilca-Melendez H., [et al.] // Pediatr Transplant. 2016. – V. 20 (4). – P. 523-529.
9. Antonelli J. A. Defining variation in urinary oxalate in hyperoxaluric stone-formers / Antonelli J. A., Langman C. B., Odom C., Poindexter J., [et al.] // J Endourol. – 2013. – V. 27 (12). – P. 1530-1534.
10. Bakul G. Acute oxalate nephropathy due to 'Averrhoa bilimbi' fruit juice ingestion / Bakul G., Unni V. N., Seethaleksmy N. V., Mathew A., Rajesh R., [et al.] // Indian J Nephrol. – 2013. – V. 23. – P. 297–300.
11. Barnett C. The presence of Oxalobacter formigenes in the microbiome of healthy young adults Barnett C., Nazzari L., Goldfarb D. S., Blaser M. J. // The Journal of urology. – 2016. – V. 195 (2). – P. 499-506.
12. Barr-Beare E. The Interaction between Enterobacteriaceae and Calcium Oxalate Deposits (Electronic resource) / Barr-Beare E., Saxena V., Hilt E. E., [et al.] // Sands JM, ed. PLoS ONE. – 2015. – V. 10 (10). – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4598009>
13. Bhasin B. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma / Bhasin B., Ürekli H. M., Atta M. G. // World Journal of Nephrology. – 2015. – V. 4 (2). – P. 235-244.
14. Canales B. K. Steatorrhea and hyperoxaluria occur after gastric bypass surgery in obese rats regardless of dietary fat or oxalate / Canales B. K., Ellen J., Khan S. R., [et al.] // J Urol. – 2013. – V. 190. – P. 1102–1109.
15. Cartery C. Oxalate Nephropathy Associated with Chronic Pancreatitis / Cartery C., Faguer S., Karras A., [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN. – 2011. – V. 6 (8). – P. 1895-1902.
16. Chen P. Correlation between urinary stones and urinary tract infections / Chen P., Zhang L., Meng B. // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2014. – V. 35 (5). – P. 597-599.

