

*Державна установа “Інститут нефрології АМН України”
Національний нирковий фонд України*

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (25) 2010

Заснований 04.2004

Виходить 4 рази на рік

Головний редактор — Колесник М.О.

Заступник головного редактора — Дріянська В.Є.

Редакційна колегія — Багдасарова І.В.
Дудар І.О.
Дядик А.І
Лапчинська І.І.
Семидоцька Ж.Д.
Синяченко О.В.
Степанова Н.М.

Редакційна рада — Бичкова Н.Г.,
Драннік Г.М.
Карпов О.В.
Костєв Ф.І.
Лісовий В.М.
Майданнік В.Г.
Никуліна Г.Г.
Пиріг Л.А.
Ребров Б.О.
Романенко А.М.
Руденко А.В.
Сайдакова Н.О.
Топчій І.І.
Шейман Б.С.
Щербак О.Ю.

Засновники — Державна установа “Інститут нефрології АМН України”,
Національний нирковий фонд України

Свідотство про державну реєстрацію КВ 8629 від 13.04.2004 р.

Атестовано Вищою атестаційною комісією України,
постанова Президії ВАК №2-05/5 від 8.06.05.

Видається за наукової підтримки Державної установи “Інститут нефрології АМН України”

Рекомендовано до друку Вченою радою ДУ “Інститут нефрології АМН України”
(протокол № 6 від 23.10.2009 р.)

Наклад 500 прим.

Адреса редакції: вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;
тел. 455 93 86; тел/факс: 455 93 87.

Здано в набір 024.02.2010. Підписано до друку 26.02.2010
Формат паперу 64х90 1/8. Гарнітура Ньютон С. Ум. друк. арк. 10
Наклад 500 прим. Замовлення № 27809

Друк ТОВ “Поліграф плюс”

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб’єктів видавничої справи
№ 169 (серія ДК) від 07.04.2005 р.
003062, вул. Туполєва, 8, Київ, тел: (044) 502-39-78, факс (044) 427-03-75

Матеріали друкуються мовою оригіналу
(українською, російською або англійською).
За достовірність та орфографію рекламної інформації
відповідальність несе рекламодавець.
Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

© “Український журнал нефрології та діалізу”, 2009

© Колесник М. О., Дріянська В. Є., Драннік Г. М., Руденко А. В., Сидоренко Є. В., Степанова Н. М., Калініна Н. А., Кругліков В. Т., 2010

УДК: 616.61-002.32:612.017.1

М. О. КОЛЕСНИК, В. Є. ДРІЯНСЬКА, Г. М. ДРАННИК, А. В. РУДЕНКО, Є. В. СИДОРЕНКО, Т. В. ПОРОШИНА, Н. М. СТЕПАНОВА, Н. А. КАЛІНІНА, В. Т. КРУГЛІКОВ
ЕТИОЗАЛЕЖНІ ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЕЛОНЕФРИТ

M. KOLESNYK, V. DRIYANSKA, G. DRANNIK, A. RUDEKNO, E. SYDORENKO, T. POROSHINA, N. STEPANOVA, N. KALININA, V. KRUGLIKOV
ETHIODEPENDENT PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

ДУ «Інститут нефрології АМН України», Київ

Ключові слова: хронічний піелонефрит, імунітет, цитокіни, збудники.

Резюме: Представлена характеристика показателей стандартного иммунитета и факторов межклеточной кооперации иммунной системы как звеньев этиопатогенеза хронического пиелонефрита (ХП). У больных ХП определено состояние цитокинового звена иммунитета по данным спонтанной и индуцированной продукции, уровня в моче про- (ИЛ-1, -6, -8, ОНФ-б, г-ИФ) и противовоспалительных (ИЛ-4, -10, ТФР-в) медиаторов, их этиозависимые особенности.

Summary: The work is dedicated to determine criterious of standard immunity and factors of intercellular cooperation of the immune system as compounds of ethiopathogenesis of chronic pyelonephritis (ChPN). In patients with ChPN, the state of cytokine link of immunity by the data of spontaneous and induced production, the level of pro- (IL-1, -6, -8, TNF-б, г-IF) and antiinflammatory (IL-4, -10, TGF-в) mediators in urine, their ethioidependent peculiarities were determined.

Вивчення етіозалежних особливостей механізмів формування та прогресування хронічного піелонефриту (ХП) є важливим для покращення його діагностики та лікування [25, 27]. Найчастішим збудником піелонефриту є кишкова паличка [2, 3, 7, 21, 26]. Разом з цим, результати досліджень останніх років продемонстрували суттєвий вплив латентної вірусної інфекції (особливо обумовленої вірусами простого герпесу та цитомегаловірусу), наявності токсоплазм, хламідій на ефективність лікування інфекцій сечової системи (ИСС), їх рецидивування та хронізацію [5, 12, 15, 19]. Так, мікоплазми здатні викликати імуносупресію, яка сприяє активізації вірусної інфекції, а імуносупресивні властивості вірусів, в свою чергу, сприяють розвитку мікоплазмозів [24]. Інакше кажучи, склад асоціацій класичних збудників ИСС з вірусами та/або молекутами диктує необхідність пошуку підходів, які б підвищували результативність лікування.

Нашу увагу привернули публікації, які свідчать про наявність змін показників імунітету, у тому числі цитокінової ланки, навіть у здорових

донорів, які є безсимптомними носіями умовно-патогенної та/або патогенної мікрофлори [9, 16]. Так, з 92 практично здорових донорів у 36 виявлено носійство умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів. У носіїв не було змін абсолютної кількості головних субпопуляцій лейкоцитів периферичної крові. У групі порівняння доля донорів, у яких значення ІЛ-1b більше нуля кількість була достовірно більшою, ніж у носіїв умовно-патогенної та патогенної мікрофлори [9]. Концентрація ІЛ-4 при асоційованому носійстві *S. aureus* і *C. albicans* була достовірно підвищена; змін г-ІФ виявлено не було. Спрямованість змін поглинальної активності нейтрофілів у носіїв мікрофлори залежала від особливостей мікроорганізмів. Так, носійство монокультури *C. albicans* або *S. aureus* супроводжувалось підвищенням, а їх асоційоване носійство — пригніченням фагоцитарної активності нейтрофілів [9]. Таким чином, у носіїв умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів виявлені зміни фагоцитарного потенціалу нейтрофілів і дисбаланс рівня про- і протизапальних цитокінів.

Дослідники відмічають наявність значних індивідуальних коливань імунологічних показників у хворих на ХП [13, 14, 18, 20]; це може бути пов'язано з особливостями клінічного перебігу захворювання. З іншого боку, хронічний піелонефрит — персистуючий інфекційний процес, спричинений бактеріями, що мають багато-

Колесник Микола Олексійович
тел: (044) 455 93 77

компонентну антигенну структуру, яка визначає поліморфізм імунної відповіді.

Особливий інтерес викликає вивчення ролі стану цитокінової ланки імунітету для рецидивування та прогресування ХП. Відомо, що в першу чергу цитокіни регулюють розвиток місцевих захисних реакцій у тканинах за участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини та епітелію. Протимікробний захист на місцевому рівні розвивається шляхом формування типової запальної реакції з її класичними проявами. Запалення розвивається у відповідь на пошкодження та проникнення в тканини патогенів за участю прозапальних цитокінів ІЛ-1, -6, ФНП, г-ІФ, хемокінів та деяких інших цитокінів. Вони викликають активацію ендотелію, яка призводить до збільшення його проникності, підвищення експресії адгезивних молекул, та мають прокоагулянтний потенціал [6, 11]. Хемокіни та цитокіни посилюють хемотаксис лейкоцитів та збільшують їх фагоцитарну активність [6, 17]. Водночас прозапальні цитокіни активують метаболізм сполучної тканини, стимулюють проліферацію фібробластів та клітин епітелію, що надзвичайно важливо для збереження цілісності тканини [17].

Значною мірою цю функцію виконує трансформуючий фактор росту-бета (ТФР- β), який продукується Т-регуляторними клітинами (Т-рег) та індукуює утворення екстрацелюлярних матриксних протеїнів [4], бере участь у регуляції проліферації, диференціації, міграції, апоптозу та метаболізму [28]. Іншим важливим протизапальним цитокіном, який продукується цими клітинами (а також Т-х 2), є ІЛ-10, який має здатність пригнічувати синтез та секрецію прозапальних цитокінів Т-хелперами 1, активованими моноцитами і НК-клітинами [22, 23]. ІЛ-4, який індукуює проліферацію В-клітин, експресію рецепторів до Fc-фрагменту IgE, включає синтез Ig та є антагоністом г-ІФ, пригнічуючи продукцію ІЛ-1, ФНП, ІЛ-6, ІЛ-8 та цитотоксичну активність Т-лімфоцитів, також грає важливу роль в реакціях імунітету, в тому числі протиінфекційному [17].

Мета роботи - визначити особливості стану імунітету у хворих на хронічний пієлонефрит залежно від етіологічних чинників та особливостей їх асоціацій з іншими мікроорганізмами.

Матеріали і методи досліджень. Обстежено 150 хворих жіночої статі з ХП віком від 22 до 50 років (в середньому 32 ± 4). Групу контролю склали 60 здорових осіб. Верифікація діагнозу здійснювалась на підставі оцінки скарг хворої, даних анамнезу, клініко-лабораторного та інструментального досліджень нирок.

Матеріалом для мікробіологічного дослідження були: кров, сеча, мазки із піхви, зішкряби із слизової оболонки цервікального каналу та уретри. Розгорнуте обстеження включало визна-

чення в біологічному матеріалі бактерій, грибів та молюсків. Крім того, в зішкрябах із слизових оболонок уретри та цервікального каналу досліджували наявність хламідій.

Кількісне визначення бактерій та грибів проводили шляхом посіву матеріалу на тверді поживні середовища – кров'яний агар та агар Сабуро за Родоманом. Ідентифікацію виявлених бактерій проводили за Bergey's. Чутливість бактерій до антибіотиків визначали методом стандартних дисків [1, 10, 12]. Кількісні показники мікробного навантаження визначали враховуючи слідуючі градації: істинне – $1 \cdot 10^5$ КУО та $>$; критичне – $1 \cdot 10^4$ КУО – $9 \cdot 10^4$ КУО; незначне – 10^4 та $<$.

Молюски – *Mycoplasma hominis* (M. hominis) та *Ureaplasma urealyticum* (U. urealyticum) – виділяли, користуючись тест-системами *Mycoplasma-DUO*, що давало можливість визначати як кількісне навантаження, так і проводити видову ідентифікацію (Інструкція до тест-системи *Mycoplasma-DUO*).

Наявність хламідій оцінювали декількома методами:

- шляхом мікроскопічного дослідження зіскобів із слизової оболонки уретри та цервікального каналу, фарбованих за Романовським–Гімза [10], що дозволяло виявити внутрішньоклітинні включення, характерні для хламідій;

- застосуванням специфічних моноклональних антитіл у реакції прямої імунофлуоресценції для виявлення як внутрішньоклітинних антигенів хламідій, так і елементарних тілець;

- детекцією ДНК *Chlamydia trachomatis* (C. trachomatis), яку проводили в біологічному матеріалі ампліфікаційним методом в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР);

- визначенням рівню специфічних антитіл до хламідій методом імуноферментного аналізу ІФА.

В сироватці крові також визначали рівень специфічних IgG-антитіл до Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), Toxoplasma gondii (T. gondii), M. hominis та U. urealyticum методом ІФА з використанням тест-систем виробництва “Вектор-Бест” (Росія), “Orgenics” (Ізраїль), DRG (США). Для визначення оптичної щільності використовували імуноферментний аналізатор “Stat Fax 2100” (США).

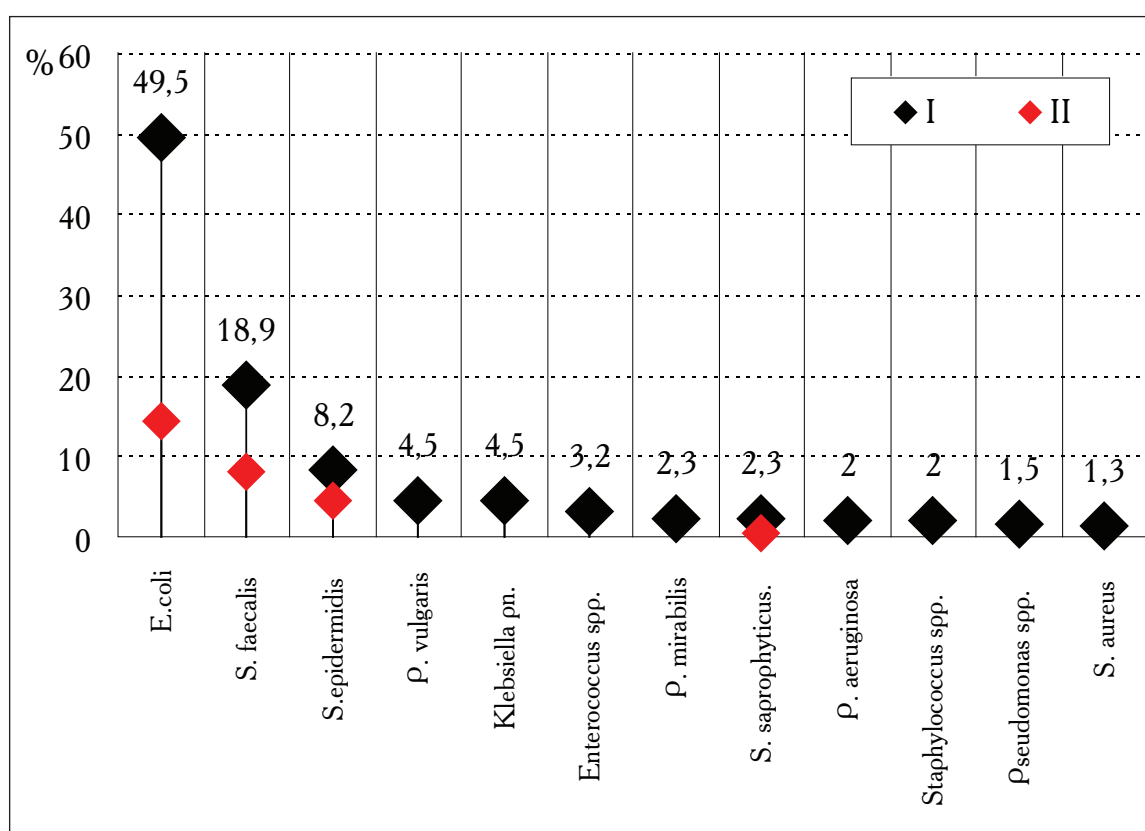
Оцінку клітинної ланки імунітету проводили з використанням розеточного тесту та набору діагностиків на основі моноклональних антитіл до диференціальних антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD22 (Вітебськ, Білорусь). Вміст в сироватці імуноглобулінів класів A, G, M визначали методом радіальної імунодифузії за Манчіні, імунних комплексів – за допомогою методу преципітації поліетиленгліколем [8]. Кількість фагоцитуючих клітин та їх поглинаючу активність визначали за їх здатністю поглинати частинки латексу.

Особливості цитокін-продукуючої активності імункомпетентних клітин (спонтанна та мітоген-індукована) визначали за допомогою ІФА (STAT-Fax 303 Plus); використовували тест-системи «Протеиновый контур» (Росія), «Diasclone» (Франція) і DRG (Німеччина).

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм "SPSS for Windows. Версія 11" та "MedStat". Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики – тест Ст'юдента або непараметричні – критерій Уїлкоксона. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. При мікробіологічному дослідженні сечі хворих на хронічні ін-

фекції сечової системи виявлені бактерії різних таксономічних груп у 85% обстежених. В більшості випадків збудники виділялись в монокультурі, переважно ідентифікували *Escherichia Coli* (E. Coli) (рис. 1). Аналіз результатів дослідження біологічного матеріалу, отриманого із статевих шляхів та уретри у хворих на пієлонефрит, показав, що при неускладненому пієлонефриті випадки інфікованості піхви досить низькі – у 42% хворих, втім у 12% зустрічались хламідії; у 40% пацієнтів в зішкрябах із цервікального каналу виділяються молекути, іноді – E. Coli. (рис. 2). При порівнянні частоти виявлення мікроорганізмів з уретри у разі неускладненого та ускладненого пієлонефриту різниця не є статистично значущою ($p=0,106$).



Примітки: I – бактерії, що виділені в монокультурі;
II – у тому числі в асоціації.

Рис. 1. Видовий склад збудників у хворих на інфекції сечової системи

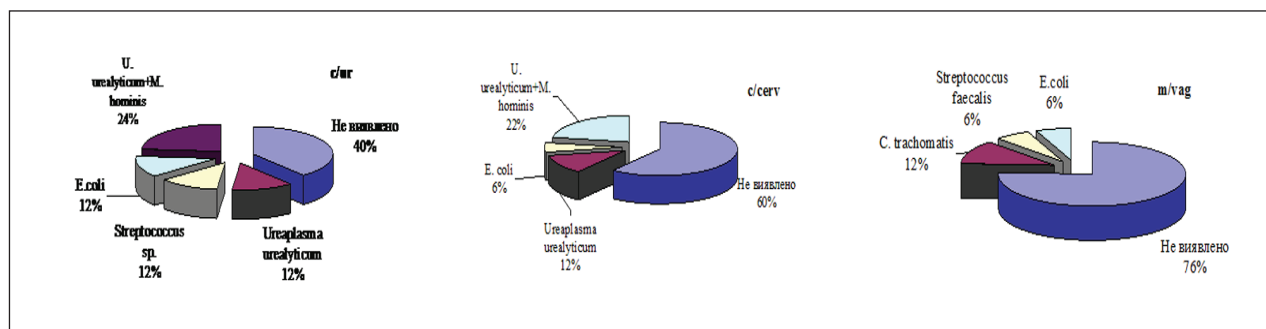


Рис. 2. Частота виявлення мікроорганізмів в мазках із піхви (m/vag), зіскобах із слизової оболонки цервікального каналу (c/cerv) та уретри (c/ur) у хворих на хронічний неускладнений пієлонефрит.

Суттєвим фактором, що ускладнює перебіг пієлонефриту, є наявність у хворого супутніх вірусних інфекцій, токсоплазмозу та хламідіозу.

У обстежених жінок виявлено рівні специфічних імуноглобулінів до вищезазначених збудників (рис. 3).

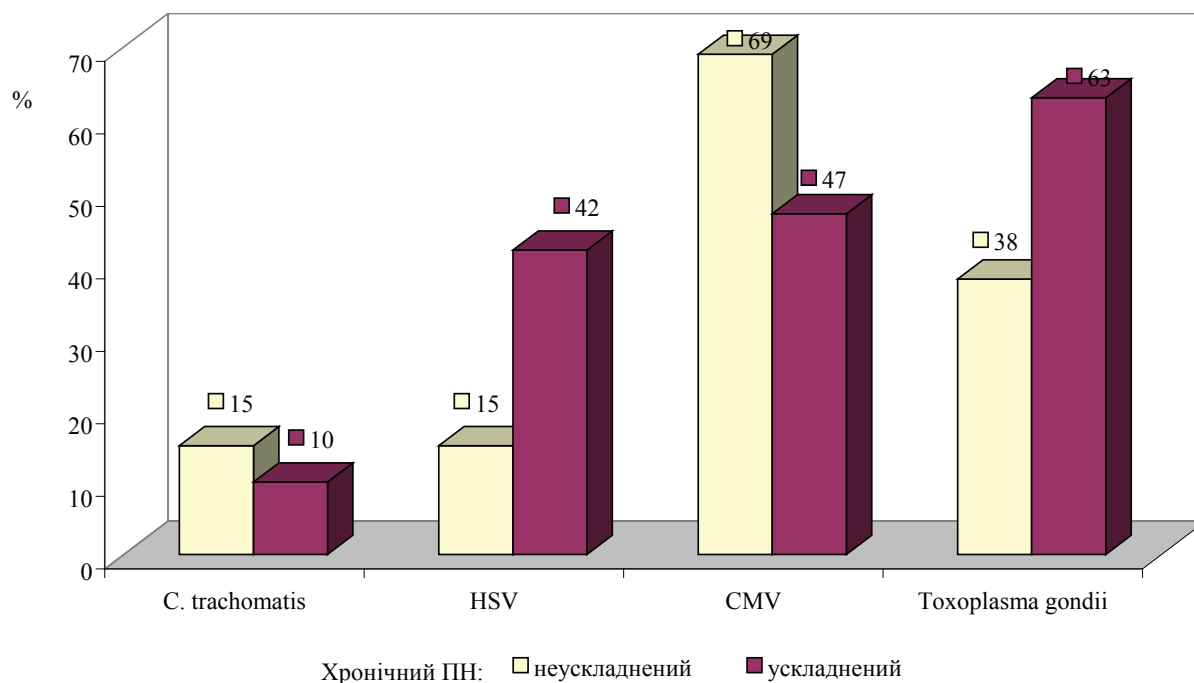


Рис. 3. Частота виявлення підвищених та діагностично значущих титрів специфічних антитіл до збудників у хворих на хронічний пієлонефрит.

Для уявлення про можливий вплив збудників запального процесу при хронічному пієлонефриті на стан імунітету проведений аналіз показників в різних групах. Для аналізу показників імунограми та цитокинової ланки хворі були розподілені на 6 груп залежно від особливостей етіологічних чинників:

1. *U. urealyticum* + бактеріальна інфекція – 42 пацієнта;
2. *E. Coli* (моно-інфекція) – 28 пацієнтів;
3. *E. coli* + *Streptococcus faecalis* (*S. faecalis*) (мікст-інфекція) – 35 пацієнтів;
4. *S. faecalis* (моно-інфекція) – 15 пацієнтів;
5. *C. trachomatis* + бактеріальна інфекція – 30 пацієнтів;
6. віруси (наявність діагностично значущого титру антитіл до CMV, Тох. та/або HSV в сироватці крові) + бактеріальна інфекція – 35 пацієнтів.

Дослідження продемонстрували підвищений рівень CD22⁺-клітин у хворих 1, 4, 5 та 6

груп, між собою ці групи не відрізнялись (табл. 1). У пацієнтів, в зразках матеріалу яких виявляли *E. coli* (моно або мікст зі *S. faecalis*), не було змін рівня В-лімфоцитів; в цих же групах (2 і 3) був нормальний рівень імунних комплексів (ІК), на відміну від інших, де цей показник перевищував норму. Рівень ІК в сироватці крові не відрізнявся від норми також при наявності у хворих уреоплазми (1 гр.). Спостерігався високий рівень IgM у пацієнтів всіх груп, найбільш низьким, в порівнянні з іншими, він був при наявності хламідійної інфекції.

У обстежених пацієнтів рівень CD4⁺-клітин (Т-хелперів/індукторів) нижче норми (табл. 1); звертає увагу, що в 1 і 4 групах співвідношення Тх:Тс достовірно нижче, ніж у здорових донорів та хворих з ХП, викликаним іншими збудниками. В той же час, за нашими даними, збудниками запальних процесів, що важко піддаються антибактеріальній терапії, були *S. faecalis* та *U. urealyticum*. Можливо, це обумовлено саме низьким рівнем Тх:Тс, що призводить до зниження протиінфекційного імунітету у таких пацієнтів.

**Таблиця 1 - Показники стандартної імунограми у хворих
в залежності від етіологічних чинників ХП**

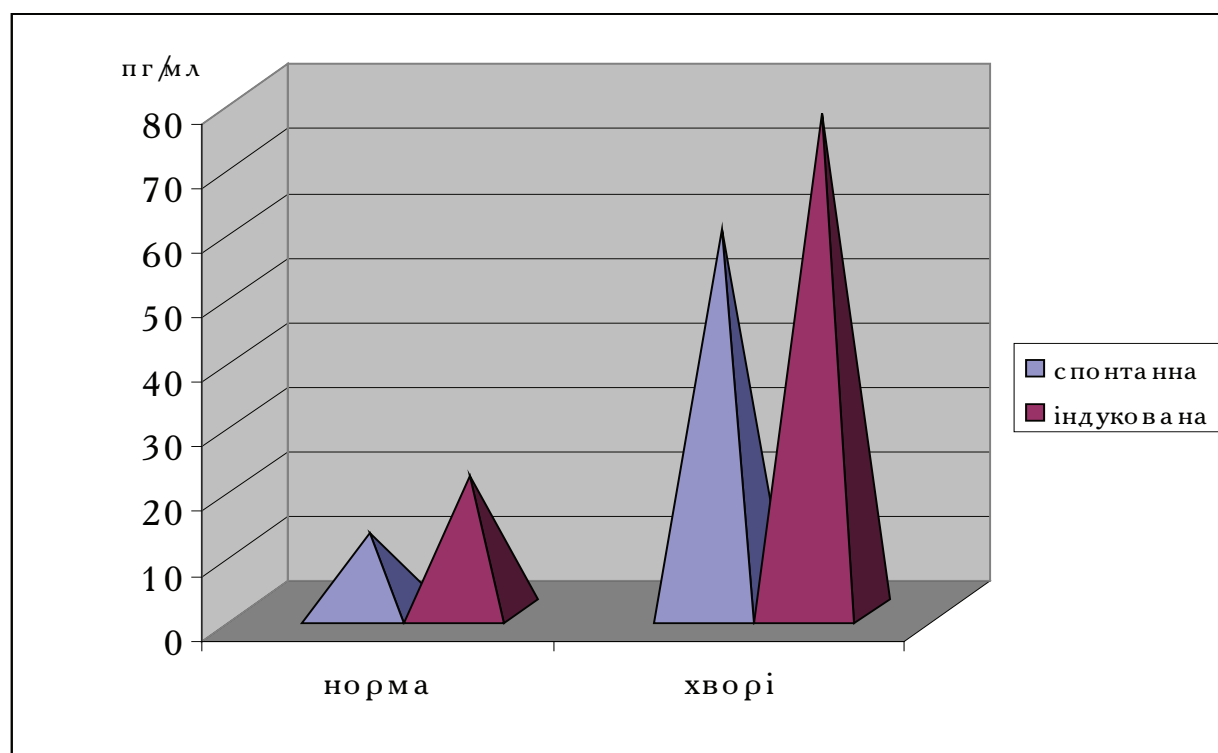
Показники	Здорові донори (норма) (60)	1 гр. U. urealyticum (42)	2 гр. E.coli моно (28)	3 гр. E.coli + S. faecalis (35)	4 гр. S. faecalis (моно) (15)	5 гр. C. tracho-matis (30)	6 гр. Аг до CMV, Tox., HSV (35)
Лейкоцити	5458±162	5375±223	6311±242	5014±304	6019±353	5119±243	5606±242
Лімфоцити % (кл/мкл)	36,00±0,83 1956±66	34,00±1,10 1777±35	33,00±1,18 1950±63	37,00±0,78 1902±141	33,00±1,38 1770±93	36,00±0,44 1843±26	35,00±1,25 1864±41
CD3+-кл. % (кл/мкл)	50±0,86 909±29	48±1,51 825±32	46±1,81 915±36	36±2,39* 719±65*	48±3,00 936±67	53,0±0,40 1068±10	48±1,21 931±35
CD4+-кл. % (кл/мкл)	30±0,43 559±17	26±0,75* 467±18*	26±0,86* 518±19*	23±1,67* 461±55*	25±1,61* 457±25*	28±0,57* 489±16*	27±0,83* 503±19*
CD8+-кл. % (кл/мкл)	19±0,50 382±16	20±0,61 362±11	19±0,54 373±15	16±2,11 329±25	21±1,77 381±22	19±0,40 303±14	20±0,62 372±15
Тх : Тс	1,66±0,05	1,30±0,03*	1,45±0,04*	1,70±0,08	1,22±0,06*	1,80±0,06	1,44±0,05*
CD22+-кл. % (кл/мкл)	17±0,60 340±21	22±0,64* 399±16*	20±0,63 392±27	21±1,40 437±46	25±1,30* 455±24*	29±0,40* 466±14*	22±0,41* 415±17*
ІК	0,07±0,006	0,08±0,002	0,07±0,006	0,07±0,006	0,10±0,007*	0,09±0,002*	0,09±0,005*
Імуноглобул. G A M	12,9±0,37 1,52±0,05 1,16±0,05	12,9±0,46 1,59±0,05 1,54±0,05*	13,2±0,50 1,61±0,06 1,53±0,09*	11,2±0,64 1,69±0,13 1,59±0,14*	11,9±0,77 1,57±0,09 1,57±0,09*	14,5±1,35 1,55±0,15 1,33±0,15	12,5±0,41 1,60±0,06 1,54±0,06*
Фаг. показник	67±1,1	66±1,4	64±1,6	58±2,8	65±2,8	62,7±4,6	65±1,6
Фагоц. число	6,2±0,11	6,2±0,14	5,85±0,11	6,3±0,50	6,1±0,38	8,5±0,60	6,0±0,20

(* - різниця з нормою достовірна)

На місцевому та загальному рівні цитокіни відповідальні за всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на патоген, забезпечення його локалізації та видалення, а потім відновлення ушкодженої структури тканин. Тому доцільним було надати характеристику про- і про-

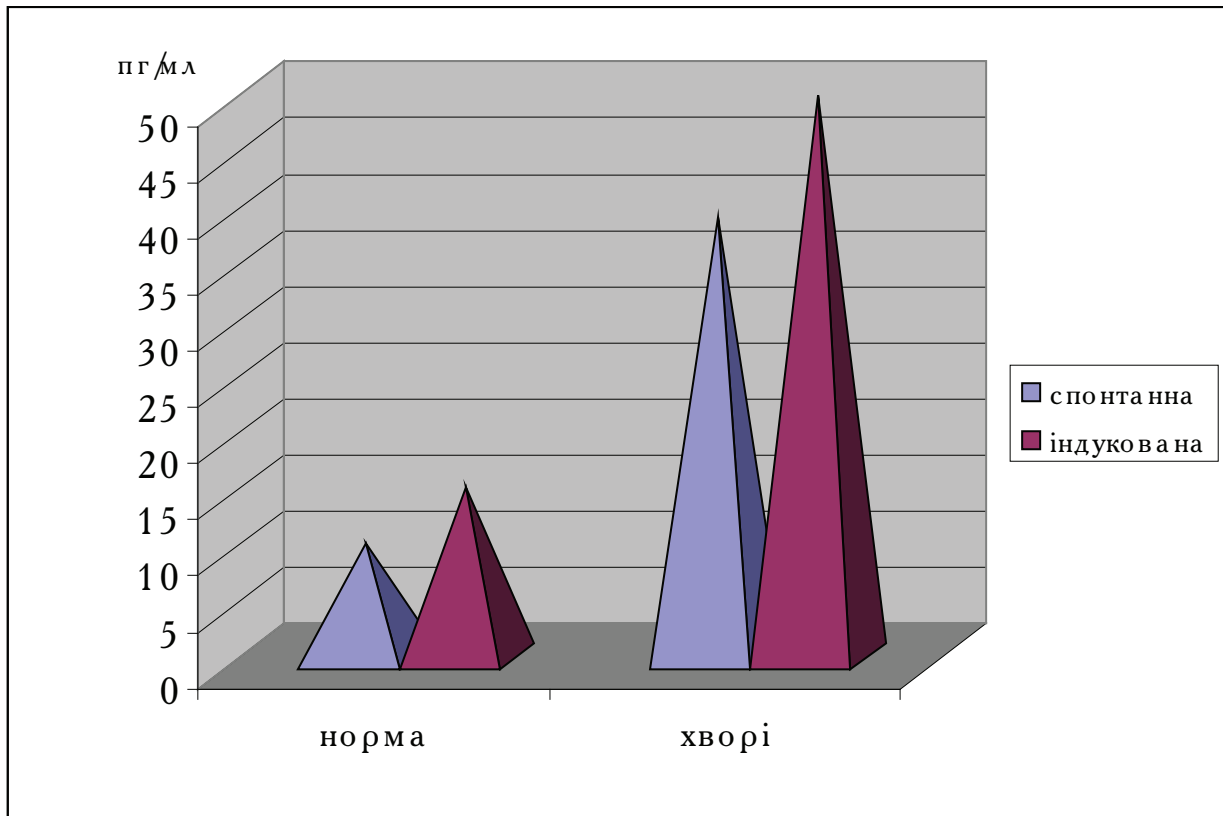
тизапальним цитокінам у хворих на ХП, а також виявити їх етіозалежні особливості.

Дослідження продукції прозапальних цитокінів у хворих на ХП продемонстрували достовірно підвищення спонтанної та індукованої секреції ІЛ-1, -8, зниження індукованої — г-ІФ (рис. 4-6).



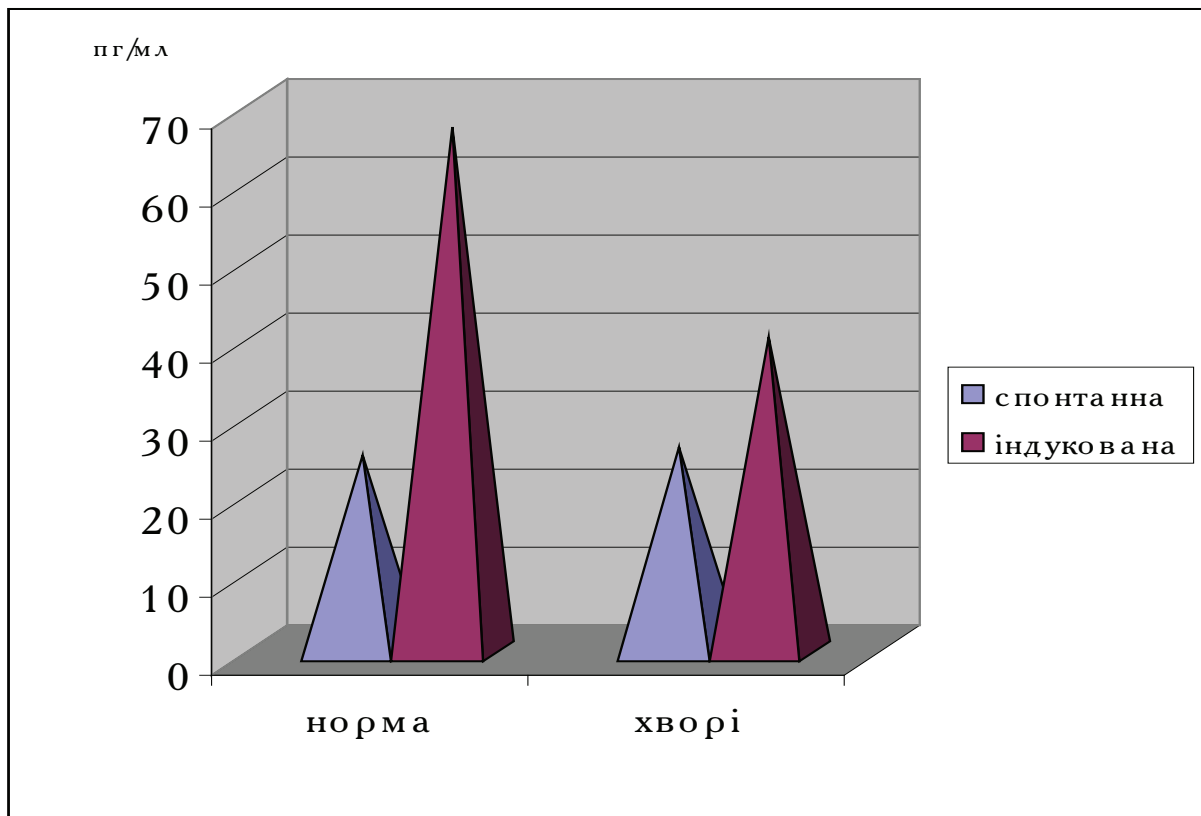
(* - різниця достовірна (p<0,05))

Рис. 4. Спонтанна та мітоген-індукована продукція ІЛ-1 клітинами здорових донорів і хворих на ХП.



