



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

1 (53) '2017

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

ДОСТУПНІСТЬ ЛІКУВАННЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ В УКРАЇНІ ХВОРИХ НА ХХН V
М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, Л.М. Снісар 3

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

НОСІЙСТВО УМОВНО - ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ТА ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК VД
І.М. Шіфріс 13

ВПЛИВ ІНГІБІТОРА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ РАМПРИЛУ НА ПОКАЗНИКИ
ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ХХН I-II ст.: ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
М.О. Долінна, Т.Г. Шеховцева 20

ФАРМАКО-ЕКОНОМІЧНІ ПЕРЕВАГИ КОРЕКЦІЇ АНЕМІЇ ТРИВАЛИМ АКТИВАТОРОМ РЕЦЕПТОРІВ
ЕРИТРОПОЕТИНУ: ГЕМОДІАЛІЗ ПРОТИ ГЕМОДІАФІЛЬТРАЦІЇ
В. Новаківський 26

РОЛЬ ІНДИГЕННОЇ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА У РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ
У ЖІНОК З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПІСЛОНЕФРИТОМ
Н.В. Сташевська, Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, Н.М. Степанова 31

АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ nLA З ВИСОКИМ РІВНЕМ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ КРОВІ
У ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
М. О. Колесник, В. Є. Дряньська, М. Б. Величко, Г. М. Драннік, О. П. Петрина, В. М. Непомнящий 35

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ФОЗИНОПРИЛОМ ТА МЕЛЬДОНІЄМ НА ПОКАЗНИКИ
48-ГОДИННОГО МОНІТОРИНГУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ГЕОМЕТРІЮ МІОКАРДА
У ПАЦІЄНТІВ З ХХН V ГД ТА ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ
Т.І. Салижин 42

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КРИОЭКСТРАКТА
ПЛАЦЕНТЫ ПРИ НЕФРИТЕ ХЕЙМАНА
И.И. Кондаков, Н.В. Репин, И.И. Топчий, Л.Н. Марченко, А.М. Васькович,
А.Н. Кириенко, Т.П.Говоруха 52

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ДІАБЕТИЧНА НЕФРОПАТІЯ, ДІТИ: ОКРЕМІ ПИТАННЯ
С. П. Фоміна 58

ПОРУШЕННЯ НУТРИЦІЙНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ
ДІАЛІЗОМ: РОЛЬ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ
І.О. Дудар, А.Ю. Шимова, Е.К. Красюк 70

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ 74



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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (53) 2017

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

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

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

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

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

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07.10.2015 № 1021)

Журнал реферується та індексується у міжнародних наукометричних базах даних:

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

Видається за наукової підтримки Державної установи «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 3 від 03.03.2017 р.)

Наклад 500 прим.

Адреса редакції: вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;
тел. 225 93 86; тел./факс: 225 93 87; e-mail: ukrjnd@yandex.ua

Здано в набір 13.03.2017. **Підписано до друку** 22.03.2017
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 220317

Друк ТОВ «Поліграф плюс»

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
№ 5041 (серія ДК) від 26.01.2016 р.
03062, вул. Туполева, 8, Київ, тел./факс: (044) 502-39-78
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською або англійською).

За зміст рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

Редакційна колегія не завжди поділяє точку зору авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

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

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 1 (53) 2017

founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief – M. Kolesnyk

Deputy Editor – N. Stepanova

Editorial Board –

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

Editorial Council –

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

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

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

The Journal added to the List of scientific professional editions of Ukraine (Ministry of Education and Science of Ukraine of 07.10.2015 № 1021)

Abstracting systems and journal databases:

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

Published by scientific support of State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Recommended for publication by Academic Council SI “Institute of nephrology NAMS of Ukraine” (protocol № 3 from 03.03.2017).

Edition 500 copies

Adress:

Degtiarivska str.17V, Kyiv, 04050
e-mail: ukrjnd@yandex.ua, tel. 225 93 86; tel/fax: 225 93 87;

Put in a set 13.03.2017. **Signed to print** 22.03.2017.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 9,75. Order № 220317

Print Ltd «Poligraf plus»

Certificate of registration in the state register of subjects of publishing

№5041 (series DK) from 26.01.2016
03062, Tupoleva str., 8, Kyiv, tel/ fax: (044) 502-39-78
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Materials are published in original language
(Ukrainian, Russian or English).

For the accuracy and spelling of the advertising information the responsibility is on the advertiser.

Editorial office not always agrees with the authors.

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

© Колесник М. О., Сайдакова Н.О., Козлюк Н. І., Николаєнко С. С., Снісар Л.М., 2017

УДК: 616.61-036.12-085(477)

М. О. КОЛЕСНИК, Н. О. САЙДАКОВА, Н. І. КОЗЛЮК,
С. С. НИКОЛАЄНКО, Л.М. СНІСАРДОСТУПНІСТЬ ЛІКУВАННЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ
В УКРАЇНІ ХВОРИХ НА ХХН V (2006-2015 РР.)

M. O. KOLESNYK, N. O. SAIDAKOVA, N. I. KOZLYUK, S. S. NIKOLAENKO, L.M. SNISAR

HEMODIALYSIS IN UKRAINE (2006-2015 YEARS)

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

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"

Ключові слова: реєстр, гемодіаліз, епідеміологія, спеціалізована медична допомога, хворі на ХХН V ГД.**Key words:** register, hemodialysis, epidemiology, specialized medical care, patients with CKD V GD.**Резюме.** Проаналізовані дані Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок за 2006-2015 рр., що до лікування хворих на ХХН V ГД, який щорічно формує ДУ "Інститут нефрології НАМН України". Результати свідчать про низький рівень доступності спеціалізованої медичної допомоги хворим на ХХН V ГД в Україні.**Summary.** We used the data of "National Register of CKD Patients" which is formed annually by SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine". The results demonstrate the low level of availability of medical care CKD V patients in Ukraine.

ВСТУП. У 2003 р. спільними зусиллями головних нефрологів УОЗ та співробітників ДУ «Інститут нефрології НАМН України» створений «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок». У 2015 році він був трансформований у «Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок». Реєстр формується щорічно і дозволяє системно аналізувати кількісні та якісні показники спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю [1-3]. Отримані дані стають основою для прийняття відповідних організаційних, управлінських та фінансових рішень як на регіональному так і на загальнодержавному рівні.

Автори висловлюють вдячність усім головним нефрологам УОЗ (головним координаторам регіональних реєстрів), за важливу кропітку роботу, без якої неможливо було б забезпечити щорічне формування національного реєстру, який у 2007 році був визнаний таким, що відповідає Європейським стандартам та включений до реєстру EDTA-ERA [4,5].

МЕТА. Аналіз доступності та якості надання спеціалізованої медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V ГД в Україні протягом останніх 10 років.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Використано дані Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок за 2006-2015 рр., який щорічно формує ДУ "Інститут нефрології НАМН України".

Доступність методу ГД.

У 2015 році в Україні лікування ГД надавалось у 58 відділеннях нефрології та/або діалізу. Динаміка змін їх кількості показана на рис. 1 та у табл. 1.

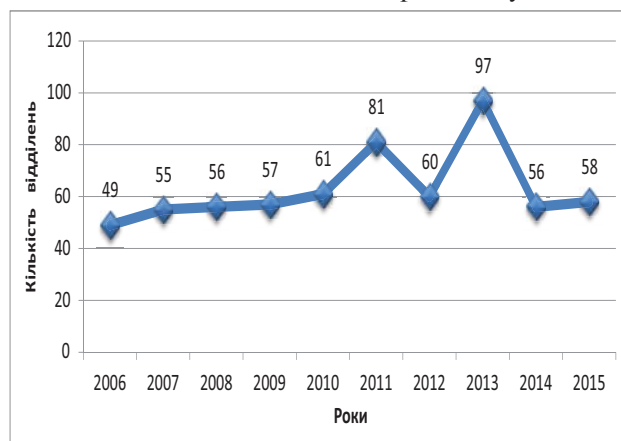


Рис. 1. Динаміка кількості відділень нефрології та/або діалізу, що забезпечували лікування хворих на ХХН V ГД протягом 2006-2015 рр.

Колесник Микола Олексійович
director@inephrology.kiev.ua

Таблиця 1

Забезпеченість населення України відділеннями нефрології і діалізу у 2006-2015 рр.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Україна	49	55	56	57	61	81	60	97	56	58
АР Крим	1	2	3	4	4	4	5	4	0	0
Вінницька	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1
Волинська	1	2	2	2	2	4	2	5	2	2
Дніпропетровська	2	2	2	2	1	3	1	3	4	5
Донецька	3	4	5	6	6	6	5	6	2	2
Житомирська	1	1	1	1	1	3	1	4	1	1
Закарпатська	3	3	3	3	2	6	1	6	1	1
Запорізька	6	6	5	5	6	6	6	8	6	5
Івано-Франківська	3	5	5	4	7	7	8	8	8	8
Київська	1	2	2	3	3	3	3	2	3	3
Кіровоградська	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Луганська	1	1	1	1	1	1	1	2	0	1
Львівська	1	1	1	1	1	2	1	4	1	1
Миколаївська	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1
Одеська	3	3	3	3	3	3	3	6	3	3
Полтавська	2	2	2	1	1	2	1	1	1	1
Рівненська	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1
Сумська	1	1	1	1	1	2	1	2	2	3
Тернопільська	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1
Харківська	3	3	3	3	5	5	4	3	4	4
Херсонська	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1
Хмельницька	1	1	1	1	1	3	1	3	1	1
Черкаська	1	1	1	1	1	3	1	4	1	1
Чернівецька	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Чернігівська	1	1	1	1	1	3	1	4	1	1
м. Київ	6	6	6	6	6	4	6	9	8	8
м. Севастополь	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0

Результати порівняльного аналізу даних табл.1, 2 свідчать про значні міжрегіональні відмінності у кількості відділень нефрології та діалізу. Закарпатська, Тернопільська, Івано – Франківська області мають площу 12,8, 13,8 та 13,9 тис. км² та кількість жителів 1256735, 1066444, 1379827 відповідно, суттєво відрізняються за показником кількості спеціалізованих відділень: 0,80, 0,94

та 5,80 на 1 млн. Тобто жителі Івано – Франківської області мають суттєво кращі можливості для отримання необхідної спеціалізованої медичної допомоги. Наступним прикладом може служити Київська і Полтавська області, їх площа дорівнює 28,1 та 28,8 тис. км², кількість жителів 1723455 та 1441137, а число центрів на 1 млн. – 1,74 та 0,69. Різниця очевидна.

Таблиця 2

Кількість відділень нефрології і діалізу на 1 млн. населення

	Абс. число	Площа (тис.км ²) на 100 тис.км ²	Кількість жителів	Число центрів на 1 млн.
Україна	58	603,7	42 759 661	1,36
		на 10 тис. км²		
Вінницька	1	26,5	1 603 488	0,62
Волинська	2	20,2	1 040 190	1,92
Дніпропетровська	5	31,9	3 273 328	1,52
Донецька	2	26,5	1 965 436	1,02
Житомирська	1	29,9	1 256 735	0,08

Продовження таблиці 2

	Абс. число	Площа (тис.км ²)	Кількість жителів	Число центрів на 1 млн.
Закарпатська	1	12,8	1 256 737	0,08
Запорізька	5	27,2	1 765 137	2,83
Івано-Франківська	8	13,9	1 379 827	5,8
Київська	3	28,1	1 723 455	1,74
Кіровоградська	1	24,6	974 164	1,03
Луганська	1	26,7	719 417	1,39
Львівська	1	21,8	2 519 429	0,40
Миколаївська	1	24,6	1 163 627	0,86
Одеська	3	33,3	2 385 382	1,26
Полтавська	1	28,8	1 441 137	0,69
Рівненська	1	20,1	1 160 091	0,86
Сумська	3	23,8	1 121 256	2,68
Тернопільська	1	13,8	1 066 685	0,94
Харківська	4	31,4	2 715 666	1,47
Херсонська	1	28,5	1 066 444	0,94
Хмельницька	1	20,6	1 298 079	0,77
Черкаська	1	20,9	1 248 187	0,80
Чернівецька	1	8,1	906 900	1,10
Чернігівська	1	31,9	1 047 131	0,96
на всю територію Києва				
м. Київ	8	0,839	2 846 667	2,81

Дані щодо забезпеченості населення України ГД за 10 років (2006 – 2015 рр.) представлені в табл. 3 та на рис. 2 і 3.

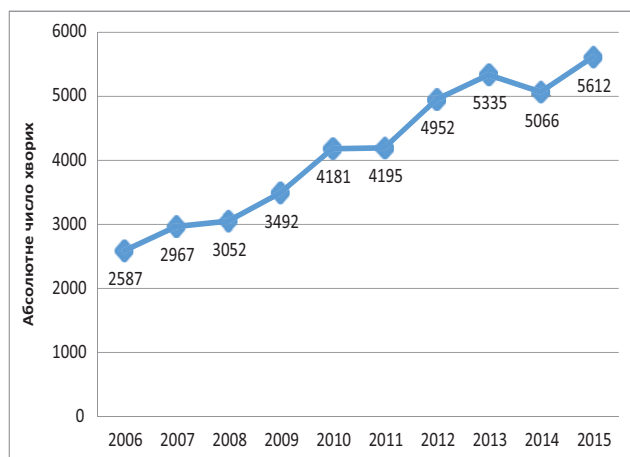


Рис. 2. Кількість хворих на ХХН V ГД в Україні протягом 2006-2015 рр.

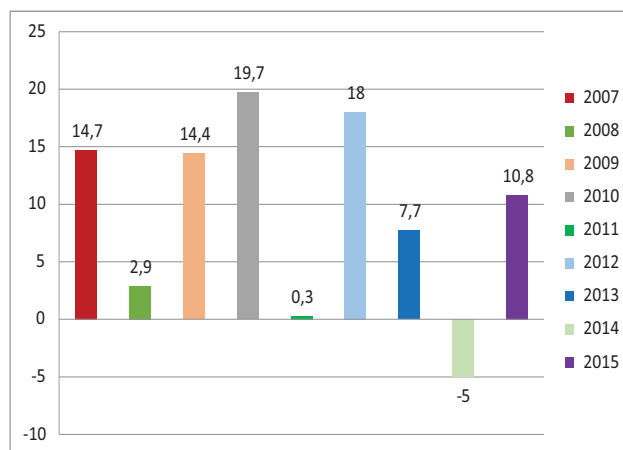


Рис. 3. Приріст забезпеченості ГД населення України у 2007-2015 рр. (у відсотках по відношенню до попереднього року).

Таблиця 3

Забезпеченість ГД населення України у 2006-2015 рр.

Україна		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Кількість хворих на ХХН V ГД, всього	абс. число	2587	2967	3052	3492	4181	4195	4952	5335	5066	5612
	на млн населення	55	64	66	76	91	92	109	117	118	132
Кількість хворих на ХХН V ГД, які розпочали лікування	абс. число	618	647	568	634	766	767	918	953	739	849
	на млн населення	13	14	12	14	17	17	20	21	17	20

Аналіз даних табл. 3 свідчить, що у 2015 р. в Україні лікувались методом ГД 5612 хворих на ХХНВ, темп приросту до попереднього рівню становив 10,8%. За роки вивчення він коливався від – 5% (з 2013 р. по 2014 р.) до 19,7% (з 2009 р. по 2010 р.), у середньому 9,3%. Рівень забезпеченості на млн. населення за останні два роки зріс на 11,2% і у 2015 роки дорівнював 132; його коливання за 8 років перебувало в межах 1% (з 2010 р. по 2011 р.) – 19,7% (з 2009 р. по 2010 р.). Зміни зазначеного показника протягом 2006-2015 р. демонструють дані рис. 4.

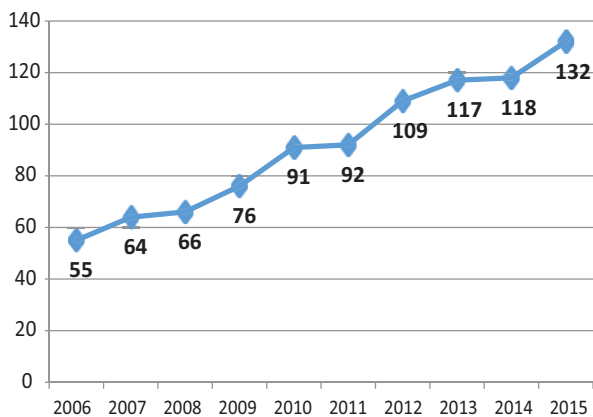


Рис. 4. Розповсюдженість ХХН V ГД в Україні (на 1 млн. населення)

Місце України серед інших країн на рис. 5, за даними ERA-EDTA Registry 2014 року ([Electronic resource] Amsterdam, The Netherlands, 2016.) [5].

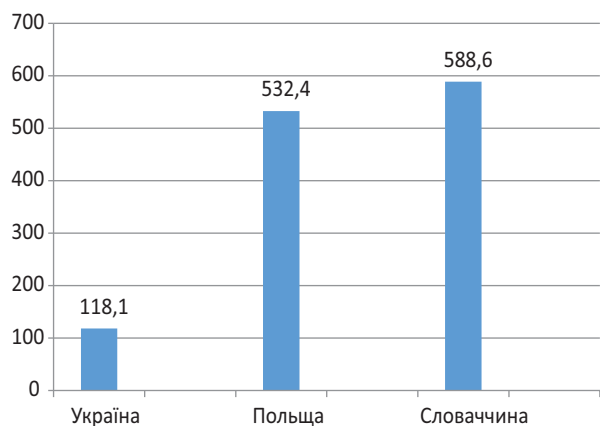


Рис. 5. Забезпеченість ГД на млн. населення України та країн-сусідів у 2014 р [5]

849 хворих вперше почали ГД лікування у 2015 р. (рис. 6.), що більше, ніж у 2014 р. на 14,9% і в розрахунку на млн. населення становило 20 осіб (рис. 7). Зміни зазначеного показника протягом 2006-2015рр. демонструють дані рис. 6.