17. *Cochat P.* Primary hyperoxaluria / *Cochat P., Rumsby G.* // *N Engl J Med.* – 2013. – V. 369. – P. 649–658.
18. *Cohen-Bucay A.* Acute oxalate nephropathy associated with *Clostridium difficile* colitis / *Cohen-Bucay A., Garimella P., Ezeokonkwo C., Bijol V., Strom J. A., Jaber B. L.* // *Am J Kidney Dis.* – 2014. – V. 63 (1). – P. 113–118.
19. Combined kidney and intestinal transplantation in patients with enteric hyperoxaluria secondary to short bowel syndrome / *Ceulemans L. J., Nijs Y., Nuytens F., De Hertogh G., Claes K., [et al.]* // *Am J Transplant.* – 2013. – V. 13. – P. 1910–1914.
20. *Cossey L. N.* Oxalate nephropathy and intravenous vitamin C / *Cossey L. N., Rahim F., Larsen C. P.* // *Am J Kidney Dis.* – 2013. – V. 61. – P. 1032–1035.
21. *Di Cerbo A.* Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli / *Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., [et al.]* // *Journal of Clinical Pathology* – 2016. – V. 69 (3). – P. 187–203.
22. *Dutta C.* Inhibition of Glycolate Oxidase With Dicer-substrate siRNA Reduces Calcium Oxalate Deposition in a Mouse Model of Primary Hyperoxaluria Type 1 / *Dutta C., Avitahl-Curtis N., Pursell N., [et al.]* // *Molecular Therapy.* – 2016. – V. 24 (4). – P. 770–778.
23. Enteric hyperoxaluria, recurrent urolithiasis, and systemic oxalosis in patients with Crohn's disease / *Hueppelshaeuser R., von Unruh G. E., Habbig S., Beck B. B., [et al.]* // *Pediatr Nephrol.* – 2012. – V. 27 (7). – P. 1103–1109.
24. ERRATUM: Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group / *Prezioso D., Strazzullo P., Lotti T., Bianchi G., Borghi L., Caione P., Carini M., [et al.]* // *Arch Ital Urol Androl.* – 2016. – V. 31, 88 (1). – 76 p.
25. *Ferraro P. M.* Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones / *Ferraro P. M., Curhan G. C., Gambaro G., Taylor E. N.* // *Kidney Dis.* – 2016. – V. 67 (3). – P. 400–407.
26. *Freel R. W.* Transcellular oxalate and Cl⁻ absorption in mouse intestine is mediated by the DRA anion exchanger *Slc26a3*, and DRA deletion decreases urinary oxalate / *Freel R. W., Whittamore J. M., Hatch M.* // *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology.* – 2013. – V. 305 (7). – P. 520–527.
27. *Gonzalez R. D.* Kidney Stone Risk Following Modern Bariatric Surgery / *Gonzalez R. D., Canales B. K.* // *Current urology reports.* – 2014. – V. 15 (5). – P. 401.
28. *Grases F.* New aspects on the composition, structure and origin of calcium oxalate monohydrate calculi / *Grases F., March J. G., Conte A., Costa-Bauzá A.* // *Eur Urol.* – 1993. – V. – 24 (3). – P. 381–386.
29. Guidelines on Urolithiasis / *C. Trk, T. Knoll, A. Petrik [et al.]* // *European Association of Urology.* – 2013.
30. *Gurm H.* Vitamin C-induced oxalate nephropathy: a case report / *Gurm H., Sheta M. A., Nivera N., Tunkel A.* // *J Community Hosp Intern Med Perspect.* – 2012. – V. 2. – P. 17718.
31. *Harambat J.* Characteristics and outcomes of children with primary oxalosis requiring renal replacement therapy / *Harambat J., van Stralen K. J., Espinosa L., Groothoff J. W., Hulton S. A., [et al.]* // *European Society for Pediatric Nephrology/ European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ESPN/ERA-EDTA) Registry Clin J Am Soc Nephrol.* – 2012. – V. 7 (3). – P. 458–465.
32. *Hassan I.* Chronic renal failure secondary to oxalate nephropathy: a preventable complication after jejunoileal bypass / *Hassan I., Juncos L. A., Milliner D. S., Sarmiento J. M., [et al.]* // *Clin Proc.* – 2001. – V. 76. – P. 758–760.
33. *Hatch M.* Intestinal transport of an obdurate anion: oxalate / *Hatch M., Freel R. W.* // *Urol. Res.* – 2005. – V. 33 (1). – P. 1–16.
34. *Hatch M.* The Roles and Mechanisms of Intestinal Oxalate Transport in Oxalate Homeostasis / *Hatch M., Freel R. W.* // *Seminars in nephrology.* – 2008. – V. 28 (2). – P. 143–151.
35. *Herlitz L. C.* Crystalline nephropathies / *Herlitz L. C., D'Agati V. D., Markowitz G. S.* // *Arch Pathol Lab Med.* – 2012. – V. 136. – P. 713–720.
36. *Holmes R. P.* Contribution of dietary oxalate to urinary oxalate excretion / *Holmes R. P., Goodman H. O., Assimos D. G.* // *Kidney Int.* – 2001. – V. 59 (1). – P. 270–276.
37. *Holmes R. P.* Impact of dietary oxalate on kidney stone formation / *Holmes R. P., Assimos D. G.* // *Urol Res.* – 2004. – V. 32 (5). – P. 311–316.
38. *Holmes R. P.* *The Hatch M.* A Human Strain of Oxalobacter (HC-1) Promotes Enteric Oxalate Secretion in the Small Intestine of Mice and Reduces Urinary Oxalate Excretion (Electronic resource) / *Hatch M., Freel R. W.* // *Urolithiasis.* – 2013. – V. 41 (5). – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3815490/>
39. *Hoppe B.* An update on primary hyperoxaluria / *Hoppe B.* // *Nat Rev Nephrol.* – 2012. – V. 8. – P. 467–475.
40. *Hoyer-Kuhn H.* Vitamin B6 in Primary Hyperoxaluria I: First Prospective Trial after 40 Years of Practice. *Clin J Am Soc Nephrol* / *Heike Hoyer-Kuhn, Sina Kohbrok, Ruth Volland, [et al.]* // 2014. – V. 7, 9 (3). – P. 468–477.
41. *Humayun Y.* Acute oxalate nephropathy associated with orlistat / *Humayun Y., Ball K. C., Lewin J. R., Lerant A. A., Fülöp T.* // *Journal of Nephrology.* – 2016. – V. 5 (2). – P. 79–83.