* - різниця достовірна ($p < 0,05$)

Рис. 5. Спонтанна та мітоген-індукована продукція ІЛ-8 клітинами здорових донорів і хворих на ХП.

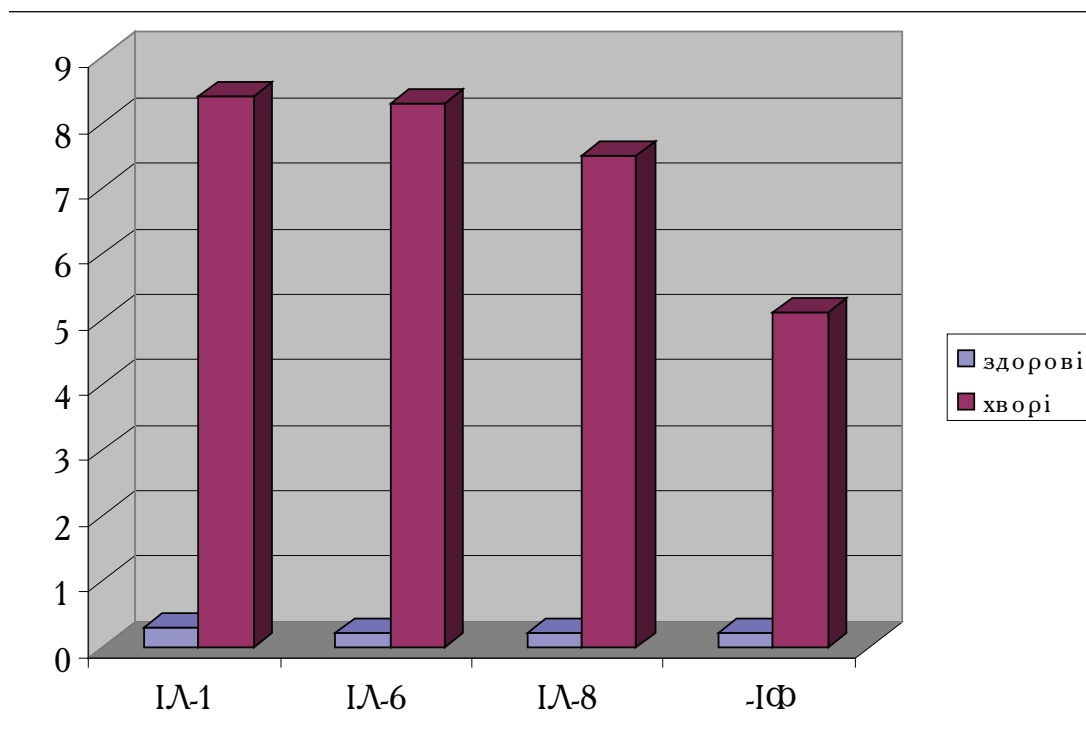


* - різниця достовірна ($p < 0,05$)

Рис. 6. Спонтанна та мітоген-індукована продукція γ -ІФ клітинами здорових донорів і хворих на ХП.

Середні показники як спонтанної, так і індукованої продукції ІЛ-6 – $17,67 \pm 1,34$ та $33,06 \pm 1,71$ пг/мл не відрізнялися від норми – відповідно, $15,72 \pm 1,37$ та $33,02 \pm 1,42$ пг/мл ($p > 0,05$).

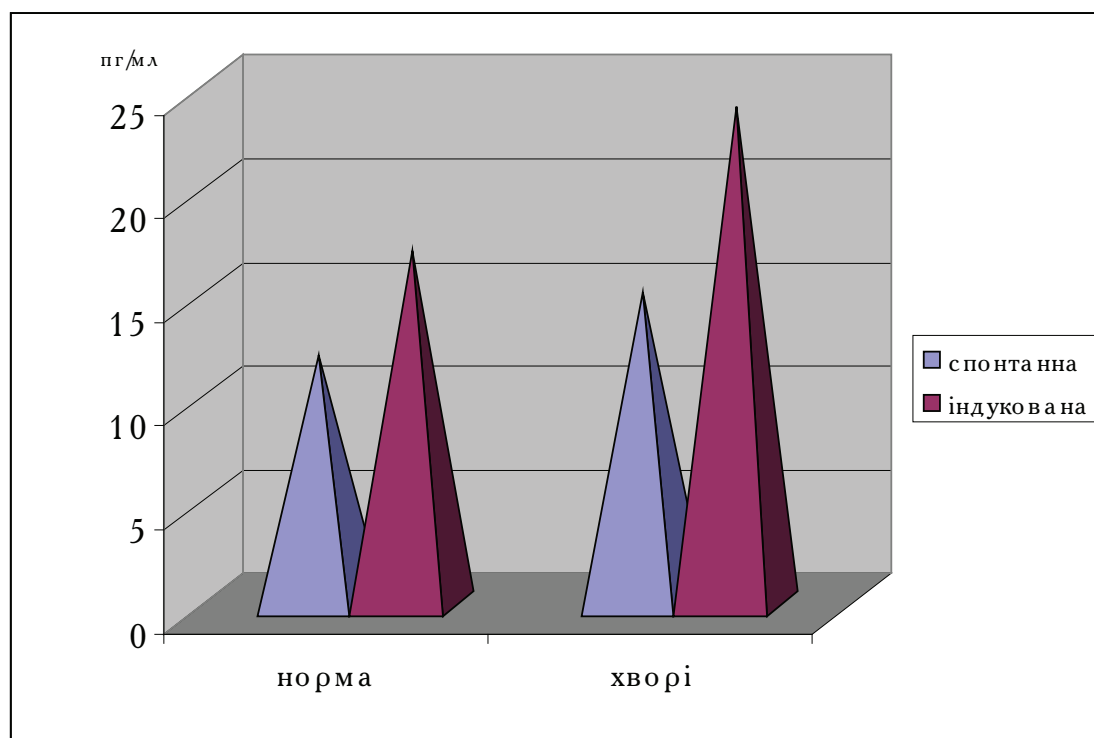
Дослідження цитокінів у сечі продемонстрували їх низькі рівні у здорових донорів, тоді як у хворих були достовірно підвищені ($p < 0,001$) (рис. 7).



* - різниця з нормою достовірна

Рис. 7. Рівень прозапальних цитокінів в сечі хворих на ХП.

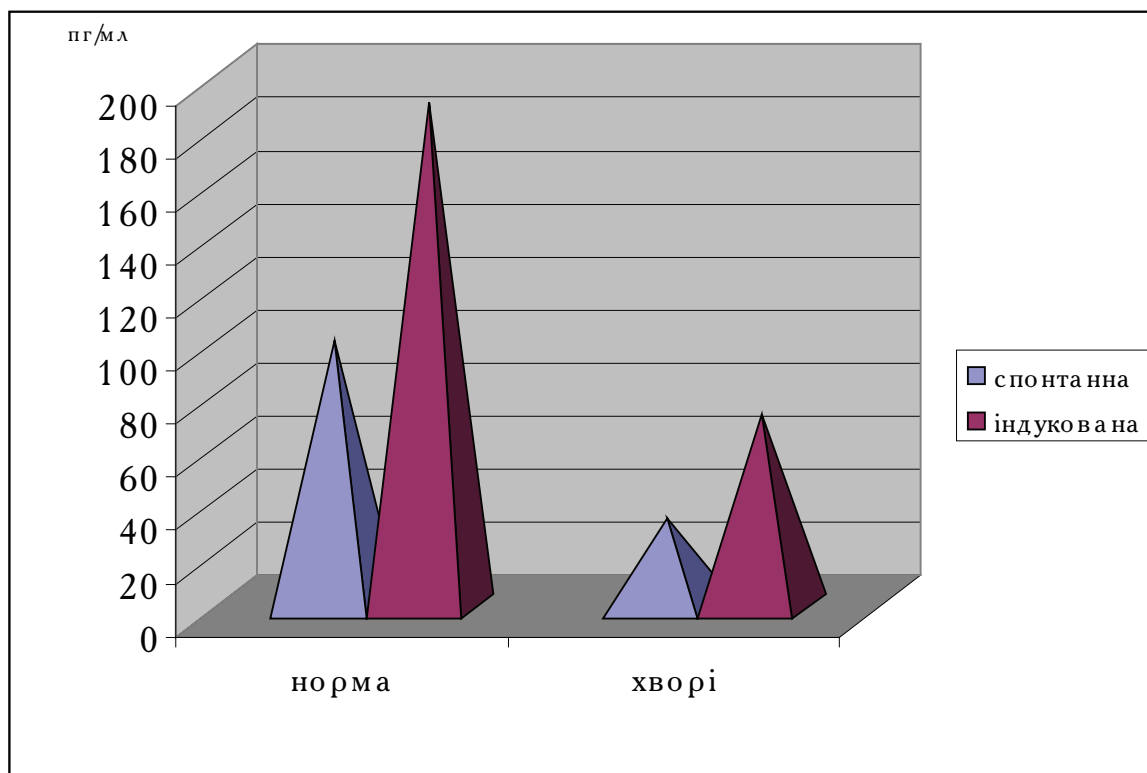
Наші дослідження показали, що спонтанна і індукована продукція протизапального цитокіну ІЛ-4 була підвищеною (рис. 8).



* - різниця з нормою достовірна

Рис. 8. Спонтанна (1) і індукована (2) продукція ІЛ-4 імунокомпетентними клітинами здорових донорів і хворих на ХП.

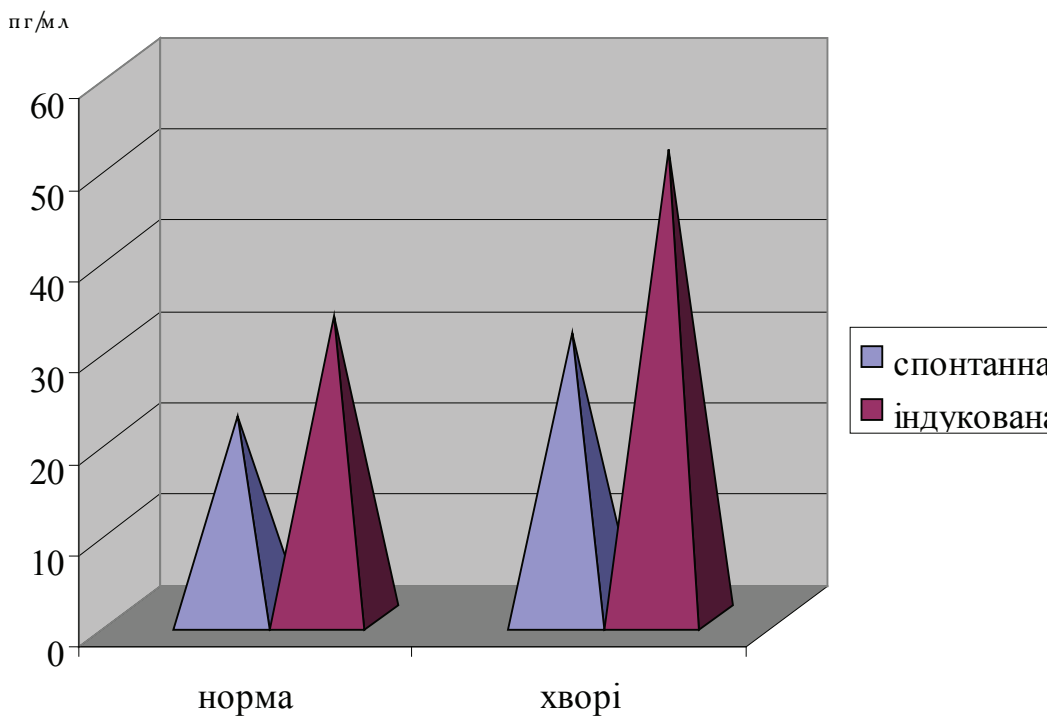
Спонтанна та індукована продукція протизапального ІЛ-10 була знижена (рис. 9).



* - різниця з нормою достовірна

Рис. 9. Спонтанна (1) і індукована (2) продукція ІЛ-10 імунокомпетентними клітинами здорових донорів і хворих на ХП.

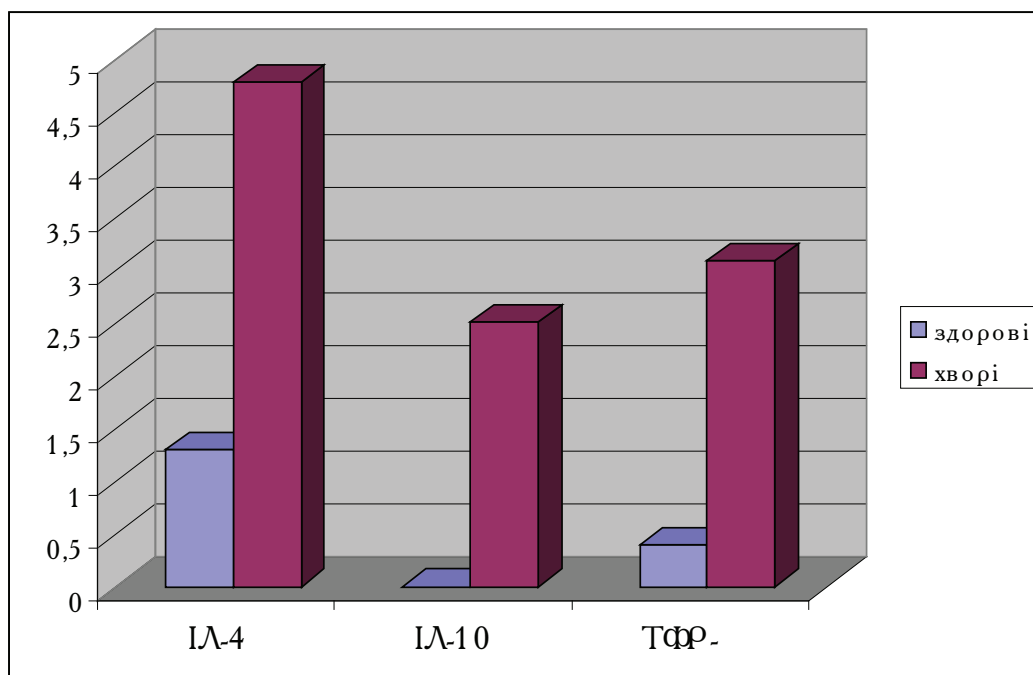
Наші дослідження виявили підвищення спонтанної і індукованої продукції ТФР-в у хворих на ХП (рис. 10).



* - різниця з нормою достовірна

Рис. 10. Спонтанна та індукована продукція ТФР-в клітинами здорових донорів і хворих на ХП.

Звертає увагу підвищений рівень протизапальних цитокінів, що продукуються, головним чином, Т-хелперами 2 та Т-регуляторними клітинами (рис. 11), в сечі у пацієнтів.



* - різниця з нормою достовірна ($p < 0,001$)

Рис. 11. Рівень протизапальних цитокінів в сечі хворих на ХП.

Таким чином, у хворих на ХП на фоні високої продукції прозапальних монокінів мають місце різноспрямовані зміни секреції лімфокінів – зниження прозапального г-ІФ і протизапального ІЛ-10, в той же час продукція Т-хелперами 2 і Т-регуляторними протизапальних ІЛ-4 та ТФР-в була високою. В сечі рівень всіх вивчених цитокінів перевищував показники здорових осіб.

Аналіз в залежності від особливостей збудників запального процесу показав високий рівень спонтанної і індукованої продукції ІЛ-1 у хворих усіх груп; в 6 і 9 групах це підвищення менше виражене – в 4 рази, а в інших – в 5-6 разів (табл. 2). Можна зробити висновок, що у хворих з наявністю вірусної інфекції та хламідій активність клітин по продукції ІЛ-1 нижче, ніж при наявності бактеріальної інфекції (*E.coli*, *S. faecalis*). Рівень ІЛ-1 в сечі всіх груп хворих була високою, різниці між групами не було (табл. 2).

Спонтанна та індукована продукція ІЛ-6 в усіх групах не відрізнялась від норми, за винятком зниженої спонтанної в 3 гр. - у тих хворих, в зразках матеріалу яких виявлено мікст-інфекцію, що обумовлена *E.coli* + *S. faecalis* (табл. 2).

Відмічено високий рівень прозапального ІЛ-6 в сечі у пацієнтів, в патологічному матеріалі яких виявлялася бактеріальна флора - *E.coli* моно (2 гр) або в асоціації з *S. faecalis* (3 гр), *S. faecalis* як моно-інфекція (4 гр). Найбільш низькі цифри при порівнянні груп між собою були у хворих 1

та 6 груп, тобто при наявності *U. urealyticum* і АТ до певних вірусів - рівень в 2 рази нижче, ніж у пацієнтів інших груп (табл. 2).

Таким чином, відмічено високий рівень прозапального ІЛ-6 в сечі в усіх групах, але це підвищення було менш виражене при наявності уреоплазми та вірусної інфекції.

Продукція ІЛ-8 клітинами і рівень його в сечі був вище норми в усіх групах; ІЛ-8-продукуюча активність в 2 та 3 гр. (*E.coli* як моно- або мікст-інфекція) достовірно перевищує показники інших груп, в цих групах також простежено тенденцію до підвищення лімфокіну в сечі.

Аналіз активності Т-хелперів в залежності від груп хворих показав відсутність різниці в продукції г-ІФ імунотропними клітинами, за винятком достовірно зниженої (в порівнянні як з іншими групами, так і з нормою) спонтанної і індукованої секреції у хворих з хронічним хламідіозом (табл. 3). Найбільший рівень цього цитокіну в сечі відмічений у пацієнтів 5 гр. (бактеріальна мікст-інфекція) і 3 гр. - при наявності *E.coli* + *S. faecalis* (в останній групі найбільш низький рівень продукції ІЛ-4 в порівнянні з іншими групами, але він не відрізняється від норми) (табл. 3). Найбільш низький рівень в сечі серед всіх груп - г-ІФ у хворих з наявністю АТ до певних вірусів (6 гр.), а ІЛ-4 – у хворих з наявністю *S. faecalis* (можливо внаслідок тривалого хронічного запалення), хоча показники і перевищують норму.

Таблиця 2

Показники рівня прозапальних цитокінів, що продукуються клітинами моноцитарно-макрофагального ряду, в групах з різними етіологічними чинниками ХП (пг/мл)

Групи	ІЛ-1 сп.	ІЛ-1 інд.	ІЛ-1 в сечі	ІЛ-6 спонт.	ІЛ-6 інд.	ІЛ-6 в сечі	ІЛ-8 сп.	ІЛ-8 інд.	ІЛ-8 в сечі
Норма (N)	11,68±0,60	21,18±1,43	0,375±0,05	15,74±1,29	32,96±2,70	0,20±0,07	10,25±0,75	15,75±0,74	0,23±0,01
1 гр.	58,40±5,41	77,35±3,25	8,78±0,44	18,70±1,19	32,75±2,38	5,53±0,54	35,85±2,22	49,30±2,00	5,10±0,17
2 гр.	60,08±5,52	76,60±4,12	6,14±0,29	17,47±1,42	32,90±3,00	10,60±1,25	47,20±4,18	60,16±4,20	8,60±0,25
3 гр.	55,64±4,90	80,96±6,04	6,92±0,59	12,50±0,65	29,60±1,18	9,14±1,10	46,95±2,11	58,51±0,62	6,30±0,32
4 гр.	67,72±7,20	86,53±2,12	8,11±0,47	19,11±2,94	33,73±5,40	11,90±1,71	30,76±4,50	37,90±6,00	1,35±0,1
5 гр.	40,07±4,00	45,00±4,63	-	19,82±4,20	33,44±5,50	-	-	-	-
6 гр.	45,12±2,90	59,85±2,07	8,85±0,42	20,75±2,21	34,20±2,50	6,91±0,25	37,05±3,61	51,62±4,20	6,15±0,7
P	P(1-6)-N <0,05; P5,6-(1-4) <0,05	P(1-6)-N <0,05; P5-(1-4,6) <0,05	P(1-6)-N <0,001;	P(1-6)-N >0,05; P3-(1,2,4-6 гр, N) <0,05	P(1-6)-N >0,05	P(1-6)-N <0,001; P1-2,3,4 <0,05 P6-2,3,4 <0,05	P(1-6)-N <0,001; P2,3-(1,4-6гр) <0,05	P(1-6)-N <0,001; P2,3-(1,4,6 гр) <0,05	P(1-6)-N <0,001

Таблиця 3

Показники рівня цитокінів, що продукуються Т-хелперами 1 і 2, в групах з різними етіологічними чинниками ХП (пг/мл)

Групи	Г-ІФ спонт.	Г-ІФ інд.	Г-ІФ в сечі	ІЛ-4 спонт.	ІЛ-4 інд.	ІЛ-4 в сечі
Норма (N)	26,06±0,92	67,44±6,00	0,021±0,001	12,19±0,85	16,78±0,54	0,13±0,02
1 гр.	25,04±1,51	40,94±3,24	5,21±0,21	16,18±0,45	26,28±1,73	4,78±0,54
2 гр.	26,75±1,85	42,27±2,78	5,82±0,41	15,61±0,91	23,80±0,92	5,65±1,31
3 гр.	24,17±3,10	40,06±7,20	8,28±0,75	12,00±1,07	21,86±3,11	6,95±1,61
4 гр.	27,11±2,76	41,30±6,38	5,43±0,40	17,30±0,52	26,33±0,52	3,47±0,79
5 гр.	15,90±0,90	24,00±2,00	-	14,12±1,50	21,60±1,52	-
6 гр.	22,84±2,60	34,60±4,68	3,36±0,26	14,55±0,80	21,20±1,25	4,75±1,96
P	P(1-4,6)-N >0,05 P5-(1-4,6) <0,05 P5-N <0,05	P(1-4,6)-N >0,05 P5-(1-4,6) <0,05 P5-N <0,05	P(1-6)-N <0,001	P(1,2,4 гр)-N <0,05	P(1-6)-N <0,001	P(1-6)-N <0,001

Аналіз протизапальних цитокінів показав достовірне підвищення спонтанної і індукованої продукції ІЛ-10 клітинами периферичної крові у хворих на хронічний хламідіоз в порівнянні з групами 1-6, інших особливостей в залежності від етіологічних чинників не виявлено (табл. 4).

Таким чином, висока продукція клітинами і рівень в сечі ІЛ-1 та ІЛ-8, а ІЛ-6 - тільки в сечі визначалися у хворих всіх груп. У пацієнтів з наявністю вірусної інфекції та хламідій активність клітин по продукції ІЛ-1, а також рівень в сечі ІЛ-6 нижче, ніж при наявності бактеріальної інфекції (*E.coli*, *S. faecalis*). Звертає увагу найвищі як рівень прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8 в сечі, так і продукція клітинами крові ІЛ-8 у пацієнтів з наявністю *E.coli* в зразках досліджуваного матеріалу.

Можна зробити висновки, що у хворих на ІСС має місце активація прозапальних цитокінів, що продукуються моноцитарно-макрофагальною ланкою і Т-хелперами 1 (за даними продукції ІЛ-1, -8 і рівня ІЛ-6, -8 та г-ІФ в сечі), особливо виражена за наявності бактеріальної інфекції.

Хворі, в зразках досліджуваного матеріалу яких знайдено *S. trachomatis*, характеризувались зниженою продукцією г-ІФ та підвищеною – ІЛ-10 в порівнянні з іншими групами (табл. 4). Можливо, хворі з наявністю хламідій, Ат до CMV, HSV потребують стимуляції інтерферонові ланки, а пацієнти, що інфіковані *S. faecalis* – підвищення ІЛ-4-продукуючої здатності.

Таблиця 4

Показники рівня протизапальних цитокінів, що продукуються Т-регуляторними клітинами, в групах з різними етіологічними чинниками ХП (пг/мл)

Групи	ІЛ-10 спонт.	ІЛ-10 інд.	ІЛ-10 в сечі	ТФР-в спонт.	ТФР-в інд.	ТФР-в в сечі
1 гр.	34,00±3,25	71,71±3,25	2,48±0,17	37,39±2,38	50,45±3,25	2,08±0,22
2 гр.	34,71±2,73	73,32±2,55	1,16±0,28	34,54±2,45	54,11±4,63	2,64±0,44
3 гр.	33,04±6,10	81,17±7,00	1,76±0,90	41,26±1,91	55,50±1,18	3,80±0,68
4 гр.	32,53±5,10	63,60±9,80	2,34±0,17	40,98±3,61	55,65±2,75	2,76±0,57
5 гр.	83,04±3,00	115,48±4,90	-	37,60±2,40	56,00±2,80	-
6 гр.	40,12±4,00	62,43±7,80	2,67±0,25	33,70±3,19	55,85±5,91	1,62±0,26
Норма	121±8,20	348±6,8	0	22,70±1,73	32,74±2,16	0,375±0,05
P	P(1-6)-N <0,001; P5-(1-4,6) <0,001	P(1-6)-N <0,001; P5-(1-4,6) <0,001		P(1-6)-N <0,01;	P(1-6)-N <0,01;	P(1-6)-N <0,001;

ВИСНОВКИ

У хворих на ХП спостерігається зниження рівня Т-хелперів/індукторів (CD4+), підвищення рівня В-лімфоцитів (CD22+), а також ІК і ІgM в сироватці крові. Аналіз імунограм залежно від спектру збудників захворювання показав достовірне зниження співвідношення CD4+/CD8+ у пацієнтів з *S. faecalis* та *U. urealyticum*, а наявність *E.coli* асоціює з нормальними рівнями CD22+-клітин та ІК.

У хворих на ХП виявлено підвищення спонтанної та індукованої продукції, рівня в сечі прозапальних цитокінів ІЛ-1, -8, ФНП-6. У пацієнтів з діагностичними рівнями Ат до CMV та HSV, уреоплазмоз та хламідіоз активність клітин за продукцією ІЛ-1 та рівень ІЛ-6 в сечі нижчі, ніж за наявності *E. coli*, *S. Faecalis*. Максимальною є активність клітин

за продукцією ІЛ-8 та його рівнем в сечі у хворих з наявністю *E. coli* як моно- або мікст-інфекції.

Спонтанна продукція прозапального г-ІФ у хворих на ХрПН не відрізняється від норми, але мітоген-індукована нижче, ніж у здорових донорів, рівень в сироватці та сечі достовірно перевищує норму; найбільш низька продукція г-ІФ у випадках наявності *S. trachomatis*, а рівень в сечі - у хворих, які мають в крові Ат до Herpes simplex virus, Cytomegalovirus та Toxoplasma gondii, що свідчить про доцільність корекції інтерферонові ланки при діагностуванні хламідійної інфекції і Ат до вірусів, а високий рівень лімфоцитів з рецепторами до г-ІФ (CD119+) дозволяє вважати імунну систему пацієнтів спроможною на відповідь.

У хворих виявлено підвищення продукції протизапальних цитокінів ІЛ-4, ТФР-в, їх рів-

нів в сироватці та сечі, а також ІЛ-10 в сечі; дослідження етіологічних особливостей показало найбільш низьку, в порівнянні з іншими групами, продукцію ІЛ-4 у хворих з наявністю *S. faecalis* в сечі, достовірної різниці між іншими показниками не було.

Отримані дані свідчать про необхідність використання імунотерапії у хворих на хронічний пієлонефрит; найбільшої корекції Т-клітинної ланки імунітету (підвищення Тх:Тс, ІЛ-4-продукуючої здатності клітин) потребують хворі з наявністю *S. faecalis* та *U. urealyticum*, а хламідій, діагностичного титру Ат до CMV, HSV - інтерферонові ланки.

ЛІТЕРАТУРА

7. Ашмарин И. И. Практическая медицинская микробиология / И. И. Ашмарин – М. : Медицина, 1991. – 324 с.
8. Березняков И. Г. Инфекции мочевых путей: диагностика, лечение, профилактика / И. Г. Березняков - Харьков : ГП ХМЗ ФЕД, 2002. – 104 с.
9. Дядык А. И. Инфекции почек и мочевыводящих путей / А. И. Дядык, Н. А. Колесник. – Д. : КП “Регион”, 2003. – 400 с. – ISBN 966-7696-63-4.
10. Зубова С. Г. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей β и трансформирующего фактора роста в в процессе ответа макрофага на активацию / С. Г. Зубова, В. Б. Окулов // Иммунология. – 2001. - № 5. – С. 18-22.
11. Каримова И. М. Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение / И. М. Каримова – М. : Мед. информ. агентство, 2004. – 120 с.
12. Козлов В. А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 5-8.
13. Колесник М. О. Етіологічний спектр інфекцій сечової системи / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, А. В. Руденко, В. Т. Кругліков // Укр. Журнал нефрології та діалізу. – 2007. - № 3 (15). – С. 16-29.
14. Косицкая Л. С. Новый простой способ определения циркулирующих иммунных комплексов / Л. С. Косицкая // Иммунология. – 1980. – № 4. – С. 64-66.
15. Кузнецов В. Ф. Дисбаланс уровня про- и противовоспалительных цитокинов как основа формирования бессимптомного носительства условно-патогенной и патогенной микрофлоры у первичных доноров плазмы крови / В. Ф. Кузнецов, Е. Г. Орлова, Д. В. Ланин // Клиническая иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3-4. – С. 437-438.
16. Лабинская А. С. Микробиология с технической исследований / А. С. Лабинская - М. : Медицина, 1982. – 473 с.
17. Ляшенко В. А. Распознавание «своего» как необходимая функция иммунной системы / В. А. Ляшенко // Мед. иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3-5. – С. 171-175.
18. Мавров Г. И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Г. И. Мавров. - Киев, 2006. – 524 с.
19. Макарова Т. П. Иммунный статус у детей с хроническим пиелонефритом [Электронный ресурс] / Т. П. Макарова, С. В. Мальцев, Е. В. Агафонова [и др.] // Диализ. - Электрон. Журнал. – 2000. – Режим доступа : http://www.dialysis.ru/magazin/4_2000/iicongr/tesis.htm.
20. Отажонов А. Р. Вплив віку та тривалості захворювання на імунний статус хворих на хронічний пієлонефрит / А. Р. Отажонов, Б. А. Дусчанов, Л. І. Міркамалова // Вісник наукових досліджень. – 2003. - № 4. – С. 28-32.
21. Рыжко П. П. Комплексное лечение урогенитальных инфекций / П. П. Рыжко // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2003. – № 1-4 (6). – С. 181-183.
22. Рябичева Т. Г. Определение нормы содержания цитокинов в плазме и сыворотке крови практически здоровых доноров крови Новосибирской области и Алтайского края / Т. Г. Рябичева [и др.] // Мед. иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2-3. – С. 310-120.
23. Симбирцев А. С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2002. - № 1. – С. 24-27.
24. Синюхин В. Н. Иммунологические аспекты пиелонефрита / В. Н. Синюхин, Л. В. Ковальчук // Урология. – 2002. - № 1. – С. 7-11.
25. Скворцов В. В. Цитомегаловирусная инфекция в клинике внутренних болезней / В. В. Скворцов, Р. Г. Мязин, Д. Н. Емельянов // Лечащий врач. – 2004. – № 9. – С. 8-11.
26. Соломчак Д. Б. Зміни гуморального імунітету та його корекція в комплексному лікуванні хронічного пієлонефриту / Д. Б. Соломчак // Галиц. лікар. вісн. – 2002. – Т. 9, № 3. – С. 249-251.

27. Шифріс І. М. Профілактика та діагностика інфекцій сечової системи на амбулаторно-поліклінічному етапі : автор. ... канд. мед. наук : 14.01.37 / І. М. Шифріс — К., 2008. — 22 с.
28. Annacker O. CD25+CD4+ T cells regulate the expansion of peripheral CD4 T cells through the production of IL-10 / O. Annacker, R. Pimenta-Araujo, O. Burlen-Defranoux // J. Immunol. — 2004. — Vol. 166. — P. 3008-3018.
29. Moore K. W. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor / K. W. Moore, R. de Waal Malefit, R. L. Coffman, A. O'Garra // Annu. Rev. Immunol. — 2001. — Vol. 19. — P. 683-765.
30. Muller G. A. Human cytomegalovirus in immunoglobulin A nephropathy : detection by polymerase chain reaction / G. A. Muller, C. A. Muller, G. Engler - Blum // Nephrol. — 1992. — Vol. 62, № 4. — P. 389 - 393.
31. Nicolle L. Uncomplicated urinary tract infection in women. Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment / L. Nicolle, P. A. Anderson, J. Conly // Can Fam Physician. — 2006. — Vol. 52. — P. 612-618.
32. Steven E. Urinary Tract Infection / E. Steven, E. Carol, R. Karen // Guideline. Updated. - 2005. — 20 p.
33. Tamaki K. Chronic pyelonephritis : Pathogenesis, pathophysiology, and therapy / K. Tamaki, T. Kusumoto, S. Okuda // Nippon Rinsho. — 2006. — Vol. 64, Suppl 2. — P. 485-488.
34. Walker Lucy S. K. CD4+ CD25+ Treg: divide and rule? / Lucy S. K. Walker // Immunology. — 2006. - Vol. 111, Issue 2. - P. 129.

Надійшла до редакції 21.12.2009

Прийнята до друку 22.01.2010

© Багдасарова І. В., Лавренчук О. В., Брутько А. П., Терещенко В. С., 2010

УДК 616.61-002.3-053.2-071

І. В. БАГДАСАРОВА, О. В. ЛАВРЕНЧУК, А. П. БРУТЬКО, В. С. ТЕРЕЩЕНКО **ФАКТОРИ ПЕРСИСТЕНЦІЇ УРОПАТОГЕННИХ ШТАМІВ КИШКОВОЇ ПАЛИЧКИ У ДІТЕЙ З** **РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ ПІЄЛОНЕФРИТУ**

I. V. BAGDASAROVA, O. V. LAVRENUCHUK, A. P. BRUDKO, V. S. TERESCHENKO ***FACTORS OF THE E. COLI UROPATHOGENIC STAMPS PERSISTENCE IN CHILDREN WITH*** ***DIFFERENT VARIANTS OF PYELONEPHRITIS***

ДУ «Інститут нефрології АМН України», м. Київ

Ключові слова: пієлонефрит, діти, серотипи кишкової палички, хронізація.

Резюме. В статті приведені власні дані по изучению спектра серотипов *E. coli* в моче у детей с разными вариантами пиелонефрита. Установлена взаимосвязь состояния иммунитета (по уровню сывороточного γ -интерферона) с вирулентностью выделенных микроорганизмов-возбудителей при остром и хроническом пиелонефрите. Выявлены особенности течения и возможность хронизации заболевания в зависимости от наличия разных серотипов *E. coli*.

Summary. Here we present our data on the study of the spectrum of urine serotypes *E. coli* in children with different variants of pyelonephritis. The relation of immune status (on serum level of γ -interferon) with the virulence of microorganism-agent in acute and chronic pyelonephritis is established. There are discovered the special features of clinical course and possibility of disease chronization in dependence on different *E. coli* serotypes.

Вступ. За останнє десятиріччя значно змінилась семіотика багатьох соматичних захворювань, в тому числі і інфекцій сечової системи (ІСС). Все частіше відмічається олігосимптом-

ний початок та латентний перебіг захворювання, домінування обструктивних варіантів пієлонефриту (ПН), особливо у дітей раннього віку, резистентність до антибактеріальної терапії, в ряді випадків - швидкий розвиток порушення функцій нирок з формуванням хронічної ниркової недостатності (ХНН). Виникнення та хронізація запалення сечової системи обумовлені взаємодією двох факторів: особливостями імунітету пацієнта та патогенними особливостями мікроорганізму-збудника [4, 6].