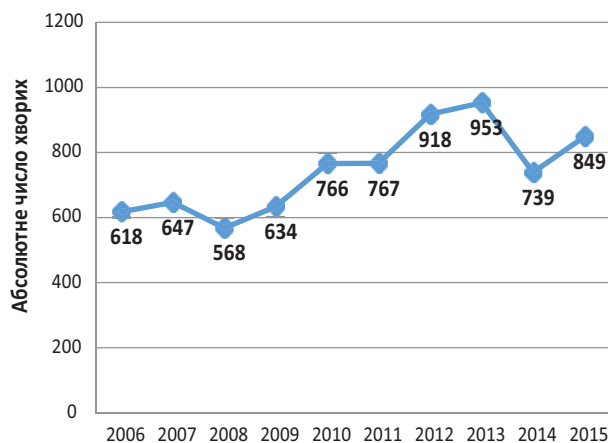


Рис. 6. Хворі, які вперше розпочали ГД лікування в Україні у 2006-2015 рр.

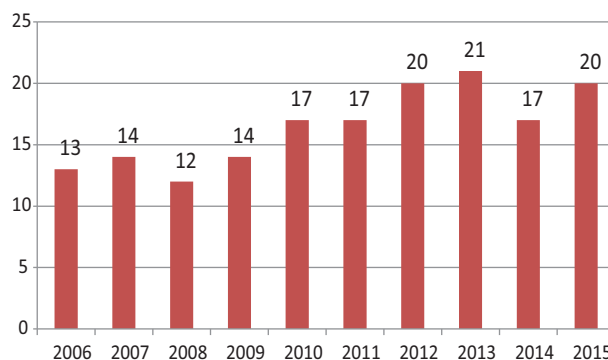


Рис. 7. Хворі, які вперше розпочали лікування ГД в Україні (на 1 млн. населення)

Як зазначалось вище, на 01.01.2016 р. в Україні функціонувало 58 відділень нефрології і діалізу, де надавалась діалізна терапія хворим на ХХНВ. З метою оцінки забезпеченості ГД хворих на ХХНВ вивчена динаміка кількості діалітичних апаратів та кількості сеансів гемодіалізу на один апарат (табл. 4). Зважаючи на відомі територіальні зміни, були проаналізовані дані двох останніх років. Виявилось, що на тлі збільшення кількості діалітичних апаратів в Україні на 5,2% до 1032 у 2015 р., кількість відділень і діаліз них машин залишались без змін в 10 областях (Волинська, Закарпатська, Київська, Кіровоградська, Миколаївська, Полтавська, Харківська, Херсонська, Чернівецька, Чернігівська). В Львівській та Одеській областях при збереженні кількості відділень (1 та 3 відповідно) стало менше діалітичних апаратів на 18% та 10% в кожній, а саме: у Львівській з 89 до 73, в Одеській з 111 до 100. В 11 областях та м. Києві кількість апаратів збільшилась (Вінницька на 18,2%, Дніпропетровська на 21,6%, Донецька на 18,8%, Житомирська на 3,2%, Запорізька на 11,3%, Івано – Франківська на 7,6%, Рівненська на 27,3%, Сумська 46,1%, Тернопільська на 30,8%, Хмельницька на 13,5%, Черкаська на 16,7%, м. Київ на 5,5%). Найбільше зросла кількість апаратів в Сумській області з 26 до 38, що пов'язано з відкриттям нового відділення.

Таблиця 4

Використання діалітичних апаратів у 2014-2015 р.р.

№ п/п	Адміністративні території	2014			2015			Тп/з кількості гемодіалізів на 1 апарат %	Тп/з кількості апаратів %
		Кількість діалітичних апаратів абс. числа	Кількість проведених гемодіалізів	Кількість гемодіалізів на 1 апарат	Кількість діалітичних апаратів абс. числа	Кількість проведених гемодіалізів	Кількість гемодіалізів на 1 апарат		
	Україна	981	660 209	673,0	1032	713 745	691,6	5,2	2,8
1.	Автономна Республіка Крим	0	0	0,0	0	0	0,0		
2.	Вінницька	33	25 352	768,2	39	28 978	743,0	18,2	-3,3
3.	Волинська	44	25 643	582,8	44	27 757	630,8	0	7,7
4.	Дніпропетровська	51	30 052	589,3	62	39 760	641,3	21,6	8,8
5.	Донецька	16	11 899	743,7	19	15 274	803,9	18,8	8,0
6.	Житомирська	31	26 111	842,3	32	26 096	815,5	3,2	-3,2
7.	Закарпатська	43	26 380	613,5	43	27 154	631,5	0	3,0
8.	Запорізька	53	46 198	871,7	59	46 988	796,4	11,3	-8,6
9.	Івано-Франківська	66	51 328	777,7	71	51 679	727,9	7,6	7,6
10.	Київська	41	30 075	733,5	41	32 658	796,5	0	8,6
11.	Кіровоградська	16	9 568	598,0	16	12 377	773,6	0	29,4
12.	Луганська	0	0	0,0	4	2 035	508,8		
13.	Львівська	89	47 196	530,3	73	47 069	644,8	-18	21,6
14.	Миколаївська	24	18 448	768,7	24	19 623	817,6	0	6,4
15.	Одеська	111	35 263	317,7	100	34 092	340,9	-10	7,3
16.	Полтавська	19	13 777	725,1	19	14 912	784,8	0	8,2
17.	Рівненська	22	18 070	821,4	28	17 820	636,4	27,3	-22,5
18.	Сумська	26	20 758	798,4	38	24 710	650,3	46,1	-18,5
19.	Тернопільська	26	21 135	812,9	34	20 713	609,2	30,8	-22,3
20.	Харківська	35	31 193	891,2	35	32 987	942,5	0	5,7
21.	Херсонська	16	32 211	2 013,2	16	43 169	2 698,1	0	34,0
22.	Хмельницька	37	32 008	865,1	42	34 731	826,9	13,5	-4,4
23.	Черкаська	30	21 471	715,7	35	22 755	650,1	16,7	-9,2
24.	Чернівецька	17	11 194	658,5	17	11 300	664,7	0	1,0
25.	Чернігівська	27	14 184	525,3	27	16 109	596,6	0	13,6
26.	м. Київ	108	60 695	562,0	114	62 999	552,6	5,5	-1,7
27.	м. Севастополь	0	0	0,0	0	0	0,0		

У цілому, за адміністративними територіями кількість апаратів становила від 16 (в Кіровоградській області - 1,6 апаратів на 100 тис. населення та Херсонській - 1,5 апаратів на 100 тис. населення, із площею 24,6 та 28,5 тис. км² відповідно) до 100 (в Одеській області - 4,2 апарати на 100 тис. населення з площею 33,3 тис. км²), що свідчить про значні відмінності забезпечення та доступності ГД. Як продемонстровано на рис. 8, що до інтенсивності експлуатації ГД машин, є періоди її зростання та зниження. Зростання кількості гемодіалізів на один апарат відбувалося двічі. Перший період припадав на 2006 – 2009 роки, що співпадало зі збільшенням кількості нефрологічних відділень, другий (2011 – 2015 рр.) – залежав від збільшення навантаження на апарат за умов зменшення кількості відділень. Зокрема, у 2015 р. у середньому по країні на одному апараті виконувалось 691,6 сесій, що більше на 2,8%, ніж в попередньому році, та на 6,4% порівняно з 2011р. У регіонах простежується зв'язок між зростанням числа апаратів та зменшенням інтенсивності їх роботи. Так, в Рівненській, Сум-

ській, Тернопільській, Хмельницькій, Черкаській областях водночас із збільшенням кількості апаратів на 27,3%, 46,1%, 30,8%, 13,5%, 16,7% зменшилась кількість гемодіалізів на апарат відповідно на 22,5%, 18,5%, 22,3%, 4,4%, 9,2%. Разом з тим, спостерігається й інша ситуація. В областях, де число апаратів не зменшилось, а потреби у даному виді допомоги ростуть, також збільшується навантаження на апарат. У Київській, Кіровоградській, Миколаївській, Полтавській, Харківській, Херсонській, Чернігівській областях при стабільній кількості апаратів кількість діалізів на одному апараті зроста на 8,6%, 29,4%, 6,4%, 8,2%, 5,7%, 34,0%, 13,6%. У 2015 р. найбільша кількість гемодіалізів на 1 апарат була в Херсонській області – 2698,1, найменше в Одеській – 340,9. В 12 областях кількість проведених на одному апараті гемодіалізів була більшою, ніж в середньому по країні (Вінницька, Донецька, Житомирська, Запорізька, Івано – Франківська, Київська, Кіровоградська, Миколаївська, Полтавська, Харківська, Херсонська, Хмельницька).

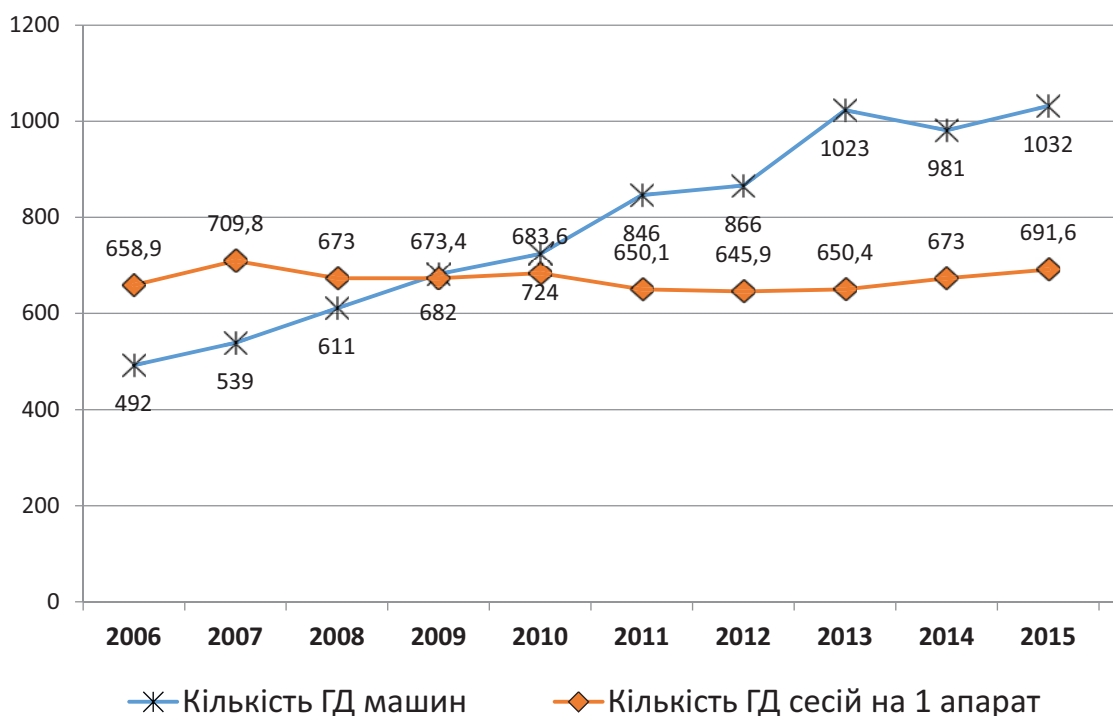


Рис. 8. Кількість ГД машин і кількість ГД сесій на 1 апарат в Україні

У 2015 р. методом ГД лікувались 4770 хворих, у 842 (17,7%) гемодіофільтрацію застосовували у 8 областях (Вінницька, Київська, Кіровоградська, Львівська, Миколаївська, Сумська, Черкаська, Чернігівська). Питома вага ГДФ коливалась

від 1,3% у Вінницькій до 74,2% в Кіровоградській.

Темп зростання забезпеченості населення ГД був найнижчим в Одеській, Полтавській, Рівненській, Харківській, Чернівецькій областях (рис. 9).

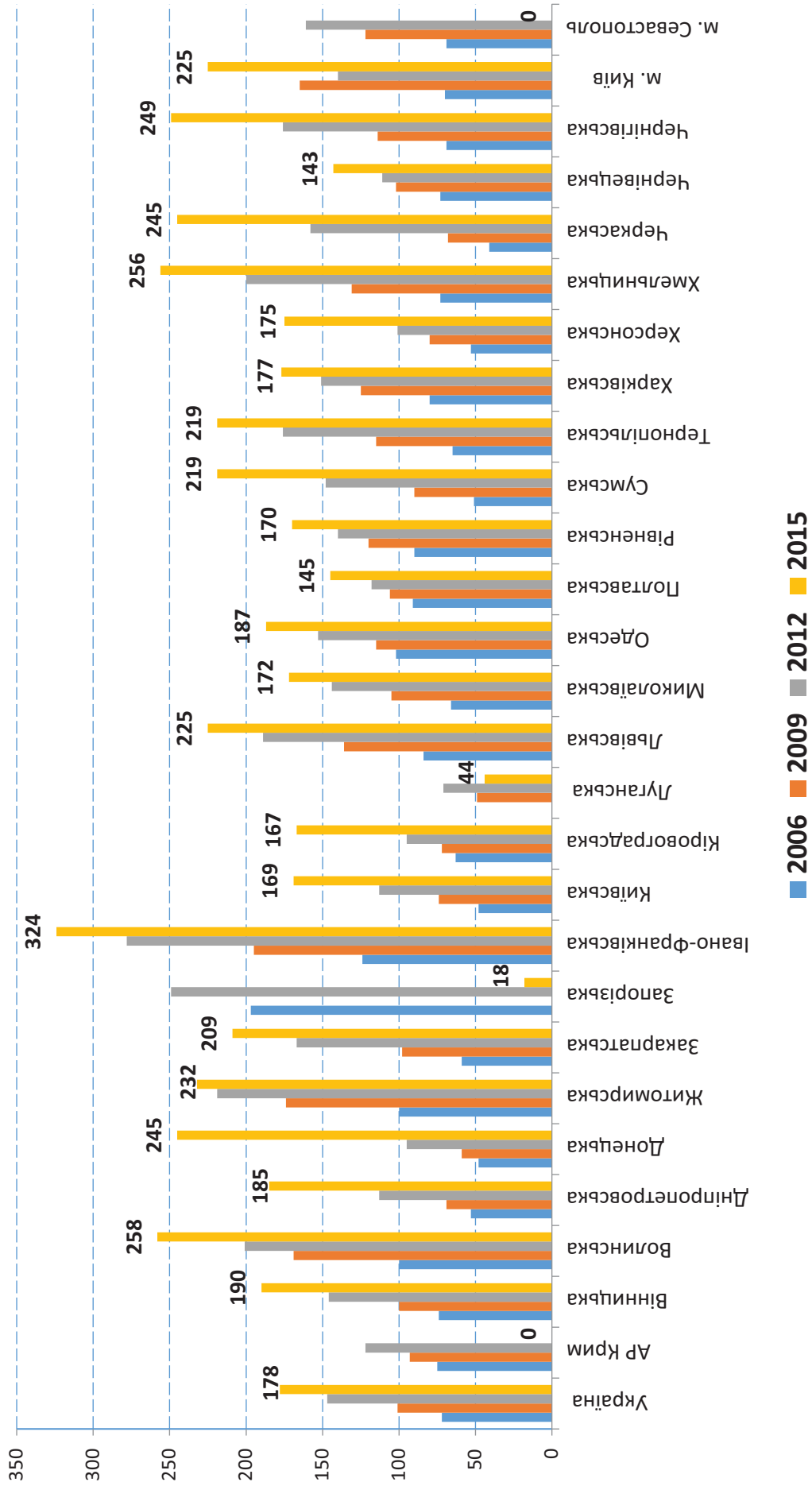


Рис. 9. Забезпеченість населення України ГД (на 1 млн.)

Таблиця 5

Забезпеченість населення України методами ГД у 2006-2015 рр.