42. Hyperoxaluria: a gut-kidney axis? / Robijn S., Hoppe B., Vervaet B. A., D'Haese P. C., Verhulst A. // *Kidney Int.* – 2011. – V. – 80. P. 1146–1158.
43. Illies F. Clearance and removal of oxalate in children on intensified dialysis for primary hyperoxaluria type / Illies F., Bonzel K. E., Wingen A. M., Latta K., Hoyer P. F. // *Kidney Int.* – 2006. – V. 70. – P. 1642–1648.
44. Jakobsson H. E. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome (Electronic resource) / Jakobsson H. E., Jernberg C., Andersson A. F., Sjlund-Karlsson M., [et al.] // *PLoS One.* 2010. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844414>
45. Jandhyala S. M. Role of the normal gut microbiota / Jandhyala S. M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., [et al.] // *World Journal of Gastroenterology: WJG.* – 2015. – V. 21 (29). – P. 8787-8803.
46. Jernberg C. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota / Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J. K. // *ISME J.* – 2007. – V. 1. – P. 56-66.
47. Jiang J. Impact of dietary calcium and oxalate, and *Oxalobacter formigenes* colonization on urinary oxalate excretion / J. Jiang, J. Knight, L. H. Easter, R. Neiberg [et al.] // *J Urol.* – 2011. – Vol. 186 (1). – P. 135-139.
48. Kaufman David W. *Oxalobacter formigenes* May Reduce the Risk of Calcium Oxalate Kidney Stones / David W. Kaufman, Judith P. Kelly, Gary C. Curhan, Theresa E. Anderson [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2008. – Vol. 19 (6). – P. 1197–1203.
49. Khan S. R. Crystal-induced inflammation of the kidneys: Results from human studies, animal models, and tissue-culture studies / Khan S. R. // *Clin Exp Nephrol.* – 2004. – № 8. – P. 75-88.
50. Knauf F. Net Intestinal Transport of Oxalate Reflects Passive Absorption and SLC26A6-mediated Secretion / Knauf F., Ko N., Jiang Z., [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology.* – 2011. – V. 22 (12). – P. 2247-2255.
51. Knight J. Ascorbic acid intake and oxalate synthesis (Electronic resource) / Knight J., Maddumaliyanage K., Mobley J. A., [et al.] // *Urolithiasis.* – 2016. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002809>
52. Knight J. Hydroxyproline ingestion and urinary oxalate and glycolate excretion / Knight J., Jiang J., Assimos D., Holmes R. // *Kidney international.* – 2006. – V. 70 (11). – P. 1929-1934.
53. Kolesnyk M. Effect of hyperoxaluria on the progression of chronic kidney disease in women with recurrent uncomplicated pyelonephritis / M. Kolesnyk, N. Stepanova, L. Surzhko, N. Stashevska // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2012. – Vol. 27 (Suppl 2). – P. 107.
54. Kolesnyk M. Hyperoxaluria associated with recurrent pyelonephritis in women (Electronic resource) / Kolesnyk M., Stepanova N., Stashevska N. // *World Congress of Nephrology.* – 2013. – Mode of access: http://www.abstracts2view.com/wcn/view.php?nu=WCN13L_1615
55. Kolesnyk M. Hyperoxaluria mediated renal injury in women with recurrent pyelonephritis / Kolesnyk M., Stepanova N., Driyanska V., Stashevska N., Kundin V. // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2013. – V. 26 (Suppl.). – P. 114.
56. Krick W. Ability of sat-1 to transport sulfate, bicarbonate, or oxalate under physiological conditions / Krick W., Schnedler N., Burckhardt G. [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2009. – V. 297. – P.145-154.
57. Kumar R. Fat malabsorption and increased intestinal oxalate absorption are common after Roux-en-Y gastric bypass surgery / Kumar R., Lieske J. C., Collazo-Clavell M. L., [et al.] // *Surgery.* – 2011. – V. 149. – P. 654-661.
58. Kynast-Gales S. A. Food oxalate: an international database / Kynast-Gales S. A., Massey L. K. // *J Am Diet Assoc.* – 2007. – V. 107. – P. 1099.
59. Lamarche J. Vitamin C-induced oxalate nephropathy (Electronic resource) / Lamarche J., Nair R., Peguero A., Courville C. // *Int J Nephrol.* – 2011. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096888/>
60. Lange J. N. Sensitivity of Human Strains of *Oxalobacter formigenes* to Commonly Prescribed Antibiotics / Lange J. N., Wood K. D., Wong H., [et al.] // *Urology.* – 2012. – V. 79 (6). – P. 1286-1289.
61. Leal C. Herlitz. Crystalline Nephropathies / Leal C. Herlitz, Vivette D. D'Agati, Glen S. Markowitz // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* – 2012. – V. – 136 (7). – P. 713-720.
62. Liebman M. Probiotics and Other Key Determinants of Dietary Oxalate Absorption / Michael Liebman, Ismail A. Al-Wahsh // *Adv. Nutr.* – 2011. – V. 2 (3). – P. 254-260.
63. Lieske J. C. Diet, but not oral probiotics, effectively reduces urinary oxalate excretion and calcium oxalate supersaturation / Lieske J. C., Tremaine W. J., De Simone C., O'Connor H. M., [et al.] // *Kidney Int.* – 2010. – V. 78. – P. 1178–1185.
64. Massey L. K. Food oxalate: factors affecting measurement, biological variation, and bioavailability / Massey L. K. // *J Am Diet Assoc.* – 2007. – V. – 107(7). – P. 1191-1194.
65. Mogna L. Screening of different probiotic strains for their in vitro ability to metabolise oxalates: any prospective use in humans? / Mogna L., Pane M., Nicola S., Raiteri E. // *J Clin Gastroenterol.* – 2014. – V. 48, Suppl 1. – P. 91-95.
66. Monico C. G. Primary hyperoxaluria type III gene HOGA1 (formerly DHDPSL) as a possible risk factor for idiopathic calcium oxalate urolithiasis