Багдасарова Інгрета Вартанівна
Тел. : (044) 529 85 25

Кишкова паличка, як етіологічний фактор ПН, висівається у візрях сечі хворих у 80% випадків. Для неї характерна наявність так званих факторів патогенності, що сприяють проникненню *E. coli* в сечові шляхи та фіксації її з виділенням ендотоксину. До найбільш відомих факторів патогенності *E. coli* відносять О-антиген (О-АГ), К-антиген (К-АГ), Р-фімбрії, Х-адгезин та інші [5, 6, 11]. Взагалі уропатогенними серотипами *E. coli* вважають О1, О2, О3, О4, О6, О7, О18, О22, О75, О112. Зазначені вище фактори патогенності сконцентровані в серотипах О1, О2, О4, О7, О18, О22, О75, О83. Доведено, що О-АГ або ліпід А, сприяє адгезії мікробної клітини до уроепітелію, індукує реакцію запалення через систему простагландинів, впливає на гладкі м'язи сечовивідних шляхів, сприяючи обструкції, зростанню внутрішньомискового тиску і розвитку рефлюксів [2, 3]. К-АГ або капсульний антиген збільшує негативний заряд на поверхні уроепітелію, пригнічує фагоцитоз, крім того він погано розпізнається імунною системою та сприяє персистенції *E. coli* в організмі. Найчастіше К-АГ представлено серотипами К1 і К2а. [10, 11]. Ця група антигенів грає провідну роль у формуванні нефросклерозу. Відповідно доведено, що значніший спектр факторів патогенності штамів *E. coli* визначається при ПН, а не ІСС [7, 8, 9].

Метою нашої роботи було визначення факторів персистенції уропатогенних штамів кишкової палички як критеріїв хронізації та рецидивування ПН у дітей.

Матеріали та методи.

В нефрологічному відділенні ДКЛ №7 було обстежено 167 дітей (від 6 місяців до 17 років) хворих на ІСС. Гострий ПН було діагносто-

вано у 42 дітей, хронічний - у 110, цистит - у 16. У 81 випадку ПН захворювання мало необструктивний характер, у 70 дітей визначено різні варіанти обструкції (рефлюкси). Верифікація діагнозу проводилася на підставі результатів клініко-лабораторного та інструментального обстеження. Всім хворим виконано якісне та кількісне дослідження мікробіологічного спектру сечі. Кількісне вивчення мікрофлори проведено за Родоманом. Мікробне число визначали за кількістю колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл досліджуваного візря або на мазок. Оцінка мікробного навантаження та ідентифікація мікроорганізмів здійснено згідно відповідних стандартів [4, 5]. У 34 пацієнтів з ПН і виявленою кишковою паличкою проведено серотипування реакцією аглютинації з використанням ешеріхіозних сироваток. Рівень γ -інтерферону (γ -ІФ) в сироватці крові досліджено методом ІФА на аналізаторі Stat Fax 303 Plus (тест-системи «Diacclone», Франція).

Результати дослідження та обговорення.

Проведене дослідження встановило, що у 93/90,3% пацієнтів є в наявності діагностично значуща бактеріурія, в інших випадках (10/9,7%) росту мікроорганізмів не було або їх кількість не перевищувала <10 КУО/мл.

В мікробному спектрі сечі у хворих з діагностично значущою бактеріурією переважала кишкова паличка. У дітей з гострим необструктивним ПН в активній стадії вона була виділена в 52,9% випадків, з вторинним ПН – в 66,7%. При хронічному первинному ПН кишкова флора відмічалась в 53,1%, при вторинному – в 31,5%. У хворих з циститом *E. coli* зустрічалась в 30,8% випадків (табл. 1).

Таблиця 1

Спектр мікроорганізмів сечі та частота їх виявлення в залежності від варіанту ІСС та активності запального процесу (абс/%)

Збудник	Клінічна група					цистит, n=16
	ПН					
	Гострий		Хронічний			
	первинний, n=32	вторинний, n=10	первинний, n=49	вторинний, n=60		
E. coli	14/52,9	7/66,7	29/53,1	25/31,5	7/30,8	
Klebsiela	3/17,6	-	5/15,6	2/5,3	-	
Proteus	2/5,9	-	1/3,1	,6	-	
Enterobacter	2/11,8	-	2/6,3	-	2/6,3	
Candida	5/29,4	2/66,6	12/37,5	16/42,1	3/23,1	
УПФ (зі збагаченого середовища)	6/35,3	1/33,3	-	16/42,1	4/30,8	

Крім *E. coli* зустрічалися також мікроорганізми роду *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*. Досить багаточисельною виявилась група грибів роду *Candida* (від 13,7% до 25%). В стані ремісії

(як первинного, так і вторинного ПН) у 40% дітей висівалась умовно патогенна флора (УПФ) з середовища збагачення, росту патогенної флори не спостерігалось.

У 34 хворих з ПН було проведено серотипування антигенів кишкової палички з метою визначення факторів вірулентності та персистенції її уропатогенних штамів. Враховуючи можливість

внутріклітинного паразитування *E. coli*, що корелює зі ступенем активності факторів персистенції і особливостями перебігу ПН, досліджено наявність L-форм кишкової палички (табл. 2).

Таблиця 2

Частота виявлення і особливості розподілення серотипів і L-форм *E. coli* в залежності від гостроти ПН у дітей (абс/%)

Тип <i>E. coli</i>	Клінічна група	
	гострий ПН, n=10	Хронічний ПН, n=20
O 2	3/30,0	7/35,0
O 4	1/10,0	2/10,0
O 6	4/40,0	2/10,0
O 7	-	2/10,0
O 9	-	6/30,0
O 11	1/10,0	1/5,0
L-форми	5/50,0	4/35,0

Примітка. Відмінності між гострим і хронічним ПН не вірогідні.

Незважаючи на ступінь бактеріурії, у всіх пацієнтів визначено О-АГ різних серотипів. Згідно з даними таблиці 2, найбільший спектр серотипів О-АГ виявлений у дітей з хронічним ПН. В обох групах (при гострому та хронічному процесі) переважали серотипи O2, O4, O6, при хронічному ПН – O9. Крім О-АГ у хворих з затяжним перебігом гострого ПН та рецидивуючим перебігом хронічного ПН спостерігалась наявність К-АГ. У 35,6% дітей, особливо з хронічним ПН, визначалися К-АГ (його уропатогенні різновиди – K1, K2a) та Н-антиген. При аналізі розподілу серотипів в залежності від ступеня активності ПН [1], відмі-

чено тенденцію до зростання кількості серотипів та поєднання О-АГ і К-АГ у хворих з II та особливо з III ступенем активності (26,6% та 40,1% відповідно), і тільки у пацієнтів з I ступенем активності О-АГ визначався в незначній кількості (3,3%). Поєднання О-АГ з K1 та K2a антигенами серед наших хворих спостерігалось у 28,6% дітей з гострим ПН та 43,8% з хронічним ПН.

Розподілення серотипів кишкової палички вивчалось не тільки в залежності від гостроти запального процесу в нирках, але і при різних варіантах ПН – без обструкції (первинному) та з обструкцією (вторинному) (рис. 1).

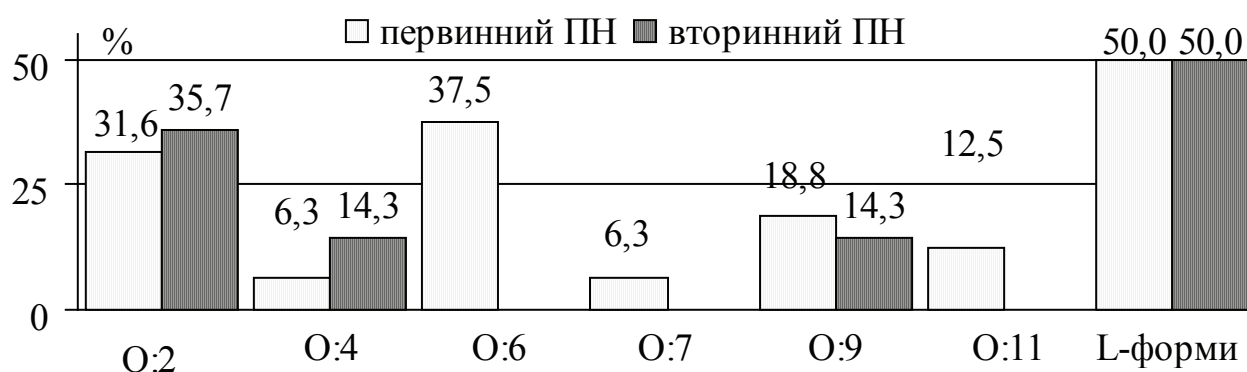


Рис. 1 - Частота виявлення різних серотипів *E. coli* та L-форм при різних варіантах ПН ($p < 0,05$ для O:4, O:6).

У хворих з необструктивним ПН спостерігався більш широкий спектр серотипів О-АГ та в 50% випадків відмічено поєднання О-АГ з К-АГ, тоді як у дітей з обструктивним типом ПН поєднання О-АГ та К-АГ визначено тільки в 28,6% спостережень. Відсоток виявлення L-форм кишкової палички був однаковим в обох групах. Можливо,

така закономірність обумовлена переважанням серед необструктивних форм ПН процесу, який в наступному трансформувалася в хронічний ПН з рецидивуючим або латентним перебігом.

Розвиток запалення та його хронізація в сечовій системі, особливо в нирках, обумовлені не тільки особливостями патогенного мікроор-

ганізму, але й станом імунітету пацієнта. Тому було проведено аналіз зв'язку стану імунітету з факторами персистенції та вірулентності мікро-

організмів (рис. 2). У всіх хворих з хронічним ПН було виявлено пригнічення гуморальної ланки імунітету на відміну від дітей з гострим ПН.

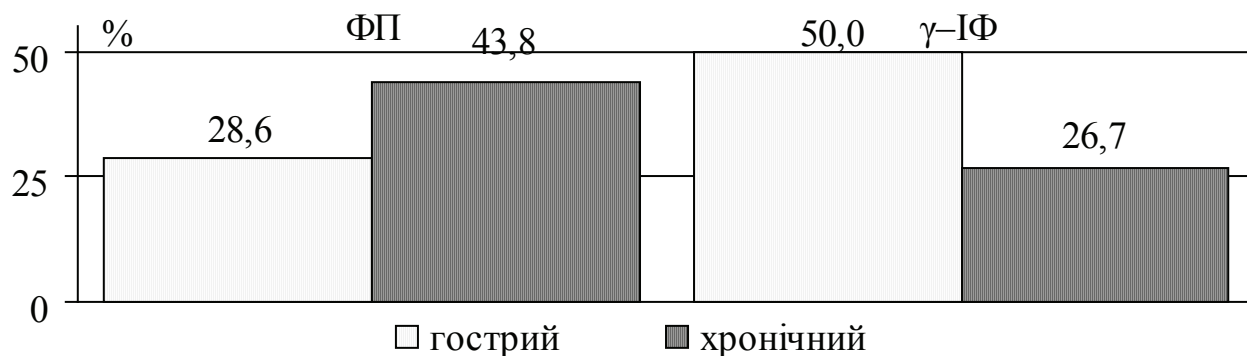


Рис. 2 – Наявність факторів персистенції (ФП) та підвищеного вмісту γ -ІФ в сироватці крові хворих в залежності від давності ПН.

Зменшення кількості γ -ІФ та зростання факторів персистенції і вірулентності мікроорганізму свідчить про значні порушення імунореактивності, що може стимулювати хронізацію запалення, рецидивуючий перебіг ПН та несприятливий прогноз зі склерозуванням нирок.

Таким чином, серотипування кишкової палички в сечі хворих на ПН допомагає визначити фактори персистенції та патогенності збудника, що дозволяє скорегувати індивідуальний обсяг терапевтичного втручання для запобігання рецидивуючого перебігу ПН у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Особенности нефрологии детского возраста / [Возианов А. Ф., Майданник В. Г., Бедный В. Г., Багдасарова И. В.]. — К. : Книга-плюс, 2002. — 348 с.
2. Хворостов И. Н. Обструктивная уропатия / И. Н. Хворостов, С. Н. Зоркин, И. Е. Смирнов // Урология. - 2005. - № 4. - С. 73-75.
3. Зоркин Н. С. Факторы риска развития нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом / Н. С. Зоркин // Медицинский научный и учебно-методический журнал. - 2002. - № 7. - С. 3-12.
4. Ряпис Л. А. Микробиологические и популяционно-генетические аспекты патогенности бактерий / Л. А. Ряпис, А. В. Липнецкий // ЖМЭИ. — 1998. - № 6. — С. 109-113.
5. Бондаренко В. М. Факторы патогенности бактерий и их роль в развитии инфекционного процесса / В. М. Бондаренко // ЖМЭИ. — 1999. - № 5. — С. 34-39.
6. Захарова И. Н. Инфекции мочевой системы у детей: современные представления об этиологии / И. Н. Захарова // Нефрология и диализ. - 2001. - № 1. - С. 131-139.
7. Зайкова Н. М. Факторы риска и патогенетические механизмы формирования и прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей / Н. М. Зайкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2008. - № 1. - С. 63-70.
8. Игнатова М. С. Эволюция представлений о микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы / М. С. Игнатова // Нефрология и диализ. — 2001. - Т. 3. - С. 218-222.
9. Наумова В. И. Роль фимбриальных адгезинов и продукции некоторых ферментов E. coli в развитии пиелонефрита у детей / В. И. Наумова, Т. Б. Сенцова, Г. М. Султанов // Вопросы охраны материнства и детства. - 1991. - № 3. - С.56-61.
10. Паскалев Д. Клинико-лабораторные признаки, способствующие объективизации диагностики обострения хронического пиелонефрита / Д. Паскалев, С. Танчева // Нефрология. - 2007. — Т. 11, №1. - С. 83-89.
11. Smyth M. Urinary tract infections: role of the clinical microbiology laboratory / M. Smyth, J. E. Moore, C. E. Goldsmith // Urol. Nurs. - 2006. - V. 26. - P. 198-203.

Надійшла до редакції 21.01.2010
Прийнята до друку 22.01.2010

© Руденко А. В., Корніліна О. М., Кругліков В. Т., Мітченко М. В., 2010

УДК 616.61-002.3-036.11+618.1-002]-022.7-078.73

А. В. РУДЕНКО, О. М. КОРНІЛІНА, В. Т. КРУГЛІКОВ, М. В. МІТЧЕНКО
СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ
І СУПУТНИЙ ЗАПАЛЬНИЙ ПРОЦЕС ГЕНІТАЛІЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ТАКСОНОМІЧНОЇ
НАЛЕЖНОСТІ ВИЯВЛЕНИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗБУДНИКІВ

A. V. RUDENKO, E. M. KORNILINA, V. T. KRUGLIKOV, M. V. MITCHENKO
STATE OF LOCAL IMMUNITY IN WOMEN, SICK BY ACUTE PYELONEPHRITIS AND CONCOMITANT
INFLAMMATORY PROCESS OF GENITALS, DEPENDING ON
TAXONOMICAL BELONGING OF DETECTED INFECTIOUS EXCITERS

ДУ «Інститут урології АМН України», Київ

Ключові слова: гострий пієлонефрит, запальний процес геніталій, місцевий імунітет урогенітального тракту.

Резюме: Установлены особенности местного иммунитета урогенитального тракта у больных острым пиелонефритом и сопутствующим воспалительным процессом гениталий, обусловленного моликутами (1-я группа) и их ассоциацией с классическими бактериями (2-я группа). У больных 2-й группы наблюдалось увеличение фагоцитарной активности и кислородзависимого метаболизма фагоцитов слизистой оболочки уретры и цервикального канала по сравнению с контрольными показателями. В вагинальных смывах больных обеих групп отмечено повышение содержания IgM на фоне дефицита IgA. Значительное увеличение уровня провоспалительного цитокина (ФНО- α), секреторного IgA и активация системы комплемента (C3) отмечено у больных при выявлении в исследуемом материале моликутов. Уровень других гуморальных факторов местного иммунитета (лактоферрина, секреторного компонента, β -дефензина-2) был недостаточным для адекватной защиты от инфекционных агентов.

Summary: Found out the features of local immunity of urogenital tract's in patients with acute pyelonephritis and concomitant inflammatory process of genitals conditioned by molicutes (1 group) and their association with classic bacteria (2 group). In patients of 2th group there was a most increase of phagocytic activity and oxygenic metabolism of mucous membrane phagocytes of urethra and cervical channel as compared to control indexes. In vaginal washouts of both groups patients were marked the increase of IgM level on a background the deficit of IgA. Significant increase of proinflammatory cytokine (TNF α) and secretory IgA levels and activation of the complement system (C3) were marked in patients by detection molicutes in testing materials. The level of other humoral factors of local immunity (lactoferrin, secretory component, β -defensin-2) was inefficient for adequate protection from infectious agents.

Вступ. Пієлонефрит - одне з найпоширеніших захворювань нирок у будь-яких вікових групах, частота якого за останні роки збільшується: серед дорослих пієлонефрит зустрічається у однієї людини із 100, а серед дітей - у однієї дитини із 200. Більшість хворих занедужує у віці 30-40 років. Молоді жінки частіше хворіють на пієлонефрит після початку статевого життя [12].

Етіологічним чинником пієлонефриту можуть бути як індигенні мікроорганізми, так і екзогенні, які потрапляють у сечостатеві органи із зовнішнього середовища [5]. Гострий пієлонефрит обумовлюється переважно представниками ентеробактерій: E.coli, Proteus spp., Klebsiella spp. та ін., а також грампозитивними мікроорга-

нізмами - S. aureus, S.epidermidis або мікробними асоціаціями [11]. Крім класичних бактерій чинниками пієлонефриту можуть бути: мікоплазми, уреаплазми, гриби, віруси. Висока частота виявлення інфекційних збудників не тільки в сечі, а й у зскребках з уретри, цервікального каналу, змивах з вагіни, вказує на те, що джерелом інфікування сечовивідних шляхів та нирок у жінок може бути генітальна інфекція [10, 13]. Перебіг запального процесу та його наслідки в багатьох випадках визначаються не лише видом збудника та вірулентністю, а й реакцією макроорганізму на його втручання та станом різнопланових механізмів захисту хазяїна [7].

Дослідження щодо імунопатогенезу запальних захворювань нирок встановили певну роль імунної відповіді за наявності інфекційних збудників. Але не завжди вдається зафіксувати ті чи інші зрушення системного імунітету, тому все більша увага приділяється визначенню ролі імунної системи слизових оболонок у резистентності організму до різних інфекційних агентів [1, 8]. Протективні механізми мукозального імунітету відіграють першочергову бар'єрну роль,

Руденко Ада Вікторівна
тел: (044) 486 81 65

зашкоджуючи колонізації слизових оболонок патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами [15]. Фактори локального імунітету на рівні уретри, вагіни та шийки матки є першою лінією протиінфекційного захисту, які попереджують або обмежують розмноження мікроорганізмів в уrogenітальному тракті і заважають їх проникненню у нирки, матку.

До клітинних факторів мукозального імунітету відносять фагоцити (моноцити, макрофаги, нейтрофіли) та клітини природної цитотоксичності - природні кілери [3]. До провідних гуморальних чинників природженого локального імунітету відносять бактерицидні продукти секреції вагінального епітелію: α -, β -дефензини, секреторний інгібітор протеїнази лейкоцитів, лізоцим, інтерферони, трансферин, лактоферин та інші [4, 6, 16, 17, 20]. Окремі з цих факторів сприяють активації фагоцитозу через стимуляцію хемотаксису і модуляцію секреції прозапальних цитокінів імунокомпетентними клітинами, позитивну регуляцію диференціювання фагоцитів, формування протеазно-антипротеазного балансу [14]. Слід додати, що багаточисельні дослідження, присвячені участі цитокінів в ускладненні зустрічались у 1,7 - 6,9 % випадків (рис.1).

гуляції механізмів інфекційного ураження уrogenітального тракту, характеризуються суперечливістю результатів, що вимагає подальшого їх вивчення [18, 22]. Гуморальна ланка придбаного імунної відповіді опосередкована секреторними імуноглобулінами А, М, G, які продукуються плазматичними клітинами субепітеліального шару слизових оболонок уrogenітального тракту, серед них особливе значення має секреторний імуноглобулін А (sIgA) [19].

Метою нашого дослідження було вивчити стан місцевого імунітету у хворих на гострий пієлонефрит та супутній запальний процес генітального тракту в залежності від таксономічної належності виявлених інфекційних збудників.

Матеріал та методи дослідження.

Комплексне мікробіологічне та імунологічне дослідження проведено у 58 жінок, хворих на гострий пієлонефрит (ГПН), у тому числі 23 пацієнток із загостренням хронічного (ХПН). Середній вік хворих - $32,5 \pm 4,1$ років. Більшість жінок мали на час обстеження супутні гінекологічні захворювання: найбільш частими були гнійний кольпіт, ерозія шийки матки, хронічний аднексит, дисменорея, альгоменорея; інші

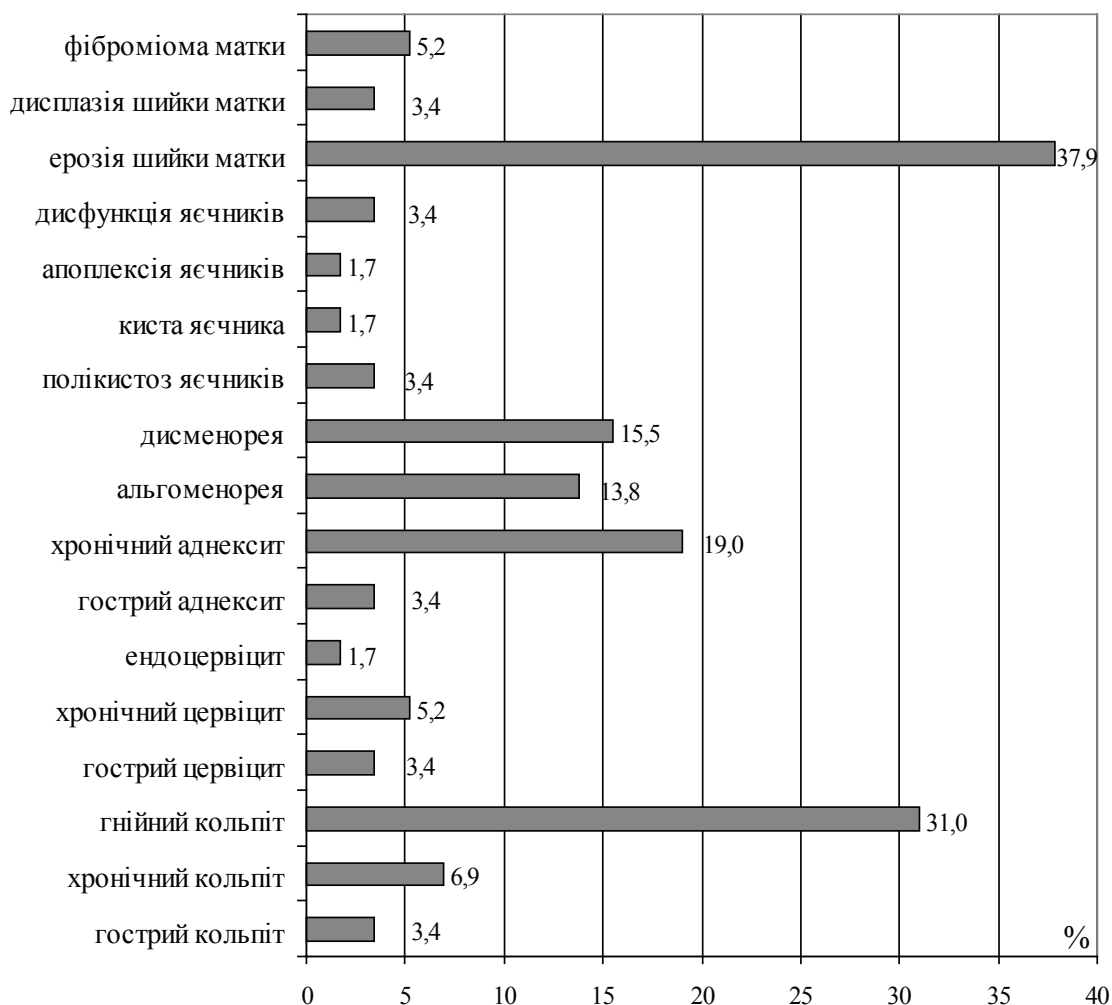


Рис. 1. Частота гінекологічних ускладнень у жінок з гострим пієлонефритом

У зразках різного біологічного матеріалу (сеча, змиви з піхви, зскребки з слизових оболонок уретри та цервікального каналу, сироватка крові) хворих на ГПН виявлені збудники різного таксономічного походження, в основному, в різноманітних асоціаціях (табл. 1), але з найбільшою частотою виявлялись молі-

кути - *Ureaplasma* spp. та/або *Mycoplasma hominis*. Серед класичних бактерій найчастіше

виявлялись *E.coli*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. Гриби рода *Candida* частіше виявлялись у жінок із загостренням ХПН. Молікути були виявлені одночасно культуральним методом та за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і додатково їх причетність до розвитку запального процесу доведена наявністю діагностично значущих титрів антитіл.

Таблиця 1

Видовий спектр та частота виявлення інфекційних збудників запального процесу у хворих на ГПН (%)

Видовий спектр можливих збудників	Біологічний матеріал, n=58 (n=35 / 23)				
	сеча	зскребки з уретри	зскребки з цервікального каналу	змив з піхви	сироватка (IgG-антитіла)
<i>Ureaplasma</i> spp.	37,1 ± 8,3 (13) 56,5 ± 10,5 (13)	65,7 ± 5,8 (23) 69,6 ± 9,8 (16)	65,7 ± 5,8 (23) 69,6 ± 9,8 (16)	65,7 ± 5,8 (23) 69,6 ± 9,8 (16)	28,6 ± 7,7 (10) 47,8 ± 10,6 (11)
<i>M.hominis</i>	28,6 ± 7,7 (10) 34,8 ± 4,7 (8)	28,6 ± 7,7 (10) 43,4 ± 4,7 (10)	25,7 ± 7,5 (9) 39,1 ± 10,4 (9)	25,7 ± 7,5 (9) 39,1 ± 10,4 (9)	34,3 ± 5,8 (12) 47,8 ± 10,6 (11)
<i>E.coli</i>	8,6 ± 5,8 (3) 13,0 ± 4,7 (3)	8,6 ± 5,8 (3) 13,0 ± 4,7 (3)	2,8 ± 2,8 (1) 4,3 ± 4,3 (1)	14,3 ± 6,0 (5) 13,0 ± 4,7 (3)	
<i>E.faecalis</i>	2,8 ± 2,8 (1) -	2,8 ± 2,8 (1) -	2,8 ± 2,8 (1) -	11,4 ± 5,8 (4) 17,4 ± 4,7 (4)	
<i>S.epidermidis</i>	-	-	-	2,8 ± 2,8 (1) 4,3 ± 4,3 (1)	
<i>S.haemolyticus</i>	-	-	-	5,7 ± 5,8 (2) 4,3 ± 4,3 (1)	
<i>Streptococcus</i> spp.	- 4,3 ± 4,3 (1)	5,7 ± 5,8 (2) 8,7 ± 4,7 (2)	5,7 ± 5,8 (2) 4,3 ± 4,3 (1)	-	
<i>P. aeruginosa</i>	- 4,3 ± 4,3 (1)	-	-	-	
<i>Candida</i> spp.	5,7 ± 5,8 (2) 4,3 ± 4,3 (1)	- 4,3 ± 4,3 (1)	5,7 ± 5,8 (2) 8,7 ± 4,7 (2)	5,7 ± 5,8 (2) 8,7 ± 4,7 (2)	

Примітки: чисельник — хворі жінки із гострим перебігом пієлонефриту, знаменник — хворі жінки із загостренням ХПН; у дужках — абсолютна кількість хворих (n)

Дотеперішнього часу не має однозначної думки щодо ролі молікутів в розвитку патологічного процесу — одні вважають їх коменсалами, інші — причинними факторами, які провокують розвиток або загострення інфекційного процесу [2], особливо в разі приєднання бактеріальної, хламідійної, вірусної інфекції. Тому із всіх обстежених жінок було відібрано 46 пацієнток, які були розподілені на 2 групи в залежності від наявності тільки молікутів (*M.hominis* і/або *Ureaplasma* spp. - 1 група, n=25) та молікутів разом з класичними бактеріями (2 група, n=21). Кількість жінок, хворих на ХПН в стадії загострення, в 1-й та 2-й групах становила відповідно 36,0±9,8 % та 52,4±11,2 % (9 та 11 пацієнток). (p>0,05). Контрольну групу склали 6 клінічно здорових жінок, у яких при мікробіологічному обстеженні не було виявлено будь-яких мікроорганізмів. У всіх пацієнтів проведено дослідження стану місцевого імунітету. Матеріалом

для імунологічних досліджень були змиви із піхви, зскребки зі слизової оболонки уретри та цервікального каналу [8].

В сироватці крові хворих визначали концентрацію рівня С-реактивного протеїну (СРП) з використанням імуноферментного набору hs-CRP фірми (Diagnostic Automation Inc., США). Фагоцитарну активність нейтрофілів (Нф) та моноцитів/макрофагів (Мц/Мф) за показником фагоцитозу (ПФ) та його інтенсивністю - фагоцитарне число (ФЧ) - визначали з частинками латексу (1,5 мкм) [10]. Інтенсивність киснезалежного метаболізму фагоцитуючих клітин вивчали в реакції відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) з урахуванням коефіцієнту активації (К.акт.), показник якого характеризує їх функціональний резерв і визначається як співвідношення між індукованим пірогеналом (10 мкг/мл) та спонтанним НСТ-тестами [10]. У змивах з піхви за допомогою імуноферментних

тест-систем визначали рівень імуноглобулінів (Ig) A, M, G, лактоферину, секреторного імуноглобуліну A (sIgA) (фірма “Вектор-Бест”, Росія), С3-компонента комплементу (“Полігност”, Росія), секреторного компоненту (SC) (“Цитокін”, Росія), фактора некрозу пухлин (ФНП)- («Procon», Росія) та -дефензину-2 людини (hBD-2) (Immunodiagnostik, Німеччина). Для уніфікації отриманих результатів при дослідженні гуморальних факторів використовували розрахунок визначеної концентрації на 1 мг білку в змиві. Концентрацію білку визначали за методикою Бредфорд [9].

Статистична обробка одержаних результатів проводилася за стандартними методами варіаційної статистики з урахуванням розбіжностей за t критерієм Ст'юдента з використанням програми Microsoft Office Excel 2003.

Результати дослідження та їх обговорення. Наявність гострого запалення у жінок, хворих на ГПН та при загостренні хронічного, була підтверджена високим рівнем СРП, який становив відповідно $31,4 \pm 2,4$ та $26,4 \pm 2,6$ мг/л, що вірогідно відрізнялось від показника здорових осіб

($2,4 \pm 0,3$ мг/л) ($p < 0,001$). Аналіз концентрацій СРП в групах хворих не виявив суттєвих розбіжностей - в 1- групі - $29,6 \pm 2,6$, в 2-й - $28,5 \pm 3,0$ мг/л ($p > 0,05$).

Одним з основних показників неспецифічної резистентності, яка відображає захисні й адаптаційні можливості організму в інфекційному процесі, є фагоцитарна активність клітин. В обох групах хворих спостерігалось підвищення кількості здатних до фагоцитозу Мц/Мф, виділених із різного біологічного матеріалу (табл. 2). Проте поглинальна інтенсивність (ФЧ) Мц/Мф у хворих 1-ї групи була зниженою відносно контролю і в більшій мірі у клітин, виділених із вагінальних змивів. Аналіз фагоцитарної спроможності Нф, виділених із змивів з вагіни, зскребків з уретри та цервікального каналу, показав найбільше зростання показника фагоцитозу у пацієток 2-ї групи; найбільш зниженою була поглинальна здатність Нф, виділених з різних ніш у хворих 1-ї групи. Отже, найбільша фагоцитарна активність як Мц/Мф, так й Нф відмічена у хворих, у яких виявлялись молекути разом з класичними бактеріями.

Таблиця 2

Показники функціональної активності лейкоцитів, отриманих з уретри, цервікального каналу та змивів з піхви у хворих на ГПН ($M \pm m$)

Показники	Здорові (змив)	Хворі жінки		
		змив з піхви	зскребки з уретри	зскребки з цервік. каналу
Моноцити / макрофаги				
ПФ, %	32,5±6,9	51,1±5,1 * 51,4±7,6	63,6±4,2 * 66,5±5,5 *	59,4±4,3 * 67,4±6,2 *
ФЧ, ум.од.	3,63±0,87	2,34±0,36 2,85±0,49	3,36±0,33 3,92±0,41	3,11±0,41 3,96±0,60
сНСТ, %	32,4±6,3	38,9±6,1 45,3±7,5	49,1±5,7 * 47,9±3,0	47,0±7,6 52,6±6,4 *
іНСТ, %	40,4±5,9	42,0±5,8 44,6±9,0	47,0±7,0 46,8±7,1	54,4±8,3 58,5±7,4
К.акт.	1,27±0,42	1,08±0,48 0,98±0,21	0,96±0,13 0,98±0,12	1,16±0,14 1,11±0,09
Нейтрофіли				
ПФ, %	46,6±11,3	40,1±6,3 63,2±12,9	51,2±5,2 62,4±7,0	52,4±5,4 53,7±7,5
ФЧ, ум.од.	5,24±0,75	2,26±0,26 * 2,54±0,55 *	3,12±0,31 * 3,58±0,34	3,75±0,32 4,06±1,20
сНСТ, %	42,1±7,2	42,1±8,9 38,9±8,9	73,0±6,1 * 75,5±6,8 *	60,3±6,3 63,4±6,1 *
іНСТ, %	51,6±7,4	49,5±8,0 41,4±7,8	76,3±5,7 * 67,7±3,9	65,7±5,5 67,2±7,5
К.акт.	1,23±0,53	1,18±0,0,30 1,06±0,0,51	1,04±0,09 0,90±0,13	1,09±0,10 1,06±0,16

Примітки: * - достовірні відмінності в порівнянні з контролем ($P < 0,05$); чисельник - показники хворих 1-ї групи, знаменник - показники хворих 2-ї групи

Киснезалежний метаболізм фагоцитів, вилучених із зскребоків з уретри та цервіксу, був підвищеним у хворих обох груп, і найбільші відхилення від контрольних показників спонтанного та індукованого НСТ-тестів встановлені для Нф. НСТ-показники Мц/Мф та Нф, виділених з вагінальних змивів, майже не відрізнялись від контрольних показників. Резервні можливості фагоцитуючих клітин, виділених з різного патологічного матеріалу, в основному, були зниженими відносно контролю.