	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	Абс.	на млн. нас.	Абс.	на млн. нас.	Абс.	на млн. нас.	Абс.	на млн. нас.	Абс.	на млн. нас.	Абс.	на млн. нас.	Абс.	на млн. нас.	Абс.	на млн. нас.	Абс.	на млн. нас.	Абс.	на млн. нас.
Україна	2587	55	2967	64	3052	66	3492	76	4181	91	4195	92	4952	109	5335	117	5066	118	5612	132
АР Крим	90	46	88	45	103	52	111	57	128	65	135	69	147	75	147	75	0	0	0	0
Вінницька	102	60	110	66	118	71	118	71	127	77	145	89	166	102	181	112	191	119	204	127
Волинська	98	94	124	120	135	131	165	160	167	162	176	170	196	189	210	202	229	220	241	232
Дніпропетровська	123	36	121	35	115	34	148	44	143	43	215	65	204	62	248	75	281	85	355	108
Донецька	130	28	140	31	169	37	184	41	244	55	277	63	313	71	331	76	0	0	359	183
Житомирська	103	77	113	86	134	103	172	133	167	130	182	142	223	175	215	169	219	173	220	175
Закарпатська	58	47	66	53	86	69	97	78	123	99	150	121	171	137	194	155	208	166	216	172
Запорізька	266	143	228	124	264	144	0	0	281	155	314	174	360	201	378	212	418	235	28	16
Івано-Франківська	154	111	158	114	170	123	226	164	224	163	259	188	339	246	388	281	396	287	403	292
Київська	50	28	59	34	76	44	92	53	92	54	135	79	153	89	225	131	225	131	240	139
Кіровоградська	60	57	60	57	71	69	65	64	75	74	70	70	85	85	88	89	118	120	146	150
Луганська	0	0	79	33	86	37	89	38	98	42	104	45	111	49	129	57	0	0	26	36
Львівська	181	71	181	71	238	94	265	105	269	106	310	123	340	135	379	150	450	179	398	158
Миколаївська	58	48	67	55	82	68	93	78	95	80	101	85	121	103	141	120	148	127	155	133
Одеська	140	59	107	45	132	55	155	65	190	80	199	84	217	91	223	94	238	100	236	99
Полтавська	109	70	93	61	94	62	103	69	107	72	101	68	99	67	105	72	113	78	118	82
Рівненська	92	80	106	92	116	101	119	103	131	114	144	125	142	123	172	149	153	132	166	143
Сумська	54	44	69	57	89	75	92	78	107	91	118	102	151	131	178	156	186	164	227	202
Тернопільська	64	58	65	59	85	78	98	90	104	96	143	132	156	145	166	155	179	167	191	179
Харківська	164	58	207	74	243	87	230	83	242	88	242	88	280	103	269	99	299	110	291	107
Херсонська	56	50	49	44	70	63	77	70	85	78	81	75	91	84	107	99	130	121	142	133
Хмельницька	82	60	110	81	130	97	144	108	162	122	186	141	212	161	217	166	228	175	247	190
Черкаська	49	37	52	39	65	50	75	58	133	103	157	122	184	144	225	178	255	203	287	230
Чернівецька	55	61	74	82	60	67	78	87	75	83	81	90	76	84	71	79	78	86	89	98
Чернігівська	67	58	82	72	86	76	89	80	121	110	129	118	150	139	170	159	200	189	219	209
м. Київ	160	60	328	123	0	0	371	136	451	164	0	0	217	78	114	41	124	44	408	143

Таблиця 6

Кількість хворих на ХХН V які вперше розпочали ГД лікування

	2006		2007		2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	абс	на млн. нас.	абс	на млн. нас.	абс	на млн. нас.	абс	на млн. нас.	абс	на млн. нас.	абс	на млн. нас.	абс	на млн. нас.	абс	на млн. нас.	абс	на млн. нас.	абс	на млн. нас.
Україна	618	13	647	14	568	12	634	14	766	17	767	17	918	20	953	21	739	17	849	20
АР Крим	6	3	8	4	13	7	11	6	19	10	19	10	16	8	8	4	0	0	0	0
Вінницька	22	13	22	13	16	10	13	8	16	10	23	14	25	15	30	19	28	17	26	16
Волинська	21	20	28	27	25	24	38	37	32	31	37	36	49	47	41	40	48	46	35	34
Дніпропетровська	26	8	42	12	0	0	5	1	0	0	37	11	0	0	44	13	27	8	24	7
Донецька	33	7	18	4	61	13	32	7	60	13	71	16	65	15	53	12	0	0	36	18
Житомирська	18	14	29	22	27	21	47	36	23	18	28	22	48	38	31	24	34	27	39	31
Закарпатська	19	15	16	13	29	23	29	23	40	32	41	33	35	28	41	33	37	30	38	30
Запорізька	28	15	43	23	33	18	0	0	29	16	45	25	60	34	46	26	58	33	16	9
Івано-Франківська	44	32	43	31	27	20	39	28	34	25	41	30	70	51	68	49	51	37	48	35
Київська	5	3	11	6	7	4	20	12	7	4	40	23	25	15	56	33	3	2	8	5
Кіровоградська	11	10	8	8	13	13	4	4	11	11	10	10	14	14	5	5	29	29	24	25
Луганська	0	0	10	4	13	6	10	4	23	10	14	6	18	8	19	8	0	0	8	11
Львівська	49	19	57	22	59	23	60	24	58	23	84	33	86	34	78	31	70	27	52	21
Миколаївська	14	11	11	9	13	11	25	21	23	19	9	8	24	20	28	24	16	14	18	15
Одеська	27	11	11	5	20	8	19	8	15	6	5	2	22	9	12	5	18	8	12	5
Полтавська	22	14	7	5	12	8	7	5	20	13	13	9	14	10	24	16	17	12	21	15
Рівненська	40	35	27	23	27	23	28	24	33	29	29	25	23	20	46	40	20	17	26	22
Сумська	13	11	16	13	16	13	11	9	26	22	17	15	18	16	25	22	22	19	55	49
Тернопільська	18	16	16	15	16	15	27	25	15	14	35	32	28	26	22	20	25	23	35	33
Харківська	50	18	59	21	46	17	39	14	46	17	31	11	63	23	42	15	52	19	43	16
Херсонська	11	10	8	7	18	16	7	6	10	9	10	9	19	18	28	26	28	26	20	19
Хмельницька	29	21	27	20	26	19	27	20	46	35	36	27	36	27	37	28	30	23	44	34
Черкаська	16	12	10	8	17	13	18	14	69	53	46	36	37	29	61	48	58	46	60	48
Чернівецька	16	18	34	38	1	1	17	19	24	27	18	20	11	12	15	17	19	21	17	19
Чернігівська	25	22	31	27	24	21	19	17	37	34	22	20	34	31	39	36	41	39	40	39
м. Київ	47	18	50	19	0	0	72	26	45	16	0	0	69	25	36	13	8	3	104	37
м. Севастополь	8	21	5	13	9	24	10	26	5	13	6	16	9	24	18	47	0	0	0	0

Актуальним є питання забезпеченості населення вперше взятих на лікування методом ГД. Такі дані в динаміці подані в табл. 6. За її даними простежується позитивна динаміка в цілому по Україні, тоді як в областях відповідні показники були мінливими за роки спостереження без неможливості простежити будь – яку залежність. Так у 2015 р. рівень забезпеченості вперше взятих на ГД становив 20 хворих на млн., що більше, ніж в попередньому на 17,6%. Якщо порівнювати показник з більш віддаленим періодом, то величина його перевищує десятирічну на 53,8%. За вказаний рік в 12 областях (Волинська, Житомирська, Закарпатська, Івано – Франківська, Кіровоградська, Львівська, Рівненська, Сумська, Тернопільська, Хмельницька, Черкаська, Чернігівська) та м. Київ зазначений показник відповідав чи перевищував середній по Україні. Майже в половині областей (10) він був меншим та мав негативну динаміку. До них відносились: Вінницька, Дніпропетровська, Донецька, Запорізька, Київська, Одеська, Полтавська, Харківська, Херсонська, Чернівецька області. Такий розподіл цікавий з точки зору розбіжності в кількості відділень нефрології, що забезпечують лікування хворих на ХХН V. Зокрема, в Черкаській області за умов функціонування одного відділення рівень забезпеченості вперше взятих на ГД є найвищим в країні (48) тоді як, в Київській, Одеській областях, де функціонує по 3 відділення, показник становив в кожній з областей 5 хворих на млн. населення.

ВИСНОВКИ:

1. Результати дослідження свідчать про неадекватний рівень доступності спеціалізованої медичної допомоги хворим на ХХН V в Україні.
2. Існуючі значні міжрегіональні відмінності що до доступності методу ГД, очевидно є відображенням розуміння важливості цього виду спеціалізованого лікування для керівництва медичної галузі конкретної області чи міста.

3. Змінити ситуацію в Україні на краще може тільки прийняття Державної програми розвитку цього виду спеціалізованої медичної допомоги.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2015 рік; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2016. – 200 с.
2. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2006 рік / Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Інститут нефрології АМН України; [М. О Колесник, Н. О. Сайдакова, Г. С. Владзівська, Н. І. Козлюк, Є. С. Самусьова] – К., 2007. – 235 с.
3. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2010 рік / уклад. Н. І. Козлюк, Г. С. Владзівська, М. В. Кулизький; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа „Інститут нефрології АМН України”; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2011. – 89 с.
4. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2014 рік / уклад. Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко; Державна установа „Інститут нефрології НАМН України”; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2015. – 202 с.
5. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2014. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics. [Electronic resource] Amsterdam, The Netherlands, 2016. – 146 с. Mode of access: <https://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2014.pdf>

Надійшла до редакції 23.02.2017

Прийнята до друку 03.03.2017

© Шіфріс І.М., 2017

УДК: 616.61-085.38-073.27:616-022.8]-036.8

І.М. ШІФРІС

НОСІЙСТВО УМОВНО - ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ТА ВИЖИВАННЯ
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК VД СТАДІЇ

I.M. SHIFRIS

CARRIAGE OF OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS AND SURVIVAL OF PATIENTS
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5 D

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

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

Ключові слова: гемодіаліз, перитонеальний діаліз, нирково-замісна терапія, пацієнти, колонізації, виживання, метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Keywords: hemodialysis, peritoneal dialysis, patients, renal replacement therapy, colonization, survival, Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Резюме. Не смотря на постоянное усовершенствование диализных технологий, уровень смертности пациентов с ХБП VД ст. остается неудовлетворительно высоким. Наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфекции являются основными причинами заболеваемости, госпитализации и смертности в данной популяции пациентов. *Staphylococcus aureus*, особенно MRSA, инфекции являются основной причиной заболеваемости и госпитализации у пациентов с ХБП VД ст.. Предшествующая колонизация MRSA является фактором риска для последующих MRSA-инфекций.

Цель исследования: изучить влияние колонизации условно-патогенными микроорганизмами на выживаемость пациентов с хронической болезнью почек VД стадии.

Материал и методы. В когортное проспективное открытое исследование было включено 255 пациентов с ХБП VД ст. (198 ГД и 57 ПД пациентов). Больные были распределены на две группы в зависимости от анамнеза колонизации MRSA: в первую (n = 66) включены пациенты с идентифицированной колонизацией MRSA, вторую - составили больные, у которых констатирована колонизация другими условно-патогенными бактериями (n = 189). Группы были репрезентативны по полу, возрасту, типу поражения почек, модальности почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Конечными точками были: общее количество случаев смерти. Проанализированы все случаи, которые имели место с 01.08.2011 по 01.08.2016 года. Оценка выживаемости проводилась методом Каплана-Мейера.

Результаты. Проведенный анализ позволил констатировать, что суммарно за период, который подлежал анализу, зарегистрировано 75 случаев смерти: среди пациентов первой группы - 32 (48.5 %) случаев, второй - 43 (22.8 %); $\chi^2 = 14,38$, $p = 0,000078$; RR – 2,131, 95% ДІ: 1,484-3,060.

Не зависимо от модальности ПЗТ выживаемость больных была достоверно ниже у пациентов первой группы. Трехлетняя кумулятивная выживаемость составила 53% та 79% в первой (MRSA позитивные) и второй группе, соответственно; $p < 0,001$.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что бессимптомные колонизации MRSA оказывают достоверное негативное влияние на выживаемость в популяции пациентов с ХБП VД стадии.

Summary. Despite of significant development of dialysis technology, mortality rates of CKD V D stage patients remain unsatisfactorily high. Next to cardiovascular diseases, infections are seems to be as a major causes of morbidity, hospitalization and mortality in this population. *Staphylococcus aureus*, especially MRSA, infections are a major cause of morbidity and hospitalization in CKD V D stage patients. Preceding MRSA colonization views as a risk factor for subsequent MRSA infections in future.

Aim. The aim of this study was to explore the effects of opportunistic pathogens colonization on survival in patients with CKD VD stage.

Materials and methods. This prospective cohort, open-label study included 255 patients with CKD V D st. (198 HD and 57 PD patients). Patients were randomized into two groups, depending on the MRSA colonization history: first group (n=66) included patients with identified MRSA colonization and the second group (n=189) included patients with colonization of other opportunistic pathogens. The groups were representative according to gender, age, type of kidney affections and renal replacement therapy (RRT) modality. The endpoint was the total number of deaths. All cases, which took place from 01.08.2011 to 01.08.2016 year, were analyzed. The Kaplan-Meier method was performed for evaluation of survival.

Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@mail.ru

Results. The analysis allowed to state that during analyzed period in total were 75 deaths: in the first group of patients - 32 (48.5%), and in the second - 43 (22.8%) cases; $\chi^2 = 14,38$, $p = 0,000078$; RR – 2,131, 95% ДІ: 1,484-3,060.

The survival rate of patients was significantly lower in the first group, irrespective of RRT modality. The 3-years cumulative proportion surviving was 53% and 79% in the first (MRSA positive) and second groups, respectively; $p < 0,001$.

Conclusion. This study demonstrated that MRSA asymptomatic colonization has a significant negative effect on survival in the patient population with CKD VD stage.

ВСТУП. На сьогодні є загальновідомим, що не зважаючи на постійне удосконалення діалітичних технологій, рівень захворюваності та смертності пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) VD стадії, залишається незадовільним. Скориговані показники загальної смертності в діалітичній популяції США в 6-8 разів перевищують показники загальної популяції. При цьому трирічна виживаність хворих ХХН VD стадії становить лише 54% та 65% при лікуванні гемо- та перитонеальним діалізом, відповідно [14]. Найнижчі показники смертності, в зазначеній популяції хворих, спостерігаються в країнах Південно-Східної та Східної Азії, найвищі - в Північній Америці і деяких країнах Європи [10]. Провідною причиною смерті, не залежно від модальності нирково-замісної терапії (НЗТ), залишаються серцево-судинні захворювання (ССЗ) та інфекції. За даними U.S. Renal Data System ССЗ становлять 41% в загальній структурі смертності пацієнтів, які отримують лікування діалітичними методами. Друге місце серед відомих причин смерті посідають інфекції [7]. Асоціація діалітичної терапії Японії повідомила про збільшення стандартизованої смертності від інфекційних захворювань в 7,5 рази в період між 2008 та 2009 роках у порівнянні з загальною популяцією. Показники смертності були найбільшими від сепсису, за друге місце конкурували перитоніти та грип, третє посідали бактеріальні респіраторні інфекції [6]. В структурі причин смертності пацієнтів, які лікуються гемодіалізом (ГД) та перитонеальним діалізом (ПД) в Україні, як і у всьому світі, першість належить ССЗ. Інфекційна смертність серед відомих причин посідає третє та четверте місце при лікуванні ПД та ГД, відповідно. [1, 2].

Очікувана тривалість життя хворого на ХХН VD стадії становить менш ніж одну третину тривалості життя осіб загальної популяції порівняних вікових та гендерних груп. Ця різниця в виживанні, на думку експертів, в значній мірі обумовлена більш високою частотою коморбідних захворювань [10, 15].

Ятрогенні інфекції бактеріального генезу, зокрема інфекції судинного доступу та ПД-асоційовані інфекції, інфекції дихальних шляхів, залишаються і однією з провідних причин госпіталізації хворих діалітичної популяції та значного споживання ресурсів при наданні медичної допомоги зазначеній категорії хворих. Частота повторної госпіталізації після бактеріальних інфекцій, в діалітичній популяції США, становила 34%. Результати власних досліджень дозволили констатувати що

29% хворих на ХХН VD стадії, госпіталізованих з приводу бактеріальних інфекцій, протягом року мали епізоди регоспіталізації [4, 13].

Аналізуючи відомі фактори ризику виникнення важких інфекційних захворювань в загальній популяції, а саме зниження імунологічної реактивності організму, проведення інвазивних процедур, наявність двох або більше важких коморбідних захворювань, застосування антацидів та антибіотиків, колонізація умовно-патогенною або резистентною флорою, часте перебування в умовах лікувальних закладів, повторні гемотрансфузії, наявність бактеріальних інфекцій в анамнезі, стає зрозумілим, що хворі на ХХН VD стадії є найбільш вразливою субпопуляцією щодо виникнення бактеріальних інфекцій [16].

Особливого занепокоєння викликають повідомлення, щодо частоти безсимптомного носійства в діалітичній популяції резистентних штамів мікроорганізмів (МО), і в першу чергу найбільш проблемних МО - збудників ятрогенних інфекцій, метицилін-резистентного *S. aureus* (MRSA) та ванкоміцинрезистентних ентерококів (VRE). Дані щодо розповсюдженості безсимптомної колонізації MRSA серед хворих на ХХН VD стадії є досить суперечливими. Зокрема, за даними *J. Stefaan*, частота колонізації MRSA в діалітичній популяції США коливається від 30% до 65%, в країнах Євросоюзу становить 30%. Проте аналогічний показник в Тайвані становить лише 2,4%. Дані отримані в ході власних досліджень дозволили констатувати, що частота колонізації MRSA в обстеженій популяції не мала вірогідної різниці в залежності від модальності НЗТ, та становила 33,6% [3, 5, 9, 12].

З одного боку, *S. aureus* є представником нормальної мікробіоти різних відкритих біотопів людини (шкіра та слизові оболонки), з іншого – результати досліджень констатують, що більшість клінічних ізолятів золотистого стафілокока в Сполучених Штатах є стійкими до метициліну. Стафілококова інфекція може мати як ендогенні, так і екзогенні джерела. Ендогенним джерелом є сам хворий, екзогенним - інші хворі, медичний персонал, навколишнє середовище. У здорових носіїв золотисті стафілококи можуть зустрічатися не тільки в порожнині носа, хоча саме вона є основним резервуаром цих мікроорганізмів. Відомим є, що значна розповсюдженість MRSA колонізації пов'язана з високим ризиком виникнення інфекції кровотоку внаслідок аутоінфікування у хворих на ХХН VD стадії, які лікуються ГД [8].

MRSA колонізація є добре визначеним фактором ризику для подальшої бактеріємії і смерті в різних групах пацієнтів, проте її вплив на прогноз у пацієнтів діалізованої популяції знаходиться на стадії обговорення та, на думку провідних експертів, потребує проведення епідеміологічних досліджень. Дані отримані дослідниками з Німеччини, дозволили констатувати, що наявні суттєві відмінності в виживанні ГД хворих з MRSA колонізацією в порівнянні з не колонізованими, зазначеним МО [11].

МЕТА роботи: дослідити наявність зв'язку між носійством умовно-патогенних мікроорганізмів та виживанням хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. До когортного проспективного відкритого дослідження було включено 255 пацієнтів хворих на ХХН ВД ст., які отримували лікування ГД (198 пацієнтів) та ПД (57 пацієнтів) з 2011-2016 р.р. у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д), що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». У всіх пацієнтів на момент включення в дослідження були наявні результати мікробіологічного дослідження слизової оболонки носової порожнини та зіву, а також шкіри навколо доступу для діалізу (артеріо-венозної фістули (АВФ) при лікуванні ГД та катетера Тенкоффа – при ПД).