- / Monico C. G., Rossetti S., Belostotsky R., [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. – V. 6. – P. 2289–2295.
67. *Nazzal L.* Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease / Nazzal L., Puri S., Goldfarb D. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2016. – V. 31 (3). – P. 375–382.
68. Nephropathy in dietary hyperoxaluria: A potentially preventable acute or chronic kidney disease / Glew R. H., Sun Y., Horowitz B. L., et al. // World Journal of Nephrology. – 2014. – V. 3 (4). – P. 122–142.
69. *Panda S.* Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota (Electronic resource) / Panda S., Elkhader I., Casellas F., López Vivancos J., [et al.] // PLoS One. – 2014. – V. 9 (4). – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991704>
70. Peanut-induced acute oxalate nephropathy with acute kidney injury / Park H., Eom M., Won Yang J., Geun Han B., [et al.] // Kidney Research and Clinical Practice. – 2014. – V. 33 (2). – P. 109–111.
71. *Ritz E.* Bariatric surgery and the kidney—much benefit, but also potential harm / Ritz E. // Clinical Kidney Journal. – 2013. – V. 6 (4). – P. 368–372.
72. *Salido E.* Primary hyperoxalurias: disorders of glyoxylate detoxification / Salido E., Pey A. L., Rodriguez R., Lorenzo V. // Biochim Biophys Acta. – 2012. – V. 1822 (9). – P. 1453–1464.
73. *Sasikumar P.* Secretion of Biologically Active Heterologous Oxalate Decarboxylase (OxdC) in *Lactobacillus plantarum* WCFS1 Using Homologous Signal Peptides (Electronic resource) / Sasikumar P., Gomathi S., Anbazhagan K., Selvam G. S. // BioMed Research International. – 2013. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3732618/doi:10.1155/2013732618>
74. *Siener R.* Determinants of urolithiasis in patients with intestinal fat malabsorption / Siener R., Petzold J., Bitterlich N., Altheld B., Metzner C. // Urology. – 2013. – V. 81. – P. 17–24.
75. *Siener R.* Dietary hyperoxaluria is not reduced by treatment with lactic acid bacteria / Siener R., Bade D. J., Hesse A., Hoppe B. // J Transl Med. – 2013. – V. 11. – P. 306.
76. *Sorensen M. D.* Impact of Nutritional Factors on Incident Kidney Stone Formation: A Report From the WHI OS / Sorensen M. D., Kahn A. J., Reiner A. P., et al. // The Journal of urology. – 2012. – V. 187 (5). – P. 1645–1649.
77. *Stackhouse G. B.* Calcium Physiology. / Stackhouse G. B., Stoller M. L. // Urinary Stone Disease. – 2007. – Humana Press Inc. – P. 85–101.
78. *Stepanova N.* Hyperoxaluria in women with recurrent pyelonephritis associated with the deficit of *Lactobacillus* spp. in the gut and vaginal microbiota / Stepanova N., Kolesnyk M., Stashevskaya N. // European urology supplements. – 2015. – P. 50–51.
79. *Stieger B.* Regulation of the expression of the hepatocellular sulfate-oxalate exchanger SAT-1 (SLC26A1) by glyoxylate: a metabolic link between liver and kidney? / Stieger B. // J Hepatol. – 2011. – V. 54. – P. 406–407.
80. *Susan R. Marengo.* Oxalate in Renal Stone Disease: The Terminal Metabolite: Excretion of Oxalate. / Susan R. Marengo, Andrea M. P. // Nat Clin Pract Nephrol. – 2008. – V. 4 (7). – P. 368–377.
81. *Tang X.* Acute and chronic kidney injury in nephrolithiasis / Xiaojing Tang, John C. Lieske // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2014. – V. 23 (4). – P. 385–390.
82. *Taylor E. N.* DASH-Style Diet Associates with Reduced Risk for Kidney Stones / Taylor E. N., Fung T. T., Curhan G. C. // Journal of the American Society of Nephrology. – 2009. – V. 20 (10). – P. 2253–2259.
83. *Tran M. H.* Kidney transplantation in obese patients / Tran M. H., Foster C. E., Kalantar-Zadeh K., Ichii H. // World Journal of Transplantation. – 2016. – V. 6 (1). – P. 135–143.
84. *Turroni S.* Oxalate-degrading activity in *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*: Impact of acidic conditions on the transcriptional levels of the oxalyl-CoA decarboxylase and formyl-CoA transferase genes / Turroni S., Bendazzoli C., Dipalo S. C. F., Candela M., [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 2010. – V. 76. – P. 5609–5620.
85. Weight loss at a high cost: Orlistat-induced late-onset severe kidney disease / Buysschaert B., Aydin S., Morelle J., Hermans M. P., [et al.] // N. Diabetes Metab. – 2016. – V. 42 (1). – P. 62–64.
86. *Whitson J. M.* Hyperoxaluria after modern bariatric surgery: case series and literature review // Whitson J. M., Stackhouse G. B., Stoller M. L. // Int Urol Nephrol. – 2010. – V. 42. – P. 369–374.

Надійшла до редакції 22.06.2016

Прийнята до друку 25.08.2016

ЩИРО ВІТАЄМО З ЮВІЛЕЄМ!