Вирішальну роль в забезпеченні місцевого захисту слизових відіграють імуноглобуліни. Вони перешкоджають адгезії бактерій та проникненню антигенів через слизову урогенітального тракту. Оцінка вмісту імуноглобулінів у вагінальних змивах показала достовірне підвищення рівня IgM у хворих обох груп, що свідчить про активний запальний процес, на тлі суттєвого зниження рівня IgA (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст імуноглобулінів у вагінальних змивах у обстежених жінок ($M \pm m$)

Показники	Здорові жінки	Хворі жінки	
		1 група	2 група
IgG, мкг на 1 мг білку	271,0 $\pm$ 23,1	370,2 $\pm$ 58,2	229,3 $\pm$ 23,6 #
IgA, мкг на 1 мг білку	337,2 $\pm$ 42,2	157,0 $\pm$ 28,1 *	67,2 $\pm$ 12,5 * #
IgM, мкг на 1 мг білку	3,1 $\pm$ 1,0	11,6 $\pm$ 2,6 *	7,2 $\pm$ 1,2 *

Примітки: * - достовірні відмінності в порівнянні з контролем ($P < 0,05$);

- достовірні відмінності в порівнянні з хворими 1-ї групи ($P < 0,05$)

У хворих 2-ї групи відмічено найбільше зниження вмісту IgA та IgM відносно контролю і вірогідна різниця порівняно до аналогічних показників хворих, у яких не виявлено бактеріальних збудників. У хворих 1-ї групи, у яких були виявлені в біологічному матеріалі тільки молекути, відмічено підвищення концентрації IgG відносно показників групи контролю та хворих 2-ї групи, але статистичної різниці не виявлено. Співвідношення IgA:IgG у вагінальних змивах, яке складало для хворих 1-ї групи 0,31, для хворих 2-ї групи – 0,28 проти 1,24 у змивах здорових осіб, вказує як на підвищення місцевого синтезу IgG, так й на зниження продукції IgA у хворих обох груп. Відомо, що IgG здатні активувати комплемент за класичним шляхом. Основними біологічними функціями комплементу є посилення бактерицидних властивостей біологічних рідин, фагоцитозу, імунного прилипання, активація хемотаксису та ін. Вивчення рівня C3-компонента комплементу у змивах з вагіни хворих жінок виявило суттєву активацію комплементу у хворих 1-ї групи за рахунок 13 пацієнток, які мали значно підвищений рівень C3, у 9 хворих середній показник був навіть менше за аналогічний показник хворих 2-ї групи (табл. 4) і тільки у 2 пацієнток з групи показники були в межах норми. В активації системи комплементу альтернативним шляхом, починаючи з компоненту C3, приймають участь секреторні IgA. В обох групах хворих жінок відмічалось підвищення рівня sIgA в змивах з піхви при порівнянні з контрольним рівнем, але у хворих 1-ї групи вміст sIgA був вищим в 1,6 рази та в 3,0 рази ($P < 0,05$),

ніж у хворих 2-ї групи та здорових жінок відповідно. У більшості хворих 2-ї групи виявлявся значно знижений рівень секреторного IgA (в 57,9 % випадків), що можна розглядати як недостатню місцеву реакцію для захисту слизових оболонок при запобіганні прикріплення мікроорганізмів. Понижений відносно норми рівень sIgA виявлявся тільки у 20,8 $\pm$ 4,8 % хворих 1-ї групи, що склало вірогідну різницю ($p < 0,001$) з хворими 2-ї гр., які також мали знижений рівень цього показника. Отже присутність бактерій у змивах викликала більший дефіцит sIgA.

Складовою частиною sIgA є секреторний компонент (SC), який сприяє доставці секреторного IgA у секреті організму і захищає ці антитіла від протеолізу ферментами [16]. Вміст SC був зниженим відносно контрольного показника у хворих обох груп; достовірно низькі рівні виявлялись у 66,7 $\pm$ 9,8 % та 73,7 $\pm$ 10,4 % хворих 1-ї та 2-ї груп, відповідно. Тобто у хворих, у яких виявлялись тільки молекути, підвищення рівня секреторного IgA не завжди супроводжується адекватним зростанням секреторного компоненту, а часто навпаки.

Важливим чинником захисту слизових оболонок є лактоферин, який виділяється фагоцитами в кров та інші біологічні рідини, зв'язує залізо, віднімаючи його у мікроорганізмів. Середні концентрації лактоферину в змивах у хворих обох груп не відрізнялись від контролю. При більш детальному аналізі встановлено, що найбільша кількість хворих як 1-ї групи (66,7 $\pm$ 9,8 %), так і 2-ї групи (63,2 $\pm$ 11,4 %) мала значно знижений відносно контролю рівень лактоферину.

Таблиця 4

Показники місцевого гуморального імунітету у хворих на ГПН (М ± m)

Показники	Здорові жінки	Хворі жінки	
		1 група (n=24)	2 група (n=19)
C3, нг на 1мг білку > 400 нг/мг < 300 нг/мг	340,9±22,3	854,2 ± 241,9 * 1450,2 ± 354,4 * (13) 106,7 ± 33,3 * (9)	347,9 ± 78,1 635,9 ± 186,7 (7) 137,4 ± 14,6 * (11)
sIgA, мкг на 1мг білку > 30 мкг/мг < 20 мкг/мг	24,5±4,7	73,4 ± 10,6 * 93,8 ± 11,1 * (18) 10,3 ± 4,1 * (5)	45,5 ± 14,0 117,7 ± 31,9 * (6) 9,9 ± 1,0 * (11)
SC, мкг на 1 мг білку > 20 мкг/мг < 13 мкг/мг	17,0 ± 3,5	12,5 ± 2,2 29,7 ± 3,9 * (6) 5,6 ± 0,9 * (16)	11,1 ± 2,0 26,4 ± 2,4 * (5) 5,6 ± 1,0 * (14)
Лактоферин, мкг на 1 мг білку > 15 мкг/мг < 10 мкг/мг	12,4±2,6	11,8 ± 2,2 27,4 ± 4,2 * (6) 5,8 ± 0,7 * (16)	12,8 ± 1,8 29,3 ± 2,7 * (4) 7,0 ± 0,7 (12)
ФНП, пг на 1 мг білку > 50 пг/мг < 50 пг/мг	25,7 ± 3,2	105,1 ± 18,2 * 150,0 ± 22,0 * (15) 29,9 ± 3,6 (9)	47,1 ± 9,2 * 88,8 ± 14,5 * # (7) 20,6 ± 3,6 (11)
hBD-2, нг на 1 мг білку < 100 нг/мг 100–200 нг/мг 200–500 нг/мг > 500 нг/мг	274,1±115,5	279,0 ± 90,1 20,8 ± 6,1 * (9) 165,6 ± 17,2 (6) 297,4 ± 55,8 (5) 898,8 ± 293,1 (4)	504,0 ± 112,3 14,2 ± 11,5 * (4) 161,0 ± 42,0 (2) 327,4 ± 38,0 (4) 876,9 ± 163,2 * (9)

Примітки: * - достовірні відмінності в порівнянні з контролем (P<0,05); # - достовірні відмінності в порівнянні з хворими 1-ї групи (P<0,05); у дужках вказано кількість хворих

У вагінальних змивах хворих обох груп спостерігалось підвищення вмісту прозапального цитокіну ФНП-α. При порівнянні рівнів ФНП-α у групах хворих виявлено, що в змивах з піхви у жінок, у яких виявлялись тільки молекути, рівень ФНП-α був найбільш підвищеним в цілому по групі, оскільки кількість пацієнток, які мали патологічно високий рівень ФНП-α, була більшою (62,5±10,1 %), ніж у хворих, у яких молекути виявлялись разом з класичними бактеріями (36,8±11,4 %). Можливо, це обумовлено зростанням кількості Мц/Мф і їх активацією, що було показано раніше.

При дослідженні антимікробного білку hBD-2 нами виявлено підвищення його рівня у хворих 2-ї групи за рахунок 68,4 % хворих, у яких визначався високий рівень β-дефензину-2 (більше 200 нг/мг білку). На відміну від цього, більшість хворих жінок 1-ї групи (62,5 %) мали

рівень hBD-2 нижче контрольного. Можливо, це пов'язано з більшою секрецією антимікробних пептидів внаслідок активації епітеліоцитів бактеріальними чинниками, які виявлялись у хворих 2-ї групи. Все це потребує подальших досліджень [21].

ВИСНОВКИ

1. У жінок з гострим пієлонефритом статеві шляхи були джерелом збудників, які інфікували і сечовивідні шляхи, і нирки, про що свідчить аналогічний видовий спектр інфекційних патогенів.
2. Гострий запальний процес сечостатевої системи у обстежених жінок супроводжувався зростанням в змивах з вагіни рівня IgM на тлі дефіциту IgA та змінами показників, які характеризують стан місцевого клітинного

імунітету, що відображалось в підвищенні фагоцитарної активності та киснезалежного метаболізму моноцитів/макрофагів та нейтрофілів, виділених з уретри та цервікального каналу, на тлі зниження резервних можливостей фагоцитів. Найбільші відхилення від контрольних показників відмічені у хворих за наявності класичних бактерій з молікутами.

3. У хворих з інфекцією, обумовленою молікутами (*M. hominis*, *Ureaplasma spp.*), відмічено найбільше зростання рівня прозапального цитокіну (ФНП- α), секреторного IgA і активація системи комплементу (C3). Стан інших гуморальних факторів місцевого імунітету (лактоферину та секреторного компонента) був недостатнім для адекватного захисту від інфекції, що сприяє подальшій хронізації інфекційного процесу репродуктивного тракту у хворих обох груп.
4. У вагінальних змивах хворих жінок, у яких виявлялись тільки молікути, патологічно високий рівень ФНП- α (більше 50 пг/на 1 мг білку) був зареєстрований в 62,5 % випадків, що вказує на активацію клітин моноцитарно-макрофагального ряду, в той час як підвищений рівень β -дефензину-2 (hBD-2) був виявлений тільки в 37,5 % випадків. В групі хворих з інфекцією, обумовленою асоціацією бактерій з молікутами, частіше виявлявся високий рівень hBD-2 (68,4 % випадків), що свідчить про активацію епітеліоцитів та їх підвищену здатність продукувати антимікробний білок.

ЛІТЕРАТУРА

5. *Беляков И. М.* Имунная система слизистых / И. М. Беляков // Иммунология . — 1997. — № 4. — С. 7-13.
6. *Данилов Е. Ю.* Урогенитальные микоплазмы (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) у женщин с инфекциями, передаваемыми половым путем / Е. Ю. Данилов // Ж. акушерства и женских болезней. — 2007. — Вып. 2. — С. 67-71.
7. *Долгушин И. И.* Роль нейтрофилов в регуляции микробиоценоза репродуктивного тракта женщин / И. И. Долгушин, Ю. С. Андреева // Ж. микробиол. — 2005. — № 5. — С. 84-87.
8. *Караваев З. О.* Местный гуморальный иммунитет у больных кандидозом слизистых оболочек полости рта и кандидоносителей / З. О. Караваев, Ф. М. Гасанова // Проблемы медицинской микологии. — 2008. — Т.10, № 3. — С. 9-11.
9. *Колесник М. О.* Етіологічний спектр інфекції сечової системи / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, А. В. Руденко, В. Т. Кругліков // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2007. — № 3 (15). — С. 16-29.
10. *Лыкова О. Ф.* Содержание лактоферрина в сыворотке крови и ликворе больных менингитом / О. Ф. Лыкова, Е. В. Захарова, Т. В. Коньшева, З. А. Хохлова // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунол. — 2007. — № 2. — С. 80-84.
11. *Руденко А. В.* Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктивного здоров'я сім'ї / А. В. Руденко, О. В. Ромашенко, А. М. Романенко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2003. — № 3. — С. 82-86.
12. *Руденко А. В.* Вивчення клітинних та гуморальних факторів імунітету урогенітального тракту у хворих на хронічний пієлонефрит / А. В. Руденко, О. М. Корніліна, Н. М. Степанова, В. Т. Кругліков // Укр. ж. нефрології та діалізу. — 2009. — № 1 (21). — С. 29-34.
13. *Скоупс Р.* Методы очистки белков / Р. Скоупс. — М.: Мир. — 1985. — С. 466-467.
14. *Спивак Н. Я.* Интерферон и система моноклеарных фагоцитов / Н. Я. Спивак, Л. Н. Лазаренко, О. Н. Михайленко — Киев : Фитосоциоцентр, 2002. — 164 с.
15. *Степанова Н. М.* Клініко-мікробіологічна характеристика інфекцій сечової системи у жінок / Н. М. Степанова, А. В. Руденко, В. Т. Кругліков [та ін.] // Клін. антибіотикотерапія. — 2005. — Т. 38, № 6. — С. 33-35.
16. *Тиктинский О. Л.* Пиелонефриты / О. Л. Тиктинский, С. Н. Калинина — С-Пб : С-Пб МАПО, Медиа Пресс, 1996. — 101 с.
17. *Шаповалова О. В.* Микрофлора урогенитального тракта у пациентов с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов и ее чувствительность к антибактериальным препаратам / О. В. Шаповалова, В. В. Соколов, Н. В. Кочетова, И. Н. Никитенко // Дерматология та венерология. — 2003. — № 2. — С. 60-63.
18. *Bals R.* Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection / R. Bals // Respir Res. — 2000. — 1 (3). — P. 141-150. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utills/fref.fcgi?PrId=3196&itool=AbstractPlus-def&uid=11667978&db=pubmed&url=http://respiratory-research.com/content/1/3/141> [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=11667978](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/utills/fref.fcgi?PrId=3494&itool=AbstractPlusnondef&uid=11667978&db=pumed&url=http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=11667978).
19. *Brandtzaeg P.* Mucosal immunity in the female genital tract / P. Brandtzaeg // J. Reprod. Immunol. — 1997. — 30, № 1-2. — P. 23-50.
20. *Deo S. S.* Elevated levels of secretory immunoglobulin A (sIgA) in urinary tract

- infections / S. S. Deo, A. K. Vaidya // Indian. J. Pediatr. — 2004. — 71, № 1. — P. 37-40.
21. *Floege J.* Urinary IgA, secretory IgA and secretory component in women with recurrent urinary tract infections / J. Floege, M. Bøddeker, H. Stolte, K. M. Koch // *Nephron.* — 1990. — 56, № 1. — P. 50-55.
22. *Giannini S. L.* Cytokine expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: implications for the generation of local immunosuppression / S. L. Giannini, W. Al-Saleh, H. Piron [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 1998. — V. 113, № 2. — P. 183-189.
23. *Kutteh W.H.* Secretory immunity in the female reproductive tract / W. H. Kutteh, J. Mestecky // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1994. — 31 (1). — P. 40-46.
24. *Pivarcsi A.* Microbial compounds induce the expression of proinflammatory cytokines, chemokines and human beta-defensin-2 in vaginal epithelial cells / A. Pivarcsi, J. Nagy, A. Koreck [et al.] // *Microbes Infect.* — 2005. — 7 (9). — P. 1117-1127.
25. *Schröder J.M.* Human beta-defensin-2 / J. M. Schröder, J. Harder // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 1999. — 31 (6). — P. 645-651.
26. *Tjong M. Y.* Cytokines in cervicovaginal washing fluid from patients with cervical neoplasia / M. Y. Tjong, N. van der Vange, J. S. Schegget [et al.] // *Cytokine.* — 2001. — V. 21. — P. 357-360.
- Надійшла до редакції 21.01.2010
Прийнята до друку 22.01.2010

© Фомина С. П., Багдасарова И. В., 2010

УДК 616.61-008.6-053.2-085

С. П. ФОМИНА, И. В. БАГДАСАРОВА

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО
СИНДРОМА У ДЕТЕЙ: АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

S. P. FOMINA, I. V. BAGDASAROVA

IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT OF STEROID RESISTANCE NEPHROTIC CHILDREN:
ALKYLATING AGENTS

ГУ «Институт нефрологии АМН Украины», Киев

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, циклофосфан, хлорбутин, эффективность, побочные эффекты.

Резюме. Терапія гормонорезистентного нефротичного синдрому (ГР НС) у дітей залишається дискусійною. В роботі представлено власний досвід ефективності застосування пульс терапії циклофосфаном (ЦФ) та хлорбутіном (ХБ) у 389 дітей з ГР НС (вік: 2,5-17 років) в 1987-2009 роках. Період спостереження після завершення програми терапії ЦФ та ХБ становив до 60 місяців. На 12 місяці катамнезу в 62,5% (ХБ) та 41,8% (ЦФ) випадків було досягнуто ремісії, яка утримувалася відповідно в 42,2% та 32,1% спостережень на момент завершення дослідження. Хронічна ниркова недостатність документована в 23,5% та 12,2% випадків відповідно, але стан 30,2% хворих, що отримували ХБ, та 51,3%, яким призначався ЦФ, на 60 місяці був не відомий. Серед побічних ефектів терапії найбільш часто зареєстровано гематологічні зміни (помірна лейкопенія, анемія), гепатотоксичність та інфекції дихальних шляхів. Результати дослідження збігаються з міжнародним досвідом застосування алкілюючих агентів при ГР НС у дітей і свідчать про достатню ефективність запропонованих протоколів лікування.

Summary. The current therapeutic approach of children with steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) is still discussed. Here we present our experience on the effectiveness of intravenous pulse Cyclophosphamide treatment (CP) and Chlorambucil (CB) from the years 1987 to 2009 in 389 children with SRNS (age: 2,5-17 years). Follow up period after CP or CB was 60 months. The remission was observed in 62,5% (CB) and 41,8% (CP) on 12 months, but it was seen in 42,2% and 32,1% on 60 months, respectively. During follow-up period the Chronic Renal Failure was developed in 23,5% and 12,2%, respectively, but 30,2% and 51,3% cases were lost. The most often adverse effects observed were hematological changes (mild anemia, leucopenia), hepatotoxicity and respiratory tract infections. Data from this study coincide with the international experience with alkylating agents in children with SRNS and confirm the effectiveness of proposed treatment protocols.

Вступление. В структуре заболеваний органов мочевой системы наиболее сложными для лечения являются гломерулопатии, клинически проявляющиеся нефротическим синдромом (НС). Наиболее значимой терапевтической проблемой в связи с неблагоприятным прогнозом остается гормонорезистентный вариант (ГР) НС. В настоящее время достигнут консенсус в определении самого понятия «ГР», роли гистопатологии и генетических исследований в течении заболевания, подтверждена необходимость ренопротекторной терапии с включением и-АПФ. Однако в отношении иммунотропной терапии ГР НС как у детей, так и у взрослых, единой точки зрения до сих пор не существует. Гетерогенность заболевания обуславливает

вариабельность ответа на лечение, трудно прогнозируемую даже при исключении генетических факторов и уточнении морфологического диагноза. Мировым сообществом постоянно проводится поиск новых режимов лечения этой группы пациентов, анализируется клиническая эффективность разных комбинаций иммунотропных препаратов и сроков их применения [1-9]. Целью нашей работы было проанализировать эффективность применения алкилирующих иммунодепрессантов у детей с ГР НС, лечившихся в клинике детской нефрологии ГУ «ИН АМНУ» (клиническая база — ДКБ №7 г. Киева).

Объект и методы исследования. Изучение эффективности терапии, анализ ее непосредственных и отдаленных результатов проведено у 389 пациентов с ГР НС (возраст 2,5-17 лет), наблюдавшихся в 1987-2009 годах.

Протокол лечения включал индукцию глюкокортикоидами (ГК) в течение 6 недель (1,5-2 мг/кг по преднизолону, но ≤ 50 мг/с) с последовательным назначением алкилирующих агентов в максимальной дозе в течении 8-10 недель [10]. У 315 больных был применен лейкеран/

Фомина Светлана Петровна
Тел. : (044) 529 85 25

хлорбутин (ХБ) per os, у 74 - «пульс» терапия циклофосфаном внутривенно (ЦФ). Суточная доза ХБ назначалась из расчета 0,15-0,2 мг/кг (кумулятивная доза - 8,5-10 мг/кг). Расчетная доза ЦФ составила 10-12 мг/кг на введение (≤ 1000 мг) 1 раз в 3-4 недели, на курс - три введения (кумулятивная доза - 30-36 мг/кг). После 8-10 недель максимальной дозы иммунодепрессанта все больные переводились на поддерживающую дозу ХБ (0,1 мг/кг/с), которую получали еще на протяжении 9 месяцев (кумулятивная доза 20-27 мг/кг) на фоне цикловой или альтернирующей дачи ГК. Общая длительность терапии составля-

ла 12 месяцев. Во время иммунотропной терапии и после ее завершения все пациенты получали и-АПФ на ночь (2,5-5 мг/с по берлиприлу).

Распределение в клинические группы с разными протоколами лечения зависело от сроков начала заболевания и тяжести течения НС (табл. 1). ЦФ применялся при наличии неблагоприятных а priori признаков: выраженном длительно удерживающемся отеком синдрома, сопутствующей гипертензии и гематурии, нарушении функции почек (НФП) в дебюте заболевания, а, также у пациентов старших возрастных групп.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование (1)

Характеристика	Клиническая группа	
	ХБ	ЦФ «пульс»
Мальчики/девочки (n/n)	163/152	37/37
Возраст дебюта НС, годы (медиана/25 квинтили:75 квинтили)	8,0/5,0:11,0	10,0/6,8:13,0
Длительность НС на момент начала исследования, мес. (медиана/25 квинтили:75 квинтили)	6/3:15	9/3:16
Синдром (n/%)		
НС с гематурией	142/45,1	25/33,8
НС с гематурией и гипертензией	106/33,7	34/46,0
НС с гипертензией	4/1,3	2/2,7
НФП начального периода	142/45,1	52/70,3

Значительная доля гематурии/гипертензии и/или НФП (табл. 1), не характерная для классического полного НС у детей, была обусловлена особенностью деятельности клиники, концентрирующей наиболее сложные варианты гломе-

рулонефрита (ГН) из всех регионов Украины. Кроме того, большинство пациентов поступило в клинику с отсутствием эффекта от стероидной и цитостатической терапии на предыдущих этапах наблюдения (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика больных, включенных в исследование (2)

Характеристика	Клиническая группа	
	ХБ	ЦФ «пульс»
Предшествовавшая иммунотропная терапия (n/%)		
монотерапия ГК	282/89,5	61/82,4
ГК в сочетании с ХБ	266/84,4	52/70,2
ГК в сочетании с ЦФ	10/3,2	5/6,7
ГК в сочетании с циклоспорином А	6/1,9	3/4,1
	-	1/1,4
Нефробиопсия (n/%)	61/19,4	19/25,7
МзПГН (n)	22	9
ФСГС (n)	15	2
болезнь минимальных изменений (n)	3	1
мембранопролиферативный ГН (n)	11	3
фибропластический ГН (n)	10	4

При гистологическом исследовании (нефробиопсия была проведена только у части пациентов) выявлено преобладание мезангио-пролиферативного ГН (МзПГН), фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) и мембранопролиферативного ГН (табл. 2).

Клинико-лабораторный мониторинг больного после завершения иммунотропной терапии фиксировано проводился через 12, 36 и 60 месяцев. Ответ на лечение классифицировался как: полная ремиссия (ПР) – отсутствие протеинурии и отеков, восстановление биохими-

ческих показателей; частичная ремиссия (ЧР) — отсутствие отеков и улучшение биохимических показателей, протеинурии не нефротического уровня <2 г/сутки; торпидное течение (ТТ) — сохранение активности НС. Развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) документировано при сохранении НФП более 3 месяцев и снижении клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м². Стойкая креатининемия >300 мкмоль/л и скорость клубочковой фильтрации <20 мл/мин/1,73 м² свидетельствовали о терминальной стадии ХПН.

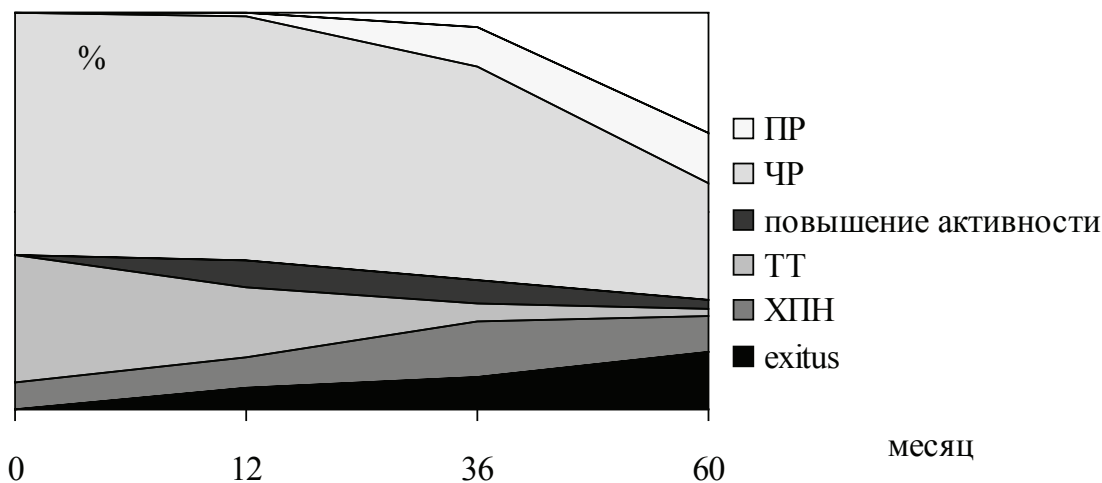
Помимо изучения эффективности в выделенных клинических группах был проведен анализ побочных эффектов терапии (изучены истории болезни 136 детей, получавших ХБ, и 61 — ЦФ).

Полученные данные обработаны с использованием методов вариационной статистики и непараметрических статистических подходов (SigmaPlot 2000, SPSS Statistics 17.0). Различия в результатах считались статистически достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Ретроспективное когортное исследование эффективности использования ХБ и ЦФ у ГР пациентов с НС проводилось, как указано выше, не в равноценных группах — ЦФ назначался в старшем возрасте, при большей длительности заболевания и при наличии более тяжелой клинической картины — гипертензии и НФП (табл. 1). Перед началом терапии у всех больных была отмечена

высокая степень активности НС по клинико-лабораторным показателям (отеки разной степени, гипоальбуминемия <25 г/л, гиперхолестеринемия $>6,5$ ммоль/л, протеинурия >3 г/с, а для младшей возрастной группы — >1 г/м²).

При применении протокола ХБ к моменту завершения терапии (точка наблюдения «0») ремиссия была достигнута в 60,9% случаев (рис. 1). Уже на этом этапе в 6,7% наблюдений развилась ХПН, у остальных пациентов (32,4%) сохранялась активность НС без признаков прогрессирования патологического процесса в почках. Через 12 и 36 месяцев группа детей с ремиссией заболевания незначительно увеличилась за счет наступления позднего эффекта иммуноотропной терапии и проведения ренопротекторных мероприятий, причем в 9,8% случаев достигнута ПР. У больных с отсутствием первичного положительного эффекта после отмены иммуноотропных препаратов заболевание продолжало прогрессировать. В ряде наблюдений активность НС по клинико-лабораторным данным возросла, и пациенты прошли повторный курс терапии. В целом эффективность ГК и ХБ была «очерчена» уже к моменту завершения терапии (в точке «0») (рис. 1). Оценка отдаленных результатов лечения была проведена не в полном объеме, так как часть больных не обследовались в клинике на 36 и 60 месяцев наблюдения (с возможным диапазоном причин от летального исхода до клинического выздоровления) или не достигли указанных сроков.



	Месяц наблюдения после отмены терапии			
	0	12	36	60
ПР	-	3/1,0	31/9,8	40/12,7
ЧР	192/60,9	194/61,5	170/53,9	93/29,5
ТТ	102/32,4	55/17,5	15/4,8	6/1,9
ХПН	21/6,7	25/7,9	43/13,7	28/8,9
повышение активности НС	-	21/6,7	18/5,7	7/2,2
exitus	-	17/5,4	26/8,3	46/14,6

Рис. 1. Результаты терапии ГР НС у детей, получавших ХБ
(n/%, “потеря” на 36 месяце — 12/3,8%, 60 месяце — 95/30,2%)

Аналогичная закономерность в эффективности терапии отмечена и при использовании ЦФ (рис. 2) – группы с благоприятным или неблагоприятным результатом терапии сформировались в целом уже на момент отмены иммуно-тропных препаратов (точке «0»), со смещением процентных соотношений в сторону снижения

доли пациентов с ремиссией до 37,9% за счет особенностей первичного распределения. Большая доля «потери» наблюдений на 36 и 60 месяцах при терапии ЦФ была связана с более активным применением данного протокола в последние годы и отсутствием необходимого срока катамнеза.

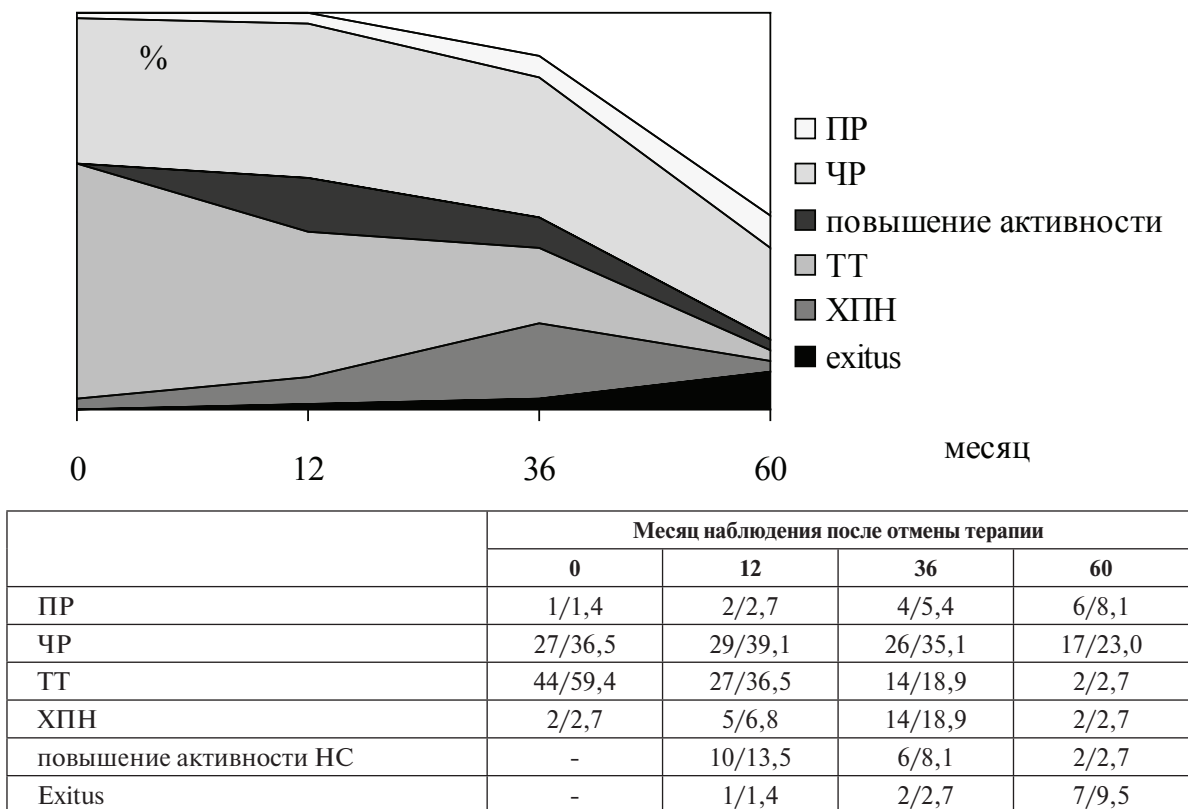


Рис. 2 – Результаты терапии ГР НС у детей, получавших ЦФ (n/%, «потеря» на 36 месяце – 8/10,8%, 60 месяце – 38/51,3%)

В целом эффективность обоих режимов лечения была сопоставима, несмотря на то, что ЦФ использовался у больных с более неблагоприятным течением НС. Сравнительный анализ

побочных действий и осложнений иммуно-тропной терапии у ГР пациентов показал увеличение неблагоприятных эффектов при назначении ЦФ (табл. 3).

Таблица 3

Неблагоприятные эффекты, зарегистрированные на фоне терапии ХБ и ЦФ (n/%)

Побочные эффекты	Клиническая группа	
	хб, n=136	цф, n=61
Гематологические нарушения		
лейкопения (2,4-3,1x10 ⁹ /л)	56/41,2	29/47,5
анемия (Hb 98-112 г/л)	43/31,6	24/39,3
тромбоцитопения (135-150x10 ⁹ /л)	15/11,0	4/6,6
Угнетение иммунной системы и инфекционные осложнения		
обострение хронического тонзиллита/аденоидита	56/41,2	25/41,0
рецидивирующие ОРВИ	23/16,9	20*/32,8
бронхит/пневмония	12/8,8	14*/23,0
гнойные заболевания кожи и клетчатки	16/11,8	5/8,2
инфекция мочевыводящих путей	13/9,6	4/6,6
репликация HBV инфекции	28/20,6	10/16,4
herpes zoster	11/8,1	5/8,2

Продолжение табл.3		
Побочные эффекты	Клиническая группа	
	хб, n=136	цф, n=61
Нарушения со стороны пищеварительного тракта		
интестинальный синдром	7/5,1	10*/16,4
эрозии слизистой	3/2,2	3/4,9
синдром цитолиза (АлТ<5норма)	26/19,1	14/23,0
токсический гепатит	14/10,3	4/6,6
Поредение волос	2/1,5	7*/11,5
Задержка роста	8/5,9	4/6,6

Примечание. *p<0,05

Наиболее часто были диагностированы различные варианты угнетения костномозгового кроветворения без значимых отличий в зависимости от типа иммунодепрессанта (с незначительным превалированием контролируемой анемии и лейкопении на фоне ЦФ, тромбоцитопении - на ХБ). Также часто отмечена активация хронической инфекции носоглотки в обеих группах. При использовании ХБ реже документированы заболевания верхних и нижних дыхательных путей, интестинальный синдром (учащение и разжижение стула), синдром цитолиза, но чаще - инфекция кожи и клетчатки, инфекция мочевых путей, активация HBV, токсический гепатит. В единичных случаях наблюдалось поредение волос, в отдаленные сроки - задержка роста. длительность исследования не исключала и возможности азоспермии, так как некоторые исследователи отмечают развитие гонадотоксического эффекта уже при достижении дозы 200 мг/кг по ЦФ или 8 мг/кг по ХБ [10].

Эффективность алкилирующих агентов при НС активно изучалась в 80-90 годы XX века. Эти препараты остаются актуальными сегодня в качестве терапевтической опции при гормонозависимом или часторецидивирующем НС [3]. Однако, при ГР, когда необходимо пролонгированное лечение, приводящее к значительной кумуляцией препаратов и росту риска токсичности, использование ХБ и ЦФ все чаще рассматривается с исторической точки зрения, а на первый план выходят иммунодепрессанты селективного действия. В то же время большинство исследований свидетельствуют, что включение ЦФ в протокол терапии ГР НС у детей приводит к ремиссии на 6 месяце наблюдения в 39,1-100% случаев [12-17]. Для уменьшения токсичности препаратов, в частности - редукции дозы ЦФ, в мировой практике используется схожий с нашим режим «пульс»-терапии (разовое внутривенное введение препарата в дозе 500-750 мг/м² 1 раз в месяц №6, суммарная доза - 3000-4500 мг/м² или 100-200 мг/кг) в сочетании с ГК в альтернирующем режиме. Средняя длительность ответа (улучшение клинико-лабораторных показателей в случае эффективности препарата) составляет 2-3 месяца [18].

В отношении эффективности ХБ при ГР НС количество публикаций в специальной литературе более лимитировано. Есть сообщение о достижении ремиссии у детей в 97,3% при применении препарата в дозе 0,2 мг/кг 6 месяцев (кумулятивная доза 36 мг/кг) [19]. В более раннем контролируемом исследовании, проведенном у взрослых, отмечено, что ХБ в кумулятивной дозе 13,5 мг/кг за 6 месяцев (применение препарата в 2, 4, 6 месяцы) имеет преимущество перед ЦФ в традиционном режиме (1 раз в месяц) для сохранения азотовыделительной функции почек [20].

В условиях распространения мультирезистентности НС эти результаты обнадеживают. Однако мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное недавно APN, показало, что к 3 месяцу лечения ЦФ у ГР пациентов ремиссии достигается только в 5,9% наблюдений, а к 6-му - в 17,7% [21].