Відбір пацієнтів проводився після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Законом України «Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду.

Критеріями включення хворих у дослідження були: наявність результатів мікробіологічного дослідження, вік понад 18 років, лікування методами НЗТ понад 3 місяці, при лікуванні ГД наявність постійного судинного доступу – АВФ, згода пацієнта на участь у дослідженні, відсутність ознак бактеріальної інфекції та інформації, щодо застосування протягом місяця до та на момент обстеження антибактеріальної терапії, здатність до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення з дослідження були відмова пацієнта, застосування ЦВК в якості судинного доступу, поточне та попереднє застосування АБ препаратів (1 місяць), лихоманка, коморбідні захворювання у фазі загострення, психічні розлади.

Залежно від результатів мікробіологічного дослідження хворих було розподілено на дві групи: до першої групи (n = 66) увійшли пацієнти з ідентифікованою колонізацією MRSA (49 ГД та 17 ПД хворих), другу групу склали 189 хворих, у яких констатована колонізація іншими умовно-патогенними МО (149 ГД та 40 ПД хворих). Групи були репрезентативні за статтю, віком, типом ураження нирок, модальністю НЗТ.

В групах спостереження проведено вивчення особливостей виживання хворих на ХХН ВД ста-

дії в залежності від ідентифікованої колонізації та причинної коморбідності. Залежно від діабетичного статусу хворі кожної групи були розподілені в дві підгрупи: I А (n = 46) увійшли пацієнти з не діабетичними ураженнями, до I Б (n = 20) – хворі на цукровий діабет. Аналогічний розподіл хворих застосовувався в другій групі II А (n = 145) та II Б (n = 44). Аналіз виживання проводився, як для груп в цілому, так і диференційовано в залежності від модальності НЗТ. Виживання визначалось за методом Каплана-Майєра, аналізувалися критерії Гехана-Віллоксона, Кокса-Ментела, F-критерія Кокса, Лог-ранговий. За вихідну точку спостереження було взято дату проведення мікробіологічного обстеження. Первинною кінцевою точкою була смерть від якої причини. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$. Аналізувалися випадки, що мали місце з 01.08.2011 по 01.08.2016 року.

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

РЕЗУЛЬТАТИ. За час, що підлягав аналізу, зареєстровано 75 (29,4 %) випадків смерті. В структурі причин переважали серцево-судинні захворювання (45,3 %), в 24,0% випадків фатальною причиною були бактеріальні інфекції, в 10,7% – церебро-васкулярні захворювання. Інші причини смерті зафіксовані у 13,3% пацієнтів. В 6,7% випадків причина смерті невідома. Серед хворих першої групи мали місце 32 випадки смерті та другої – 43 ($\chi^2 = 14,38$, $p = 0,000078$; RR – 2,131, 95% ДІ: 1,484-3,060). Аналіз смертності в залежності від модальності НЗТ встановив, що серед хворих, які лікуються ГД сталося 55 випадків, при лікуванні ПД – 20 ($\chi^2 = 0,814$, $p = 0,287$; RR – 0,792, 95% ДІ: 0,521-1,203).

Аналіз виживання в досліджуваній популяції з урахуванням модальності НЗТ не дозволив констатувати достовірної різниці (рис. 1). Кумулятивна доля виживши хворих через 3 роки становила 73% та 66% при лікуванні ГД та ПД, відповідно (критерій Гехана-Віллоксона $p = 0,238$, F-критерій Кокса $p = 0,282$, Кокса-Ментела $p = 0,167$, Віллоксон-Пето $p = 0,236$ та за Лог-ранговим $p = 0,204$).

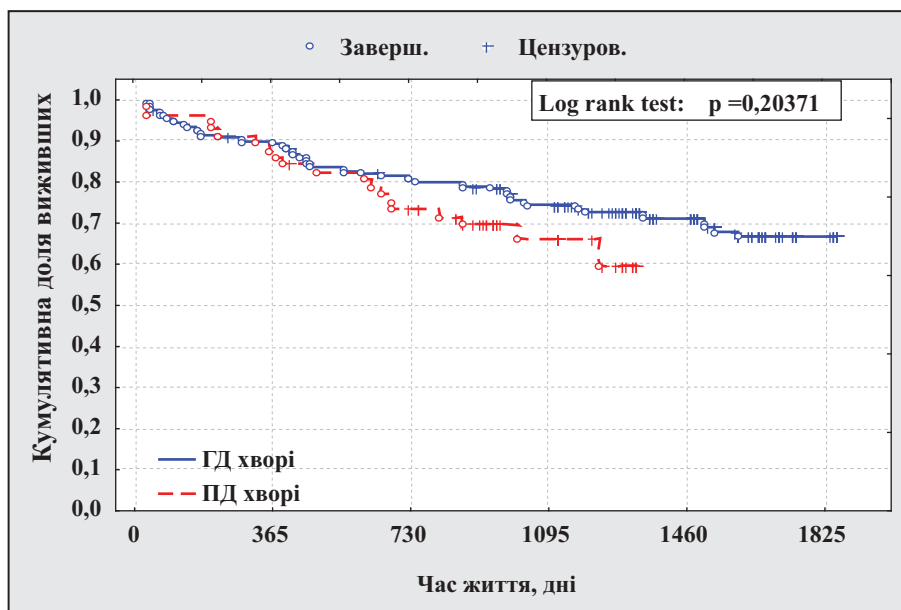


Рис.1. Криві виживання пацієнтів з ХХН V Д стадії залежно від модальності НЗТ.

Проте, порівняння виживання пацієнтів в досліджуваних групах дозволило констатувати, що наявність MRSA колонізації має достовірний нега-

тивний вплив, як при лікуванні ГД, так і ПД (рис. 2, табл. 1).

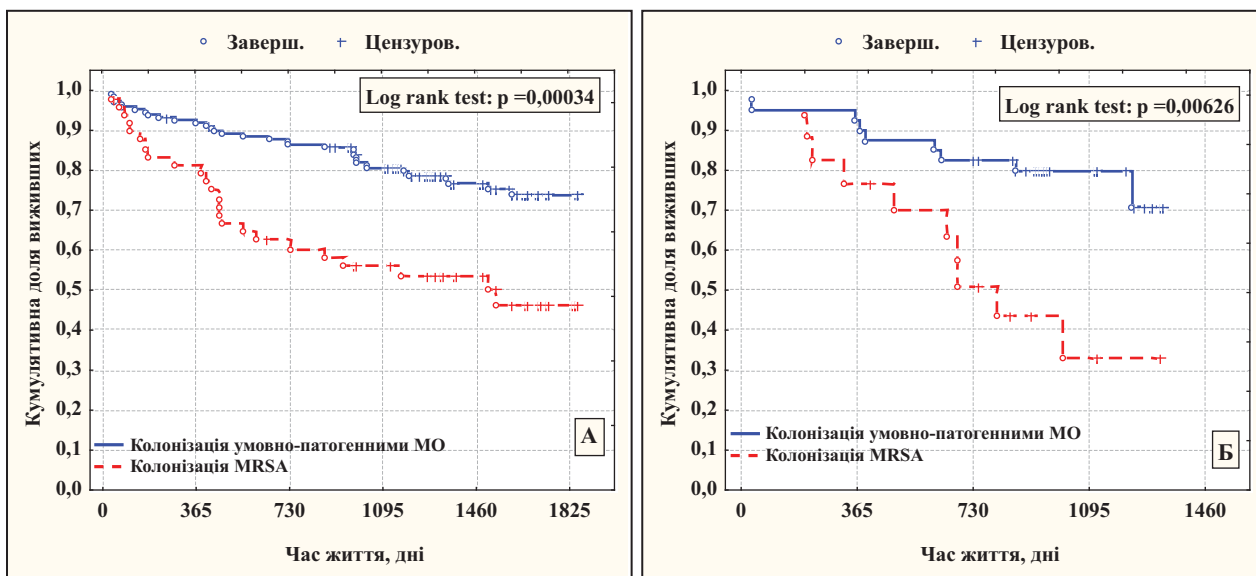


Рис. 2. Виживання хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ГД (А) та ПД (Б) залежності від ідентифікованих МО.

Таблиця 1

Критерії достовірності виживання в досліджуваних групах.

Критерії	ХХН VД ст. – ГД p =	ХХН VД ст. – ПД p =
критерій Гехана-Вілкоксона	0,00025	0,01106
F-критерій Кокса	0,00026	0,00584
критерій Кокса-Ментела	0,00015	0,00334
критерій Вілкоксона-Пето	0,00027	0,00899
Лог-ранговий критерій	0,00034	0,00626

Кумулятивна доля виживших через 3 роки була вірогідно нижчою в групі пацієнтів з ідентифікованою колонізацією «проблемними МО» в порівнянні з групою хворих з встановленим носійством умовно-патогенних МО, та становила 56% проти 81% у ГД хворих та 33% проти 78% у хворих, які лікуються ПД.

Вивчення особливостей виживання хворих в залежності від причинної коморбідності та ідентифікованого МО дозволило констатувати, що кумулятивна доля виживших через 3 роки є найнижчою

серед пацієнтів першої групи з цукровим діабетом, як при лікуванні ГД (рис. 3), так і ПД (рис. 4). Протягом терміну спостереження кумулятивна доля виживших ГД хворих на цукровий діабет становила 33% та 72% в першій та другій групі, відповідно. Водночас, кумулятивна доля виживших хворих на цукровий діабет в першій групі була більш ніж вдвічі нижчою ніж хворих цієї ж групи з недіабетичними захворюваннями, та становила 33% та 69%, відповідно.

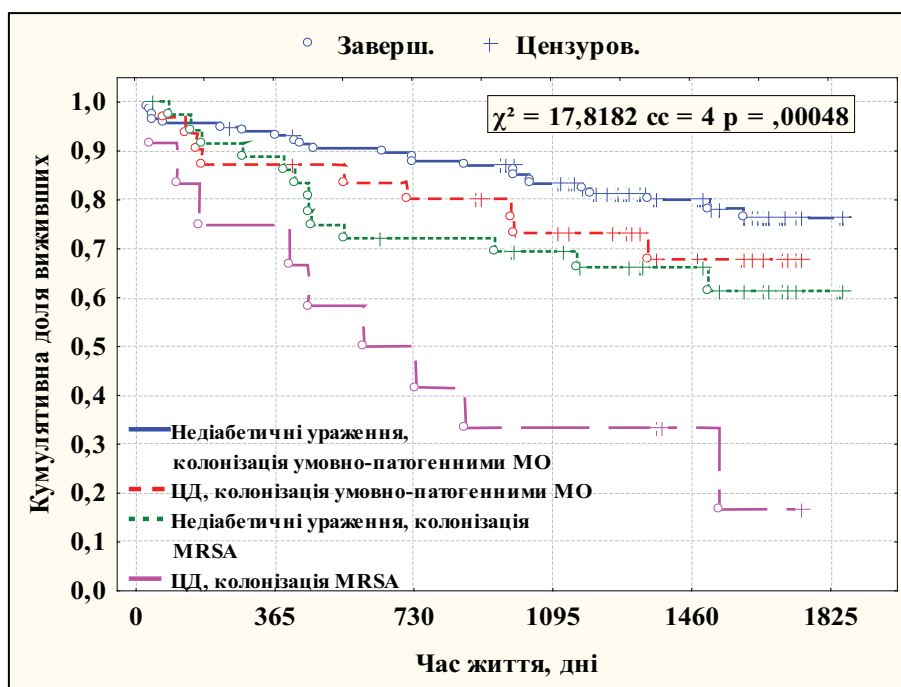


Рис. 3. Виживання хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ГД залежно від причинної коморбідності та ідентифікованих МО.

При порівнянні груп за критеріями Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, F-критерієм Кокса та Лог-ранговим не встановлено статистично значимої різниці в виживання пацієнтів з недіабетичними ураженнями та цукровим діабетом, в яких ідентифікована колонізація умовно-патогенними МО (друга група). Разом з тим аналіз зазначених критеріїв дозволив констатувати достовірну різницю (табл. 2.) між виживанням пацієнтів з ідентифі-

кованою MRSA колонізацією з цукровим діабетом (підгрупа I Б) та недіабетичними ураженнями (I А), а також з підгрупами пацієнтів другої групи (II А та II Б).

Динаміку тривалості життя пацієнтів, які лікуються ПД наочно демонструє рис. 4. Кумулятивна доля виживших протягом трьох років в групі з ідентифікованою MRSA колонізацією є нижчою, ніж пацієнтів другої групи.

Таблиця 2

Критерії достовірності виживання в досліджуваних групах хворих, які лікуються ГД в залежності від причинної коморбідності.

Критерії	I А та I Б підгрупи p =	I А та II А підгрупи p =	I Б та II Б підгрупи p =	I Б та II А підгрупи p =
критерій Гехана-Вілкоксона	0,03415	0,04342	0,01274	0,00003
F-критерій Кокса	0,01068	0,03595	0,00354	0,00008
критерій Кокса-Ментела	0,01400	0,04696	0,00468	0,00000
критерій Вілкоксон-Пето	0,02781	0,04953	0,00981	0,00003
Лог-ранговий критерій	0,02186	0,04473	0,00852	0,00003

Кумулятивна доля виживши хворих на цукровий діабет, без вірогідної різниці, становила 16% та 52%, відповідно в першій та другій групі (критерій Гехана-Вілкоксона $p = 0,31341$, F-критерій Кокса $p = 0,11956$, Кокса-Ментела $p = 0,18431$, Вілкоксон-Пето $p = 0,27846$ та за Лог-ранговим $p = 0,19763$).

Роль колонізації проблемними МО в виживанні хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ПД,

наочно демонструє і порівняння кумулятивної долі виживших з недіабетичними захворюваннями, яка становить 52% при колонізації MRSA проти 86% при ідентифікації носійства умовно-патогенних МО (критерій Гехана-Вілкоксона $p = 0,02939$, F-критерій Кокса $p = 0,03914$, Кокса-Ментела $p = 0,01812$, Вілкоксон-Пето $p = 0,03602$ та за Лог-ранговим $p = 0,03723$).

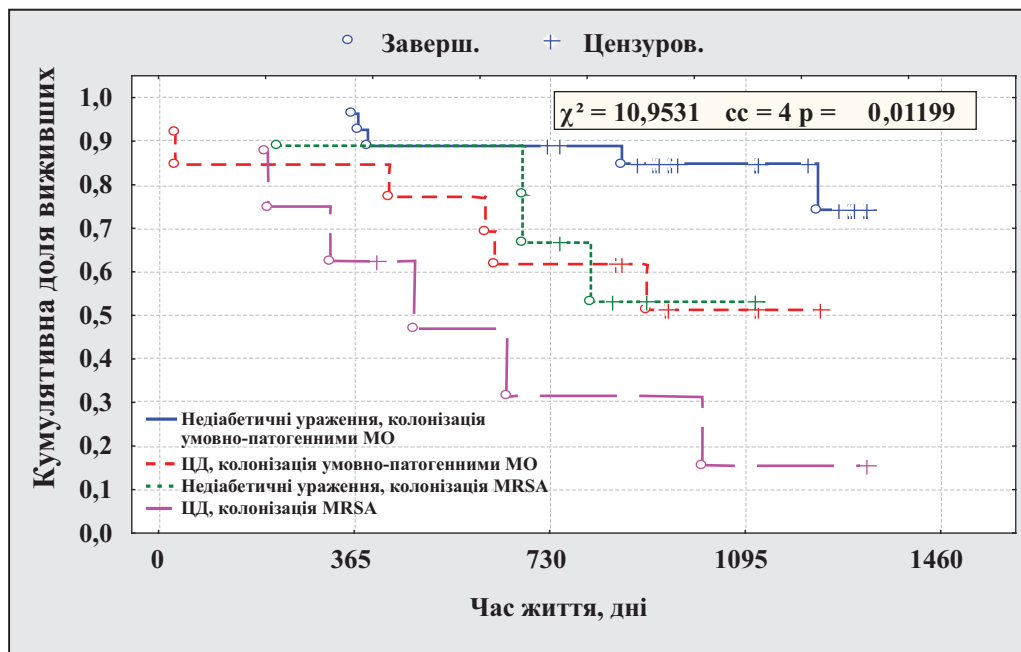


Рис. 4. Виживання хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ПД в залежності від причинної коморбідності та ідентифікованої мікрофлори.

У цілому, аналіз виживання в обстеженій популяції дозволив встановити суттєву ($p = 0,001$) різницю в кумулятивних частотах виживання в залежності від ідентифікованих МО (рис. 5).

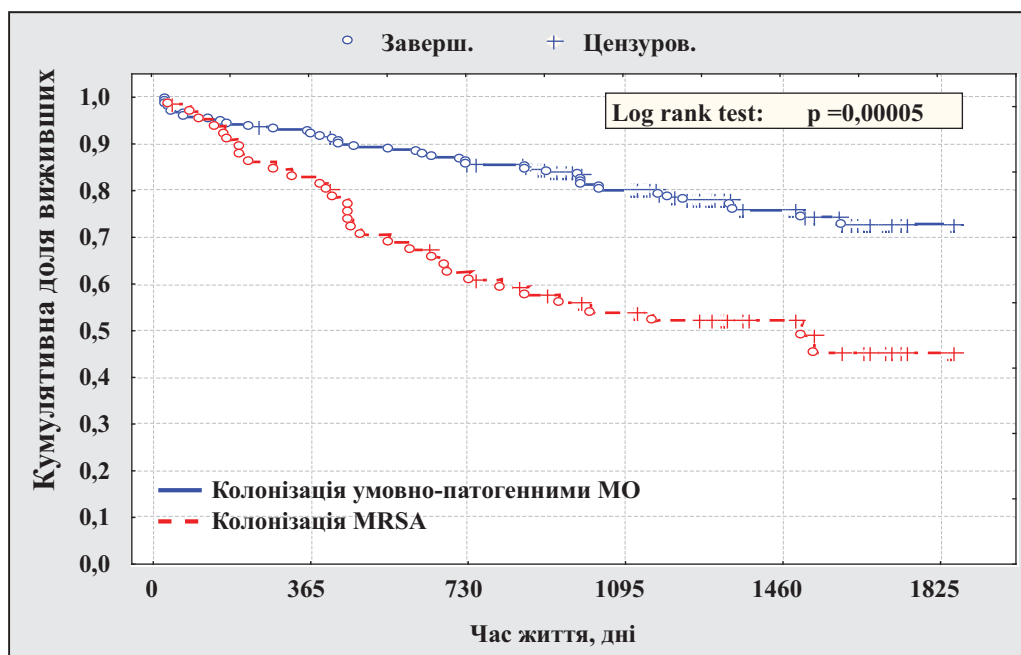


Рис. 5. Виживання хворих на ХХН V Д стадії залежно від ідентифікованих МО.