Лісовий Володимир Миколайович –

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, ректор Харківського національного медичного університету, керівник Обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала, заслужений лікар України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, Почесний громадянин міста Харкова

Володимир Миколайович народився у 1956 р. в м. Харкові, навчався у фізико-математичній школі №27, у 1979 р. з відзнакою закінчив лікувальний факультет Харківського медичного інституту (далі – ХМІ) та отримав рекомендацію Вченої ради на наукову роботу.

З 1980 по 1982 р.р. проходив службу в армії на посадах молодшого лікаря, начальника медичної служби, у тому числі й у військовій частині, що виконувала завдання в Демократичній Республіці Афганістан. Був нагороджений Почесною грамотою командувача округу. Сьогодні Володимир Миколайович - полковник медичної служби запасу.

У 1982 році повернувся до тимчасово перерваної наукової роботи та продовжив навчання в клінічній ординатурі на кафедрі урології ХМІ, а з 1984 по 1987 роки – в аспірантурі цієї кафедри.

Під керівництвом завідувача кафедри урології професора Володимира Івановича Шаповала та завідувача кафедри рентгенології та променевої діагностики професора Миколи Івановича Пилипенка молодий науковець успішно працював у галузі радіонуклідної діагностики захворювань нирок. За цикл наукових робіт з цієї тематики у 1987 р. став Лауреатом обласної молодіжної премії ім. А.Зубарева в галузі науки і техніки та отримав бронзову медаль ВДНГ СРСР «За досягнення в розвитку народного господарства».

У 1988 р. Володимир Миколайович захистив кандидатську дисертацію на тему «Значение количественного анализа транспорта тест-веществ в оценке функционального состояния почек при хроническом пиелонефрите» та став Лауреатом ВДНГ СРСР за комплекс розробок в області урорадіології.

У 1992 році поступив до цільової докторантури при Українському НДІ урології та нефрології МОЗ та АМН України, в якій проводив дослідження під керівництвом академіка НАН та НАМН України О.Ф.Возіанова, захистив докторську дисертацію на тему «Оптимізація вибору та підвищення ефективності променевої діагностики захворювань нирок». З 1995 по 1996 рр. працював провідним науковим співробітником Харківського інституту медичної радіології НАМН України (директор член-кореспондент НАМН України М.І.Пилипенко). З січня 1996 р. був обраний на посаду завідувача кафедри урології (сьогодні – кафедра урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету). У 1997 році отримав звання професора.

З перших місяців роботи на посаді завідувача кафедри займався розгалуженням та переоснащенням клінічної бази кафедри та підрозділів Нефроурологічного центру Харківської обласної клінічної лікарні. За згодою Міністерства охорони здоров'я України заснував проблемну наукову лабораторію з андрології та репродукції людини, під його керівництвом розроблено першу в Україні навчальну програму з курсу «Андрологія» для вищих медичних навчальних закладів.

На базі Нефроурологічного центру Харківської обласної клінічної лікарні у 2001 р. організував самостійний заклад охорони здоров'я – Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології (далі - Центр) й став його директором. У 2003 р. Центру присвоєно ім'я його засновника професора Володимира Івановича Шаповала. Наразі це потужний високопрофесійний лікувальний заклад в Україні, який налічує 430 стаціонарних ліжок, понад 600 співробітників. У Центрі щорічно

виконується біля 8 тисяч операцій, надається висококваліфікована допомога більш ніж 15 тисячам мешканців Харківщини та інших регіонів. З 2003 р. під керівництвом Лісового В.М. співробітниками Центру одними з перших у країні було втілено методику постійного амбулаторного перитонеального діалізу; розвинуто та переоснащено службу гемодіалізу (у 2009 р. в Лозівському районі Харківської області відкрито першу філію відділення гемодіалізу); організовано ендouroлогічну службу в Харківському регіоні; засновано проблемну наукову лабораторію з андрології та репродукції людини, яка є єдиним спеціалізованим клінічним підрозділом в Харкові та Південно-Західному регіоні, який займається проблемами чоловічого безпліддя.

У 2006 р. Володимир Миколайович впровадив у Харківській області методику родичевої трансплантації нирки. За його ініціативи та безпосередньої участі створено найпотужнішу на теперішній час в Україні службу замісної терапії хворим на термінальну ниркову недостатність, яка може застосовувати всі існуючі технології допомоги одночасно 300 пацієнтам.

Основний вектор наукової та педагогічної діяльності Володимира Миколайовича – інтеграція в міжнародні наукові та освітні програми. Він проходив стажування в університетських клініках Італії, Фінляндії, Польщі, Словаччини, Німеччини, Росії, США, є членом Європейської асоціації урологів (EAU), Європейської асоціації репродуктології та ембріології людини (ESHRE), Європейської асоціації урорадіології (ESUR), академіком Академії наук вищої освіти України. У 1996 р. за його ініціативи в Харкові вперше в Східній Європі під егідою ВООЗ проведено курси підвищення кваліфікації Європейською асоціацією репродуктології та ембріології людини. У 2000 р. на конгресі Європейської асоціації урологів у Брюсселі проф. В. М. Лісового відзначено «Золотим знаком EAU».