Противоречивость данных в упомянутых публикациях связаны с ограниченным количеством пациентов в исследованиях (стандартно - от 5 до 17 человек) и лимитированным сроком наблюдения. Кроме того, группы часто неоднородны морфологически, а вопрос о предпочтительности назначения алкилирующих агентов при различных гистологических субстратах ГР НС до сих пор не решен. Известно, что ЦФ эффективен при болезни минимальных изменений (82-100% ремиссии), МзПГН (до 67%), оптимистичные результаты получены при мембрано-пролиферативном ГН (97,3-100%) [18, 19, 22]. В силу большей гистологической вариабельности ФСГС диапазон ответа на алкилирующие ЦС - от ремиссии в 39-48% случаях до полного отсутствия эффекта [12, 17, 18, 23, 24]. Значительную роль в различии исходов НС играет и клиническая неоднородность групп. Алкилирующие агенты имеют больший шанс на успех в случае вторичной ГР (т.е. возникшей у больных с ранее диагностированной гормоночувствительностью), чем при первичной [15].

Исходные протоколы лечения ГР НС у детей с применением алкилирующих агентов в Украине были разработаны в начале 80-х годов [25]. С тех пор особых изменений режима назна-

чения ХБ не произошло, а программа ЦФ претерпела значительную модернизацию с переходом от преимущественно внутримышечного пути введения на внутривенный [10]. Однако, в отличие от международных рекомендаций, применение ЦФ внутривенно мы ограничиваем сроком в 2-3 месяца, продлевая иммуноотропную терапию за счет поддерживающей дозы ХБ. Такой режим был выработан эмпирическим путем для ограничения краткосрочных реакций цитотоксического типа от одномоментного введения высокой дозы препарата и в связи с отсутствием возможности регулярного мониторинга токсических эффектов в клиниках по месту проживания пациентов.

Пролонгирование применения препаратов иммуноотропного действия приводит к возрастанию их кумулятивной дозы. Возможность побочного действия алкилирующих агентов, наряду с разноречивостью данных по их эффективности, является главной причиной уменьшения их терапевтической значимости в мировой практике. На фоне пролонгированного приема ЦФ и ХБ при ГР НС значительно выше риск инфекционных осложнений, в том числе - системных [13, 17, 18, 20]. ЦФ внутривенно в пульсовой дозе ассоциируется с рвотой, геморрагическим циститом, алопецией [14, 15]. В отдаленном периоде возможны задержка роста, азоспермия [12, 17]. Зафиксированные нами в процессе терапии и при последующем наблюдении токсическое действие препаратов и осложнения были обратимы и имели контролируемый характер. Применение ХБ ассоциировалось только с несколько большей частотой пиодермий и токсического гепатита, лучше переносилось больными, чем ЦФ. Режим «пульс»-терапии ЦФ с переходом на поддерживающую дозу ХБ, предложенный нами, позволил минимизировать неблагоприятное действие препаратов в сравнении с данными других исследователей. Однако, учитывая общую длительность заболевания, количество предшествовавших курсов лечения различными группами препаратов, объяснить неблагоприятные эффекты только назначением ЦФ или ХБ нельзя. Неоспоримо также влияние преморбидного фона, самого патологического процесса в почках на другие органы и системы организма (нарушения в их функционировании может регистрироваться в качестве токсического действия препарата).

ВЫВОДЫ

Несмотря на риск побочных эффектов от применения алкилирующих агентов у детей с ГР НС, развитие стойкой ремиссии в значительном числе наблюдений перед отменой препаратов подтверждает целесообразность использования ХБ и ЦФ. Представленные нами данные

оставляют надежду, что после проведения серии контролируемых исследований для уточнения эффективности алкилирующих препаратов и возможности формирования благоприятного исхода заболевания спектр показаний к их назначению при ГР НС вновь расширится.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mekahli D.* Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study [Электронный ресурс] / D. Mekahli, A. Liutkus, B. Ranchin [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2009. — Режим доступа к журн.: DOI 10.1007/s00467-009-1138-5.
2. *Otukesh H.* Management and outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children / H. Otukesh, S. Otukesh, M. Mojtahezadeh [et al.] // *IJKD.* — 2009. — V. 3 (4). — P. 210-217.
3. *Hodson E. M.* Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children [Электронный ресурс] / E. M. Hodson, N. S. Willis, J. C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* (1): CD002290. — 2008. — Режим доступа к журн.: DOI 10.1002/14651858.CD002290.pub3.
4. *Hodson E. M.* Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome / E. M. Hodson, J. C. Craig // *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — V. 23. — P. 1391–1394.
5. *Coppo R.* Non-steroidal and non-cytotoxic therapies for nephrotic syndrome [Электронный ресурс] / R. Coppo // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — P. 1-3. — Режим доступа к журн.: DOI 10.1093/ndt/gfn211.
6. *Del Rio M.* Evaluation and management of steroid-unresponsive nephrotic syndrome / M. Del Rio, F. Kaskel // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2008. — V. 20. — P. 151–156.
7. *Ehrich J. H. H.* Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated / J. H. H. Ehrich, C. Geerlings, M. Zivcinkaj [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2007. — V. 22. — P. 2183–2193.
8. *Hodson E. M.* Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children [Электронный ресурс] / E. M. Hodson, D. Nabashy, J. C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* (2): CD003594. — 2006. — Режим доступа к журн.: DOI 10.1002/14651858.CD003594.pub3.
9. *Цыгин А. Н.* Нефротический синдром / А. Н. Цыгин, О. В. Комарова, Т. В. Сергеева [и др.] // Клинические рекомендации по педиатрии. Под ред. А. А. Баранова. — М.: Геотар-Медиа, 2005. — С. 107-128.
10. *Багдасарова И. В.* Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей / И. В. Багдасарова, С. П. Фомина // Современная педиатрия. — 2005. — № 1 (6). — С. 154-158.

11. *Chiu M.* Management strategy for idiopathic nephrotic syndrome in children / M. Chiu // J. Cent. South Univ. – 2008. - V. 33 (1). – P. 1-7.
12. *Sozeri B.* The long-term results of pediatric patients with primary focal and segmental glomerulosclerosis / B. Sozeri, S. Mir, F. Mutlubas, S. Sen // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2010. - V. 21 (1). – P. 87-92.
13. *Peña A.* Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. A single-center report on their positive experience with sequential therapy in MCD and FSGS adds support for the use of a modified Mendoza/Tune protocol in SRNS / A. Peña, J. Bravo, M. Melgosa [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2007. – V. 22. – P. 1875–1880.
14. *Mantan M.* Efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide treatment versus combination of intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide treatment in steroid-resistant nephrotic syndrome / M. Mantan, C. S. Sriram, P. Hari [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. - V. 23. – P. 1495-1502.
15. *Bajpai A.* Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome / A. Bajpai, A. Bagga, P. Hari [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2003. – V. 18. – P. 351–356.
16. *Rennert W.P.* Pulse cyclophosphamide for steroid-resistant focal and segmental glomerulosclerosis / W. P. Rennert, V. K. Kala, D. Jacobs [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 1999. - V. 13. – P. 113–116.
17. *Tune B.M.* Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up / B. M. Tune, R. Kirpekar, R. K. Sibley [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 1995. – V. 43. – P. 84–88.
18. *Nammalwar B.R.* Steroid resistant nephrotic syndrome: Is sustained remission attainable? / B. R. Nammalwar, M. Vijayakumar, N. Prahlad, D. V. Jain // *Indian Pediatr.* – 2006. – V. 43. - P. 39–43.
19. *Idasiak-Piechocka I.* Efficacy and Safety of Low-Dose Chlorambucil in Nephrotic Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy / I. Idasiak-Piechocka, A. Oko, K. Lochyńska-Bielecka, B. Skrobańska // *Kidney Blood Press. Res.* – 2009. - V. 32 (4). – P. 263-267.
20. *Reichert L. J. M.* Preserving Renal Function in Patients with Membranous Nephropathy: Daily Oral Chlorambucil Compared with Intermittent Monthly Pulses of Cyclophosphamide / L. J. M. Reichert, F. T. M. Huysmans, K. Assmann [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1994. - V. 121. – P. 328-333.
21. *Plank C.* Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome - a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie / C. Plank, V. Kalb, B. Hinkes [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2008. - V. 23. – P. 1483-1493.
22. *Faedda R.* Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis / R. Faedda, A. Satta, F. Tanda [et al.] // *Nephron.* – 1994. - V. 67. - P. 59-65.
23. *Tarshish P.* Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children / P. Tarshish, J. N. Tobin, J. Bernstein, C. M. J. Edelmann // *Pediatr. Nephrol.* – 1996. – V. 10. – P. 590-593.
24. *Geary D.F.* Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal / D. F. Geary, M. Farine, P. Thorner, R. Bauman // *Clin. Nephrol.* – 1984. – V. 22. – P. 109-113.
25. Иммунодепрессивная терапия гломерулонефрита у детей: метод. рекомендации / сост. И. Г. Ситническая, И. В. Багдасарова ; Министерство здравоохранения УССР. – Киев, 1981. – 21 с. – 500 обр.

Надійшла до редакції 21.01.2010

Прийнята до друку 22.01.2010

© Шейман Б. С., Васильева Е. Г., 2010

УДК: 616-053.2

Б. С. ШЕЙМАН, Е. Г. ВАСИЛЬЕВА

ТОКСИН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

B. S. SHEYMAN, E. G. VASYLIEVA

TOXIN-INDUCTIONS AUTOIMMUNE REACTIONS AT PATIENTS WITH ACUTE RENAL FAILURE AND METHODS OF THEIR CORRECTION

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя МЗ Украины;
Институт нефрологии АМН Украины;
Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ»
МЗ Украины, г. Киев, Украина

Ключевые слова: аутоиммунные реакции, токсикометрические параметры эндотоксемии, аутоиммунная и цитолитическая активность.

Резюме: в работе представлены особенности формирования аутоиммунных реакций у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом и острой почечной недостаточностью. Продемонстрированы результаты токсикометрических исследований эндотоксемии: потенциалы цитолитической активности (токсичности) эндотоксинов, размеры частиц, распределение их в кровяном русле. Исследованы аутоиммунные реакции у больных; проведен анализ корреляционной зависимости между уровнями аутоиммунной и цитолитической активности цельной плазмы и ее компонентов.

Resume: the features of forming of autoimmune reactions are in-process presented for patients with a hemolytic-uremic syndrome and acute kidney insufficiency. The results of toxicometrics researches of endotoxemia are shown: potentials of cytolytic activity of endotoxines, sizes of particles and molecules, distributing them in a bloody. The analysis of cross-correlation dependence is conducted between the levels of autoimmune and cytolytic activity of whole plasma and its components.

Острая почечная недостаточность (ОПН) у детей до настоящего времени продолжает оставаться актуальной проблемой интенсивной медицины и является предметом повышенного внимания клиницистов. Эпидемиологические показатели ОПН у детей из года в год имеют определенные различия как по параметрам частоты, так и по распространенности.

Известно, что структура причин возникновения ОПН во многом зависит от возраста ребенка. Так, у детей в возрасте от 1 мес до 3-х лет лидирующие позиции среди причин ОПН занимает гемолитико-уремический синдром (ГУС). У детей в возрасте 3-7 лет ОПН чаще всего возникает на фоне лекарственного интерстициального нефрита и болезни Мошковица. Ведущими причинами ОПН у детей в возрасте от 7 до 17 лет являются системные васкулиты, подостро-злокачественное течение острого гломерулонефрита и шок различной этиологии. При этом, среди причин общей заболеваемости ОПН более 50 % случаев приходится на ГУС [5].

Известно, что течение большинства заболе-

ваний и патологических состояний сопровождается накоплением в кровяном русле токсических субстанций с последующим развитием эндотоксикоза, который негативно влияет на течение и ухудшает прогноз заболевания [3]. В медицинской литературе имеется большое количество сообщений о негативных проявлениях эндотоксикоза, влияние которых авторы обнаруживали в различных органах и системах организма человека [3]. Так, ряд исследователей сообщают об аутоиммунных реакциях, которые возникают у больных в процессе развития заболевания и накопления в кровяном русле эндотоксинов [4]. При этом, до настоящего времени остается неясным вопрос о наличии причинно-следственной связи между этими реакциями и эндотоксемией. Вполне понятно, что решение этого вопроса является крайне важным в аспекте разработки подходов к терапии аутоиммунных реакций и может привести к повышению эффективности лечения заболевания в целом.

Цель работы: изучить особенности формирования, течения и взаимосвязи между аутоиммунными реакциями и эндотоксемией у больных с ОПН для разработки подходов к иммунооптимизирующей терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились дети в возрасте от 3 мес. до 16 лет, основное заболевание у которых осложнилось развитием ОПН. Все больные поступили на лечение в олигоанурической стадии ОПН.

Шейман Борис Семенович
тел. / факс (044) 236-97-67;
e-mail: toxicon@ukr.net

Все дети в зависимости от нозологической формы заболевания были разделены на две группы: 1 группа – пациенты, у которых ОПН развилась на фоне ГУС (28 детей); и 2 группа – у которых ОПН возникла на фоне других заболеваний (28 детей). Верификацию нозологических форм заболеваний осуществляли с использованием общепринятых подходов в клинично-лабораторной диагностике.

У всех детей за время лечения проводили исследования различных показателей эндотоксикоза. Для исследования эндотоксикоза нами был использован метод комплексной токсиметрии с определением характеристик токсемии и токсических протеомов (размеры частиц и молекул, потенциалы повреждающей активности, преимущественные места накопления на токсиннесущих фракциях плазмы крови). Суть комплексного подхода в изучении токсикоза заключается в исследовании основных, наиболее важных звеньев развивающейся токсемии и их характеристик: потенциалов повреждающей активности токсинов, накопленных в кровяном русле (токсичность), распределение токсинов в кровяном русле на токсиннесущих фракциях плазмы (альбуминах, глобулинах, клеточных мембранах, в свободной циркуляции), размеры их частиц и молекул (<10 нм, 10-200 нм и >200 нм), участие токсинов в формировании аутоиммунных реакций.

Выделение токсиннесущих фракций из плазмы проводили методом высаливания сульфатом аммония 50 % и 100 % концентрации по общепринятой методике. Выделение фракции, которая содержит токсины с частицами размером 10-200 нм и менее 10 нм, осуществляли методом фильтрации через полупроницаемые мембраны с диаметром пор 200 нм и 10 нм. Исследования прочности связи токсинов с токсиннесущими фракциями (альбуминовой, глобулиновой и свободноциркулирующей) осуществляли методом 30 %-й дилуции физраствором с последующей фильтрацией через мембранные фильтры с вышеуказанным диаметром пор.

Для изучения роли токсинов в формировании аутоиммунных реакций определяли содержание лимфоцитов, которые образуют розетки с аутологичными эритроцитами, после их инкубирования с цельной плазмой, токсиннесущими фракциями плазмы и токсинами с разными размерами частиц. Для исследования повреждающей активности токсинов на биологические мишени использовали метод цитолитической активности лейкоцитов. Полученный результат оценивали после инкубирования аутолейкоцитов больного с цельной плазмой, токсиннесущими фракциями плазмы и токсинами с разными размерами частиц. Допустимый нормальный уровень лабораторной манифестации токсемии отвечал цитолитической активности лейкоцитов (ЦАЛ) менее 20 %; легкая степень – 20-30 %; средняя – 30-40 %; тяжелая – больше 40 % [1].

Токсикометрические исследования у всех детей проводили трехкратно на протяжении всей олигоанурической стадии ОПН: на начальном этапе (при госпитализации пациента), на этапе разгара (через 1 неделю после госпитализации) и на этапе исхода (через 2 недели после госпитализации).

Для сбора и последующей обработки результатов исследований была построена база данных в формате Microsoft Excel 2007, которая включала информацию о результатах клинично-лабораторного мониторинга. С учетом отсутствия априорной информации о виде распределения значений показателей, которые изучались в выборках, считали целесообразным использовать для их обработки критерии как параметрической, так и непараметрической статистики. Для математической обработки данных нами было использовано программное обеспечение Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США). Все данные, распределение которых приближалось к нормальному, представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$); другие данные – как M и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Также проводили исследование корреляционного анализа с определением парного коэффициента Пирсона, его достоверности и коэффициентов линейного уравнения регрессии.

Результаты исследований.

Исследование аутоиммунных реакций. Результаты исследования показателей аутоиммунной активности (АА) цельной плазмы у больных с почечной недостаточностью (ПН) представлены на рис. 1.

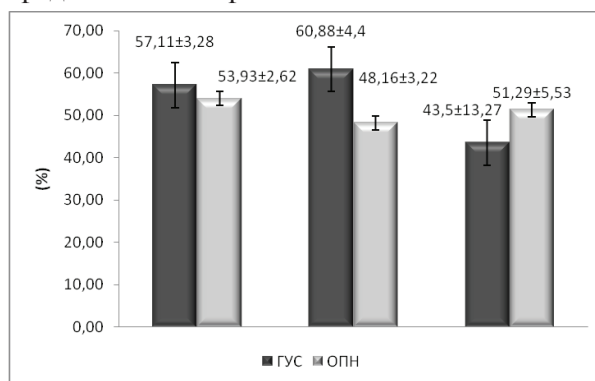


Рис. 1 Уровни аутоиммунной активности цельной плазмы крови у больных с ГУС и ОПН на различных этапах исследования ПН.

Установлено, что у всех больных острый период заболевания сопровождался высоким уровнем АА цельной плазмы крови (>40 %). При этом, наибольшие уровни АА цельной плазмы отмечались у больных с ГУС на этапах начала и разгара олигоанурической стадии ОПН (57,11 ± 3,28 % и 60,88 ± 4,4 % соответственно). На этапе исхода наибольшие уровни АА цельной плазмы наблюдались у детей с ОПН (51,29 ± 5,53 %).

Результаты исследования АА токсиннесущих фракций плазмы крови у больных на раз-

свободноциркулююющей токсиннесущей фракции - на начальном этапе болезни ($57,29 \pm 2,51$ %); и у глобулиновой токсиннесущей фракции также - на этапе начала олигоанурической стадии ОПН ($53,57 \pm 4,62$ %).

Уровни АА эндотоксинов, накопленных на различных токсиннесущих фракциях плазмы крови у детей с ПН, представлены в табл. 2.

Установлено, что АА токсиннесущих фракций у больных с ГУС и ОПН была обусловлена накоплением токсинов с различными токсикометрическими характеристиками. Так, у больных с ГУС на всех этапах заболевания АА альбуминовой токсиннесущей фракции плазмы была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размерами частиц 10-200 нм ($50,32 \pm 2,78$ % - нача-

ло; $45,53 \pm 3,06$ % - разгар; $44,25 \pm 8,52$ % - исход). АА глобулиновой токсиннесущей фракции плазмы, в первую очередь, была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размерами частиц 10-200 нм и >200 нм. При этом, наибольшие уровни АА этих эндотоксинов наблюдались на этапах начала и разгара заболевания ($42,14 \pm 2,24$ % и $46,88 \pm 2,57$ %; $51,29 \pm 5,53$ % и $39,41 \pm 7,61$ %, соответственно этапам и размерам частиц). АА свободноциркулирующей токсиннесущей фракции плазмы на всех этапах исследования была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размерами частиц 10-200 нм ($60,46 \pm 3,31$ %, $51,82 \pm 4,96$ % и $56 \pm 6,23$ %, соответственно этапам) и >200 нм ($58,93 \pm 6,71$ %, $63,24 \pm 5,55$ % и $50 \pm 8,84$ %, соответственно этапам).

Таблица 2

Уровни аутоиммунной активности токсинов с различными характеристиками у больных с ГУС и ОПН

Размер частиц (молекул) токсинов	Токсиннесущие фракции плазмы крови	Аутоиммунная активность эндотоксинов / Этапы исследования, %					
		ГУС			ОПН		
		Начало	Разгар	Исход	Начало	Разгар	Исход
10-200 нм	Альбумин-ассоциированные токсины	$50,32 \pm 2,78$	$45,53 \pm 3,06$	$44,25 \pm 8,52$	$50,43 \pm 2,01$	$48,00 \pm 3,49$	$43,14 \pm 3,49$
<10 нм		$34,89 \pm 2,24$	$34,94 \pm 4,45$	$28,5 \pm 4,31$	$37,64 \pm 3,23$	$39,84 \pm 3,40$	$34,57 \pm 4,83$
>200 нм		$24,36 \pm 5,42$	$30,76 \pm 7,54$ ***	$05,0 \pm 4,33$ **	$22,93 \pm 5,44$	$25,58 \pm 6,80$	$32,86 \pm 10,85$
10-200 нм	Глобулин-ассоциированные токсины	$42,14 \pm 2,24$	$46,88 \pm 2,57$	$35,75 \pm 7,09$	$38,32 \pm 2,27$	$40,63 \pm 2,7$	$38,43 \pm 4,06$
<10 нм		$31,43 \pm 2,49$	$27,24 \pm 2,45$	$26,25 \pm 4,66$	$31,14 \pm 2,07$	$29,95 \pm 2,6$	$34,86 \pm 5,66$
>200 нм		$51,29 \pm 5,53$	$39,41 \pm 7,61$ ***	$23 \pm 11,59$ **	$50,75 \pm 3,58$	$47,79 \pm 4,9$	$53 \pm 4,62$
10-200 нм	Свободноциркулирующие токсины	$60,46 \pm 3,31$	$51,82 \pm 4,96$	$56 \pm 6,23$	$56,46 \pm 2,64$ **	$44,26 \pm 4,1$ *	$48,57 \pm 7,49$
<10 нм		$41,14 \pm 3,29$	$42,41 \pm 3,86$	$37,5 \pm 6,62$	$47,07 \pm 3,1$	$42,26 \pm 3,3$	$37 \pm 5,99$
>200 нм		$58,93 \pm 6,71$	$63,24 \pm 5,55$	$50 \pm 8,84$	$58,93 \pm 5,08$	$59,21 \pm 5,9$	$57,14 \pm 8,32$

Примечание: * - показатели обладающие достоверными отличиями в сравнении с первой группой (начало болезни);
** - показатели обладающие достоверными отличиями в сравнении со второй группой (этап разгара);
*** - показатели обладающие достоверными отличиями в сравнении с третьей группой (этап исхода).

У больных с ОПН АА альбуминовой токсиннесущей фракции плазмы на всех этапах исследования была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размерами частиц 10-200 нм ($50,43 \pm 2,01$ %, $48 \pm 3,49$ % и $43,14 \pm 3,49$ %, соответственно этапам). АА глобулиновой токсиннесущей фракции плазмы была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размерами частиц >200 нм ($50,75 \pm 3,58$ %, $47,79 \pm 4,9$ % и $53 \pm 4,62$ %, соответственно этапам). АА свободноциркулирующей токсиннесущей фракции плазмы была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размерами частиц 10-200 нм ($56,46 \pm 2,64$ %, $44,26 \pm 4,1$ % и $48,57 \pm 7,49$ %, соответственно этапам) и >200 нм ($58,93 \pm 5,08$ %, $59,21 \pm 5,9$ % и $57,14 \pm 8,32$ %, соответственно этапам).

Исследование цитолитической активности. Результаты исследования показателей цитолитической активности лейкоцитов (ЦАЛ) цельной плазмы у больных с почечной недостаточностью (ПН) представлены на рис. 2.

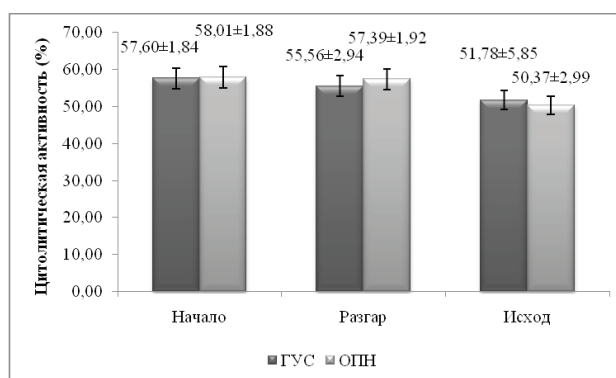


Рис. 2. Уровни цитолитической активности цельной плазмы крови у больных с ГУС и ОПН на различных этапах исследования ПН.

Установлено, что у всех больных на всех этапах исследования отмечали высокие уровни ЦАЛ цельной плазмы (>40 %). При этом, мы не обнаружили достоверных отличий в уровнях ЦАЛ цельной плазмы на различных этапах заболевания у детей 1-й и 2-й группы.

Результаты исследования ЦАЛ токсиннесущих фракций плазмы крови у больных на различных стадиях ОПН представлены в табл. 3.

Таблица 3

Уровни цитолитической активности токсиннесущих фракций крови у больных с ГУС и ОПН, на различных этапах исследования (%).

Токсиннесущие фракции плазмы крови	Нозологическая форма / Этапы исследования					
	ГУС			ОПН		
	Начало	Разгар	Исход	Начало	Разгар	Исход
Альбуминовая	60,1±1,8	56,8±2,5	44,6±3,6	55,7±2,2	54,5±2,3	49,7±4,1
Глобулиновая	54,6±2,0	49,3±2,8	44,7±0,6	63,5±1,7	60,8±2,5	54,6±4,5
Свободно-циркулирующая	62,2±2,1	54,5±3,7	50,1±5,6	58,3±1,8	51,7±2,3	52,2±3,6

Установлено, что у больных 1-й группы наибольшей цитолитической активностью обладала альбуминовая и свободноциркулирующая токсиннесущая фракция плазмы крови на начальном этапе олигоанурической стадии ОПН (соответственно, 60,17±1,87 % и 62,24±2,13 %).

У больных 2-й группы наибольшей цитолитической активностью обладала глобулиновая токсиннесущая фракция на этапе начала и разгара болезни (соответственно, 63,54±1,74 % и 60,85±2,58 %).

Уровни ЦАЛ эндотоксинов, накопленных на различных токсиннесущих фракциях плазмы крови у детей с ПН, представлены в табл. 4.

Установлено, что у больных первой группы ЦАЛ альбуминовой, глобулиновой и свободно-

циркулирующей токсиннесущих фракций была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размерами частиц 10-200 нм - на всех этапах болезни (53,56±2,26 %, 51,24±3,1 % и 48,78±3,48 %; 45,28±2,06 %, 39,46±2,78 % и 36,68±4,91 %; 62,24±2,13 %, 54,65±3,7 % и 50,15±5,65 % соответственно указанным фракциям и этапам).

У больных с ОПН ЦАЛ альбуминовой токсиннесущей фракции плазмы крови обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размерами частиц 10-200 нм на всех этапах болезни (52,43±2,43 %, 50,64±2,45 % и 45,5±3,81 %); и менее 10 нм - на этапе начала и разгара олиго-анурической стадии ПН (соответственно, 45,76±2,95 % и 45,29±2,35 %).

Таблица 4

Уровни цитолитической активности эндотоксинов с различными характеристиками у больных с ГУС и ОПН.

Размер частиц (молекул) токсинов	Токсиннесущие фракции плазмы крови	Аутоиммунная активность эндотоксинов / Этапы исследования, %					
		ГУС			ОПН		
		Начало	Разгар	Исход	Начало	Разгар	Исход
10-200 нм	Альбумин-ассоциированные токсины	53,56±2,26	51,24±3,1	48,78±3,48	52,43±2,43	50,64±2,45	45,50±3,81
<10 нм		39,65±2,4	41,49±2,5	37,65±1,42	45,76±2,95	45,29±2,35	43,23±4,20
>200 нм		42,99±5,73	41,6±6,76	13,85±11,99	55,17±4,57	52,92±5,72	34,14±11,67
10-200 нм	Глобулин-ассоциированные токсины	45,28±2,06	39,46±2,78	36,68±4,91	45,58±1,81	43,56±2,46	42,16±3,94
<10 нм		35,66±2,06	30,86±2,9	37,68±8,63	36,09±2,04	35,15±2,74	38,90±3,73
>200 нм		41,67±5,23	42,19±5,3	33,45±9,67	49,22±4,32	45,61±5,68	43,89±7,84
10-200 нм	Свободно-циркулирующие токсины	62,24±2,13	54,65±3,7	50,15±5,65	58,33±1,87	51,79±2,35	52,27±3,66
<10 нм		43,73±2,61	40,28±2,39	35,6±5,01	45,44±2,25	42,11±2,29	42,86±5,39
>200 нм		0,49±0,02	0,45±0,01	0,41±0,03	0,46±0,01	0,47±0,02	0,40±0,03

Примечание: * - показатели обладающие достоверными отличиями в сравнении с первой группой (начало болезни);
 ** - показатели обладающие достоверными отличиями в сравнении со второй группой (этап разгара);
 *** - показатели обладающие достоверными отличиями в сравнении с третьей группой (этап исхода).

ЦАЛ глобулинової токсиннесущої фракції плазми крові була обусловлена переважним накопленням ендотоксинів на всіх етапах хвороби - з розмірами частинок 10-200 нм ($45,58 \pm 1,81$ %, $43,56 \pm 2,46$ % і $42,16 \pm 3,94$ %) і більше 200 нм ($49,22 \pm 4,32$ %, $45,61 \pm 5,68$ % і $43,89 \pm 7,84$ %).

ЦАЛ вільноциркулюючої токсиннесущої фракції плазми крові була обусловлена переважним накопленням ендотоксинів з розмірами частинок 10-200 нм на всіх етапах хвороби

($58,33 \pm 1,87$ %, $51,79 \pm 2,35$ % і $52,27 \pm 3,66$ %).

Дослідження кореляційних зв'язків. Для визначення зв'язку між параметрами АА і ЦАЛ цільної плазми крові і її компонентів і токсичності цільної плазми і її компонентів у хворих з ГУС і ОПН, ми провели дослідження кореляційної залежності між рівнями АА і ЦАЛ (токсичності).

Результати дослідження кореляційної залежності між АА і ЦАЛ цільної плазми представлені на рис. 3.

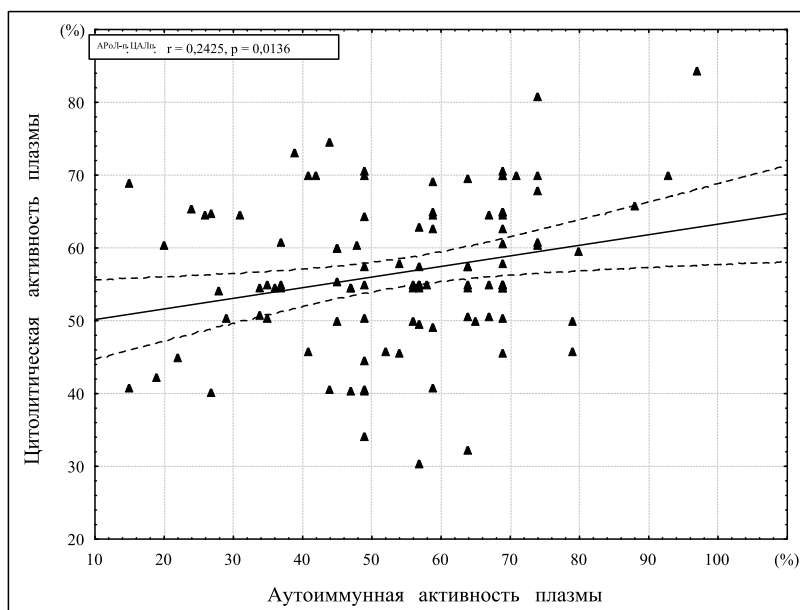


Рис. 3. Кореляційні залежності ($p < 0,05$) між рівнями аутоімунної і цитолітичної активності плазми крові у хворих з початковою недостаточністю.

Як випливає з отриманих результатів, між рівнями АА і цитолітичної активності цільної плазми у дітей з ПН встановлена достовірна позитивна кореляційна залежність ($r = +0,25$).

Результати дослідження кореляційної залежності між АА і ЦАЛ токсиннесущих фракцій представлені на рис. 4, 5.

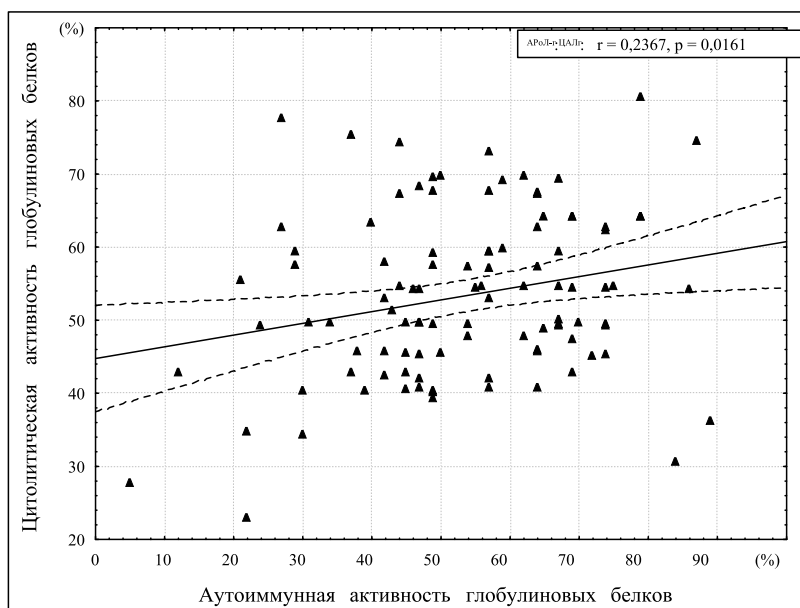


Рис. 4. Кореляційні залежності ($p < 0,05$) між рівнями аутоімунної і цитолітичної активності глобулінової токсиннесущої фракції плазми крові у хворих з початковою недостаточністю.

Установлено, что между уровнями АА и ЦАЛ ПН, имеется достоверная позитивная корреляционная зависимость ($r = +0.23$).

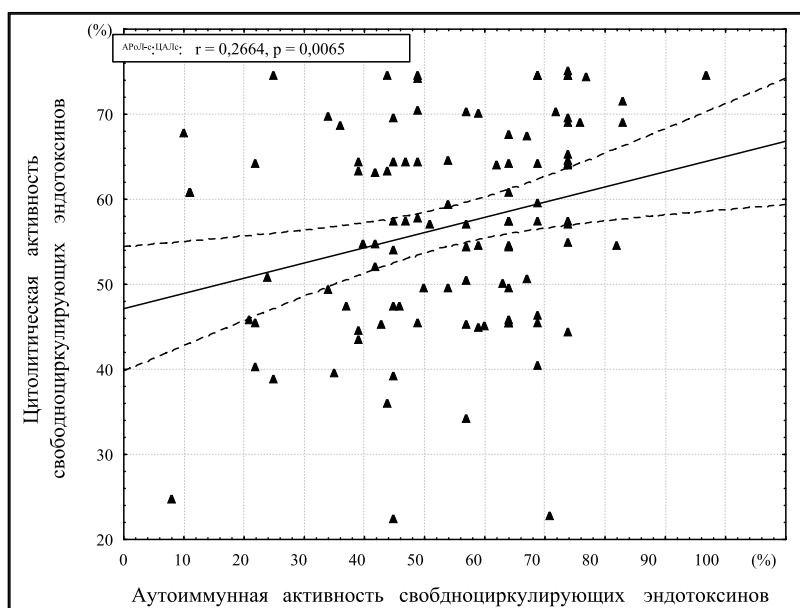


Рис. 5. Корреляционные зависимости ($p < 0,05$) между уровнями аутоиммунной и цитолитической активности свободноциркулирующей фракции плазмы крови у больных с почечной недостаточностью.