Трирічна кумулятивна доля виживших, не залежно від модальності НЗТ, є вірогідно нижчою в групі з ідентифікованою MRSA колонізацією (перша група), ніж пацієнтів з встановленим носійством умовно-патогенних МО, та становить 53% та 79 %, відповідно (критерій Гехана-Вілкоксона $p = 0,00005$, F-критерій Кокса $p = 0,00005$, Кокса-Ментела $p = 0,00002$, Вілкоксон-Пето $p = 0,00005$ та за Лог-ранговим $p = 0,00005$).

Виявленні відмінності в виживанні хворих на ХХН V Д стадії в залежності від MRSA статусу, з найбільшою ймовірністю, обумовлені роллю значеного МО в розвитку важких коморбідних інфекційних станів, та відповідно, впливом на показники смертності.

ВИСНОВКИ. Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено, що колонізація MRSA є мікробіологічним предиктором негативного прогнозу у хворих на ХХН V Д стадії: трирічна кумулятивна доля виживших хворих першої (MRSA позитивні) групи є вірогідно нижчою, ніж пацієнтів другої групи, та становить 53% та 79%, відповідно ($p < 0,001$). Носійство MRSA збільшує ризик смерті від всіх причин в 2,13 рази ($p < 0,001$).

Доведено, що MRSA колонізації мають достовірний негативний вплив на прогноз, як при лікуванні ГД ($p < 0,001$), так і ПД $p < 0,05$). Трирічне кумулятивне виживання є вірогідно нижчим в групі пацієнтів з ідентифікованою колонізацією MRSA в порівнянні з групою хворих з встановленим носійством умовно-патогенних МО, та становить 56% проти 81% у ГД хворих та 33% проти 78% у хворих, які лікуються ПД.

Констатована достовірна різниця між виживанням ГД пацієнтів з ідентифікованою MRSA колонізацією з цукровим діабетом та недіабетичними ураженнями. Кумулятивна доля виживших хворих на цукровий є більш ніж вдвічі нижчою ніж хворих з недіабетичними захворюваннями, та становить 33% та 69%, відповідно; $p < 0,05$.

Трирічна кумулятивна доля виживших ПД хворих з недіабетичними захворюваннями є вірогідно нижчою в групі MRSA позитивних пацієнтів в порівнянні з групою хворих з ідентифікованим носійством умовно-патогенних МО, та становить 52% та 86%, відповідно; $p < 0,05$. Виживання ПД хворих на цукровий діабет становить 16% та 52% в першій та другій групі, відповідно.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2015 рік; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2016. – 200 с.
2. *Шіфріс І. М.* Вікові та гендерні особливості кардіоваскулярної смертності пацієнтів, які отримують лікування гемодіалізом. / І. М. Шіфріс // Український журнал нефрології і діалізу. – 2013. – № 2. – С. 16-22.
3. *Шіфріс І. М.* Бактеріальні колонізації шкіри та слизових оболонок у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом. Дослідження одного центру / І. М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу: Матеріали IV З'їзду нефрологів України, 17-18 жовтня 2013 р. – 2013. – № 3(39), Додаток №1. – С. 118-124.
4. *Шіфріс І. М.* Госпіталізована захворюваність хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії / І. М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 4. – С. 31-40.
5. *Шіфріс І. М.* Антибіотикорезистентність грам-позитивної мікрофлори, виділеної у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії: поширеність і наслідки / І. М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2015. – № 2. – С. 13-21.
6. *Collier S., Davenport A.* Reducing the risk of infection in end-stage kidney failure patients treated by dialysis. / S. Collier, A. Davenport // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2014. – Vol. 29 Vol. (12). – P. 2158-2161.
7. Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. / RN Foley. [et al.]. // Kidney International. – 2014. – Vol. 86(2) – P. 392-398.
8. *Johnson L.B.* Prevalence of Colonization With Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Among End-Stage Renal Disease Patients and Healthcare Workers / L.B. Johnson [et al.] // Hospital Epidemiology–2009. – Vol. 30(1). – P. 4–8.
9. *Po-Liang Lu* Methicillin-resistant Staphylococcus aureus carriage, infection and transmission in dialysis patients, healthcare workers and their family members. / Lu Po-Liang [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – Vol. 23(5). – P. 1659-1665.
10. Reducing hospital readmissions in patients with end-stage kidney disease / A. T. Mathew. [et al.]. // Kidney International. – 2015. – Vol. 88. – P. 1250–1260.
11. *Schmid H.* Persistent nasal methicillin-resistant staphylococcus aureus carriage in hemodialysis outpatients: a predictor of worse outcome. / H. Schmid [et al.] // BMC Nephrology – 2013. – 14:93. doi:10.1186/1471-2369-14-93. [Електронний ресурс]. – Доступ <https://bmcnephrol.biomed-central.com/articles/10.1186/1471-2369-14-93>.
12. *Stefaan J.* Staphylococcus aureus Infections in Hemodialysis: What a Nephrologist Should Know / J. Stefaan et al. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 4. – P. 1388-1400.
13. United States Renal Data System, 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States / National Institutes of Health, National Institute

- of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases // Am. J Kidney Dis. – 2013. – Vol. 61 [1 Suppl 1]. – P. 248 – 258.
14. United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014. [Електронний ресурс]. – Доступ <https://www.usrds.org/2014/view/>.
15. US Renal Data System. 2015 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. // Am. J Kidney Dis. – 2016. – Vol. 67 [3 Suppl 1]. – P. 219–S226.
16. The influence of comorbidity on the risk of access-related bacteremia in chronic hemodialysis patients / E. Mazonakis [et al.] // Hemodialysis Int. – 2009. – Int. 13 – P. 6 -10.

Надійшла до редакції 01.03.2017

Прийнята до друку 03.03.2017

© Долінна М.О., Шеховцева Т.Г., 2017

УДК: 615.225.015.4:616.61-018:616.611-002-036.1].03

М.О. ДОЛІННА, Т.Г. ШЕХОВЦЕВА

ВПЛИВ ІНГІБИТОРА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ РАМПРИЛУ НА ПОКАЗНИКИ ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ХХН І-ІІ СТ.: ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

M.A. DOLINNAYA, T.G. SHEKHOVTSEVA

INFLUENCE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME RAMIPRIL ON INDICATORS OF TUBULO-INTERSTITIAL RENAL DAMAGE IN PATIENTS WITH CKD I-II: GLOMERULONEPHRITIS

Запорізький державний медичний університет

Zaporozhye State Medical University

Ключові слова: гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальне ураження, ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), інтерлейкін-18, рамиприл.

Keywords: glomerulonephritis, tubulointerstitial damage, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin-18, ramipril.

Резюме. Цель: изучить взаимосвязь между морфологическими показателями тубулоинтерстициального (ТИТ) поражения почек и липокалином, ассоциированным с желатиназой нейтрофилов (NGAL), интерлейкином-18 (IL-18) сыворотки крови у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с сохраненной функцией почек, а также оценить терапевтическую коррекцию выявленных нарушений с помощью иАПФ рамиприла.

Материалы и методы исследования. Обследован 81 больной с ХГН. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: больные ХГН с артериальной гипертензией (АГ), ХГН без АГ. Средняя суточная доза рамиприла у больных ХГН с АГ составила $12,8 \pm 5,6$ мг, у пациентов с ХГН без АГ – 2,5 мг.

Для анализа поражения ТИТ почек у больных ХГН использовались данные нефробиопсий по следующим параметрам: дистрофические и некротические изменения эпителия канальцев, утолщение и/или расщепление тубулярной базальной мембраны, наличие клеточных инфильтратов, интерстициального фиброза (ИФ). Уровень NGAL и IL-18 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. Нами статистически подтверждена прямая связь между NGAL крови и ИФ ($r=+0,65$; $p<0,05$), IL-18 крови и дистрофическими изменениями эпителия канальцев ($r=+0,81$; $p<0,05$). Установлено, что метод диагностики ИФ почек с помощью определения маркера NGAL в сыворотке крови является высокочувствительным и специфичным, с эффективностью 95,3 %, а дистрофических изменений эпителия канальцев почек с помощью маркера IL-18 в крови – 96,6 %.

Выводы: сывороточные уровни NGAL и IL-18 являются чувствительными маркерами поражения ТИТ почек у больных ХГН с диагностической эффективностью до 97 %. Под влиянием 24-недельной терапии иАПФ рамиприлом у больных ХГН с наличием АГ и без наблюдается достоверное снижение уровней маркеров поражения ТИТ почек, что подтверждает нефропротекторное действие препарата.

Долінна Марія Олександрівна
mdolinnaya@yandex.ru

Summary. *The aim: to examine the relations between morphological tubulointerstitial (TIT) parameters of kidney damage and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and interleukin-18 (IL-18) of blood serum in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) with saved renal function, and to estimate the therapeutic correction of identified changes using ACE inhibitor ramipril.*

Materials and methods. The study included 81 patients with CGN. Patients were divided into 2 clinical groups: CGN patients with arterial hypertension (AH), CGN without AH. The average daily dose of ramipril in patients with AH was $12,8 \pm 5,6$ mg, in patients without hypertension – 2,5 mg.

We used kidney biopsy data for the analysis of renal damage on the following parameters: dystrophic and necrotic changes in tubular epithelium, thickening and/or cleavage of tubular basement membrane, presence of cellular infiltration, interstitial fibrosis (IF). The level of NGAL and IL-18 in serum were determined by ELISA.

Results. We statistically confirmed a direct link between blood NGAL and IF ($r=+0,65$; $p<0,05$), blood IL-18 and dystrophic changes in tubular epithelium ($r=+0,81$; $p<0,05$). It was established that the kidney IF diagnostic using NGAL determination in serum is highly sensitive and specific, with an efficiency of 95,3 %, and dystrophic changes in tubular epithelium via serum IL-18 – 96,6 %.

Conclusion: serum levels of NGAL and IL-18 are sensitive markers of kidney TIT damage in patients with CGN with diagnostic efficiency up to 97 %. Under the influence of 24 weeks treatment with an ACE inhibitor ramipril we observed a significant decrease in levels of markers of kidney TIT damage, that confirmed nephroprotective effect of the drug.

ВСТУП. Розвиток дистрофічних змін епітелію каналців нирок і тубулоінтерстиціального фіброзу є основою прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН), тому оцінка ступеню ураження тубулоінтерстицію має велике значення для хворих на гломерулонефрит (ГН). Саме тому зріс інтерес до біологічних маркерів, які дозволяють припускати характер морфологічних змін у нирках, а також моніторувати ефективність лікування [3, 4, 5]. Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), інтерлейкін-18 (IL-18) у певній мірі забезпечують можливість визначення тубулярного ураження [4, 5]. Впровадження в рутинну клінічну практику даних маркерів на сьогодні обмежене недостатньою доказовою базою, що обумовлює відсутність відомостей щодо стратегії впливу на них і обґрунтовує доцільність проведення досліджень у цьому напрямку.

На сьогодні інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) за ефективністю і безпекою відповідають «ідеальному» антигіпертензивному засобу [1, 2]. Раміприл – ліпофільний лікарський препарат з двома основними шляхами виведення, відноситься до тривало діючих інгібіторів АПФ (іАПФ). Він не тільки ефективно нормалізує рівень артеріального тиску (АТ), але і покращує прогноз пацієнтів з нефропатією завдяки зниженню тону сферентної артеріоли та внутрішньогломерулярного тиску, що гальмує проліферацію мезангіальних клітин, зменшує синтез компонентів мезангіального матриксу та рівень протеїнурії [1]. Однак терапія іАПФ використовується пізно внаслідок того, що клінічні ознаки порушення функції нирок з'являються лише після втрати більше 50% нефронів. Саме тому визначальним чинником для прогнозу хворих на ХГН є рання діагностика та лікування ураження тубулоінтерстиціальної тканини (ТІТ) нирок.

МЕТА: вивчити взаємозв'язок між морфологічними показниками тубулоінтерстиціального ураження нирок та маркерами сироватки крові

(NGAL і IL-18) у хворих на ХХН I-II ст.: ГН, а також оцінити терапевтичну корекцію виявлених порушень за допомогою раміприлу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. На базі нефрологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні обстежено 81 хворий на ХХН I-II ст.: ГН (середній вік $37,6 \pm 1,3$ років). Діагноз був верифікований на підставі клінічних, лабораторних даних і прижиттєвого морфологічного дослідження нирок (ПМДН).

Пацієнти були розділені на 2 клінічні групи: хворі на ГН з артеріальною гіпертензією (АГ), ГН без АГ. До першої групи увійшло 49 хворих на ГН з АГ (чоловіки склали 69 %, жінки – 31 %), які мали середній вік $36,3 \pm 2,3$ років, тривалість захворювання $87,1 \pm 9,8$ місяців. Нефротичний синдром з рівнем протеїнурії (ПУ) вище 3 г/л спостерігався у 8% пацієнтів. Низька ПУ та еритроцитурія були діагностовано у 86% хворих, ПУ вище 1 г/л – у 6%. Середній рівень добової ПУ склав $1,4 \pm 0,1$ г/д. Друга клінічна група – 32 хворих на ХХН I-II ст.: ГН без АГ. Чоловіки склали 63% групи, жінки – 37%, середній вік $38,7 \pm 7,5$ років, тривалість захворювання $47,1 \pm 6,8$ місяців. Середній рівень добової ПУ склав $0,41 \pm 0,04$ г/д. У 66% пацієнтів лабораторна картина трактувалась як ремісія. Контрольна група – 20 практично здорових осіб, з яких 10 (50%) – чоловіки, 10 (50%) – жінки, середній вік $40,1 \pm 2,4$ років.

Результати основних клініко-лабораторних параметрів пацієнтів досліджуваних груп представлено у табл. 1.

Таблиця 1

Основні клініко-лабораторні параметри хворих на ХГН (M ± s)

Показник	Хворі на ХХН I-II ст.: ГН з АГ (n = 49)	Хворі на ХХН I-II ст.: ГН без АГ (n = 32)
	1	2
Гемоглобін, г/л	136,5±2,0	138,5±0,5
Альбумін крові, г/л	42,8±0,7	44,1±0,2
Холестерин крові, ммоль/л	5,6±0,3	4,9±0,4
Креатинін крові, мкмоль/л	101,9±3,5	97,2±2,2
Мочевина крові, ммоль/л	5,8±0,2	5,9±0,3
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м ²	88,7±2,2	91,3±2,3

Статистично значущих відмінностей ($p_{1-2} > 0,05$) за показниками: рівень гемоглобіну, альбуміну, холестерину, мочевины крові, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) між групами хворих з АГ і без не виявлено. Досліджувані клінічні групи порівняні між собою за вихідними характеристиками, мають нормальний розподіл і відповідають вимогам репрезентативної вибірки.

Для реалізації мети дослідження лікування обстежених пацієнтів проводилося протягом 24 тижнів з використанням іАПФ раміприлу. Стартова доза для хворих з АГ становила 10 мг 1 раз на добу, для пацієнтів без АГ – 2,5 мг 1 раз на добу. При обстеженні всі пацієнти не отримували постійної антигіпертензивної терапії або вона була скасована за 48 годин до включення у дослідження. У разі, якщо протягом перших двох тижнів лікування не відзначалося зниження АТ хоча б на 10% у порівнянні з вихідним рівнем, протоколом дослідження передбачалося збільшення дози досліджуваного препарату до 20 мг на добу. При цьому середня добова доза для раміприлу за весь період лікування у хворих на ХХН I-II ст.: ГН з АГ склала 12,8±5,6 мг. Пацієнти без АГ, отримували раміприл у дозі 2,5 мг без наступної титрації.

Для аналізу ураження ТІТ нирок використовувалися дані ПМДН. Патогістологічне дослідження біоптату нирки проводилося в лабораторії патогістологічної і імуногістохімічної діагностики ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету.

Аналіз пошкодження ТІТ нирок проводився за такими параметрами: дистрофічні та некротичні зміни епітелію каналців, потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани, наявність клітинних інфільтратів, інтерстиціального фіброзу (ІФ) [6].

Рівень NGAL сироватки крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів BioVendor (Чехія), ІЛ-18 сироватки крові – Bender Medsystems (Австрія) на базі НМЛЦ Запорізького державного медичного університету. Усі значення були отримані в автоматичному режимі й обчислювалися в нг/мл (NGAL) і пг/мл (ІЛ-18).

Оцінювалась точність діагностики морфологічних змін нирок за рівнем NGAL і ІЛ-18 сироватки крові у порівнянні з ПМДН за допомогою розрахунку операційних характеристик тесту, до яких відносять: діагностичну чутливість, діагностичну специфічність та діагностичну ефективність. Операційні характеристики тесту визначаються за умов:

- в групах хворих проводилась діагностика двома методами, один з яких є стандартом (його результати вважаються найточнішими), а інший метод, той який перевіряється на точність;
- обидва методи діагностики використовуються незалежно, тобто результати одного методу є відомими при проведенні другого методу;
- кожен з методів дає позитивні або негативні результати.