В.М.Лісовий є автором та співавтором понад 500 наукових публікацій, 45 патентів на винаходи та 41 патента на корисні моделі. Серед монографій – «Дослідження структурно-функціонального стану нирок за допомогою методів променевої діагностики», «Доброкачественная гиперплазия простаты и половая функция», «Диагностика и гормонотерапия рака предстательной железы», «Рак предстательной железы», «Хвороби нирок та вагітність» та ін. Під його керівництвом захищено 4 докторські та 19 кандидатських дисертацій. У 2010 році його було обрано членом-кореспондентом Національної академії медичних наук України.

Володимир Миколайович проводить велику громадську, педагогічну, лікарську та адміністративну роботу. Він виконував обов'язки Головного уролога області (1998-2005р.р.) та Головного уролога Міністерства охорони здоров'я України (2005-2007р.р.). Був у складі Ради з питань функціонування системи охорони здоров'я України при Кабінеті Міністрів України (2011-2013рр.) та членом колегії

Міністерства охорони здоров'я України. Він віцепрезидент Асоціації урологів України, голова Експертної ради з медицини та фармації при Державній акредитаційній комісії України з ліцензування та акредитації вищих навчальних закладів I-IV рівня підготовки фахівців, заступник голови Ради ректорів вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації Харківського регіону, заступник голови Харківського осередку асоціації урологів України, головний редактор чотирьох наукових фахових журналів та член редколегій та редакційних рад 10 центральних фахових журналів, 5 вітчизняних та іноземних науково-практичних журналів, член Наукової ради з клінічної медицини при Президії НАМН України, член Експертної ради з питань проведення експертизи дисертаційних робіт МОН України з клінічної медицини (хірургічні хвороби), член Президії Вченої медичної ради Міністерства охорони здоров'я України, керівник Навчального науково-виробничого комплексу Харківського національного медичного університету «Урологія і нефрологія». Входить до складу колегії Головного управління охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації. З 2006 по 2010 р.р. був депутатом Харківської міської ради 5 скликання, голова Постійної комісії міської ради з охорони здоров'я та соціального захисту. Лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки 2010 року.

З 1973 р. життя та трудова діяльність Володимира Миколайовича нерозривно пов'язана з Харківським національним медичним університетом: студент, клінічний ординатор, старший лаборант, аспірант, завідувач кафедри, декан та голова Вченої ради 1 медичного факультету (2002 р.), перший проректор (2005 р.).

У 2005 р. професор В.М.Лісовий був обраний ректором Харківського державного медичного університету, якому в 2007 р. було надано статус національного.

За цей час діяльність університету вийшла на новий сучасний рівень. До структури закладу увійшли Науково-дослідний інститут гігієни праці та професійних захворювань, Науково-практичний медичний центр; відкрито Лікувально-навчально-науковий підрозділ «Стоматологічний університетський центр», Навчально-науковий медичний комплекс «Університетська клініка Харківського національного медичного університету»; засновано Український інститут клінічної генетики та Науково-практичний центр доклінічних і клінічних досліджень. Наразі вперше з 50-х років минулого сторіччя в університеті з'явилася власна клінічна база на 200 ліжок та 10 тисяч поліклінічних відвідувачів.

Результатом реорганізації педагогічного процесу стало відкриття 2-х факультетів по роботі з іноземними студентами та Навчально-наукового інституту післядипломної освіти, приєднання Медичного коледжу з підготовки медичних сестер. Університет розпочав підготовку фахівців за освіт-

нім ступенем «бакалавр» за спеціальностями «Медсестринство», «Технології медичної діагностики та лікування», «Фізична реабілітація», «Соціальна робота»; за освітнім ступенем «магістр» за спеціальностями «Медсестринство», «Технології медичної діагностики та лікування», «Публічне управління та адміністрування», «Педагогіка вищої школи».

Харківський національний медичний університет став одним з лідерів серед навчальних закладів України з підготовки іноземних студентів: з 2005 р. питома вага іноземних студентів збільшилася з 15 до майже 45 відсотків контингенту університету. Сьогодні в університеті навчаються понад 3500 іноземних громадян з 83 країн світу.

Під керівництвом Володимира Миколайовича в університеті набув активного розвитку волонтерський рух, який сприяє громадянській соціалізації студентів та дозволяє сформувати особистість справжнього громадянина, патріота України.

З метою вирішення проблем фахового медичного забезпечення військових та постраждалих під час бойових дій університетом здійснюється підготовка лікарів, фельдшерів, санінструкторів для Збройних Сил України, Національної гвардії України, інших силових структур.