Как следует из полученных результатов (рис. 5), между уровнями АА и ЦАЛ свободноциркулирующей фракции плазмы крови у больных с почечной недостаточностью установлена достоверная позитивная корреляционная зависимость ($r = +0.26$).

Результаты исследования корреляционной зависимости между АА и ЦАЛ эндотокси-

нов, накопленных на токсиннесущих фракциях плазмы крови, представлены на рис. 6.

Установлено, что между уровнями АА и цитолитической активности глобулин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм у больных с почечной недостаточностью имеется достоверная позитивная корреляционная зависимость ($r = +0.34$).

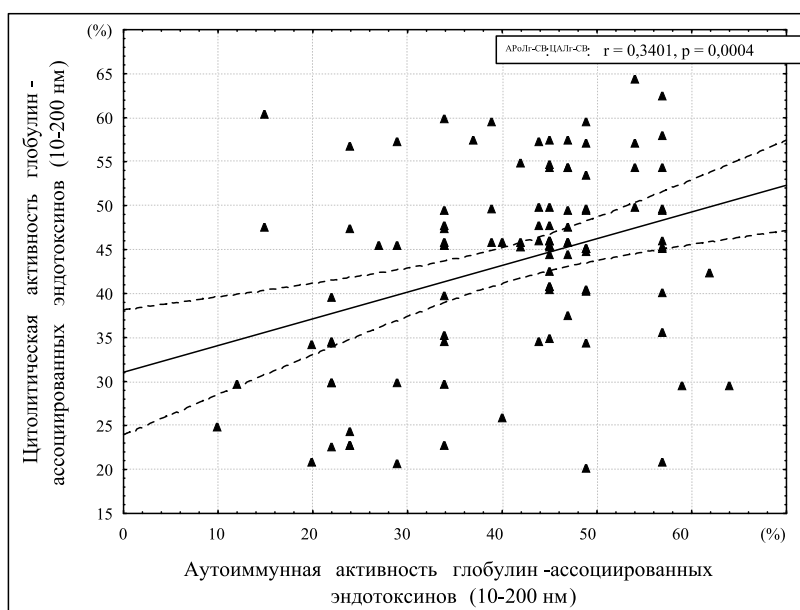


Рис. 6. Корреляционные зависимости ($p < 0,05$) между уровнями аутоиммунной и цитолитической активности глобулин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм у больных с почечной недостаточностью.

ВЫВОДЫ.

Полученные результаты исследования позволяют сделать предварительные выводы:

1. Течение олигоанурического периода ПН сопровождается развитием аутоиммунных реакций и эндотоксемии тяжелой степени.
2. Установлено, что у больных с ГУС и ОПН на начальном этапе олиго-анурической стадии ПН наибольшими потенциалами АА обладает свободноциркулирующая токсиннесущая фракция.
3. Установлено, что у больных с ГУС и ОПН АА всех токсиннесущих фракций плазмы крови обусловлена преимущественным накоплением на них эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм и >200 нм.
4. Обнаружена достоверная прямая (позитивная) корреляционная зависимость между уровнями АА и ЦАЛ цельной плазмы крови, токсиннесущих фракций плазмы крови и эндотоксинами, преимущественно накопленными на токсиннесущих фракциях.

Полученные результаты позволяют с наибольшей вероятностью предположить, что аутоиммунные реакции, которые наблюдаются у детей с ГУС и ОПН, являются токсининдуцированными и обусловлены накопленными в кровяном русле эндотоксинами. Можно полагать, что использование различных методов

детоксикации, направленных на ускоренную элиминацию эндотоксинов из кровяного русла, должно позитивно влиять на проявления аутоиммунных реакций и тем самым оказывать иммунооптимизирующее действие. Работа в данном направлении продолжается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму : метод. рекомендації / уклад. М. А. Андрейчин, М. Д. Бех, В. В. Дем'яненко ; МОЗ України. - Київ, 1998. — 31 с.
2. Вознюк В. В. Оцінка ендотоксикозу при різних патологічних станах / В. В. Вознюк // Журнал практичного лікаря. - 2006. - № 4. - С. 27-33.
3. Гаджиев Д. Б. Эффективность плазмафереза для коррекции эндогенной интоксикации у больных с большой формой В-талассемии / Д. Б. Гаджиев // Эфферентная терапия. - 2006. - Т. 12, № 1. - С. 33-36.
4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. — 604 с.
5. Наумова В. И. Почечная недостаточность у детей / В. И. Наумова, А. В. Папаян. - М., 1997.

Надійшла до редакції 10.12.2009

Прийнята до друку 22.01.2010

© Селезньова І. Б., 2010

УДК 616.61-008.64:616-052:616.61-78:61:577.1:612.3

І. Б. СЕЛЕЗНЬОВА

NT-PROBNP ЯК МАРКЕР ЗАЛИШКОВОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ З ХХН V СТАДІЇ, ЩО ОТРИМУЮТЬ НИРКОЗАМІСНУ ТЕРАПІЮ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ

I. B. SELEZNEVA

NT-PROBNP, A MARKER OF RESIDUAL RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE V, WHO RECEIVES REPLACEMENT THERAPY BY HEMODIALYSIS

ДУ «Інститут нефрології АМН України», Київ

Ключові слова: натрійуретичні пептиди, залишкова функція нирок, хронічна хвороба нирок V стадії.

Резюме: Последнее время все больше внимания уделяется остаточной функции почек у пациентов, которые получают лечение методами почечнотранспозиционной терапии. На основании ряда физиологических причин, сохранение остаточной функции почек может стать одной из основных стратегий по повышению выживаемости гемодиализных пациентов. К сожалению, до сих пор не существует общепринятого мнения по поводу методов определения остаточной функции почек у гемодиализных больных. Выявлено, что предшественник натрийуретического пептида NT-proBNP принимает участие в регуляции объемного гомеостаза (увеличивает клубочковую фильтрацию и уменьшает реабсорбцию натрия, усиливая натрийурез и диурез), расслабляет гладкую мускулатуру сосудов и приводит к снижению артериального давления, пред- и постнагрузки желудочков, выводится почками. Нами было обследовано 83 пациента с хроническим заболеванием почек V стадии, которые лечатся с помощью гемодиализа.

Основной целью исследования было определение уровня NT-proBNP у пациентов с хроническим заболеванием почек V стадии, которые получают почечнотранспозиционную терапию методом гемодиализа и анализ полученных данных, касательно взаимосвязи уровня вышеперечисленного натрийуретического пептида и наличия/отсутствия остаточной функции почек. Полученные результаты показали, что все 83 пациента имеют значительное повышение уровня NT-proBNP от нормы (4,8 фмоль/л). Однако, четко обозначилась категория больных, у которых показатели были в пределах 59,3 – 108,9 фмоль/л. Таких пациентов оказалось 15 (18,1%). Интересен тот факт, что именно у этих больных присутствует остаточная функция почек с диурезом в пределах 300-1000 мл/сутки.

Учитывая это, возможно использование NT-proBNP, как достоверного маркера уровня остаточной функции почек у пациентов с хроническим заболеванием почек V стадии, которые лечатся с помощью гемодиализа.

Summary: Recently, more attention is paid to the residual renal function in patients who receive treatment using extra corporal methods of detoxification. On the basis of several physiological reasons, preservation of residual renal function may be one of the key strategies to improve survival hemodialysis patients. Unfortunately, so far there are no generally accepted views on the methods for determining the residual renal function in patients receiving hemodialysis. Revealed that the predecessor of natriuretic peptide NT-proBNP is involved in the regulation of volume homeostasis (increased glomerular filtration and reduced reabsorption of sodium, increasing natriuresis and diuresis), removes the tone of smooth muscles of blood vessels and lowers blood pressure, pre-and afterload of the ventricles, kidneys displayed. We have examined 83 patients with chronic kidney disease stage V, which are treated with hemodialysis. The main purpose of the study was to determine the level of NT-proBNP in patients with chronic kidney disease stage V, which le by hemodialysis and analysis of data regarding the relationship level of the above natriuretic peptide and the presence / absence of residual renal function. The results showed that all 83 patients had a significant increase in NT-proBNP from the norm (4.8 fmol / l). However, clearly delineated category of patients in whom the rates were within 59.3 - 108.9 fmol / liter. Such patients was 15 (18.1%). An interesting fact is that it is in these patients there is residual renal function with diuresis in the range 300-1000 ml / day. Given this, perhaps the use of NT-proBNP, as a reliable marker of the level of residual renal function in patients with chronic kidney disease stage V, which are treated with hemodialysis.

**Селезньова Ірина Борисівна,
тел: (067) 301 94 03**

Вступ. Останнім часом все більше уваги приділяється залишковій функції нирок (ЗФН) у пацієнтів, що одержують лікування методами ниркової замісної терапії (НЗТ). І це є логічним, адже існують дослідження та наукові роботи, що підтверджують важливість запобігання падінню ЗФН у пацієнтів, що лікуються методами НЗТ.

Залишкова функція нирок є значимим чинником коморбідності й смертності у діалітичних хворих. Деякі дослідження показали, що прогностичним фактором смертності у пацієнтів на перитонеальному діалізі є саме залишкова функція нирок (ЗФН), а не доза ПД. Дослідження CANUSA показало, що сумарний (перитонеальний і нирковий) кліренс сечовини є прогностичним фактором смертності; основну роль у цьому грає перитонеальний кліренс. Однак, повторний аналіз результатів дослідження Bargman et al. показав, що прогностичну силу відносно більш низької смертності має саме ЗФН; кожен 250 мл добового діурезу асоційовані з 36% зниженням смертності [6].

Shemin et al. повідомили, що навіть низький рівень ЗФН, асоційований з меншим ризиком смерті у гемодіалітичних пацієнтів. Наявність ЗФН, визначеної за кліренсом сечовини або креатиніну, знижувало ризик смерті, адже ще на додіалітичному періоді рівень швидкості клубочкової фільтрації ШКФ 10-15 мл/хв. дає можливість досягнути КТ/V_{1,2} [8].

Аналіз Termorshuizen et al. даних 740 гемодіалітичних пацієнтів у проспективному, мультицентровому дослідженні Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis, показав, що із кращим виживанням позитивно асоційовані ЗФН і забезпечений Кт/V. При цьому вплив Кт/V на виживання був пов'язаний з наявністю ЗФН [9].

На підставі ряду фізіологічних причин збереження ЗФН може стати однією з основних стратегій по підвищенню виживання у гемодіалітичних пацієнтів [7].

На жаль, досі не існує загальноприйнятої думки з приводу методів визначення залишкової функції нирок у гемодіалітичних хворих. Визначення рівня креатиніну сироватки не використовується для виміру ЗФН. Розрахунок ШКФ по формулах Cockcroft-Gault й MDRD не є затвердженими методами у діалітичних пацієнтів.

Відомо, що натрійуретичні пептиди приймають участь в регуляції об'ємного гомеостазу. Їхні рівні звичайно збільшуються в умовах об'ємної експансії й впливають на множинні виконавчі системи викликаючи вазодилатацію й натрійурез з метою нормалізації об'ємного кровотоку [2]. У хворих з хронічною хворобою нирок Vстадії натрійуретичні можливості цих пептидів обмежені. Проте, основний інтерес складається в потенційній придатності виміру цих пептидів як сурогатного маркера об'ємного статусу. Встановлено, що попередник натрійуретичного пептиду NT-proBNP приймає участь в регуляції об'ємного гомеостазу (збільшує клубочкову фільтрацію й зменшує реабсорбцію натрію, підсилюючи натрійурез і діурез), розслаблює гладкі м'язи судин і приводить до зниження

тиску крові й перед- та після навантаження шлуночків, виводиться нирками [3]. Враховуючи це, з'явилась думка про можливість використання NT-proBNP, як достовірного маркера зменшення ЗФН у хворих з ХХН-Vстадії, які лікуються діалітичними методами [5].

Матеріали і методи.

Нами було обстежено 83 пацієнти з ХХН Vстадії, що отримують ниркозамісну терапію методом гемодіалізу. Серед них жінок 36 хворих, чоловіків – 47. Середній вік пацієнтів 44,4 роки. З них до 20 років – 3 чоловіки, що складає 3,6% від загальної кількості обстежених хворих, від 21 до 30 – 17 пацієнтів (20,5%), 31-40 років мають 24 хворих (28,8%), 41-50 – 15, що відповідає 18,1%, 51-60 – 17 (20,5%) і старше 60 років 7 пацієнтів – 8,5% відповідно. У 55 пацієнтів причиною хронічного захворювання нирок виявився гломерулонефрит, що склало 66,3%, у 16 – діагностовано вроджені вади нирок, здебільшого (12) – полікістоз нирок, що відповідно становить 19,3%, у 6 – діабетична нефропатія (7,2%), 3 хворих страждають на вовчаковий нефрит (3,6%) і один випадок туболоінтерстечіального нефриту – 1,2%. 45 хворих з обстежуваних страждають на хронічні гепатити: 18 на гепатит В, 12 на гепатит С, 5 пацієнтів мають гепатити В і С. Всі хворі були обстежені на наявність анемії. Гемоглобін (Нв) 70г/л і нижче виявлений у 11 (13,3%) пацієнтів, 23 (27,7%) мають Нв в межах 71-80г/л, Нв = 81-90г/л у 12 (14,5%) хворих, 91-100г/л – у 16 (19,2%), показники Нв = 101-110 виявлені в 13 (15,7%) випадках, 8 (9,6%) пацієнтів мають рівень гемоглобіну вищий за 110г/л. Залишкова функція нирок з діурезом в межах 300-1000 мл/добу наявна у 15 хворих, що склало 18,1% від загальної кількості обстежених хворих.

Основною метою дослідження було встановлення рівня NT-proBNP у пацієнтів з ХХН Vстадії, що отримують ниркозамісну терапію методом гемодіалізу та аналіз отриманих показників, щодо взаємозв'язку рівня вищезазначеного натрійуретичного пептиду та наявності/відсутності залишкової функції нирок. Вміст натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору «NT-proBNP» («Biomedica», Словачія) у відповідності до інструкції фірми-виробника.

Результати та їх обговорення.

Отримані результати показали, що всі 83 пацієнти мають значне підвищення рівню NT-proBNP від встановленої норми (4,8 фмоль/л). Проте чітко визначалася категорія хворих, що мали показники в межах 59,3 – 108,9 фмоль/л. Таких пацієнтів виявилось 15 (18,1%). Цікавим є той факт, що саме у цих хворих наявна залишкова функція нирок з діурезом в межах 300-1000 мл/добу.

У 6 (7,2%) хворих рівень NT-proBNP склав 110,3 – 119,0 фмоль/л. Із анамнеза цих пацієнтів відомо, що анурія у них спостерігається не більше ніж чотири місяці. У інших 62 обстежуваних рівень NT-proBNP коливався від 121,8 до 762,5 фмоль/л. З них 23 (27,7%) пацієнти мали NT-proBNP вищий за 192,9 фмоль/л. Всі ці 23 обстежуваних отримують програмний гемодіаліз більше п'яти років, анурія у 18 хворих спостерігається більше трьох років, 5 пацієнтів поступали на програмний гемодіаліз в стані оліго-/анурії.

Відомо, що натрійуретичні пептиди прямо залежні і є маркерами рівня серцевої недостатності та артеріальної гіпертензії [1, 4]. Враховуючи цей факт всім хворим, що приймали участь в дослідженні, були проведені обстеження на предмет виявлення серцевої недостатності, як то ЕКГ та ЕхоЕКГ та моніторингування АТ протягом місяця. Без виключення всі хворі мають серцеву недостатність I чи II стадії (що ймовірно і є причиною значного підвищення рівня NT-proBNP від норми у всіх пацієнтів). АТ в межах 115-120/75-80 мм рт.ст. виявився у 11 (13,3%) хворих, АТ = 125-135/80-85 мм рт.ст. мають 27 (32,5%) пацієнтів, АТ = 140-150/90-95 мм рт.ст. – 21 (25,3%) пацієнт, 16 (19,3%) хворих з АТ вищим за 160/90-100 мм рт.ст., у 8 (9,6%) обстежуваних АТ нижчий показника 110/70 мм рт.ст. Проаналізувавши ці дані та співставив їх з отриманими результатами рівня NT-proBNP виявилось, що немає ніякої залежності між стадією серцевої недостатності чи важкості артеріальної гіпертензії та рівнем NT-proBNP у хворих з ХХН Vстадії, що отримують ниркозамісну терапію методом гемодіалізу. Також не було помічено взаємозв'язку між віком чи статтю пацієнта і відносним рівнем NT-proBNP. Наявність/відсутність хронічних вірусних гепатитів також не є впливовим фактором. Між наявністю чи важкістю анемії та цифрами NT-proBNP не вдалося відслідкувати будь-якої залежності. Взаємозв'язок рівня NT-proBNP з нозологічними формами хронічної хвороби нирок у хворих, що приймали участь в дослідженнях, не розглядався в зв'язку зі значним превалюванням хронічного гломерулонефриту у цих пацієнтів.

ВИСНОВКИ

Враховуючи всі вищезазначені дані, можна зробити висновок, що у всіх пацієнтів з ХХН Vстадії, які отримують ниркозамісну терапію методом гемодіалізу, рівень NT-proBNP завжди значно вищий за норму, що пов'язано з порушенням об'ємного гомеостазу у таких хворих та наявністю у всіх без виключення серцевої недостатності, проте відносний рівень NT-proBNP на пряму пов'язаний з наявністю/відсутністю залишкової функції нирок. Також отримані ре-

зультати показують можливість використання натрійуретичного пептиду як прогностичного маркера зниження рівня залишкової функції нирок у пацієнтів з ХХН Vстадії, що отримують ниркозамісну терапію методом гемодіалізу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бугримов М. А. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности / М. А. Бугримов, Н. М. Савина, О. С. Ваниева, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2006. – № 1. – С. 51-57.
2. Ватутин Н. Т. Натрийуретические пептиды : физиологическая и клиническая роль. / Н. Т. Ватутин [и др.] // Український кардіологічний журнал. – 2005. – № 5. – С. 115-121.
3. Дядик А. И. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии : от теории к практике. Раздел 1 / А. И. Дядик, А.З. Багрий, А. С. Воробьева, Е. В. Шукина // Ліки України. – 2008. – № 5. – С. 40-42.
4. Мазовец О. А. Уровни 14-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных, госпитализированных по поводу ухудшения сердечной недостаточности, при поступлении и перед выпиской. Связь с риском смерти в последующие 6-12 месяцев / О. А. Мазовец [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 34-38.
5. Селезньова І. Б. Натрійуретичні пептиди та залишкова функція нирок у хворих з ХХН Vстадії, які лікуються діалізними методами / І. Б. Селезньова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2008. – № 1. – С. 46-50.
6. Bargman J. M. The importance of residual renal function for patients on dialysis / J. M. Bargman, T. A. Golper // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – № 20(4). – P. 671-673.
7. Jansen M. Predictors of the rate of decline of residual renal function in incidence dialysis patients / M. Jansen [et al.] // Kidney Int. – 2002. – P. 1046-1053.
8. Shemin D. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients / Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD // Am J Kidney Dis. – 2001. – Jul. 38(1) – P. 85-90.
9. Termorshuizen F. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life / Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW et al // Am. J. Kidney Dis. – 2003. – № 41. – 1293-1302.

Надійшла до редакції 20.01.2010
Прийнята до друку 22.01.2010

© Дударь И. А., Прусский Ф. А., Гончар Ю. И., 2010

УДК 616.61-085.38-073.27

И. А. ДУДАРЬ, Ф. А. ПРУСКИЙ, Ю. И. ГОНЧАР
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЕМИПАРИНА НАТРИЯ (ЦИБОРА) У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, КОТОРЫЕ ЛЕЧАТСЯ
ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

(проспективное, контролируемое, параллельное исследование)

A. DUDAR, F. A. PRUSKY, U. I. GONCHAR

EXPERIENCE OF USING OF BEMIPARIN (ZIBOR) IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY
FAILURE, WHICH ARE TREATED BY PROGRAM HEMODIALYSIS

(prospective, controlled, parallel study)

ГУ «Институт нефрологии АМН Украины», г. Киев

Ключевые слова: проспективное исследование, антикоагуляция, гемодиализ, цибор, эффективность, безопасность.

Резюме. Проспективное, контролируемое, параллельное 3-х месячное исследование эффективности низкомолекулярного гепарина. 60 диализных пациентов были разделены на 2 группы. В течение 3 месяцев у пациентов 1 группы во время гемодиализа использовался цибор, у пациентов 2 группы – нефракционированный гепарин. Результаты исследования показали, что применение бемипарина натрия (цибор) во время гемодиализа по эффективности и безопасности превышает применение НФГ.

Summary. Prospective, controlled, parallel, 3-th monthly study of efficiency of low-molecular heparin – bemiparin (Zibor) during hemodialysis. 60 dialysis patients were randomized on 2 groups. Cabor was used to prevent of clotting of the extracorporeal system during every hemodialysis in the patients of 1 group and unfractionated heparin – in the patients of 2 group. Duration of study – 3 months. The results of study showed that bemiparin (Zibor) more effective and safe, than unfractionated heparin.

Адекватная антикоагуляция является необходимой составной проведения процедуры гемо-

диализа. Кровь больного в процессе диализа контактирует с иглами или катетером, магистралями, воздушными ловушками, концевыми частями диализатора, компаундом и мембраной. Поверхности составляющих экстракорпорального контура далеки от идеальной биосовместимости, в различной степени тромбогенны и могут вызывать активацию свертывания крови. Результатом этого является повышение продукции маркеров эндотелиального повреждения (фактор фон Виллебранда и тромбомодулина), фибриногена, тканевого фактора (тканевого тромбопластина), активности фактора VII, маркеров хронического воспаления [1]. На фоне увеличения времени эуглобулинового лизиса у диализных больных повышается концентрация комплексов плазмин-антиплазмин, что говорит о понижении активности фибринолитической системы. Вместе с тем, у этих пациентов увеличена концентрация в крови маркеров гиперкоагуляции (комплексов тромбин-антитромбин III и протромбиновых фрагментов 1+2). При кон-

тактной активизации белки плазмы, такие как высокомолекулярный кининоген и прекаликрен, активируют фактор XII, что приводит к последующей активации других факторов свертывания по ступенчатому или ускоренному пути. Запущенный каскад приводит к активации всех факторов свертывания, что в конечном итоге приводит к конверсии протромбина в тромбин, который конвертирует фибриноген в фибрин, образующий при полимеризации нерастворимый тромб. Центральное место в каскаде свертывания занимает активированный X-фактор. Все вышеизложенные факторы ведут к образованию тромбов, которые могут вызвать окклюзию или нарушение функционирования экстракорпорального контура [2].

Используемые в настоящее время гипокоагуляционные средства воздействуют на различные звенья каскада свертывания. Их задачами являются: предотвращение тромбообразования в экстракорпоральном круге кровообращения (иглы, диализатор, магистрали) и предотвращение тромбообразования как во время процедур, так и в период между сеансами гемодиализа сосудистого доступа (артериовенозной фистулы (АВФ), центрального катетера, сосудистых протезов). Немаловажное значение в профилактике тромбообразования имеет исключение факторов, способствующих свертыванию крови в экстракорпоральном контуре, к которым

Дударь Ирина Алексеевна
тел: (044) 512 64 74

относятся: низкая скорость кровотока, частые остановки потока крови, высокий гематокрит, большой объем ультрафильтрации; рециркуляция в сосудистом доступе, инфузия компонентов крови до или во время процедуры, инфузия жировых растворов во время процедуры, наличие воздушных “ловушек” (неполное вытеснение воздуха из диализатора), попадание воздуха в контур и образование пены в ловушках [3]. Таким образом, антикоагуляция нефракционированным гепарином (НФГ), а на современном этапе развития медицины, и низкомолекулярным гепарином (НМГ), является одним из ключевых моментов, позволяющий в настоящее время проводить диализ, это стандартный метод предотвращения тромбозов в экстракорпоральном контуре [2].

НФГ-гетерогенная смесь полисахаридов со средней молекулярной массой 15000 дальтон. Механизм действия НФГ заключается в связывании с гепарин-связывающей зоной анти-тромбина III (АТ-III). Это приводит к конформационным изменениям одного из основных природных антикоагулянтов - АТ-III, которые превращают его из медленного в быстрый ингибитор факторов свертывания, таких как фактор Ха и, в меньшей степени, IXa, XIa, XIIa. Гепарин является непрямым ингибитором тромбина, для чего необходимо его одновременное связывание с АТ-III и тромбином. Современные диализные технологии позволяют проводить заместительную почечную терапию на протяжении десятков лет, что делает небезразличными побочные эффекты НФГ. К наиболее известным относятся индуцированные гепарином тромбоцитопении (ГИТ) I и II типа, развитие опасных кровотечений, кровоизлияний, развитие «рикошетных» тромбозов и инсультов, гиперкалиемия, остеопороз, острый некроз кожи, реакции гиперчувствительности, алопеция, транзиторное повышение печеночных трансаминаз, зуд кожных покровов, прогрессирование уремического остеопороза и полинейропатии (синдрома беспокойных ног), изменения метаболизма липидов. НМГ имеют значительно лучший профиль эффективности/безопасности, что и обосновало их возможность применения в нефрологии [4].

НМГ являются деполимеризированной фракцией гепарина и соответственно состоят из меньшего числа элементов. Молекулярный вес их составляет от 3,5 до 7 кДа. Количественные структурные изменения гепарина приводят к изменению его фармакодинамики и фармакокинетики.

НМГ имеют ряд преимуществ по сравнению с НФГ [2, 4, 5]:

- НМГ обладают большей активностью в ингибировании фактора Ха, фактора XIIa и калликреина, вызывая при этом незначи-

тельное подавление тромбина и факторов IX и XI, что приводит к минимальному удлинению тромбинового времени и АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) и соответственно снижает риск кровотечений;

- НМГ оказывают более мощное воздействие на синтез ИПТФ (ингибитор пути тканевого фактора) эндотелиальными клетками, что потенцирует анти Ха факторную активность;
- отношение анти-Ха к анти-IIa активности разных НМГ колеблется от 2:1 до 8:1, в связи с чем, в отличие от обычного НФГ, они обладают более выраженным антитромботическим эффектом;
- НМГ не нарушают метаболизм липидов. в то время как НФГ вызывает повышение уровня атерогенных липидов, стимулирует липолитическую активность плазмы, что приводит к гидролизу триглицеридов и свободных жирных кислот. Многочисленные публикации продемонстрировали положительный эффект на липидный профиль после перевода пациентов с НФГ на НМГ;
- не повышают адгезивность тромбоцитов;
- ГИТ (гепарин-индуцированная тромбоцитопения) встречается приблизительно в 10 раз реже при использовании гепаринов с низким молекулярным весом, чем при применении НФГ;
- НМГ имеют низкую частоту остеопороза;
- НМГ обладают большей продолжительностью действия во время ГД (T1/2 составляет от 4 до 12 часов), что позволяет вводить препарат однократным болюсом в начале процедуры, это важный аргумент, особенно для крупных диализных центров;
- проведенное электронное микроскопическое исследование показало, что связанное с активацией диализной мембраны тромбообразование менее выражено при использовании НМГ;
- предсказуемость антикоагулянтного эффекта, исключает необходимость в лабораторном мониторинге (кроме подсчета количества тромбоцитов);
- НМГ минимально влияют на уровень анти-тромбина III; реже повышают К в крови диализных больных. Повышение К связано с угнетением гепарином продукции альдостерона надпочечниками, к чему особенно склонны пациенты с сахарным диабетом;
- простой расчет дозы препарата, болюсное введение значительно экономят время медицинского персонала, а использование шприцев с системой защиты иглы, полностью снимает угрозу случайного укола и инфицирования.

Прямими показаннями к применению НМГ являются пациенты с диабетической болезнью почек, пациенты с выраженной уремической артериопатией, остеопорозом, пациенты с зудом кожных покровов неизвестной этиологии, пациенты с сердечнососудистой патологией.

Европейские рекомендации по оптимальной практике ГД, разработанные Европейской почечной ассоциацией (ERA) и Европейской ассоциацией диализа и трансплантации (EDTA), указывают, что применение НМГ в сравнении с НФГ предпочтительно из соображений безопасности (уровень доказанности А),

одинаковой эффективности (уровень доказанности А), простоты использования (уровень доказанности С), улучшения липидного профиля (уровень доказанности В), снижения кровопотери (уровень доказанности С) [2].

Сегодня, несмотря на общие характеристики НМГ, имеется целый ряд представителей этого класса; каждый из них отличается от других средней молекулярной массой (ММ), распределением цепей и соотношением анти Ха: анти Па активности, временем полувыведения, что обусловлено различиями методов производства (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительные характеристики НМГ

НМГ	Метод деполимеризации	Средняя ММ (дальтон)	Соотношение анти-Ха: Анти-Па	Время полувыведения (часы)	Литературная ссылка
Бемипарин	Щелочной	3600	8,0	5,2-5,4	(3,4,5)
Дальтепарин	Азотистокислотный	6000	1,9-3,2	2,3-2,8	(7)
Эноксапарин	Щелочной	4500	3,3-5,3	4,0-4,4	(7)
Надропарин	Азотистокислотный	4300	2,5-4,0	3,7	(7)

Как видно из таблицы, у бемипарина ММ меньше, а отношения анти-Ха к анти-Па больше, чем у других НМГ (более выраженный анти-тромбический эффект). К тому же, время полувыведения у бемипарина более 5 часов, что является преимуществом при проведении сеансов гемодиализа свыше 5 часов. На основании вышеизложенного, нами был применен препарат второго поколения из группы НМГ - бемипарин натрия (Zibor*, Berlin-Chemie) для проведения сеансов гемодиализа у пациентов с хронической болезнью почек V стадии [6, 7].

Кроме того, недавние исследования продемонстрировали положительный эффект бемипарина на антиоксидантный статус [8].

Цель данной работы оценить эффективность и безопасность применения цибора у пациентов на гемодиализе (ГД) в проспективном, контролируемом, параллельном исследовании.

В исследование были включены 60 пациентов, которые лечились программным гемодиализом. Критериями включения были: возраст пациентов более 18 лет, длительность лечения ГД не менее 12 месяцев, наличие адекватного сосудистого доступа (АВФ). Критериями исключения были: инсульт, инфаркт миокарда в последние 6 месяцев, беременность, отказ подписания информированного согласия. В исследование были включены наиболее тяже-

лые пациенты: с сахарным диабетом (n=10), с вторичным гиперпаратиреозом (n=18), с клиническими детерминантами хронического воспаления: нарушениями нутритивного статуса (n=8), зудом кожных покровов невыясненного генеза (n=12), полинейропатией и синдромом беспокойных ног (n=14). Первично все пациенты были разделены на 2 группы (по 30 пациентов в каждой): 1-я - пациенты, которым для антикоагуляции во время сеанса ГД назначали бемипарин натрия (цибор); 2-я - пациенты, которым для антикоагуляции назначали НФГ. Средний возраст пациентов первой группы - $42 \pm 3,2$, второй - $40 \pm 2,2$ года ($p > 0,05$). Пациенты обеих групп не отличались по основным клинико-лабораторным характеристикам, гендерному составу, КТ/V, скорости кровотока в экстракорпоральном контуре, уровню ультрафильтрации. Всем пациентам проводился бикарбонатный диализ 3 раза в неделю с продолжительностью сеансов ≥ 4 часа. Использовались расходные материалы одной фирмы-производителя. Среди пациентов обеих групп бемипарин натрия (цибор) ранее не применялся. Перед началом исследования в течение 6 месяцев всем больным сеансы ГД проводились с использованием НФГ. Длительность исследования 3 месяца.

Первой группе бемипарин натрия (цибор) вводился болюсом в артериальную магистраль

в начале сеанса гемодиализа. Для больных с массой тела <60 кг доза составляла 2500 МЕ антифактора-Ха (цибор 2500), а с массой тела $\geq$ 60 кг — 3500 МЕ антифактора-Ха (цибор 3500), соответственно рекомендациям производителя. Следует отметить, что среди наших пациентов 5 получали цибор 2500, 15-цибор 3500.

НФГ вводился болюсно в начале гемодиализа в артериальную магистраль в дозе 50 ЕД/кг с последующим инфузионным введением в дозе 800-1500 ЕД/час соответственно общепринятым рекомендациям. Проведен анализ коагулологических осложнений у больных обеих групп в течение 3 месяцев наблюдения (табл.2 ,3).

Таблица 2

Количество пациентов, у которых наблюдались осложнения, связанные с антикоагуляцией

Осложнения	Пациенты, которые получали цибор (n=30) =.30)	Пациенты, которые получали НФГ(n=30)
Спонтанное носовое кровотечение n (%)	1 (3 $\pm$ 3)	3 (10 $\pm$ 6)
Спонтанные экхимозы n (%)	0	2 (7 $\pm$ 5)
Кровоизлияния в сетчатку, склеру глаза n (%)	0	2 (7 $\pm$ 5)
Меноррагия n (%)	0	1 (3 $\pm$ 3)
Почечное кровотечение у больных с поликистозной болезнью n (%)	0	1 (3 $\pm$ 3)
Желудочно-кишечное кровотечение n (%)	0	2 (7 $\pm$ 5)
Выраженная кровоточивость десен n (%)	2 (7 $\pm$ 5)	4 (13 $\pm$ 4)
Остановка АВ фистулы n (%)	0	1 (3 $\pm$ 3)
Кровоточивость из места пункции фистулы более 2-х часов от прекращения диализа n (%)	0	8 (27 $\pm$ 8)*

Примечание: * - достоверная разница между группами

Таблица 3

Частота тромбозов экстракорпорального контура во время процедуры ГД

Осложнения	ГД с использованием НМГ (n=1170)	ГД с использованием НФГ (n=1170)
Тромбирование экстракорпорального контура n (%)	3 (0,26 $\pm$ 0,15)*	23 (1,97 $\pm$ 0,41)*

Примечание: * - достоверная разница между группами

ВЫВОДЫ:

Отмечено достоверное снижение относительного риска (RRR) тромбозов экстракорпорального контура на 87% (с 1,97% до 0,26%).

Все пациенты первой группы хорошо переносили введение препарата, аллергических или иных побочных эффектов не зафиксировано. Кроме того, 45% пациентов первой группы отмечали субъективное улучшение переносимости процедуры ГД: уменьшилась постдиализная слабость, интрадиализный зуд, головные боли, артралгии. В то же время, пациенты второй группы не отметили существенных изменений.