Діагностична чутливість (ДЧ, Se) показує частку осіб з позитивним результатом тесту серед осіб з діагнозом, який досліджується. Показник розраховується за формулою:

$$Se = (TP/TP + FN) * 100\%, \quad (1.1)$$

де TP – кількість істинно-позитивних результатів,

FN – кількість хибно-негативних результатів.

Діагностична специфічність (ДС, Sp) показує частку осіб з негативним результатом тесту серед осіб, що не мають досліджуваній діагноз. Показник розраховується за формулою:

$$Sp = (TN/TN + FP) * 100\%, \quad (1.2)$$

де TN – кількість істинно-негативних результатів,

FP – кількість хибно-позитивних результатів

Діагностична ефективність (ДЕ) визначається, як середнє арифметичне діагностичної чутливості та діагностичної специфічності за формулою:

$$DE = (ДЧ + ДС)/2. \quad (1.3)$$

Отримані дані дослідження статистично оброблені. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Колмогорова-Смірнова (D). Подання даних відбувалося у вигляді середньої та стандартного відхилення помилки репрезентативності вибіркового середнього значення ($M \pm s$) у разі нормального розподілу та у вигляді медіани та міжквартильного розмаху (Me: 25% - 75%) у разі асиметричного розподілу. Перевірка гіпотези про однорідність двох вибірок здійснювалася за допомогою критерію t Стюдента, але спочатку перевірялася гіпотеза про рівність дисперсій з використанням критерію Фішера. У разі розподілу, відмінного від нормального, використовували U-критерій Манна-Уїтні.

При аналізі впливу лікування на досліджувані параметри застосовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу. Порівняння груп за якісною ознакою, а також дослідження частоти появи показників, проводили за допомогою критерію χ^2 (аналіз таблиць зв'язаності). Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, вира-

жених у кількісній шкалі, здійснювалася за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r) або рангової кореляції Спірмена (R), залежно від характеру розподілу змінних. Оцінку вірогідності кореляційного зв'язку проводили порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними. Для адекватного математичного описання залежностей використовувався регресійний аналіз, а саме побудова нелінійних (логістичних) моделей. Результати дослідження оброблено з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 7.0» та «Microsoft Excel 2007». Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При морфологічному дослідженні у 88% випадків було діагностовано мезангіопроліферативний гломерулонефрит, у 7% – мембранозний, 5% – мембранопроліферативний.

Нами досліджено рівні NGAL і IL-18 сироватки крові у хворих та у групі контролю. Результати представлено в табл. 2.

Таблиця 2

**Середні рівні NGAL і IL-18 сироватки крові у групах хворих на ХХН I-II ст.:
ГН і контролю (Me: 25 %-75 %)**

Показник	ХХН I-II ст.: ГН з АГ (n = 49)	Хворі на ХХН I-II ст.: ГН без АГ (n = 32)	Група контролю (n = 20)
	1	2	3
NGAL сироватки крові, нг/мл	6,2: 4,2-7,4	4,7: 3,8-7,4	2,8: 0,9-3,4
IL-18 сироватки крові, пг/мл	103,2: 79,1-127,5	42,1: 23,7-92,3	36,2: 18,1-39,8

Ми розглядали, що NGAL і IL-18 сироватки крові є показниками ураження ТІТ нирок, тому провели кореляційний аналіз між маркерами крові та показниками ТІТ нирок в групі хворих на ХГН, результати якого представлено у табл. 3.

Таблиця 3

Результати кореляційного аналізу між маркерами сироватки крові та показниками ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок в групі хворих на ХХН I-II ст.: ГН

Ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок	NGAL сироватки крові	IL-18 сироватки крові
Наявність клітинних інфільтратів	$r = 0,15; p > 0,05$	$r = -0,03; p > 0,05$
Некротичні зміни епітелію каналців	$r = 0,27; p < 0,05$	$r = 0,34; p < 0,05$
Дистрофічні зміни епітелію каналців	$r = 0,35; p < 0,05$	$r = 0,81; p < 0,05$
Потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани	$r = 0,42; p < 0,05$	$r = 0,16; p > 0,05$
Інтерстиціальний фіброз	$r = +0,65; p < 0,05$	$r = 0,61; p < 0,05$

Нами встановлено, що у хворих на ГН існує слабкий прямий зв'язок між показником NGAL сироватки крові та некротичними змінами епітелію каналців ($r = 0,27; p < 0,05$), прямий зв'язок середньої сили – між NGAL сироватки крові та дистрофічними

змінами епітелію каналців ($r = 0,35; p < 0,05$), потовщенням та/або розщепленням тубулярної базальної мембрани ($r = 0,42; p < 0,05$). Статистично достовірно підтверджений прямий помітний зв'язок між NGAL сироватки крові та ІФ ($r = 0,65; p < 0,05$).

Аналіз коефіцієнтів кореляції продемонстрував наявність прямого зв'язку середньої сили між показником ІЛ-18 сироватки крові і некротичними змінами епітелію каналців ($r = 0,34$; $p < 0,05$). Сильний прямий зв'язок встановлено між показником ІЛ-18 сироватки крові та ІФ ($r = 0,61$; $p < 0,05$) і дистрофічними змінами епітелію каналців ($r = 0,81$; $p < 0,05$).

Враховуючи результати, ми вирішили оцінити точність виявлення ІФ нирок за рівнем біомаркера NGAL сироватки крові за допомогою аналізу операційних характеристик тесту. Діагностика ІФ здійснювалася двома методами: перший метод – ПМДН, другий – за допомогою маркера NGAL сироватки крові. Результати представлено у табл. 4.

Таблиця 4

Результати діагностики інтерстиціального фіброзу нирок за даними ПМДН та визначення маркера NGAL сироватки крові

Метод	Метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок		
	Діагноз	Діагностований ІФ нирок	Відсутній ІФ нирок
Маркер NGAL сироватки крові	Діагностований ІФ нирок	48	0
	Відсутній ІФ нирок	5	28

Встановлено, що ДЧ методу складає 90,6%, ДС – 100%, ДЕ – 95,3%. Аналіз операційних характеристик методу діагностики ІФ нирок за допомогою визначення маркера NGAL у сироватці крові дозволяє зробити висновок, що цей метод високочутливий і специфічний, з ефективністю 95,3%. Регресійний аналіз дозволив зробити висновок, що підвищення рівня NGAL сироватки крові вище 5 нг/мл свідчить про високу ймовірність наявності ІФ у хворих на ГН.

Для підтвердження діагностичної ефективності, чутливості і специфічності визначення дистрофічних змін епітелію каналців нирок за допомогою ІЛ-18 сироватки крові нами проведений аналіз операційних характеристик. Діагностика дистрофічних змін епітелію каналців нирок здійснювалася за вищевказаною схемою. Результати дослідження представлено у табл. 5.

Таблиця 5

Результати діагностики дистрофічних змін епітелію каналців нирок за даними ПМДН та визначення маркера ІЛ-18 сироватки крові

Метод	Метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок		
	Діагноз	Діагностовано дистрофічні зміни епітелію каналців	Відсутні дистрофічні зміни епітелію каналців
Маркер ІЛ-18 сироватки крові	Діагностовано дистрофічні зміни епітелію каналців	54	0
	Відсутні дистрофічні зміни епітелію каналців	4	23

За даними табл. 5 встановлено, що ДЧ методу складає 93,1 %, ДС – 100 %, ДЕ – 96,6 %. Аналіз операційних характеристик методу діагностики дистрофічних змін епітелію каналців нирок за допомогою маркера ІЛ-18 сироватки крові дозволяє зробити висновок, що цей метод діагностики високочутливий і специфічний, з ефективністю 96,6%.

Аналіз побудованої нелінійної моделі дозволив зробити висновок, що рівень ІЛ-18 сироватки крові вище 600 пг/мл свідчить про дистрофічні зміни епітелію каналців нирок.

Динаміку середніх значень основних лабораторних показників у хворих на ХГН до та після лікування представлено у табл. 6.

Таблиця 6

Динаміка середніх значень основних лабораторних показників у хворих на ХГН до та після лікування (M ± s)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХГН з АГ (n=49)		Хворі на ХГН без АГ (n=32)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Протеїнурія, г/л	1,4±0,1	0,43±0,03	0,40±0,040	0,032±0,001
	p<0,05		p<0,05	
Креатинін крові, мкмоль/л	101,9 ± 3,8	93,5±2,1	97,2 ± 6,2	87,6±3,1
	p<0,05		p<0,05	
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м ²	80,0 ± 3,9	80,7±2,6	87,5 ± 3,9	90,4±3,0
	p>0,05		p>0,05	

У хворих ХГН з АГ зменшилися такі показники як ПУ та креатинін крові на 69% та 8,2% відповідно (p<0,05). В групі ХГН без АГ вірогідно (p<0,05) знизився рівень ПУ, креатиніну крові на 92 %, 9,9% відповідно.

Нами статистично підтверджено, що терапія раміприлом у хворих на ХГН привела до зниження середніх значень маркерів ураження тубулоінтерстицію нирок. Динаміку маркерів до та після лікування представлено в табл. 7.

Таблиця 7

Динаміка середніх значень маркерів ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих на ХГН до та після лікування (Me: 25 %-75 %)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХХН I-II ст.: ГН з АГ (n = 49)		Хворі на ХХН I-II ст.: ГН без АГ (n = 32)	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
NGAL крові, нг/мл	6,2: 4,2-7,4	3,9: 2,2-5,4*	4,7: 3,8-7,4	2,3: 1,8-5,1*
IL-18 крові, пг/мл	704,2: 648,6-1201,0	581,6: 295,6-722,8*	160,6: 76,5-613,6	110,3: 72,1-295,6*

Примітка:* - статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування (p<0,05).

У хворих на ХХН I-II ст.: ГН з АГ маркери ураження ТІТ нирок зменшилися на 38,3% (NGAL сироватки крові) і на 21,5% (IL-18 сироватки крові) (p < 0,05). У групі пацієнтів без АГ також було відмічено статистично достовірне зниження маркерів: рівень NGAL сироватки крові – на 36,6 %, IL-18 сироватки крові – на 29,4% (p < 0,05).

Таким чином, під впливом 24-тижневої терапії раміприлом зменшилися рівні маркерів ураження ТІТ нирок: NGAL і IL-18 сироватки крові, що підтверджує нефропротекторний ефект іАПФ раміприлу.

ВИСНОВКИ:

- У хворих на ХХН I-II ст.: ГН встановлені кореляційні зв'язки між NGAL та ІФ нирок (r = 0,65; p < 0,05), IL-18 і дистрофічними змінами епітелію каналців нирок (r = 0,81; p < 0,05).
- Сироваткові рівні NGAL та IL-18 є найчутливішими маркерами ураження ТІТ нирок у хворих на ХГН, з діагностичною ефективністю до 97 %.

- Під впливом 24-тижневої терапії іАПФ раміприлом у хворих на ХХН I-II ст.: ГН з наявністю АГ і без такої спостерігається достовірне зниження рівнів маркерів ураження ТІТ нирок – NGAL, IL-18 крові, що підтверджує нефропротекторну дію препарату.

ЛІТЕРАТУРА:

- Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2012 // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 12 (422). – С. 12-55.
- Визир В. А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в программах профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 2 (22). – С. 89-99.
- Арутюнов Г.П. Экспериментальные модели поражения тубулоинтерстициальной ткани почек

- при артеріальній гіпертензії / Г.П. Арутюнов, А.В. Соколова, Л.Г. Оганезова // Клинич. нефрология. – 2011. – №2. – С. 75-78.
4. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, О. В. Галкина [и др.] // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 60-69.
5. Biomarkers in chronic kidney disease: a review / R. G. Fasset, K. S. Venuthurupalli, C. G. Glenda [et al.] // Kidney Int. – 2011. – Vol. 80. – P. 806-821.
6. Coppo R. The new oxford clinic-pathological classification of IgA nephropathy / R. Coppo, D. Catturan // Sec. Biol. Med. Sci. – 2010. – MASA, XXXI, № 1. – P. 241-248.

Надійшла до редакції 22.12.2016
Прийнята до друку 13.01.2017

© Новаківський В. В., 2017

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.155.194

В. НОВАКІВСЬКИЙ

ФАРМАКО-ЕКОНОМІЧНІ ПЕРЕВАГИ КОРЕКЦІЇ АНЕМІЇ ТРИВАЛИМ АКТИВАТОРОМ РЕЦЕПТОРІВ ЕРИТРОПОЕТИНУ: ГЕМОДІАЛІЗ ПРОТИ ГЕМОДІАФІЛЬТРАЦІЇ

V. NOVAKIVSKYY

PHARMACO-ECONOMIC BENEFITS OF CORRECTION OF ANEMIA WITH CONTINUOUS ERYTHROPOIETIN RECEPTOR ACTIVATOR: HEMODIALYSIS VS HEMODIAFILTRATION

Медичний центр ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна» у м. Черкаси
LLC «Fresenius Medical Care Ukraine» Medical Centre in Cherkasy city

Ключові слова: анемія, гемоглобін, гемодіаліз, гемодіафільтрація, тривалий активатор рецепторів еритропоетину

Key words: anemia, hemoglobin, hemodialysis, hemodiafiltration, continuous erythropoiesis receptor activator

Резюме. Анемія невід’ємна складова ХХН. Еритропоез стимулюючі лікарські засоби (ЕСЗ) та інші медикаменти, які використовують для її лікування складають значне навантаження на бюджет охорони здоров’я. Використання тривалого активатора рецепторів еритропоетину (ТАРЕ) та конвективних методик може покращити медичні показники та економічні результати.

Метою дослідження було порівняти фармако-економічну ефективність лікування анемії ТАРЕ в динаміці переводу хворих з гемодіалізу (ГД) на гемодіафільтрацію (ГДФ).

Матеріал та методи. Проспективне перехресне дослідження за участю 40 пацієнтів з ХХН V ГД стадії, які лікувались у діалізному центрі ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна» у місті Черкаси. Період спостереження склав 2 роки: рік під час лікування ГД і рік – ГДФ.

Результати. Після переведення хворих на лікування ГДФ середня доза ТАРЕ знизилась з 60 мкг до 44 мкг на місяць ($p = 0,002$) і, відповідно вартість лікування з 1500 грн до 1120 на місяць ($p = 0,002$). Достовірно підвищився середній рівень Kt/V ($p = 0,04$) та альбуміну ($p = 0,04$). Більша кількість хворих досягла цільових результатів гемоглобіну.

Висновки. Порівняння фармако-економічної складової корекції анемії ТАРЕ у перехресному дослідженні продемонструвало достовірні переваги лікування ГДФ у порівнянні з ГД.

Summary. Anemia is an integral component of CKD. The prescribing of erythropoiesis stimulating agents (ESA) for the treatment of anemia constitutes a significant burden on health budgets. Using of continuous erythropoietin receptor activator (CERA) and convective techniques can improve health indicators and economic results.

The aim of the study was to evaluate the effects of hemodiafiltration treatment (HDF) on the pharmaco-economic efficiency of anemia treatment in comparison with haemodialysis (HD).

Methods. A prospective cross-sectional study involving 40 patients with CKD stage V who receiving dialysis treatment at the LLC “Fresenius Medical Care Ukraine” Medical center in Cherkasy city. The follow-up period was 2 years. First, data was analyzed while patients received HD over a period of twelve months. Then, the same patients were evaluated during treatment with HDF for at least another twelve months.

Новаківський Володимир Валерійович

vv_nov@ukr.net

Result. The average dose of CERA reduced from 60 mg to 44 mg per month ($p = 0.002$) after the transferred of patients to HDF treatment. There were a significantly increased the levels of Kt / V ($p = 0.04$) and serum albumin ($p = 0.04$). A higher number of patients achieved the target hemoglobin results.

Conclusions. The comparison of pharmaco-economic component of anemia correction with CERA cross-sectional study demonstrates significant advantages of HDF treatment compared to HD.

ВСТУП. Анемія є клінічно важливою складовою еволюції хронічної хвороби нирок (ХХН), що збільшує ризик серцево-судинних подій, впливає на якість та тривалість життя пацієнтів [4, 16]. Основними причинами розвитку анемії у хворих на ХХН є зниження синтезу еритропоєтину у перитубулярних клітинах проксимальної частини нефрона [8], зниження чутливості рецепторів до еритропоєтину [12], хронічне запалення [10] та залізодефіцит.

Корекція анемії є центральною ланкою лікування хворих на ХХН, основною терапевтичною метою якої є підтримка стабільного рівня гемоглобіну (Hb) [3]. Для лікування анемії традиційно використовувались препарати заліза, вітаміни B12 та/або фолієва кислота, переливання еритроцитарної маси. Впровадження еритропоєз стимулюючих лікарських засобів (ЕСЗ) більш ніж два десятиріччя тому, майже повністю витіснило необхідність трансфузій донорської крові. Проте, короткий інтервал дозування ЕСЗ (ін'єкції 1-3 рази на тиждень) епоєтину-альфа і епоєтину бета [11] знижує якість життя пацієнтів і збільшує навантаження на ресурси системи охорони здоров'я. Однією зі стратегій, спрямованих на зменшення перерахованих недоліків ЕСЗ є розробка препаратів тривалої дії [11, 13].

Метоксиполіетиленгліколь-епоєтину бета є тривалим активатором рецепторів еритропоєтину (ТАРЕ) з періодом напіврозпаду близько 130 годин; має нижчу афінність зв'язування з рецептором еритропоєтину і більш низький системний кліренс у порівнянні зі звичайними ЕСЗ [8, 13, 16]. Такі властивості ТАРЕ дозволяють підтримувати стабільний рівень Hb у пацієнтів з ХХН за введення лікарського засобу лише 1 раз на місяць [3, 11, 15].