Багато уваги Володимир Миколайович приділяє історії університету, збереженню університетських традицій. Працює народний музей історії Харківського національного медичного університету. Проводиться робота щодо випуску видань, присвячених випускникам університету, підрозділам та колективам кафедр Харківського національного медичного університету, серед них: «Видатні вихованці Харківської медичної вищої школи», «Вихованці Харківського національного медичного університету», чотири випуски творчого видан-

ня «Альманах «Начало века» та інші.

З метою різнобічної освіти та виховання студентів університету за ініціативи Лісового В.М. створено «Галерею мистецтв», де виставлені роботи співробітників та студентів, засновано Центр медичного краєзнавства.

За багаторічну діяльність проф. В.М.Лісового нагороджений орденом князя Ярослава Мудрого V ступеня, повний кавалер ордена «За заслуги», відзначено почесним званням «Заслужений лікар України», Почесною грамотою Верховної Ради України; Почесною грамотою Кабінету Міністрів України, Почесною відзнакою Харківської обласної ради «Слобожанська слава», Почесними грамотами Командуючого військовим округом, Національної академії медичних наук України, Міністерства охорони здоров'я України, Харківської облдержадміністрації, Харківської міської ради, Грамотою Харківської обласної ради, багатьма відомчими, громадськими та церковними орденами та медалями. У 2001, 2002 та 2009 роках його визнано Лауреатом рейтингу «Харків'янин року». У 2012 році він став лауреатом всеукраїнського конкурсу «Національна медична премія».

За значний внесок у розвиток міста Харкова В.М.Лісовому у 2012 році присвоєно звання «Почесний громадянин міста Харкова».

Колеги знають та цінують Володимира Миколайовича як висококласного лікаря, принципового керівника, талановитого організатора, порядну та чуйну людину.

Тож щиро зичать міцного здоров'я, невтомного творчого пошуку, успіхів у всіх починаннях, талановитих учнів та послідовників, вірних соратників та однодумців.

ШАНОВНИЙ ВОЛОДИМИРЕ МИКОЛАЙОВИЧУ!

Хай Вас підтримують та надихають рідні люди, розуміють і допомагають колеги, минають Вас негаразди та непорозуміння. Хай доля збагачує життєвою мудрістю, енергією, натхненням і радістю сьогодення.

Тож щиро зичать міцного здоров'я, невтомного творчого пошуку, успіхів у всіх починаннях, талановитих учнів та послідовників, вірних соратників та однодумців.

Невичерпної наснаги Вам у професійній діяльності на благо незалежної України, добробуту й родинного затишку.

ЩИРО ВІТАЄМО З ЮВІЛЕЄМ!



ДРІЯНСЬКА ВІКТОРІЯ ЄВГЕНІВНА –

доктор медичних наук, професор, заступник директора ДУ «Інститут нефрології НАМН України» з наукової роботи, завідувач лабораторії імунології цього ж інституту. Вона - відомий відомий науковець і фахівець в галузі клінічної імунонефрології в Україні та за її межами.

Народилась В.Є. Дріянська 6 вересня у м. Торез Донецької області.

Після закінчення з золотою медаллю середньої школи обрала спеціальність лікаря. У 1979 році з відзнакою закінчивши Київський медичний інститут, пройшла всі ланки лікарської трудової діяльності від лікаря дільничного терапевта Київської міської клінічної лікарні № 10 до професора та заступника директора інституту з наукової роботи.

З 1983 році її трудова діяльність пов'язана з імунологією. З червня 2002 року по теперішній час працює в ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Дріянська В.Є. є автором понад 350 наукових праць (серед яких довідники, посібники, інформаційні листи, низка патентів). Підготувала 3 кандидатів та 2 доктори наук. Під її керівництвом виконуються імунологічні фрагменти фундаментальних та прикладних науково-дослідних робіт по вивченню цитокінів, факторів міжклітинної кооперації, механізмів про та протизапальної ланок міжклітинної взаємодії за наявності різних захворювань нирок, розробка нових методів імунокорекції в комплексному лікуванні нефрологічних хворих.

Роботи В.Є.Дріянської вносять вагомий вклад у вивчення основних питань, що цікавлять не лише імунологів, а і науковців-нефрологів на сучасному етапі. Методи, і методики діагностики і аналіз результатів, які вона запропонувала на основі своїх наукових розробок знайшли своє клінічне застосування у практичній роботі лікарів нефрологів.

Професор В.Є.Дріянська є членом спеціалізованої вченої ради із захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора (кандидата) медичних наук за спеціальністю «нефрологія», членом Проблемної комісії МОЗ і НАМН за спеціальністю «імунологія та алергологія», генеральним секретарем Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ), членом Комітету з питань гігієнічного регламентування МОЗ України, членом експертної ради з медико-біологічних і фармацевтичних наук ДАК МОН України.

В.Є. Дріянська користується заслуженою повагою як мудра, добра, ерудована, творчо мисляча людина, що має хороші організаторські здібності вимоглива до себе і не байдужа до колег, людина, яка знає і любить діло яким займається.