- бемипарин натрия (цибор) хорошо переносится больными, которые лечатся программным гемодиализом, не вызывает побочных реакций и аллергии;
- 45% пациентов отметили улучшение переносимости ГД при использовании бемипарина натрия (цибора), которое проявлялось уменьшением интрадиализного зуда кожных покровов, головных болей, артралгий;
- применение бемипарина натрия (цибор) сопровождается уменьшением количества коагулологических осложнений процедуры ГД, ста-

тистически достовірно зменшувалась частота тромбозів екстракорпорального контура – зниження відносного ризику тромбозу на 87%;

- беміпарин натрія (цибор) забезпечує адекватну антикоагуляцію на гемодіалізі в відносно низьких дозах, рекомендованих виробником (однократна болюсна ін'єкція беміпарину при масі тіла пацієнта < 60 кг – 2500 МЕ, при масі тіла ≥ 60 кг – 3500 МЕ), легко дозується і прост в застосуванні;
- нами не відзначені клінічні ознаки кумулятивного ефекту беміпарину натрія (цибор) на антикоагуляцію при 3-х місячному спостереженні у пацієнтів, які лікуються програмним ГД;
- дані проведеного проспективного, контрольованого, паралельного, 3-місячного дослідження свідчать про те, що застосування беміпарину натрія (цибор) в час сеансів гемодіалізу за ефективністю і безпекою перевищує застосування стандартного лікування НФГ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Malyszko J. Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on hemodialysis / J. Malyszko, J. S. Malyszko, M. Mysliwiec // *Perit. Dial. Int.* – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 158-165.
2. European best practice guidelines for haemodialysis / The ABPG Expert Group on Haemodialysis // *Nephrology Dialysis Transpl.* – 2002. – Vol. 17, Suppl. 7. – P. 63-71.
3. Daugirdas John T. Handbook of dialysis / John T. Daugirdas, Peter Gerard Blake, Todd S. Ing. – Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 774 p. – ISBN 0781752531, 9780781752534.
4. Fisher K. G. Essentials of anticoagulation in hemodialysis / R. G. Fisher // *Hemodial Int.* – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 178-89.
5. Davenport A. Review article : Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments / A. Davenport // *Nephrology (Carlton)*. – 2009. – Vol. 14, № 5. – P. 455-461.
6. Westmuckett A. D. Bemiparin and fluid flow modulate the expression, activity and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells *in vitro* / A. D. Westmuckett, V. V. Kakkar, T. Hamuro // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1547-1554.
7. Martinez-Gonzalez J. Bemiparin : second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism / J. Martinez-Gonzalez, L. Vila, C. Rodriguez // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2008. – Vol. 6, № 6. – P. 793-802.
8. Asunción José García. Bemiparin improves the total antioxidant status in plasma / José García-de-la-Asunción, Paula de Toro, Verónica Planelles [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2009. – Vol. 602, Issues 2-3. – P. 380-382.

Надійшла до редакції 24.12.2009
Прийнята до друку 22.01.2010

© Гончар Ю. І., 2010

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.8-009.613.7

Ю. І. ГОНЧАР
СИНДРОМ НЕСПОКІЙНИХ НІГ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ
НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

I. I. GONCHAR

RESTLESS LEGS SYNDROME AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS ON PROGRAM HEMODIALYSIS

ДУ «Інститут нефрології АМН України», м. Київ

Ключові слова: гемодіаліз, синдром неспокійних ніг, RLS, якість життя, детермінанти.

Резюме. Синдром беспокойных ног (СБН) – обычная и чрезвычайно беспокоящая проблема у пациентов на программном гемодиализе. Целью исследования было определить детерминанты СБН и влияние СБН на качество жизни. Обследовано 160 гемодиализных пациентов. Диагноз СБН устанавливался на основе минимальных критериев, рекомендованных Restless Legs Syndrome Study Group. Были собраны демографические, клинические и лабораторные показатели с последующим анализом связи с СБН. Распространённость СБН составила 56%. Достоверными детерминантами СБН определены: возраст старше 30 лет, принадлежность к женскому полу, более низкий рост у мужчин, более низкий диурез, длительность лечения гемодиализом более 1 года. Мы не выявили зависимости СБН с дозой диализа и с преддиализным уровнем мочевины сыворотки. СБН был связан с худшим уровнем качества жизни.

Summary. Restless legs syndrome (RLS) is common and an extremely distressing problem in patients on program haemodialysis (HD). The aim of this study was to fix the determinants of RLS and investigate the influence of RLS on the quality of life. We studied 160 HD patients. Restless leg syndrome was diagnosed using the four minimum criteria defined by the International Restless Legs Syndrome Study Group. We collected basic demographic data, clinical information, and laboratory findings, and then analyzed their association with RLS. The prevalence of RLS was 56%. Age older than 30 years, female gender, smaller height of men, lower diuresis, duration of HD treatment longer than 1 year were identified as significant determinants of RLS. We did not find association between RLS and predialysis serum blood urea nitrogen, haemodialysis dose. RLS was associated with poorer quality of life.

Синдром неспокійних ніг (СНН, restless legs syndrome – RLS) – це сенсомоторний розлад, що характеризується неприємними відчуттями в нижніх кінцівках, які проявляються у спокої (частіше у вечірній та нічний час), а також змушують хворого робити рухи ногами для полегшення цих відчуттів, що в свою чергу призводить до серйозних порушень сну [1].

СНН за МКХ-10 відноситься до екстрапірамідних та інших рухових порушень (код G25.8), за Міжнародною класифікацією розладів сну відноситься до ендогенних розладів сну (код 780.52-5). Може бути первинний (ідіопатичний СНН), котрий часто має сімейний компонент) та вторинний, що тісно пов'язаний з іншими медичними станами (залізодефіцитна анемія, вагітність, термінальна стадія хвороби нирок та інш.).

В загальній популяції СНН зустрічається у 2,5-10% осіб. Може зустрічатись у будь-якому віці, проте, в похилому його поширеність значно

зростає. У жінок виникає у 2 рази частіше, ніж у чоловіків [2].

Вторинний СНН, що виникає у хворих, які лікуються програмним гемодіалізом (ГД), зустрічається у 20-60% пацієнтів, тобто у 2-6 разів частіше, ніж в загальній популяції [3].

Патогенез СНН до сьогодні остаточно не з'ясований. Основна гіпотеза пов'язує СНН з патологією периферійного та центрального відділів нервової системи, в основі якої є уремична нейропатія, котра значною мірою зумовлюється прямим нейротоксичним ефектом таких уремичних токсинів як метилгуанідін, міоїнокситол та паратгормон [4]. Це супроводжується дисфункцією центральної нервової системи, включаючи порушення метаболізму заліза в мозку, і наступною дисфункцією дофамінергічного медіатора [1]. Ряд авторів пов'язують виникнення СНН з накопиченням уремичних речовин великих розмірів (більше, ніж 2-мікроглобулін), котрі не можуть бути видалені із застосуванням гемодіалізу мембрани [5].

В порівнянні з ідіопатичним для уремичного СНН характерний більш тяжкий перебіг та слабка відповідь на лікування.

До цього часу немає послідовних даних про клінічні та лабораторні показники, що корелюють з проявами СНН у діалітичних пацієнтів.

Деякі дослідження вказують на залеж-

Гончар Юрій Іванович

Тел. 512 64 74

gonchar_yuriy@ukr.net

ність СНН від затримки початку замісної ниркової терапії, віку, тривалості лікування гемодіалізом, статі, ваги тіла, дози діалізу, анемії [3]. Однак, роботи інших авторів заперечують важливість цих показників для виникнення СНН і вказують на зв'язок СНН з переддіалізним рівнем сечовини крові [6]. На думку інших дослідників зв'язок СНН з низьким рівнем гемоглобіну, високим рівнем фосфору, паратгормону сироватки та високим ступенем емоційної напруги вказує, що в його реалізації беруть участь різні патофізіологічні механізми [7].

Проведені дослідження свідчать, що СНН, можливо, є чинником ризику розвитку як психічних розладів (депресія, неспокій), так і соматичних хвороб (підвищений кров'яний тиск і серцево-судинні захворювання). Виявлено, що СНН у діалітичних пацієнтів є чинником, що підвищує ризик смертності. Тому, ті з пацієнтів, хто має клінічно істотні симптоми СНН, мають збільшену коморбідність і знаходяться в групі ризику несприятливого прогнозу [8]. В основі високої серцево-судинної захворюваності та смертності таких пацієнтів, можливо, лежить руйнування нормального циркадного ритму відпочинку/діяльності. Епідеміологічні досліджен-

ня показали, що діалітичні пацієнти відчують погану суб'єктивну якість сну та безсоння та, в порівнянні зі здоровими особами, демонструють скорочену тривалість та нижчу ефективність сну. Висока розповсюдженість у діалітичних пацієнтів СНН, який в загальній популяції пов'язаний із високим ризиком серцево-судинної захворюваності, може грати роль в патогенезі гіпертензії під час сну у цих пацієнтів.

З огляду на це рекомендується особливо уважне ставлення до оцінки якості сну, зокрема проведення діагностичного скринінгу відносно СНН, що може запобігти випадкам та прогресуванню серцевих захворювань [9].

Мета дослідження: визначити клініко-лабораторні детермінанти СНН у пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом, його вплив на якість життя.

Матеріали й методи.

До досліджень були залучені 160 діалітичних пацієнтів, які проходили лікування на клінічних базах ДУ «Інститут нефрології АМН України» протягом 2007-2009 років. Критеріями включення були: вік понад 18 років, лікування програмним ГД понад 3 місяця. Загальна характеристика хворих подана в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих

	n (%)	M±m
Загальна кількість пацієнтів(n)	160	
Вік (роки)		47,35±0,97
Тривалість лікування ГД (місяці)		43,75±2,94
Жінок (n)	74 (46%)	
Гломерулярні ураження нирок (n)	106 (66%)	
Негломерулярні ураження нирок (n)	37 (23%);	
Діабетична нефропатія (n)	17 (11%)	
Kt/V		1,18±0,02
Зріст (см)		171,61±0,83
Вага (кг)		72,0731±1,22
ІМТ (кг/м²)		24,39±0,35

Діагностика СНН проводилась методом опитування на основі діагностичних критеріїв згідно рекомендацій International Restless Legs Syndrome Study Group. На сьогодні вважається, що для встановлення діагнозу RLS необхідні та достатні 4 критерія:

- необхідність рухів ногами, що викликана неприємними відчуттями (парестезії);
- руховий неспокій, що включає один/обидва типи:
 - а) свідомі рухи для зменшення симптомів;
 - б) короткі (0,5 - 10 с) періоди підсвідомих (мимовільних) рухів, які зазвичай періодично повторюються та виникають переважно під час відпочинку та сну;

- симптоми виникають або підсилюються під час відпочинку та значно полегшуються під час фізичної активності, особливо при ходьбі;
- виражена циркадність симптомів (залежність від часу доби). Симптоми підсилюються в вечірній та нічний час (максимум між 22 та 02 годинами) та послаблюються вранці [10].

Інтенсивність проявів СНН оцінювалась методом самооцінки з використанням шкали від 0 до 100 балів.

Аналізу підлягали демографічні, антропометричні, клінічні показники та показники стандартного лабораторного моніторингу за діалітичними пацієнтами.

Свербіння шкіри оцінювалось з використанням опитувальника Skindex-16, що характеризує стан шкіри протягом минулого тижня та складається з 16 питань. Відповіді на кожне питання оцінюються від 0 до 100 балів з наступним підрахунком середньої по всім 16 питанням.

Дослідження ЯЖ проводилося з використанням опитувальника оцінки якості життя SF-36 (Оспанова Т.С., Семидоцька Ж.Д., Котулевич Н.Я. "Спосіб оцінки якості життя хворих, які лікуються програмним гемодіалізом"). Опитувальник містить 36 питань основного модуля, доповнених багатопунктовими шкалами, націленими конкретно на хворих з хронічною нирковою недостатністю, які лікуються діалізом.

Для збору та подальшої обробки результатів досліджень була побудована база даних у форматі Microsoft Excel 2003, яка включала демографічні дані, результати лабораторного моніторингу і клінічного спостереження. Статистична обробка даних проводилася за допомогою програмного продукту "Statistica-7" (StatSoft, USA) з використанням описових статистик, однофакторного дисперсійного аналізу, t-критерію Стьюдента та кореляційного аналізу.

Отримані результати та обговорення:

СНН був виявлений у 90 із 160 осіб (56%). Залежно від наявності СНН пацієнти були розподілені на 2 групи: 1 група - пацієнти без СНН (n=70), 2 група - пацієнти з СНН (n=90). Характеристика пацієнтів обох груп подана в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники пацієнтів без та з СНН

	Пацієнти без СНН (1 гр.)	Пацієнти з СНН (2гр.)
Кількість пацієнтів (n)	70	90
Жінок (n, %)	26 (37±6%)*	48 (53±5%)*
Вік (роки)	46,14±1,55	48,30±1,22
Зріст (см)	174,51±1,35**	169,34±0,98**
Вага (кг)	73,56±1,78	70,82±1,71
ІМТ (кг/м2)	24,11±0,00	24,62±2,62
Схудли за останні 6 місяців (n, %)	22 (31±6%)	29 (32±5%)
Збільшили вагу за останні 6 місяців (n, %)	19 (27±5%)	27 (30±5%)
Тривалість лікування ГД (місяці)	37,94±4,27*	48,27±4,00*
Годин ГД за тиждень	11,61±0,32	11,85±0,29
Сечовина сироватки перед ГД (ммоль/л)	28,38±0,57	27,82±0,42
Ультрафільтрація за ГД (л)	2,77±0,13	2,90±0,11
Kt/V	1,19±0,03	1,17±0,03
САТ вечір (мм рт. ст.)	104,07±1,63	103,31±2,30
Постійно приймають гіпотензивні	38 (54±6%)	45 (50±5%)
Кількість препаратів	2,32±0,15	2,58±0,22
Об'єм діурезу (л)	340,87±61,39*	196,22±40,07*
Загальний рахунок Skindex-16 (бали)	13,24±2,37**	25,65±2,88**

Примітки: * - вірогідні відмінності між групами (p<0,05);

** - вірогідні відмінності між групами (p<0,01)

Наведені в таблиці дані свідчать, що групи пацієнтів вірогідно відрізнялись за гендерним складом. Відсоток жінок серед пацієнтів з СНН був вірогідно більший, ніж серед пацієнтів без СНН (53±5% проти 37±6%, p<0,05). Нами був проведений аналіз частоти СНН серед жінок та чоловіків. В обстеженій популяції діалітичних пацієнтів із 74 жінок СНН виявлений у 48 та з 86

чоловіків – у 42. Констатовано вірогідно більша частота СНН серед жінок, ніж серед чоловіків (65±6% проти 49±5% відповідно, p<0,05), що відповідає результатам досліджень у загальній популяції.

Аналіз частоти СНН у пацієнтів різних вікових груп виявив вірогідно меншу частоту СНН серед хворих молодого віку (табл. 3).

Таблиця 3

Частота СНН у пацієнтів різних вікових груп

Вікові групи (роки)	Загальна кількість хворих	Хворі з СНН
	n	n (%)
Молодий (<30)	10	2 (20±13)
Зрілий (30-44)	53	31 (58±7)*
Середній (45-59)	71	43 (61±6)*
Похилий (60-74)	26	14 (54±10)*

Примітка: *-достовірна різниця з групою молодих пацієнтів ($p < 0,05$)

Враховуючи вище вказане, а також відсутність вірогідної різниці частоти СНН серед пацієнтів зрілого, середнього та похилого віку, можна припустити, що віковий фактор, котрий в загальній популяції тісно пов'язаний з частотою СНН, не відіграє такої значної ролі у хворих, які лікуються програмним ГД. Можливо інші події, що пов'язані з пролонгованою уремичною інтоксикацією або з самою процедурою ГД відіграють більш істотну роль у розвитку СНН у цих пацієнтів.

Несподіваним виявився вперше нами констатований факт вірогідно меншого росту пацієнтів з СНН в порівнянні з пацієнтами без СНН ($169,34 \pm 0,98$ проти $174,51 \pm 1,35$, $p < 0,01$). Подальший аналіз показав, що вірогідно відрізнявся лише зріст чоловіків з/без СНН, вірогідної різниці цього показника у жінок не виявлено (табл. 4).

Таблиця 4

Середній зріст чоловіків та жінок з/без СНН

	n	Зріст (см)
Чоловіки без СНН	44	$180,98 \pm 1,23^*$
Чоловіки з СНН	42	$176,05 \pm 1,18^*$
Жінки без СНН	26	$163,58 \pm 1,28$
Жінки з СНН	48	$163,48 \pm 0,88$

Примітка: *-достовірна різниця з групами ($p < 0,05$)

Цей факт підтверджується отриманими вірогідними даними кореляційного аналізу (рис. 1).

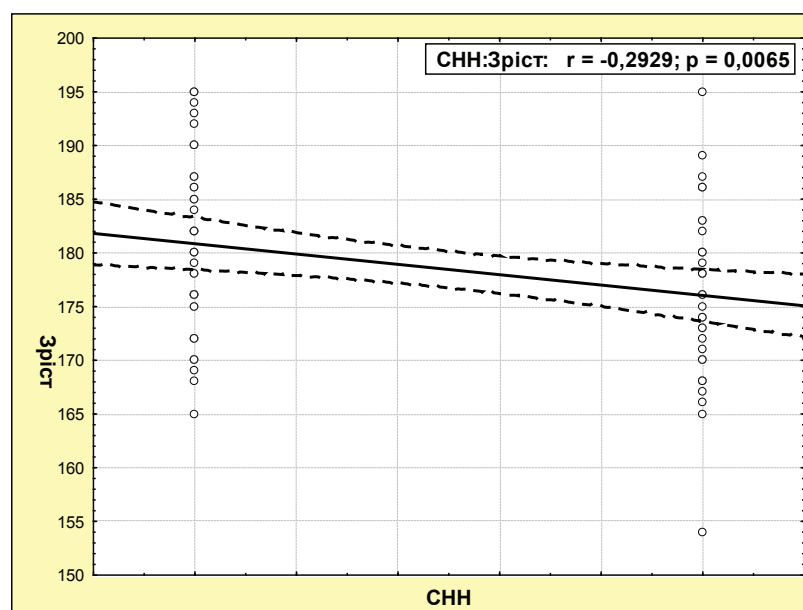


Рис. 1. Кореляційна залежність між ростом та СНН у пацієнтів чоловічої статі, які лікуються програмним ГД.

Аналіз показників, що пов'язані з особливостями лікування ГД, виявив вірогідно нижчу частоту СНН в групі пацієнтів, які лікуються ГД до 12 місяців (табл. 5).

Таблиця 5

Частота СНН у пацієнтів, залежно від тривалості лікування ГД

Тривалість лікування (місяці)	Загальна кількість хворих	Хворі з СНН
	n	n (%)
<12	34	12 (35±8)
12 - 35	46	28 (61±7)*
36 - 59	40	23 (58±8)
60 - 83	15	10 (67±13)*
≥ 84	25	17 (68±10)*

Примітка: *-достовірна різниця з групою пацієнтів, які лікуються ГД менше 12 місяців ($p < 0,05$)

Однак, не виявлено вірогідної різниці частоти СНН між групами пацієнтів, які лікуються понад 12 місяців та кореляційної залежності між СНН та тривалістю лікування ГД.

Тривалість лікування ГД вірогідно прямо

зв'язана з віком та обернено з об'ємом діурезу (рис. 2). Враховуючи вище вказане можна припустити, що вплив тривалості лікування ГД на частоту СНН реалізується через зменшення діурезу та до деякої міри збільшення віку.

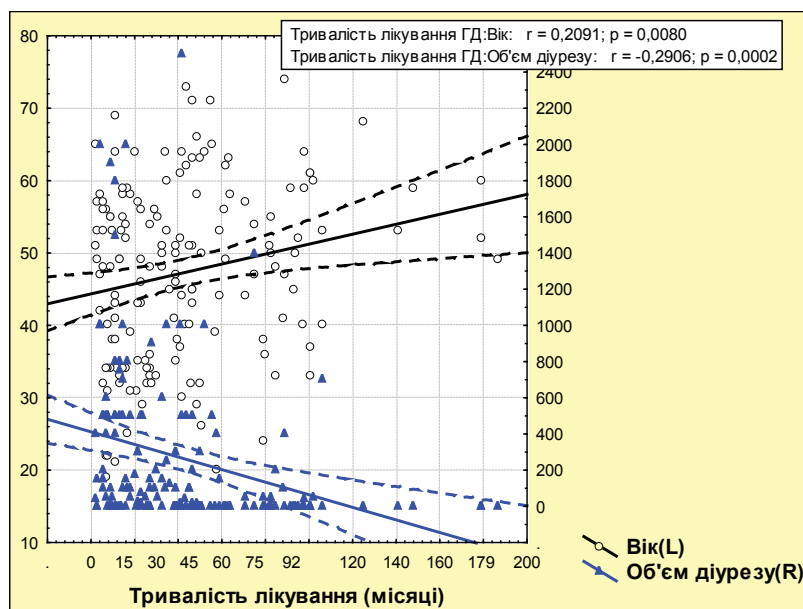


Рис.2 Кореляційний зв'язок тривалості лікування ГД з віком пацієнтів та з об'ємом діурезу

Ми не виявили вірогідної різниці між групами без та з СНН за кількістю годин гемодіалізу за тиждень, рівнем ультрафільтрації під час ГД, переддіалізічним рівнем сечовини сироватки та діалізічним індексом Kt/V.

При аналізі клінічних показників виявлений вірогідно менший об'єм діурезу у групі пацієнтів з СНН ($196,22 \pm 40,07$ мл проти $340,87 \pm 61,39$, $p < 0,05$). При аналізі частоти СНН менша частота відмічена в групі пацієнтів зі збереженим об'ємом діурезу (табл. 6).

Таблиця 6

Частота СНН залежно від об'єму діурезу

Об'єм діурезу	Загальна кількість хворих	Хворі з СНН
	n	n (%)
<100 мл	87	54 (57±5)*
100-599 мл	50	27 (50±7)
≥ 600 мл	23	9 (39±10)*

Примітка: *-достовірна різниця між групами ($p < 0,05$)

Ці дані підтверджуються результатами кореляційного аналізу (рис. 3).

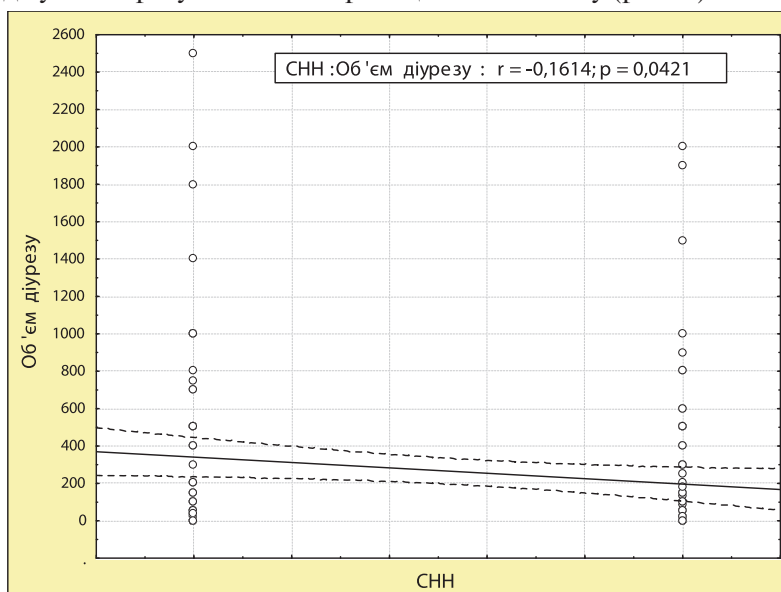


Рис. 3. Кореляційна залежність між об'ємом діурезу та СНН у пацієнтів, які лікуються програмним ГД

Аналіз клінічних даних показав вірогідно більше значення загального рахунку Skindex-16 у пацієнтів з СНН, ніж у групі без СНН ($25,65 \pm 2,88$ проти $13,24 \pm 2,37$ відповідно, $p < 0,01$), що свід-

чить про більш виражені прояви свербіння шкіри у цих пацієнтів. Ці дані підтверджуються вірогідним прямим кореляційним зв'язком між показником Skindex-16 та СНН (рис. 3).

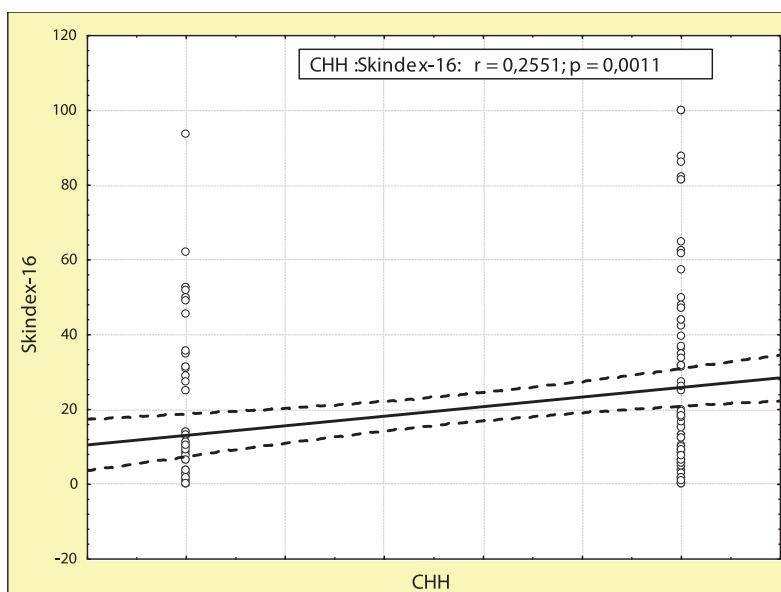


Рис. 3. Кореляційна залежність між Skindex-16 та СНН у пацієнтів, які лікуються програмним ГД

При аналізі впливу СНН на ЯЖ виявлено вірогідно нижчі рівні показників ЯЖ у пацієнтів з проявами СНН (табл. 7).

Таблиця 7

Показники якості життя пацієнтів без та з СНН

Шкали SF-36	Пацієнти без СНН	Пацієнти з СНН
ЯЖ (бали)	$60,81 \pm 2,95^*$	$49,05 \pm 1,69^*$
Симптоми захворювання (бали)	$78,39 \pm 1,90^*$	$64,34 \pm 1,63^*$
Вплив на повсякденне життя (бали)	$67,60 \pm 2,60^*$	$54,46 \pm 1,87^*$
Обтяжливність захворювання (бали)	$31,90 \pm 3,01$	$28,56 \pm 2,46$
SF-12 (бали)	$48,37 \pm 6,57^*$	$37,02 \pm 2,43^*$
Фізичний сумарний компонент (бали)	$42,21 \pm 3,42^*$	$29,26 \pm 2,66^*$
Психічний сумарний компонент (бали)	$52,03 \pm 12,23$	$44,76 \pm 2,66$

Примітка: * - вірогідні відмінності між групами ($p < 0,01$)

Ці дані підтверджуються результатами кореляційного аналізу (рис. 4).

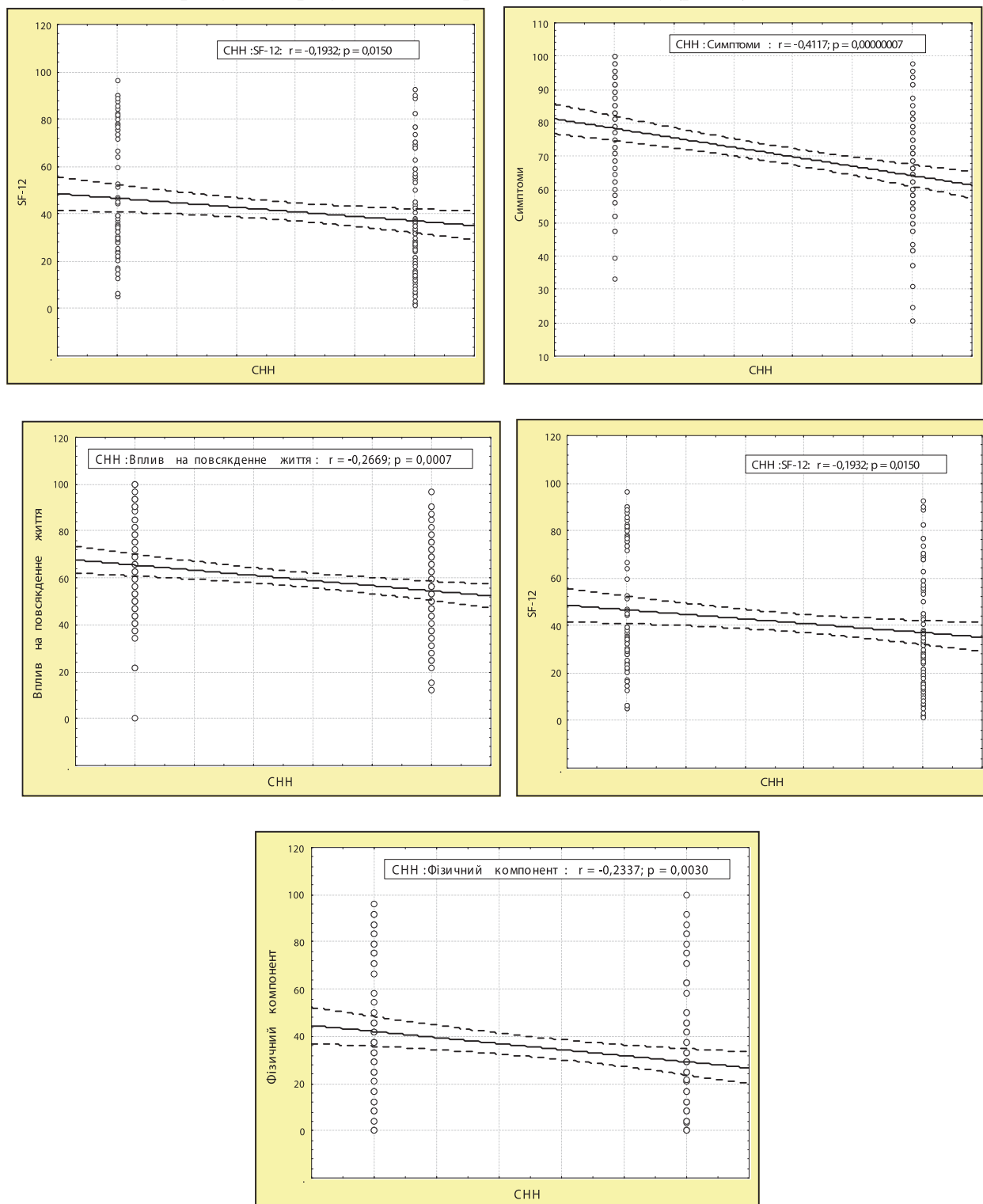


Рис. 4. Кореляційні залежності між СНН та показниками ЯЖ (SF-36)

Нами отримано, що частота працюючих серед пацієнтів з СНН вірогідно менша, ніж серед пацієнтів без проявів СНН ($29 \pm 5\%$ проти $44 \pm 6\%$ відповідно, $p < 0,05$). Ці дані свідчать, що потужний вплив СНН на ЯЖ негативно позначається на соціальній реабілітації хворих.

Таким чином, дані проведеного аналізу дають можливість стверджувати, що СНН є

розповсюдженою патологією серед діалітичних пацієнтів, частіше виникає у жінок, вірогідно прямо пов'язаний з віком, тривалістю лікування ГД, свербінням шкіри та обернено – з об'ємом діурезу та з ростом у чоловіків. СНН має істотний негативний вплив на якість життя пацієнтів, що суттєво погіршує їх соціальну реабілітацію.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Левин О. С.* Подходы к диагностике и лечению синдрома беспокойных ног / О. С. Левин // Трудный пациент. — 2009. — Том 7, № 4-5. — С. 4-10.
2. *Ondo W. G.* Restless legs syndrome / W. G. Ondo // Neurol Clin. — 2009. — Vol. 27, № 3. — P. 779-799.
3. *Verster Joris C.* Sleep and Quality of Life in Clinical Medicine / Joris C. Verster, S. R. Pandi-Perumal, David L. Streiner. — Humana Press, 2008. — 533 p. — ISBN 978-1-60327-340-4.
4. *Vanholder R.* Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability / R. Vanholder, R. De Smet, G. Glorieux, A. Argiles // Kidney Int. — 2003. — Vol. 63, № 5. — P. 1934-1943.
5. *Shinzano T.* Push/pull hemodiafiltration / T. Shonzano, K. Maeda // Contrib Nephrol. — 2007. — Vol. 158. — P. 169-176.
6. *Kim J. M.* Restless leg syndrome in patients on hemodialysis: symptom severity and risk factors / J. M. Kim, H. M. Kwon, C. S. Lim, Y. S. Kim, S. J. Lee, H. Nam // J Clin Neurol. — 2008. — Vol. 4, № 4. — P. 153-157.
7. *Takaki J.* Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis / J. Takaki, T. Nishi, M. Nangaku, H. Shimoyama, T. Inada, N. Matsuyama, H. Kumano, T. Kuboki // American Journal Of Kidney Diseases. — 2003. — Vol. 41, № 4. — P. 833-839.
8. *Hening W. A.* Clinical significance of RLS / W. A. Hening, R. P. Allen, K. R. Chudhuri [et al.] // Mov Disord. 2007 Vol. 22, Suppl. 18. P. 395-400.
9. *Portaluppi F.* Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movements of sleep (PLMS) play a role in nocturnal hypertension and increased cardiovascular risk of renally impaired patients? / F. Portaluppi, P. Cortelli, G. C. Buonaura [et al.] // Chronobiol Int. — 2009. — Vol. 26, № 6. — P. 1206-1221.
10. *Allen R. P.* Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health / R. P. Allen, D. Picchietti, W. A. Hening [et al.] // Sleep medicine. — 2003. — Vol. 4. — P. 101-119.

Надійшла до редакції 13.01.2010
Прийнята до друку 22.01.2010

© Ребров Б. А., Строило Н. Г., Реброва О. А., Бондарева Е. А., 2010

УДК: 616.61-087

Б. А. РЕБРОВ, Н. Г. СТРОИЛО, О. А. РЕБРОВА, Е. А. БОНДАРЕВА
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ МИЕЛОМНОЙ НЕФРОПАТИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)***B. A. REBROV, N. G. STROILO, O. A. REBROVA, E. A. BONDAREVA***
MODERN APPROACHES OF THE TREATMENT OF MYELOMA
NEPHROPATHY (LITERATURE REVIEW)Луганский государственный медицинский университет,
Кафедра внутренней медицины факультета последиplomного образования
г. Луганск, Украина*Ключевые слова: множественная миелома, поражение почек, лечение.**Резюме. Обзор литературы о современных подходах к лечению миеломной нефропатии.**Summary. The literature review of modern approaches of the treatment of myeloma nephropathy.*

Множественная миелома (миеломная болезнь, миелома) представляет собой злокачественную пролиферацию клона плазматических клеток в костном мозге, сопровождающуюся секрецией моноклонального иммуноглобулина (Ig) [4]. Распространенность множественной миеломы (ММ) колеблется от 0,5-1,0 у жителей Азии до 10-12 на 100 тыс. человек у Афро-Американцев [14]. В Украине заболеваемость ММ составляет 2,4 случая на 100 тыс. человек [7]. ММ - это болезнь пожилых: менее 2% моложе 40 лет, 15% больных моложе 60 лет [32]. Более 50% больных ММ погибают от почечной недостаточности (ПН) [52]. К сожалению, диагноз ММ часто не своевременный. Так по данным M.S.Parmar (Канада, 2008), примерно у 35% больных интервал между появлением симптомов и диагнозом составляет более 3, и у 15% - более 6 месяцев. [47].

Миеломная нефропатия — группа патологических состояний, возникающих в почках при миеломной болезни.

У большинства больных с протеинурией при ММ развивается почечная недостаточность (ПН). Острая ПН (ОПН) наблюдается в 8-30% случаях, а хроническая ПН (ХПН) в 30-60%. ПН у больных ММ расценивается как вторая по частоте причина смерти (после инфекционных осложнений) [47]. Важно отметить, что к моменту обращения за медицинской помощью поражение почек отмечается у половины всех больных ММ [22]. ПН встречается у 20-30% больных ММ в дебюте заболевания и у 50% в

дальнейшем [58]. L.M.Knudsen et al. (2000) при анализе 775 случаев ММ в странах северо-запада Европы показали, что при установлении диагноза ММ у 29% больных определялась ПН [35]. По данным D.T. Chan et al. (2006) из Уэльского университета 23,4% больных начинали лечение у нефролога. У этих больных презентация ММ началась с повышения уровня сывороточного креатинина (СКр) 341-1023 мкмоль/л (средн. 700) и 80% потребовали в дальнейшем проведения диализа. Больным, направленным к нефрологу после установления диагноза ММ, в последующем потребовалось проведение диализа в 57% случаев. Выживаемость при МН составила 10,2 мес., тогда, как у больных ММ без поражения почек — 24,7 мес. [19].