Проте, лікування анемії залишається складною медичною та економічною проблемою. Основними чинниками, що перешкоджають досягненню цільового рівня Hb у хворих на ХХН є варіабельність індивідуальної відповіді на ЕСЗ, дефіцит заліза, білково-енергетична недостатність, хронічне запалення, гіперпаратиреоз [7] та фактори, пов'язані з технікою діалітичної ниркової замісної терапії (ДНЗТ) [9].

Відомий факт що конвективні діалітичні методи зменшують хронічне запалення і таким чином підвищують біодоступність препаратів заліза та еритропоєтинів [8, 9]. Разом з тим, до цього часу не існує єдиної точки зору щодо впливу онлайн гемодіалізації на фармако-економічні показники лікування анемії у порівнянні з іншими екстракорпоральними методиками [14].

МЕТОЮ роботи було проаналізувати фармако-економічну ефективність корекції анемії тривалим активатором рецепторів еритропоєтину в динаміці переведення хворого на ХХН ВД стадії з лікування гемодіалізом на гемодіалізацію.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Проспективне перекресне дослідження за участю 40 пацієнтів з ХХН V ГД стадії, які лікувались у діалітичному центрі ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна» у місті Черкаси з 2012 по 2014 роки.

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

Критеріями включення у дослідження були:

- вік ≥ 18 років,
- лікування ГД тричі на тиждень з тією ж самою прескрипцією щонайменш 12 тижнів,
- $Kt / V \geq 1,4$
- вихідна концентрація Hb ≥ 90 г/л,
- адекватний статус обміну заліза, який визначали за феритину сироватки крові ≥ 200 нг/мл, насичення трансферину $\geq 20\%$;
- безперервне підшкірне введення метоксиполіетиленгліколь-епоєтину бета (Мірцера; Hoffmann-La Roche Ltd., Базель, Швейцарія) у підтримуючій дозі принаймні 8 тижнів.

Критерії виключення:

- активні системні захворювання,
- попереднє призначення еритропоєз стимулюючих лікарських засобів,
- цироз печінки,
- злоякісні новоутворення,
- анемія, обумовлена хіміотерапією або хірургічним втручанням,
- односторонній діаліз,
- використання тимчасового судинного доступу.

Серед обстежених пацієнтів було 19 (47,5 %) жінок та 21 (52,5 %) чоловік. Середній вік хворих коливався від 29 до 78 років та у середньому склав $51,4 \pm 14$ років. Середня тривалість діалітичної терапії на момент включення пацієнтів у дослідження (2012 рік) становила $4,5 \pm 2$ роки.

Розподіл хворих за первинним нозологічним діагнозом представлено на рис.1.



Рис. 1. Розподіл хворих на ХХН V ГД за первинним нозологічним діагнозом.

ДНЗТ містила 2 періоди: 1-й лікування ГД, 2-й – ГДФ. Включно до грудня 2012 року усі пацієнти лікувались ГД тричі на тиждень, від 4 до 5 годин; у січні 2013 були переведені на лікування ГДФ.

ГД проводили з використанням апаратів 4008S з використанням діалізаторів FX classix (FX 50, FX 60, FX80 Німеччина) і бікарбонатного діалізуючого розчину. Для ГДФ використовували апарати 4008S Fresenius з блоками гемодіафільтрації online (FX 50, FX 60, FX80 Fresenius, Німеччина).

Швидкість потоку крові становила 300-400 мл/хв., швидкість потоку діалізату – 500-800 мл/хв., обидві швидкості підтримували постійними протягом 2-х періодів лікування. Як ГД, так і ГДФ проводились з використанням ультрачистого діалізного розчину. У разі ГДФ обсяг субституції автоматично встановлювався на максимально можливі значення і складав 19-24 літри за процедуру. Для ГД та ГДФ використовували 3 стандартні діалізні розчини Granudial AF 81 (Na⁺-138mmol/l, K⁺-3,0 mmol/l, Ca⁺⁺-1,5 mmol/l, Mg⁺⁺-0,5 mmol/l, Cl⁻-110 mmol/l, HCO₃⁻ -32 mmol/l, CH₃COO⁻ -6,0 mmol/l, Glukose 1,0 g/l), Granudial AF 83 (Na⁺-138 mmol/l, K⁺-2,0 mmol/l, Ca⁺⁺-1,25 mmol/l, Mg⁺⁺-0,5 mmol/l, Cl⁻ 110 mmol/l, HCO₃⁻ -32 mmol/l, CH₃COO⁻ -6,0 mmol/l, Glukose 1,0 g/l), Granudial AF 11 (Na⁺-140 mmol/l, K⁺-3,0 mmol/l, Ca⁺⁺-1,5 mmol/l, Mg⁺⁺-1,0 mmol/l, Cl⁻ - 110 mmol/l, HCO₃⁻-32 mmol/l, CH₃COO⁻ -6,0 mmol/l). Концентрація кальцію обиралась в залежності від рівня сироваткового інтактного паратгормону (іПТГ), кальцію та інших маркерів мінерально-кісткових порушень.

Для антикоагуляції застосовували гепарин, який вводили в екстракорпоральний контур (доза навантаження 25-50 МО/кг, підтримуюча 10-25 МО/кг/год.).

Лікування анемії здійснювали згідно уніфікованого клінічного протоколу вторинної та третинної медичної допомоги: «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією», затвердженого наказом МОЗ України № 89 від 11.02.2016 року [2].

Метоксиполіетилен гліколь-епоетин бета (Мірцеру, Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцарія) призначали у початковій дозі 0,6 мкг/кг 1 раз на 2 тижні. Призначення лікарського засобу забезпечувалось в адекватно необхідній дозі за рахунок закупівлі діалізним центром. У разі приросту рівня Hb менше 10 г/л за місяць, дозу ТАРЕ збільшували на 50%. За підвищення рівня Hb більше 20 г/л за місяць дозу ТАРЕ зменшували на 50%. У випадку перевищення цільових рівнів Hb, ТАРЕ відміняли до зниження його рівня менше 120 г/л. Після досягнення цільового рівня Hb, пацієнтів переводили на підтримуючу фазу лікування анемії враховуючі індивідуальні особливості кожного пацієнта.

Лікування артеріальної гіпертензії проводилось стабільно із застосуванням ІАПФ, БРА, селективних β-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів, карведілола. Лікування мінерально-кісткових порушень проводилось із застосуванням кальційвмісних і кальційневмісних фосфат біндерів, препаратів вітаміна D, паратіреоеідектомії.

Суша вага визначалась та корегувалась клінічно і за допомогою ВСМ монітору 1 раз на 6 тижнів.

На вихідному рівні та на кожній сесії фіксували: час діалізу, швидкість кровотоку, швидкість потоку діалізата, тип судинного доступу, суху вагу тіла, артеріальний тиск, переддіалізну та постдіалізну масу тіла, об'єм ультрафільтрації, температуру тіла.

Кожен діаліз визначали spKt/V за допомогою ОСМ монітора, а також 1 раз на місяць двохпульсовий Kt/V за Daugirdas (DPVW Kt/V), по рівню до- і після діалізної сечовини крові. Щомісячно проводили лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, креатинін, натрій, калій, іонізований кальцій, фосфат. 1 раз а 3 місяці визначали рівень в крові іПТГ, С-реактивного протеїну (СРП), показники обміну заліза: рівень сироваткового феритину та відсоток насичення трансферину залізом.

Лабораторні дослідження проводили за договором у медичній лабораторії «Сінево». Усі показники із зазначеною періодичністю визначали про-

тягом року кожного з періодів та розраховували їх середні значення.

Витрати на корекцію анемії ТАРЕ були розраховані для кожного пацієнта окремо, після досягнення цільового рівня Нб (підтримуюча фаза лікування), на протязі року кожного з періодів дослідження.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне

відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Відмінність частот у групах парних спостережень порівнювали за допомогою критерію χ^2 МакНемару [].

РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Порівняльна характеристика основних клініко-лабораторних показників хворих на ХХН ВД стадії залежно від виду ДНЗТ продемонстровано у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика основних клініко-лабораторних показників хворих на ХХН ВД стадії залежно від виду ДНЗТ

Показники	Хворі на ХХН ВД		p
	ГД	ГДФ	
DPVV Kt/V	1,54 ± 0,22	1,64 ± 0,28	0,04
Нб (г/л)	111,5 ± 12,5	114,6 ± 12,2	0,14
Феритин (мкг/л)	1429 [620,8-1801,5]	933,5 [200,7-1749,8]	0,21
Сатурація трансферину (%)	28,2 [24,7-43,3]	30,5 [24,4-45,6]	0,69
Доза ТАРЕ (мкг/міс)	60,0 [50,0-79,6]	44,8 [16,7-71,9]	0,002
Вартість лікування (грн/міс)	1500 [1250-1989,6]	1119,8 [416-1796,9]	0,002
Альбумін (г/л)	41,85 ± 2,99	42,84 ± 3,1	0,04
Uг до діалізу (ммоль/л)	21,6 ± 5,72	22,8 ± 5,74	0,27
СРП (г/л)	3,1 [1,1-15,9]	3,1 [1,4-9,8]	0,98
Холестерин (г/л)	4,6 [4,1-5,7]	5,0 [4,2-5,7]	0,24
iПТГ (пг/мл)	417,8 [129,6-742,9]	383,6 [160,9-742,9]	0,96
P (ммоль/л)	1,77 ± 0,52	1,79 ± 0,48	0,74

Як свідчить табл.1, переведення хворих з лікування ГД на ГДФ достовірно знизило щомісячну

підтримуючу дозу ТАРЕ і, відповідно, вартість лікування (рис. 2, 3).

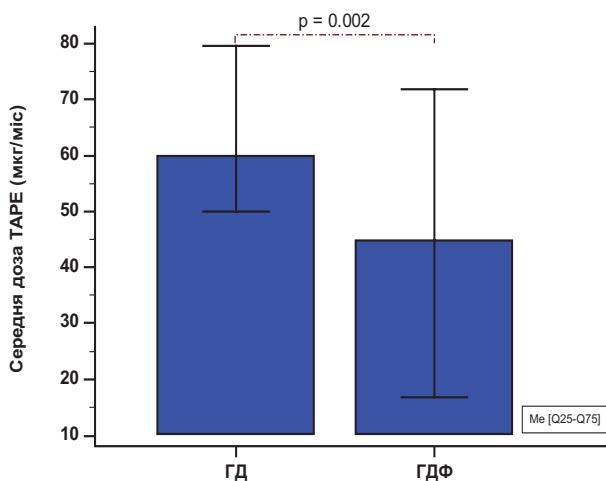


Рис. 2. Середня підтримуюча доза ТАРЕ в динаміці переведення хворих на ХХН ВД стадії з лікування ГД на ГДФ (мкг/міс).

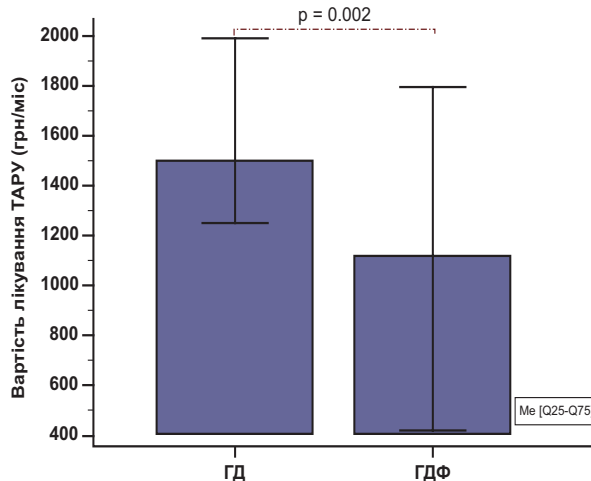


Рис. 3. Середня вартість лікування ТАРЕ (грн/міс).

Крім того, лікування ГДФ достовірно підви-

щило рівні DPVV Kt/V та альбуміну крові (див. табл. 1). Решта клініко-лабораторних показників залишились незмінними.

Окрім рівня Hb та феритину крові, доза ТАРЕ була негативно асоційована з додіалізними рівнями сечовини (рис. 4) та фосфору крові (рис. 5) саме

під час лікування ГД. Слід зазначити, що ми не знайшли жодного асоціативного зв'язку між дозою ТАРЕ з досліджуваними показниками за рік лікування ГДФ.

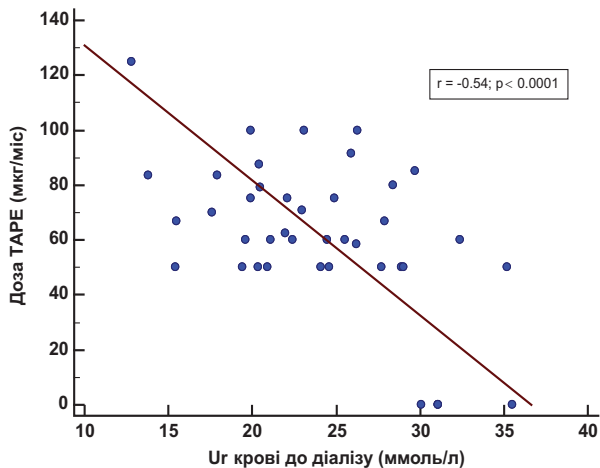


Рис. 4. Кореляційний зв'язок середньої місячної дози ТАРЕ з додіалізним рівнем сечовини крові під час лікування ГД.

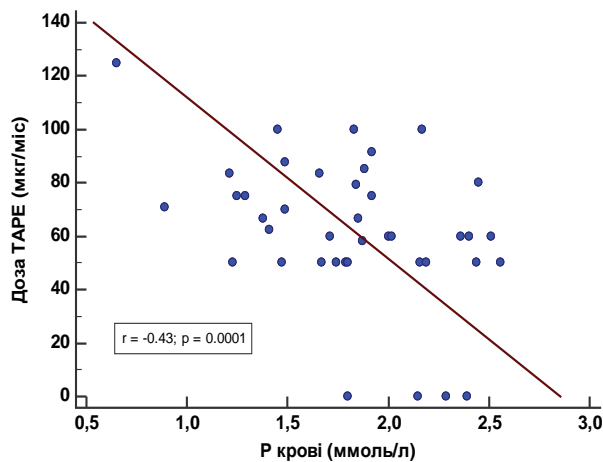


Рис. 5. Кореляційний зв'язок середньої місячної дози ТАРЕ з рівнем фосфору крові хворих на ХХН ВД стадії під час лікування ГД.

На протязі двох періодів спостереження стабільно підтримувати рівень Hb у межах ≥ 100 та ≤ 130 г/л вдалося у 32/40 (80%) пацієнтів під час лікування ГД та у 38/40 (95 %) хворих під час лікування ГДФ ($\chi^2 = 4,1$; $p = 0,04$).

ВИСНОВКИ. Порівняння фармако-економічної складової корекції анемії ТАРЕ у перехресному дослідженні продемонструвало достовірні переваги лікування ГДФ у порівнянні з ГД. Нами встановлено, що під час періоду лікування ГДФ хворі на ХХН ВД стадії потребували достовірно нижчої дози ТАРЕ і, відповідно, меншої вартості лікування.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2003. – 312 с.
2. Лікування хворих на з хронічну хворобу нирок V ГД стадії. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах та уніфіковані клінічні протоколи. – К.: «Поліграф плюс», 2016. – 228 с.
3. Aggarwal H. K. Efficacy and safety of continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A) in patients of chronic renal failure with anemia / Aggarwal H. K., Jain D., Verma K. // Int. J Pharm Pharm Sci. – 2011. – V. 3. – P. 292-297.
4. Carole Ayav. Competing risk of death and end-stage renal disease in incident chronic kidney disease (stages 3 to 5): the EPIRAN community-based study / Carole Ayav, Jean-Baptiste Beuscart, Serge Briançon, Alain Duhamel, Luc Frimat, [et al.] // BMC Nephrol. – 2016. – V. 17. – P. 174.

5. Charalampos Loutradis. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study / Charalampos Loutradis, Alexandra Skodra, Panagiotis Georgianos, Panagiota Tolika [et al] // World J Nephrol. – 2016. – V. 6; 5(4). – P. 358-366.
6. Krick G. On-Line Hemodiafiltration The Journey and the Vision / G.Krick, C.Ronco // Contributions to Nephrology – KARGER, 2011. – V.175.
7. Locatelli F. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement / Locatelli F., Barany P., Covic A., De Francisco A., [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2013. – V. 28. – P. 1346-1359.
8. Locatelli F. Erythropoiesis-stimulating agents in renal medicine / Locatelli F., Del Vecchio L. // Oncologist. – 2011. – V. 16 (Suppl 3). – P. 19-24.
9. Locatelli F. Management of anaemia by convective treatments / Locatelli F., Manzoni C., Del Vecchio L., [et al.] // Contrib Nephrol, Basel Karger. – 2011. –V. 168. – P. 162-172.
10. Locatelli F. Predictors of haemoglobin levels and resistance to erythropoiesis-stimulating agents in patients treated with low-flux haemodialysis, haemofiltration and haemodiafiltration: results of a multicentre randomized and controlled trial / Locatelli F., Altieri P., Andrulli S., [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – V. 27(9). – P. 3594-3600.
11. Macdougall I. C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous contin-

- uous erythropoietin receptor activator (CERA) in patients with chronic kidney disease / Macdougall I. C., Robson R., Opatrna S., Liogier X., Pannier A., [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2006. – V. 1. – P. 1211-1215.
12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. / AJKD. – 2012. – V. 60. – P. 850-886.
13. Ohashi N. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for anemia with chronic kidney disease / Ohashi N., Sakao Y., Yasuda H., Kato A., Fujigaki Y. // Int J Nephrol Renov Dis. – 2012. – V. 5. – P. 53-60.
14. Panichi V. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study / Panichi V., Rosati A., Bigazzi R., [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2011. – V. 26. – P. 2641-2648.
15. Roche. Mircer (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta) – Product Information, 2011.
16. Sang-Ryol Ryu. The Prevalence and Management of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients: Result from the Korea N Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD) / Sang-Ryol Ryu, Sue K. Park, Ji Yong Jung, [et al.] // J Korean Med Sci. – 2017. – V. 32(2). – P. 249-256.
- Надійшла до редакції 27.01.2017
Прийнята до друку 03.03.2017

© Сташевська Н.В., Король Л.В., Мигаль Л.Я., Степанова Н.М., 2017

УДК: 616.61-002.3-036.87:616.34:577.1

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

РОЛЬ ІНДИГЕННОЇ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА У РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ЖІНОК З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

NV STASHEVSKYI, LV KING, L. MYHAL, NM STEPANOVA

THE ROLE OF GUT INDIGENOUS MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN WOMEN WITH RECURRENT PYELONEPHRITIS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

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

Ключові слова: лактобактерії, кишківник, оксидативний стрес, рецидивуючий пієлонефрит.