Колектив ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Президія української асоціації нефрологів та редакція «Українського журналу нефрології та діалізу» щиро вітають Вас, дорога Вікторіє Євгенівно, сподіваючись на ще багато років плідної спільної співпраці!

ЩИРО ВІТАЄМО З ЮВІЛЕЄМ!



БАГДАСАРОВА ІНГРЕТТА ВАРТАНІВНА –

доктор медичних наук, професор, завідувач відділу дитячої нефрології ДУ Інститут нефрології НАМН України, лауреат Державної премії в галузі науки і техніки України, Президент української асоціації нефрологів.

Багдасарова І.В. народилась 2 вересня у м. Тбілісі (Грузія), в родині військового, де пройшло її дитинство. Після закінчення Великої Вітчизняної війни родина переїхала у Львів, де пройшли шкільні роки Інгретти Вартанівни. Потім вона навчалась у Київському медичному інституті. Трудову діяльність розпочала у серпні 1959 року на посаді лікаря-педіатра відділення патології новонароджених Клінічної дитячої лікарні ім. Калініна м. Сталіно (Донецьк). З 1974 року працює дитячим нефрологом, має вищу кваліфікаційну категорію за фахом.

Спочатку під керівництвом професора Ситницької І.Г., а потім самостійно Інгретта Вартанівна приймала активну участь у розробці діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів для дітей з захворюваннями нирок, у становленні служби дитячої нефрології в Україні.

У 1990 р. Інгретта Вартанівна захистила докторську дисертацію «Інтегральні клініко-патогенетичні принципи вибору терапії, прогнозування та оцінка її ефективності при ГН у дітей.», в 1994 році отримала звання професора, з 1993 р. очолювала відділення дитячої нефрології, а з 2002 року відділ дитячої нефрології ДУ Інститут нефрології НАМН України.

За роки роботи в інституті нефрології професор Багдасарова фактично побудувала і втілила в дію службу дитячої нефрології в Україні. Приймала участь у створенні стандартів МОЗ України з надання лікувально-профілактичної допомоги дітям з хворобами нирок, була і є членом робочої групи

МОЗ з розробки настанов та проведення експертно-консультативної діяльності. Багато років була головним республіканським дитячим нефрологом, з 2009 року – вона Президент Української асоціації нефрологів.

Практичну лікарську діяльність Інгретта Вартанівна поєднує з активною науковою роботою, у її творчому доробку більше 500 друкованих праць, 13 винаходів, 2 авторських свідоцтва, 9 монографій у написанні 7 методичних рекомендацій.

Інгретту Вартанівну з гордістю називають своїм вчителем 6 докторів і 8 кандидатів медичних наук. Вона виховала, навчила і продовжує повсякденно навчати цілу плеяду лікарів дитячих нефрологів з усіх куточків України.

Багдасарова І. В. є членом Проблемної комісії МОЗ і НАМН за спеціальністю «нефрологія», членом Вченої ради інституту, членом спеціалізованої вченої ради за спеціальністю «нефрологія».

До Інгретти Вартанівни приходять за порадою і допомогою, просто поспілкуватися як з дуже мудрою, доброю і щирою людиною не тільки її учні, хворі, але й кол ішні пацієнти, які мають власних дітей, і навіть, онуків.

У 2009 році вона стала лауреатом Державної премії України в галузі науки і техніки за роботу «Розробка та впровадження системи методів діагностики, профілактики і лікування хвороб нирок», нагороджена почесною грамотою НАМН України, грамотою Верховної ради України.

Колективи ДУ «Інститут нефрології НАМН України», ДКЛ №7, відділення дитячої нефрології, Президія української асоціації нефрологів та редакція Українського журналу нефрології та діалізу щиро вітають Інгретту Вартанівну з ювілеєм та бажають здоров'я, оптимізму і довгих років плідної праці.

**КОЛЕКТИВ ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»,
ПРЕЗИДІЯ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ,
РЕДАКЦІЯ «УКРАЇНСЬКОГО ЖУРНАЛУ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ»
ЩИРО ВІТАЮТЬ ЮВІЛЯРІВ З ДНЕМ НАРОДЖЕННЯ!!!!**

**БАЖАЄМО ДОВГИХ РОКІВ ЖИТТЯ У ЗДОРОВ'Ї ТА РАДОСТІ, НІКОЛИ НЕ
ВТРАЧАЙТЕ СВОЄЇ ЕНЕРГІЙНОСТІ ТА ОПТИМІЗМУ, ПОДАЛЬШОЇ ТВОРЧОЇ
НАСНАГИ ТА НАУКОВИХ ЗВЕРШЕНЬ!!!**

**Нехай зупинить час свої шалені кроки
І ніч сивини в одну хай щезне мить!
Бо розум Ваш ясний Бог просвітив на роки
І серце Ваше для людей горить!
Хай осінь квіти
Вам до ніг прихилить,
Як нині голови схиляємо свої.
Складаємо найкращі побажання,
Довічних благ з роси Вам і води!!!!**

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 допусках 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), стать 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