Патогенез МН многофакторный, однако, основная роль принадлежит повреждению почечных нефронов парапротеинами [47]. Метаболические нарушения при ММ нередко приводят к развитию не только интерстициального нефрита, но и нефрокальциноза и уролитиаза [9]. Другие факторы включают дегидратацию, гиперкальциемию, гиперурикемию, инфекцию и использование нефротоксических препаратов. [3]. К МН может приводить и развитие плазмочитарных инфильтратов в почке [4].

МН может проявляться в следующем виде: бессимптомная протеинурия; проксимальная тубулярная дисфункция (синдром Fanconi); ХПН и ОПН; болезнь депозитов легких цепей (БДЛЦ) в виде узлового гломерулосклероза или, редко, гломерулонефрита; цилиндровая нефропатия; амилоидоз почек [8, 11, 47, 58]. Следует отметить, что у больного с МН, как правило, обнаруживается более одного проявления поражения почек [32, 43]. Поэтому постановка однозначного морфологического диагноза носит во многом субъективный характер.

Клиническая картина МН в основном проявляется общими симптомами системного за-

Ребров Борис Алексеевич
e-mail: fpdo@ukr.net

болевание: слабость и сонливость; потеря веса, анорексия; боли в костях (80% случаев); неясные боли в спине; периферическая полинейропатия; компрессионные переломы, а также симптомы поражения почек [40, 32].

Диагноз подтверждается демонстрацией моноклонального белка в сыворотке и/или моче, и/или литического повреждения на рентгенографии вместе с повышением числа плазматических клеток в костном мозге [13, 21, 24, 32].

Цель лечения: увеличение продолжительности жизни больных и поддержание её качества [47].

Безусловно, основой лечения МН является стандарт лечения ММ. Это различные варианты *химиотерапии*: чаще всего мелфалан (алкеран) и глюкокортикоиды, а также различные варианты полихимиотерапии (ПХТ): VAD, ABCM, MEVP и др. [25, 32]. Метаанализ 6633 больных в 27 рандомизированных исследованиях (РИ) показал, что средняя выживаемость составляет 2,5 года и средний ответ на лечение – 1,5 года, независимо от использования мелфалана и преднизолона или ПХТ [45]. Анализ субгрупп с СКр < 130, 130–200 и > 200 мкмоль/л не показал влияния вариантов ПХТ на исходы, хотя доза препаратов при ХПН была ниже и поддерживающая доза после достижения ремиссии обычно не назначалась [46].

Возможно использование интерферона 2b. Используется также алло- или аутотрансплантация стволовых клеток в сочетании с высокодозовой ПХТ, которая индуцирует гематологическую ремиссию у большей части больных. Её применение на ранних стадиях приостанавливает нарушение функции почек или приводит к её восстановлению [47].

Ремиссия при ММ достигается в 14–27% случаев и проявляется нормализацией мочевого осадка, нормализацией или улучшением функции почек [40]. По данным L.M.Knudsen et al. (2000) при интенсивном лечении в течение 1 года уровень СКр возвращался к норме у 58% больных, причем в большей степени в первые 3 месяца. Обратимость ПН чаще наблюдалась при умеренной ПН, гиперкальциемии и низкой экскреции белка Бенс-Джонса [50]. Обратимость ПН является более важным прогностическим фактором относительно выживаемости, чем ответ на ПХТ [35]. M.Roussou et al. (2008) сообщает о результатах лечения 20 больных МН в результате которого полная реверсия, определяемая как СКр ≤ 176 мкмоль/л, наблюдалась у 40% в течение 17 дней, а полная и частичная у 65% [52]. Однако чаще сообщается о нормализации функции почек у 26–27% лиц с МН, при ответе на ПХТ около 40% [12].

Высокодозовая химиотерапия чаще применяется у молодых больных [32]. Использование данной методики увеличивает 5-ти летнюю вы-

живаемость до 52%, против 12% при использовании стандартных дозировок, и среднюю выживаемость увеличивает с 42 до 54 мес. [20]. Ранее больные с МН исключались при проведении «высокодозовой» ПХТ, но в последнее время появились сообщения о её успешном использовании [48]. Однако высокодозовая ПХТ может применяться только при легких и умеренных проявлениях ПН [55, 59, 10], в то же время данная методика не улучшает конечных результатов (выживаемости) при тяжелой ХПН [10] и, особенно, у диализ-зависимых больных [41]. Ряд исследователей все же не исключает применения высокодозовой ПХТ при МН со СКФ < 30 мл/мин., хотя восстановления функции почек не происходит [16, 17]. C.K.Lee et al (2004) [38] и Nordic and British Guidelines 2005 при МН с СКр > 179 мкмоль/л (≈ СКФ < 30 мл/мин.) рекомендуют уменьшать дозу препаратов на 25%, что для мелфалана соответствует 140 мг/м² [58]. Важно отметить и то, что результаты «высокодозовой» ПХТ не зависят от морфологического типа поражения почек [48].

Трансплантация костного мозга в последние годы все чаще рекомендуется при ММ, однако у лиц с МН отмечаются худшие результаты, а больных с СКр > 440 мкмоль/л рекомендуется исключать из трансплантационной программы [12].

В последнее время для лечения ММ были представлены новые препараты, являющиеся более токсичными [5, 58]. Однако имеются сведения об их успешном применении у больных с МН. Так при обследовании 84 больных с ПН и даже при ESRD, получавших Талидомид (Thalidomide), препарат с антиангиогенетической активностью, в полной дозе, у трети устанавливалась ремиссия [26]. Бортезомиб (Bortezomib), обратимый ингибитор протеазы 26S в клетках с цитотоксической активностью, изучался у 202 больных. Эффективный ответ составил 35% [51]. При ХПН использовались те же самые дозы, что и с нормальной функцией почек, без увеличения токсичности [33].

При определении повышенной вязкости крови, клинически манифестирующей нарушением сознания и неврологическими симптомами, проводят обмен плазмы (плазмаферез, ПФ). Показанием к процедуре является также очень высокий уровень парапротеина в крови (> 130 г/л) [58]. Использование ПФ патогенетически обосновано и используется более 15 лет, однако убедительных данных пока не получено. Zucchelli et al сообщают о хорошем эффекте (66% vs 28%), тогда как другие его не показывают. В настоящее время есть сведения только о 2 небольших РИ с противоречивыми результатами (уровень доказательности C – consensus) [35]. L.Moist et al (1999) при анализе результатов плазмазаместительной терапии у 24 больных с

быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, являющейся следствием ММ, показали, что у 16 чел. (67%) СКр снизился более чем на 16%, и они не нуждались в проведении диализа в дальнейшем (1 год). Объем замещающей плазмы составил 50 мл/кг и замещался на 50% физиологическим раствором и на 50% альбумином [42]. J. Blad (2000) также подтверждает положительный эффект ПФ, предупреждающего нарастание ПН. Однако он показал, что у больных, не достигших олигурической стадии ХПН, такие же результаты дает и форсированный диурез [12]. В то же время, при ОПН ПФ не увеличивает ни выживаемость больных, ни сохранение функции почек [44]. ПФ увеличивает шанс восстановления функции почек при ОПН [58].

Хронический (программный) гемодиализ. Проведение гемодиализа (ГД) или перитонеального диализа (ПД) у больных с МН должно обсуждаться [36]. Больные с прогрессирующей ММ и терминальной ХПН, не отвечающие на ПХТ, имеют плохой прогноз — около 20% умирают в течение первого месяца, а более 1 года живут 50% [47]. По данным R. Grin (2003) в Латвии годовая выживаемость больных МН на ГД составляет 68,75% [30]. В странах северо-запада Европы в целом продолжительность диализного периода (до смерти) у больных с МН составляет 3,5 мес. [27] Однако раннее использование диализа позволяет избежать уремии, осложняющей основное заболевание. Диализ должен проводиться так же и потому, что восстановление функции почек в результате успешной ПХТ может задерживаться на несколько месяцев [58].

ПД теоретически предпочтителен в плане выведения ЛЦ, однако выживаемость низкая (50% до года и 25% более 3 лет) и сопоставима с ГД. При этом на ПД высок риск инфекций вследствие самой ММ и ее лечения. При проведении ГД, в случае амилоидоза, возможны проблемы с гипотензией и фистулой [32].

Показания к диализу общие — в соответствии с выраженностью ПН (при ХПН СКФ < 15 мл/мин/м²) [47]. В то же время, Л.С. Бирюкова и соавт. (С.Петербург, 2002), обобщая опыт лечения 40 больных МН, считают показанием к ГД СКр 500–600 мкмоль/л, поскольку у ряда больных была кахексия с дефицитом массы тела до 40%. В связи с гиперкальциемией при проведении ГД используют диализирующий раствор с уровнем Са²⁺ — 0–1,0 ммоль/л. Показанием для проведения ПФ считали содержание белка в плазме > 90 г/л и гипервискозность. Объем удаляемой плазмы за одну процедуру составлял 1200±150 мл, 4–5 раз. Использование непосредственно после ПФ ГД позволяло нормализовать распределение жидкости между водными секторами и избежать отека головного мозга у больных, не способных самостоятельно регулировать водный баланс.

Выживаемость больных не зависела от буфера в диализирующем растворе (бикарбонат, ацетат). При проведении курса ПХТ, ГД проводили ежедневно с введением после него цитостатиков в обычных дозах [2].

В настоящее время имеются лишь единичные данные о восстановлении функции почек у больных, находившихся на ГД и продолжавших интенсивную ПХТ [23, 36].

Трансплантация почек может обсуждаться у больных МН, достигших гематологической ремиссии. Различные авторы докладывают о единичных случаях и весьма высокой смертности из-за инфекций [32]. В последние годы доложено о негативных результатах у больных с БДЛЦ вследствие рецидива заболевания в трансплантате и/или прогрессировании ММ [39, 57]. Вместе с тем, Böhler LH, et al. (2002) описали 2 больных с ММ и терминальной ХПН (ТХПН), с успешно проведенной аллотрансплантацией почек и костного мозга [15].

Амилоидоз или «болезнь депозитов легких цепей», обнаруженные у больного (биопсия), как правило, *не реагируют на лечение* [1, 58]. Основной методикой лечения этих состояний, как причины ПН, является химиотерапия ММ [28, 49]. Высокодозовая ПХТ с мелфаланом и поддержкой аутологичными стволовыми клетками представляется более эффективной [54], однако РИ пока нет. Gertz et al. (2005) описал 171 больного, получивших высокодозовую ПХТ при амилоидозе, включая 15 чел. с ПН > 177 мкмоль/л и 95 чел. с протеинурией > 3 г/сут., 2/3 из них ответили не менее, чем 50% снижением протеинурии [29]. Однако вовлечение других органов, в т.ч. сердца, и наличие ТХПН делает такую терапию бесперспективной [18].

Общие аспекты ведения больных МН включают в себя: энергичную регидратацию, особенно в начальных стадиях МН; коррекцию гиперкальциемии, гиперурикемии, анемии; контроль болевого синдрома и лечение инфекций [36].

Дегидратация в сочетании с ацидурией — причина ОПН у 95% больных и ведущая причина преципитации ЛЦ [53], поэтому необходима адекватная *регидратация* больных особенно перед высокодозовой ПХТ [25]. Проводить регидратацию, особенно в тяжелых состояниях, рекомендуется бикарбонатом натрия из-за развития дистального тубулярного ацидоза [6]. Функция почек оптимизируется поддержанием повышенного потребления воды, не менее 3 л/сут. в течении всей болезни, независимо от наличия или отсутствия ПХТ. При отсутствии МН регидратация является методом её предупреждения [35]. Потенциально нефротоксичные препараты, включая аминогликозиды и НПВП, исключаются [58]. При олигурии нагрузка жидкостью должна проводиться при мониторинговании ЦВД.

Гиперкальциемия — одна из причин ОПН, отмечается у 30% из них, ухудшает способность почек к концентрации, что ведет к дегидратации и преципитации ЛЦ. Она вызывает тошноту, рвоту, психические нарушения и прямой нефротоксический эффект в виде тубулярной дегенерации и некроза. Гиперкальциемия устраняется путем использования диуретиков, глюкокортикоидов, кальцитонина и бисфосфонатов [40]. При мягкой гиперкальциемии (2,6–2,9 ммоль/л) и МН основным методом лечения является оральная регидратация. При уровне Са > 2,9 ммоль/л проводится в/в регидратация в сочетании с назначением фуросемида. Неэффективность в/в регидратации требует назначения бисфосфонатов, с увеличением дозы до получения эффекта [58]. American Guideline of Bisphosphonates in ММ (2007) больным с МН при СКФ 30–60 мл/мин. рекомендуют уменьшение дозы золендроновой кислоты, без изменения времени и интервалов введения, подчеркивая, что у больных с тяжелой ХПН данный препарат не изучался и не может быть рекомендован. Для больных с СКр > 265 мкмоль/л или СКФ < 30 мл/мин. может быть рекомендован памидронат — 90 мг в/в в течение 4–6 ч. Важно контролировать СКр перед каждым введением, при увеличении СКр > 10% очередной введение не проводят. При появлении альбуминурии > 500 мг/сут. рекомендуется увеличить время введения памидроната > 4 ч. и золендроновой кислоты ≥ 30 мин. [31, 37].

Как редкие причины ОПН отмечается «Литический опухолевый синдром», как следствие ПХТ, основной причиной которого является высвобождение мочевой кислоты, которая осаждается в канальцах и может привести к ОПН. Поэтому перед проведением ПХТ (особенно высокодозовой) важно проведение лечения диуретиками и аллопуринолом [40].

Риск *инфекций* при ММ очень высокий, как вследствие самого заболевания, так и вследствие агрессивной химиотерапии, влияющих на иммунную систему [6]. Максимальный риск инфекций отмечается в первые 3 мес. и уменьшается при положительном ответе на лечение. При гипертермии у больных с ММ должны быть немедленно назначены антибиотики широкого спектра действия, действующие на *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae* и *E. Coli*, являющиеся наиболее частой причиной инфекций [40]. Важно отметить, что при ММ, в отличие от других лимфопролиферативных заболеваний, лихорадка как самостоятельный симптом без признаков инфекции практически не встречается [5]. В/в антибиотики обычно используются при тяжелых инфекциях. Аминогликозиды используются только при нормальной функции почек. При рецидивирующих инфекциях возможно длительное профилактическое использование антибиотиков, однако данные РИ именно при

МН — ограничены. При возвратных инфекциях у больных ММ рекомендуется профилактическое назначение иммуноглобулинов (0,4 г/кг) [40]. Однако при поражении почек следует относиться к этому осторожно, т.к. несмотря на хорошую переносимость в целом, у больных с МН в/в введение Ig может приводить к развитию ОПН [56].

Контроль болевого синдрома у больных с МН может требовать различных подходов. НПВП исключаются вследствие побочного эффекта на почечный кровоток. Опиаты используются с осторожностью в связи с кумулятивным эффектом, быстро приводящим к сонливости и угнетению дыхания. Раннее использование радиотерапии при болях в костях может быть весьма полезно [34].

Больные с ХПН и *анемией* должны получать эритропоэтины [40].

Таким образом, лечение миеломной нефропатии является комплексной проблемой, которую необходимо решать только совместными усилиями гематолога и нефролога. Ведение нефрологом больных с миеломной нефропатией должно быть непрерывающимся, несмотря на достижение гематологических ремиссий и возможное временное восстановление функции почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Периодические синдромы [Текст] / О. В. Баранова, Е. А. Коноплева, А. П. Продеус, А. Ю. Щербина // Трудн. пациент. - 2007. - № 2. - С. 21–25.
2. Комплексная терапия хронической почечной недостаточности у больных миеломной болезнью [Текст] / Л. С. Бирюкова, Л. М. Тангиева, В. С. Тимохов, Е. В. Фетисова, А. В. Пивник, С. А. Марьина // Нефрология и диализ. - 2002. - Т. 4, № 2. - С. 49–51.
3. Горчакова С. В. Современные представления о патогенезе миеломной нефропатии [Текст] / С. В. Горчакова, И. Г. Рехтина // Гематология и трансфузиология. - 2008. - № 4. - С. 20–24.
4. Матлан В. Л. Миеломная болезнь [Текст] / В. Л. Матлан // Мистецтво лікування. - 2006. - № 1 (27). - С. 5–8.
5. Мухин Н. А. Диагностика и лечение болезней почек [Текст] / Н. А. Мухин, И. Е. Тареева, Е. М. Шилов // М. : Геотар-Мед. - 2002. - 384 с.
6. Мухин Н. А. Клинические разборы. Внутренние болезни [Текст] / Под ред. Н. А. Мухина / - М. : Литера / - 2-е изд. - Т. 2. - 2009. - 448 с.
7. Новак В. Л. Гематология в Украине: проблемы, перспективы развития [Текст] / В. Л. Новак // Мистецтво лікування. - 2006. - № 1 (27). - С. 9–11.

8. Овчаренко С. И. Первичный идиопатический AL-амилоидоз и его место в структуре системного амилоидоза (обзор литературы и собственное наблюдение) [Текст] / С. И. Овчаренко, Е. А. Сон, Е. А. Окишева // Consilium Medicum. - 2007. - Т. 9, № 11. - С. 13-17.
9. Чиж А. С. Миеломная нефропатия (кн. нефрология в терапевтической практике): [Электронный ресурс]. — Режим доступ: [http : // www.uroweb.ru / catalog/ med_lib/ nefrologij/ book.php](http://www.uroweb.ru/catalog/med_lib/nefrologij/book.php). 23.03.2009.
10. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure [The text] / A. Badros, B. Barlogie, E. Siegel [et al.] // Br. J. Haematology. - 2001. - № 114. - P. 822–829.
11. Benson M. D. Amyloidosis. The metabolic and molecular bases of inherited disease [The text] / M. D. Benson // Scriver CR(ed.), New York : McGraw-Hill. - 2001. -Ed.8. —Vol. 1. - P. 5345–5348.
12. Bladū J. Renal failure in multiple myeloma [The text] / J. Bladū // Myeloma today. —2000. - vol. 4. - № 1. — P. 3.
13. Brian G. M. Durie Concise Review of the Disease and Treatment Options Multiple Myeloma (Cancer of the Bone Marrow) International Myeloma Foundation 2008/2009 Edition - Published by the International Myeloma Foundation — 2008. — 40 p.
14. Brian G. M. Durie Patient Handbook Multiple Myeloma (Cancer of the Bone Marrow) International Myeloma Foundation 2008/2009 Edition - Published by the International Myeloma Foundation — 2008. — 44 p.
15. Induction of kidney allograft tolerance after transient lymphohematopoietic chimerism in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease [The text] / L. H. Böhler, T. R. Spitzer, M. Sykes [et al.] // Transplantation. - 2002. - № 74. —P. 1405–1409.
16. Carlson K. Melphalan 200 mg/m2 with blood stem cell support as first-line myeloma therapy: impact of glomerular filtration rate on engraftment, transplantation-related 588 M. Haubitz and D. Peest toxicity and survival [The text] / K. Carlson // Bone Marrow Transplant. - 2005. - № 35. - P. 985–990.
17. Carlson K. Toxicity in standard melphalan-prednisone therapy among myeloma patients with renal failure — a retrospective analysis and recommendations for dose adjustment [The text] / K. Carlson, M. Hjorth, L. M. Knudsen // Br. J. Haematology. - 2005. - № 128. - P. 631–635.
18. High-dose intravenous melphalan with autologous stem cell transplantation in AL amyloidosis-associated end-stage renal disease [The text] / L. F. Casserly, A. Fadia, V. Sanchowala [et al.] // Kidney Int. - 2003. - № 63. - P. 1051–1057.
19. Myeloma renal disease: presentation and outcome [The text] / D. T. Chan, K. Craig, K. Donovan, A. Phillips // Nephron. Clin. Pract. - 2006. - № 104 (3). - P. 126-131.
20. Highdose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma [The text] / J. A. Child, G. J. Morgan, F. E. Davies [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2003. - № 348. - P. 1875–1883.
21. Chan J. C. W. Renal impairment in patients with multiple myeloma [The text] / J. C. W. Chan [et al.] // Hong Kong Med. J. - 2003. - № 9. - P. 78-82.
22. Urinary proteins in multiple myeloma: correlation with clinical parameters and diagnostic implications [The text] / A. Corso, P. Zappasodi, C. Pascutto [et al.] // Ann. Hematology - 2003. - № 82. - P. 487–491.
23. Coward, R. A. Should patients with renal failure associated with myeloma be dialysed? [The text] / R. A. Coward, N. P. Mallick, I. W. Delamore // British Medical Journal. — 1983. - V. 287, N 26. — P. 97-99.
24. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma [The text] / S. D'Sa, N. Abildgaard, J. Tighe, P. Shaw, M. Hall // British Journal of Haematology. - 2007. - № 137. - P. 49-63.
25. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. [The text] / B. G. M. Durie [et al.] // Haematology J. - 2003. - № 4. — P. 379-398.
26. Pharmacokinetics of thalidomide in patients with impaired renal function and while on and off dialysis [The text] / T. Eriksson, P. Hoglund, I. Turesson [et al.] // J. Pharm Pharmacol. - 2003. - № 55. - P. 2702–2706.
27. Finnish Medical Society Duodecim. Multiple myeloma (MM). Helsinki, Finland : Wiley Interscience. John Wiley & Sons; 2007 May 30.
28. A multicenter phase II trial of 40-iodo-40deoxydoxorubicin in primary amyloidosis (AL) [The text] / M. A. Gertz, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri [et al.] // Amyloid. - 2002. - № 9. — P. 24–30.
29. Myeloablative chemotherapy and stem cell transplantation in myeloma or primary amyloidosis with renal involvement [The text] / M. A. Gertz, N. Leung, M. Q. Lacy, A. Dispenzieri // Kidney Int. - 2005. - № 68. - P. 1464–1471.
30. Griniūte R. Clinical and laboratory features and prognostic implications in myeloma with and without renal impairment [The text] / R. Griniūte, I. A. Bumblyte // Medicina (Kaunas). - 2003. - Suppl. 39. - № 1. — P. 41-47.

31. Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years [The text] / V. Guarneri, S. Donati, M. Nicolini [et al.] // *Oncologist*. - 2005. - № 10. - P. 842-848.
32. *Haubitz M.* Myeloma-new approaches to combined nephrological-haematological management [The text] / M. Haubitz, D. Peest // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2006. - № 21. - P. 582-590.
33. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function [The text] / S. Jagannath, B. Barlogie, J. R. Berenson [et al.] // *Cancer*. - 2005. - № 103. - P. 1195-1200.
34. *Hwang Jun-Eul.* Multiple Myeloma in a Patient with Primary T-Cell Lymphoma of Bone [The text] / Jun-Eul Hwang, Sang-Hee Cho, Ok-Ki Kim [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* - 2008. - № 23. - P. 544-547.
35. *Knudsen L. M.* Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group [The text] / L. M. Knudsen, M. Hjorth, E. Hippe // *European Journal of Haematology*. - 2000. - № 65. - P. 175-181.
36. *Kyle R. A.* Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. [The text] / R. A. Kyle, M. A. Gertz, T. E. Witzig [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* - 2003. - № 78. - P. 21-33.
37. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma [The text] / R. A. Kyle, G. C. Yee, M. R. Somerfield [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. - 2007. - V. 25. - P. 1-9.
38. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant [The text] / C. K. Lee, M. Zangari, B. Barlogie [et al.] // *Bone Marrow Transplantation*. - 2004. - № 33. - P. 823-828.
39. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease [The text] / N. Leung, D. J. Lager, M. A. Gertz [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2004. - № 43. - P. 147-153.
40. Malvinder S. P. Light Chain-Associated Renal Disorders // Aug 21, 2008. - <http://emedicine.medscape.com/article/244082-overview> - 2009.
41. Feasibility of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients with severe renal failure [The text] / J. R. Mikhael, R. Mazaheri, D. M. Sutton [et al.] // *Blood*. - 2001. - № 98. - P. 199.
42. Plasma exchange in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. A retrospective case series [The text] / L. Moist, G. Nesrallah, C. Kortas [et al.] // *Am. J. Nephrol.* - 1999. - № 19 (1). - P. 45-50.
43. Long-term outcome according to renal histological lesions in 118 patients with monoclonal gammopathies [The text] / J. J. Montseny, D. Kleinknecht, A. Meyrier [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1998. - № 13. - P. 1438-1445.
44. Plasma exchange in the treatment of acute renal failure of myeloma [The text] / E. Movilli, J. Guido, T. Silvia [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2007. - № 22. - P. 1270 - 1271.
45. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials [The text] / Myeloma Trialists' Collaborative Group // *J. Clin. Oncol.* - 1998. - № 16. - P. 3832-3842.
46. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Interferon as therapy for multiple myeloma: an individual patient data overview of 24 randomized trials and 4012 patients [The text] / Myeloma Trialists' Collaborative Group // *Br. J. Haematology*. - 2001. - № 113. - P. 1020-1034.
47. *Parmar M. S.* Light Chain-Associated Renal Disorders // <http://emedicine.medscape.com/nephrology#systemic>. - Updated : Aug 21, 2008.
48. *Peniket A. J.* The radical treatment of paraprotein disorders affecting the kidney [The text] / A. J. Peniket, T. J. Littlewood and C. G. Winearls // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2003. - № 18. - P. 1431-1434.
49. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis [The text] / Pepys M. B., Herbert J., Hutchinson W. I. [et al.] // *Nature*. - 2002. - № 417. - P. 254-259.
50. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors [The text] / C. Pozzi, M. Darmico, G. B. Fogazzi [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2003. - № 42. - P. 1154-1163.
51. A phase 2 study of Bortezomib in relapsed, refractory myeloma [The text] / P. G. Richardson, B. Barlogie, J. Berenson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - № 348. - P. 2609-2617.
52. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens / M. Roussou, E. Kastritis, M. Migkou [et al.] // *Leuk. Lymphoma*. - 2008. - № 49 (5). - P. 890-895.
53. Renal involvement in multiple myeloma : a 10-year study [The text] / V. Sakhuja, J. Vivekanand, V. Subhash [et al.] // *Ren. Fail.* - 2000. - № 22. - P. 465-477.

54. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL-amyloidosis [The text] / V. Sanchorawala, D. G. Wright, D. C. Seldin [et al.] // Bone marrow Transplant. - 2001. - № 28. - P. 637–642.
55. Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? [The text] / J. F. San Miguel, J. J. Lahuerta, R. Garcia-Sanz [et al.] // Hematology J. - 2000. - № 1. - P. 28–36.
56. Intravenous gammaglobulin-induced chronic renal failure in a patient with multiple myeloma [The text] / A. Sevinc, C. Camci, S. Buyukberber [et al.] // Med. Oncol. - 2007. - № 24 (3). - P. 357–359.
57. Recurrence of light chain nephropathy in a renal allograft [The text] / A. K. Short, D. J. O'Donoghue, H. N. Riad [et al.] // Am. J. Nephrol. - 2001. - № 21. - P. 237–240.
58. *Smith A.* UK Myeloma Forum and the Nordic Study Group : Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005 [The text] / A. Smith, F. Wisloff and D. Samson // British Journal of Haematology. - 2005. - № 132. - P. 410–451.
59. Safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma and chronic renal failure [The text] / O. Tosi, E. Zamagni, S. Ronconi [et al.] // Leukemia. - 2000. - № 14. - P. 1310–1313.

Надійшла до редакції 21.10.2009
Прийнята до друку 22.01.2010

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ ТА ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ 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 спеціалізовані 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.

Авторський оригінал складається з двох друкованих примірників та ел. версії на дискеті 3,5 дюйма, що набрана у редакторі Word for Windows, збережену як документ Word та RTF. На дискеті необхідно вказати ім'я файлу, що містить текст рукопису.

Один примірник статті візує керівник установи, підпис якого засвідчують круглою печаткою; підписують всі автори, вказуючи прізвища, ім'я, по батькові, посаду, вчене звання та пошто-

ву адресу (з індексом), номери телефонів (домашній, службовий) автора з яким редакція має спілкуватися. Статтю супроводжує направлення установи, в якій вона виконана та експертне закінчення про можливість публікації.

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);
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 за ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

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

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

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати слідувачі підрозділи. Вступ – в якому подається суть проблеми, аналіз результатів до-

сліджень, 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.

Обсяг оригінальних робіт, включаючи рисунки, список літератури, резюме, не повинен бути більше 12 стор., обсяг оглядів, лекцій, проблемних та дискусійних статей — не більше 15 стор., рецензій — не більше 4с. У списку літератури джерела наводяться за алфавітом — спочатку праці вітчизняних авторів, а також іноземних, опублікованих російською мовою, потім — іноземних авторів, а також вітчизняних, опублікованих іноземною мовою. Всі джерела слід пронумерувати. Обов’язковим є відповідність цифрових посилань у тексті статті та в списку літератури. В оригінальних допускається не більше 8-10 джерел, в огляді літератури — не більше 40 джерел. У посиланнях на книгу слід указати прізвище та ініціали авторів назву книги (якщо чотири і більше авторів — назву книги, а потім за косою рисою — ініціали та прізвище авторів), місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок; у посиланнях на статтю — прізвище та ініціали авторів, назву журналу або іншого періодичного видання, збірники наукових праць, рік, номер, номер (том, випуск) і кількість сторінок (від і до); у посиланнях на автореферат кандидатської чи докторської дисертації — прізвище та ініціали автора, назву автореферату, місто, рік видання, загальну кількість сторінок.

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

Ілюстрації (фотографії, мікрофотографії, рисунки, схеми, діаграми) надсилаються в двох екземплярах, перший — розміщується за текстом статті, другий у окремому файлі. На звороті фото- і мікрофотографії, розміром 6х9 см або 5х8 см., обов’язково необхідно вказати її номер, прізвище авторів, помітку “верх”, “низ”. У під-

писах до мікрофотографій слід зазначати 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. Таблиці повинні бути компактними, мати назву, їх шапка повинна чітко відповідати змісту граф. Цифри в таблиці повинні відповідати цифрам у тексті, опрацьовані статистично. У формулах слід розмічати всі елементи (латинські літери — синім олівцем, грецькі — червоним, малі та великі літери, схожі при написанні літери й цифри).

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 міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, лікарські засоби — з урахуванням Державної Фармакопеї (X, XI). Назви форм та апаратів необхідно наводити в оригінальній транскрипції.

В описанні експериментальних досліджень зазначити вид (згідно з Міжнародною біологічною номенклатурою), статі і число тварин, метод умертвіння або забору матеріалу для лабораторних досліджень згідно з правилами гуманного ставлення до лабораторних тварин.

У тексті загальноприйняті і ті, що часто зустрічаються терміни слід подавати аббревіатурою (перший раз обов’язково розшифрувати).

У редакції здійснюється спецредагування і літературне редагування статей. Статті, оформлені без дотримання правил не приймаються, авторам не повертаються.

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

У разі неотримання журналу звертатись за номером (044) 484 00 40 або **e-mail org-metod@inephrology.kiev.ua** до к.пед.н. Козлюк Надії Іванівни.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ИНСТИТУТ НЕФРОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ»,
АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ УКРАИНЫ,
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ ФОНД УКРАИНЫ
ПРИ ПОДДЕРЖКЕ ISN, EDTA-ERA, РОССИЙСКОГО ДИАЛИЗНОГО ОБЩЕСТВА

30 СЕНТЯБРЯ – 2 ОКТЯБРЯ 2010 ГОДА ПРОВОДЯТ

Первый конгресс нефрологов новых независимых государств

Цель конгресса:

создание ассоциации нефрологов новых независимых государств, основными задачами деятельности которой будет повышение качества медико-профилактической помощи больным нефрологического профиля и координация научных исследований в области клинической и экспериментальной нефрологии.

Темы тезисов:

1. Организация медико-профилактической помощи больным нефрологического профиля.
2. Хроническая болезнь почек: диагностика, замедление темпов прогрессирования.
3. Первичный и вторичные ГН.
4. Диабетическая нефропатия.
5. Инфекции мочевой системы.
6. Амилоидоз.
7. Гистопатологическая верификация в нефрологии.
8. Заместительная почечная терапия у больных с хронической или острой почечной недостаточностью.

Правила оформления тезисов

Тезисы должны быть напечатаны с использованием Microsoft Word, формат листа А4, шрифт Times Roman. Заглавие и имена авторов с использованием размера шрифта 14 (название жирным шрифтом). Для самого текста использовать размер шрифта 12.

Тезисы присылать на E-mail: nauca@inephrology.kiev.ua до 15 мая 2010 года.

Общая информация

Рабочие языки конгресса: русский, английский.

Место проведения: конференц-центр «Президент-отеля», улица Госпитальная, 12, станция «М». «Дворец Спорта», г. Киев, Украина.

Регистрация: Предварительная регистрация заканчивается 15 мая 2010 года.

Регистрация	Члены Нац.поч.фонда	Не члены Национального почечного Фонда	
		Украина	другие страны
Регистрация до 15.05.2010	200 грн.	400 грн.	50€
On-Site регистрация	400 грн.	700 грн.	75€

Регистрационный взнос дает право на участие в сессионных заседаниях и получение материалов конгресса.

Транспорт

Центральный ж/д вокзал расположен в центре города; станция метро «Вокзальная» находится на расстоянии 100 метров от северного выхода.

Аэропорт «Борисполь» расположен в 30 км от Киева.

Автобусы фирмы «Полет» доставляют пассажиров в город.

Размещение в отелях

Размещение в отелях организует ООО «Абсолют».

Контактный телефон: +38 044 386 36 61 *Лавренов Евгений Сергеевич*.

E-mail: **abc@fm.com.ua**

Для получения дополнительной информации обращаться к *Марине Борисовне Величко*.

E-mail: **nauca@inephrology.kiev.ua**

Тел.: +38 044 455 93 77

Факс: +38 044 455 93 87

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса:

В Евро:		В гривнах
BENEFICIARY		р/сч. 26000060402072
UKRAINIAN NATIONAL KIDNEY FOUNDATION		ПАТ КБ «Приватбанк»
Получатель (полное наименование фирмы/предприятия)		Филлиал «Расчетный центр»
ACCOUNT <u>26009057002668</u>		МФО 320649
Счет в банке получателя в EUR		Код ЗКПО 26476541
<u>BANK OF BENEFICIARY</u>		
(Банк получателя)		
PJSC CB PRIVATBANK		
DNEPROPETROVSK,		
UKRAINE		
SWIFT CODE: PBANUA2X		
<u>INTERMEDIARY BANK:</u>		
(Банк корреспондент)		
DEUTSCHE BANK AG		
FRANKFURT AM MAIN,		
GERMANY		
SWIFT CODE: DEUTDEFF		
CORESPONDENT ACCOUNT: 94701211000		

В назначении платежа обязательно указать:

«Регистрационный взнос для участия в конгрессе, Ф.И.О., страна»

Программа конгресса будет представлена в марте 2010 года на сайте **www.inephrology.kiev.ua**

*Заполненную анкету участника конгресса присылать на E-mail: **nauca@inephrology.kiev.ua** до 15.05.2010

ПРИЛОЖЕНИЕ

АНКЕТА УЧАСТНИКА

**Первого конгресса нефрологов новых независимых государств
(30 сентября – 2 октября 2010 г.) Киев**

Фамилия	
Имя	
Отчество	
Ученая степень	
Ученое звание	
Место работы	
Должность	
Контактная информация	
Страна	
Почтовый индекс (обязательно)	
Край, область	
Город	
Адрес для корреспонденции	
Рабочий телефон	
Домашний телефон	
Электронная почта	