Keywords: lactobacilli, intestine, oxidative stress, recurrent pyelonephritis.

Резюме. Метою нашої роботи було дослідити інтенсивність оксидативного стресу залежно від вмісту *Lactobacillus spp.* у загальній бактеріальній масі товстого кишківника хворих на рецидивуючий пієлонефрит.

Матеріал та методи. До одномоментного обсерваційного дослідження залучено 60 хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) I-II стадії: неускладнений пієлонефрит з рецидивуючим перебігом жіночої статі, віком $39,5 \pm 3,2$ р. Залежно від кількості визначених у фекаліях лактобактерій, пацієнтки були розподілені на 2 групи: I група ($n = 34$) – пацієнтки з дефіцитом лактобактерій у складі мікробіоти кишківника, II група ($n = 26$) – хворі з нормальним вмістом лактобактерій. Інтенсивність перикисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали шляхом визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) в крові. Антиоксидантний захист (АОЗ) оцінювали за сумарною пероксидазною активністю (СПА) еритроцитів, ферменту-антиоксиданту церулоплазміну (ЦП) та трансферину (Тр) в сироватці крові. Розраховували індекс оксидативного стресу (ІОС)

Результати. Аналіз ПОЛ за вмістом МДА у біологічному матеріалі хворих визначив його статистично значуще підвищення у сироватці крові ($p = 0,008$) та сечі ($p = 0,003$) пацієнток з дефіцитом лактобактерій. Крім того, у пацієнток II групи визначено достовірне підвищення ІОС у сироватці крові ($p = 0,03$); рівень СПА, навпаки, був достовірно зниженим ($p = 0,02$).

Висновки. Отримані результати підтверджують дані експериментальних досліджень щодо провідної ролі індигенної флори кишківника у розвитку оксидативного стресу.

Summary. The aim of our study was to investigate the oxidative stress intensity depending on the content of *Lactobacillus spp.* in the colon of patients with recurrent pyelonephritis.

Material and methods. The observational study involved 60 women with chronic kidney disease (CKD) stage

Сташевська Наталя Вадимівна
stashevskaja9@gmail.com

*I-II: uncomplicated pyelonephritis, aged 39.5 ± 3.2 years. According to the quantitative content of *Lactobacillus* spp. in the patients' intestine, the women were allocated into two groups: the first group of the patients ($n = 34$) had a deficit of *Lactobacillus* spp. in the intestine, and the second one ($n = 26$) had a normal content of *Lactobacillus* spp. Along with the standard diagnostic methods, we defined the content of malondialdehyde levels in the serum (MDAs) and erythrocytes (MDAe) spectrophotometrically as an indicator of lipid peroxidation. Such parameters as the concentration of ceruloplasmin (CP), transferrin (TR) and sulfhydryl groups (SH-groups) in the blood and total peroxidase activity (TPA) in erythrocyte were studied as the indicators of antioxidant system. In addition, we calculated of oxidative stress index (OSI).*

Results. The analysis of lipid peroxidation defined a significant increase of MDA level in the serum ($p = 0.008$) and urine ($p = 0.003$) of patients with deficit of intestine lactobacillus spp. Moreover, in the patients of Group II we observed the high level of serum OSI ($p = 0.03$). By contrast, the TPA level was significantly reduced ($p = 0.02$).

Conclusions. The results of our work confirm the experimental studies data, which demonstrate the leading role of gut indigenous microbiota in the development of oxidative stress.

ВСТУП. Основою лікування інфекції сечової системи та пієлонефриту, зокрема, є антибактеріальні лікарські засоби [2, 5]. Проте, їх постійне застосування, у тому числі й довготривала антибіотикопрофілактика у хворих на рецидивуючий пієлонефрит, може порушувати видовий та кількісний склад мікробіоти кишківника [6, 7, 10]. Індигенна мікрофлора бере участь у розщепленні білків, жирів і вуглеводів, створює умови для оптимального перебігу процесів травлення і всмоктування [9]. Деякі штами облігатної флори, такі як молочнокислі бактерії (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*), синтезують бактеріоцини і молочну кислоту, які інгібують розмноження інших видів бактерій [8].

Бактерії сімейства *Lactobacillus* – непатогенні грампозитивні облігатні анаероби з високою ферментативною активністю. Середна їх існування – різні відділи шлунково-кишкового тракту, починаючи з ротової порожнини і закінчуючи товстим кишечником, де мешкають такі види лактобацил: *Lactobacillus acidophilus*, *L.casei*, *L.bulgaricus*, *L.plantarum*, *L.salivarius*, *L.rhamnosus*, *L.reuteri* [1]. У процесі життєдіяльності лактобактерії вступають у складні взаємини з іншими мікроорганізмами, в результаті чого пригнічуються гнильні та піогенні умовно-патогенні мікроорганізми, за рахунок здатності утворювати цілий ряд таких речовин, як молочна кислота, лізоцим, лактоцини В, F, J, M, лактоцидин і ацидолін, які володіють антибактеріальним ефектом [1, 8].

Разом з тим, гомеостатичний контроль окислювально-відновного середовища, який здійснює епітелій кишківника, є балансом між перекисним окисленням ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантним захистом (АОЗ) організму [4, 9].

Дослідження впливу мікробіоти кишківника на стан системи ПОЛ / АОЗ знаходяться у початковому стані та є поодинокими [9]. Тим не менш, деякі нещодавно опубліковані роботи відкрили шлях до ідентифікації взаємозв'язку між мікробіотою ШКТ та оксидативним стресом. Так, J. Xu зі співавторами експериментально продемонстрував негативний кореляційний зв'язок між інтенсивністю оксидативного стресу та складом мікрофлори кишківника тварин (з нормальним вмістом *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*), а також позитивну кореляцію з

надмірною кількістю кишкової палички [11]. Автори дійшли висновку, що нормальна мікрофлора товстої кишки грає вирішальну роль у захисті від кишкової інфекції за рахунок індукції прозапальних і прооксидантних реакцій, які контролюють навантаження патогенними мікроорганізмами [11, 12]. A. Mardinoglu зі співавторами повідомили про вплив кишкового біоценозу на метаболізм глутатіону в організмі [12]. Проте, розуміння сигнальних подій, ініційованих вільними радикалами, а також фізіологічної відповіді на такі процеси має ключове значення для поглиблення нашого розуміння участі мікрофлори ШКТ у ініціації оксидативного стресу з потенціалом для розробки нових терапевтичних втручань [4].

МЕТОЮ нашої роботи було дослідити інтенсивність оксидативного стресу залежно від вмісту *Lactobacillus* spp. у загальній бактеріальній масі товстого кишківника хворих на рецидивуючий пієлонефрит.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. До одномоментного обсерваційного дослідження залучено 60 хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) I-II стадії: неускладнений пієлонефрит з рецидивуючим перебігом жіночої статі, віком від 19 до 68 років (у середньому $39,5 \pm 3,2$ р.). Тривалість захворювання пацієнток коливалась від півроку до 18 років та у середньому становила $6,0 \pm 4,1$ років. Кількість рецидивів на рік у середньому становила $6, 2 \pm 1,9$.

Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Інтенсивність ПОЛ оцінювали шляхом спектрофотометричного визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) в крові за методом Н. Д. Стальної. АОЗ оцінювали за сумарною пероксидазною активністю (СПА) еритроцитів, яку визначали визначали за реакцією з індигокарміном. Вміст у сироватці крові ферменту-антиоксиданту церулоплазміну (ЦП) визначали за реакцією з п-фенілендіамідгидрохлоридом. Вміст трансферину (Тр) в сироватці крові – за реакцією з залізо-амоній цитратом. Розраховували індекс оксидативного стресу (ІОС), як співвідношення сумарних змін активності оксидативних процесів до сумарного показника активності АОЗ [3].

Бактеріологічне дослідження калу з визначенням кількісного та якісного складу мікробіоти товстого кишківника виконували у лабораторії «Сінево», свідоцтво про атестацію № ПТ - 120 / 12, видане 06.04.2012 р. та чинне до 05.04.2017.

Залежно від кількості визначених у фекаліях лактобактерій, пацієнтки були розподілені на 2 групи: I група – з дефіцитом лактобактерій у складі мікробіоти кишківника (n = 34), II група – хворі з нормальним вмістом лактобактерій (n = 26).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програми «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S).

За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (tS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз ПОЛ за вмістом МДА у біологічному матеріалі хворих визначив його статистично значуще підвищення у сироватці крові та сечі пацієток з дефіцитом лактобактерій (I група) (табл. 1, рис. 1).

Таблиця 1

Показники оксидативного стресу залежно від вмісту лактобактерій у товстому кишківнику хворих на рецидивуючий пієлонефрит

Показник	I група (n=34)	II група (n=26)	P
Me [Q25-Q75]			
МДАс (мколь/л)	451 [360-533,7]	335 [279,7-427,6]	0,008
МДАе	547,2 [479-707,3]	617,3 [440-707]	0,93
МДАсечі	3,8 [2,2-6]	1,9 [1,06-2,6]	0,003
СПА	7,2 [2,4-10,3]	11,2 [3,0- 14,7]	0,02
СПАсечі	2,7 [2,1-4,2]	2,8 [3,1- 4,7]	0,7
SH	0,53 [0,4-0,65]	0,51 [0,35-0,74]	0,86
ЦП сечі	1,8 [1,5-1,95]	1,7 [1,5-2,04]	0,45
M ± SD			
ІОС (ум. од.)	4,4 ± 1,8	3,4 ± 1,5	0,03
ЦП сироватки	0,017 ± 0,02	0,022 ± 0,02	0,54

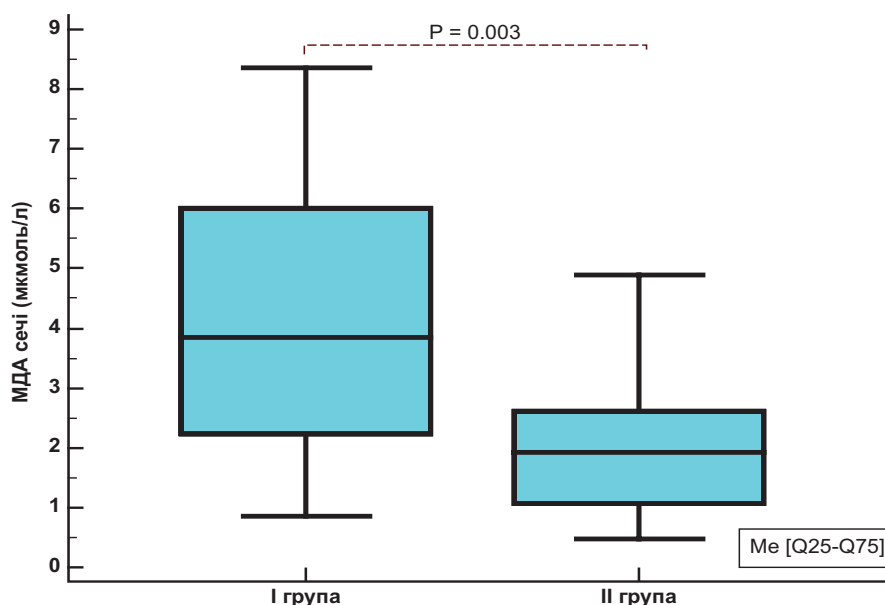


Рис. 1. МДА сечі залежно від вмісту лактобактерій у товстому кишківнику хворих на рецидивуючий пієлонефрит.

Крім того, у пацієнок I групи визначено достовірне підвищення ІОС у сироватці крові

(рис. 2). Рівень СПА, навпаки, був достовірно зниженим (див. табл. 1).

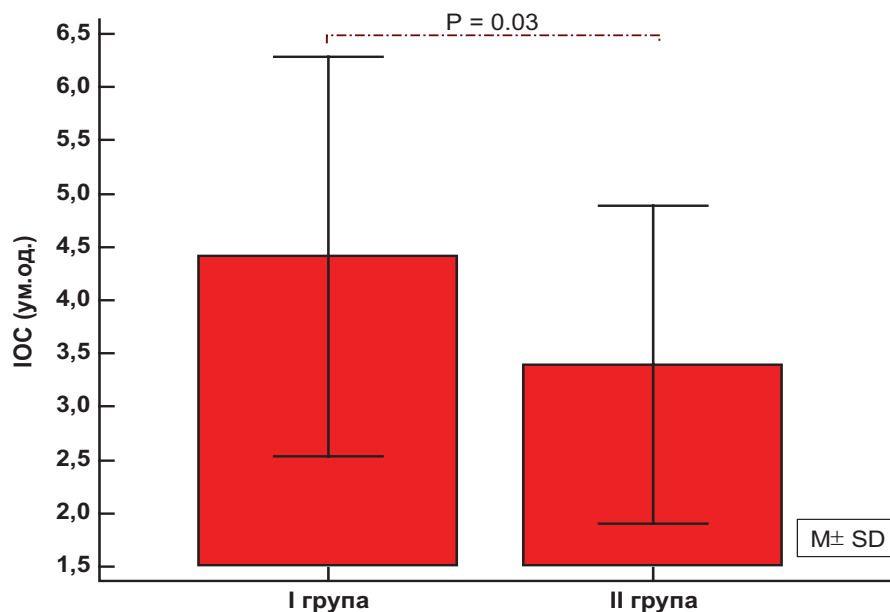


Рис. 2. ІОС у сироватці крові залежно від вмісту лактобактерій у товстому кишківнику хворих на рецидивуючий пієлонефрит.

Однофакторний регресійний аналіз засвідчив достовірний вплив дефіциту лактобактерій у кишківнику хворих на інтенсивність оксидативного стресу: рівняння регресії – $y = 3,5379 + 0,7668 x$; коефіцієнт регресії – $3,5 \pm 0,36$; 95% ДІ – 2,8-4,3; $P = 0,0001$.

ВИСНОВКИ. Таким чином, отримані нами результати підтверджують дані експериментальних досліджень щодо провідної ролі індигенної флори кишківника у розвитку оксидативного стресу. У хворих на рецидивуючий пієлонефрит з дефіцитом лактобактерій у складі мікробіоти кишківника спостерігається достовірно вища інтенсивність оксидативного стресу та зниження АОЗ за даними СПА.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Ершова И. Б. Значение лактобактерий в организме человека и тактика правильного выбора эубиотики / И. Б. Ершова, Л. И. Гаврыш, Е. Н. Кунегина, А. А. Мочалова // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1 (10). – С. 51-54.
2. Колесник М. О. Патогенез пієлонефриту: що ми знаємо і що ні / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, В. Є. Дряньська, А. В. Руденко, Н. А. Калініна, В. Т. Кругліков // Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 3 (31). – С. 34-46.
3. Король Л. В. Біохімічні методи оцінки оксидативного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок: Методичні рекомендації / Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, М.О. Колесник. – Київ, 2013. – 30с.

4. Circu M. L. Intestinal redox biology and oxidative stress / Circu M. L., Aw T. Y. // Semin Cell Dev Biol. – 2012. – V. 23. – P. 729-737.
5. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. – 2013.
6. Jandhyala S. M. Role of the normal gut microbiota / Jandhyala S. M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., [et al] // World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2015. – V. 21 (29). – P. 8787-8803.
7. Mikkelsen K. H. Effect of Antibiotics on Gut Microbiota, Gut Hormones and Glucose Metabolism (Electronic resource) / Mikkelsen K.H., Frost M., Bahl M. I, [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – V. 10(11) – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643023/>.
8. Nobuhiko Kamada. Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota / Nobuhiko Kamada, Grace Y. Chen, Naohiro Inohara, Gabriel Núñez // Nat Immunol. – 2013. – V. 14(7). – P. 685-690.
9. Núria Macha. Endurance exercise and gut microbiota: A review (Electronic resource) / Núria Macha, Dolors Fuster-Botellaa // Journal of Sport and Health Science. – 2016. – Mode of access : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095254616300163>
10. Panda S. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota (Electronic resource) / Panda S.,

- Elkhader I., Casellas F., López Vivancos J., [et al.] // PLoS One. – 2014. – V. 9 (4). – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991704>
11. Regulation of an antioxidant blend on intestinal redox status and major microbiota in early weaned piglets / J. Xu, C. Xu, X. Chen, X. Cai, S. Yang, Y. Sheng, et al. // Nutrition. – 2014. – V. 30. – P. 584–589.
12. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice (Electronic resource) / Mardinoglu A., Shoaie S., Bergentall M., [et al.] / Molecular Systems Biology. – 2015. – V. 11 (10). – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631205/>

Надійшла до редакції 27.01.2017

Прийнята до друку 15.02.2017

© Колесник М. О., Дріянська В. Є., Величко М. Б., Драннік Г. М., Петрина О. П., Непомнящий В. М., 2017
УДК: 612.017.1:616.611-002-036.12+616.61-008.6

**М. О. КОЛЕСНИК, В. Є. ДРІЯНСЬКА, М. Б. ВЕЛИЧКО,
Г. М. ДРАННИК, О. П. ПЕТРИНА, В. М. НЕПОМНЯЩИЙ**

**АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ HLA З ВИСОКИМ РІВНЕМ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ КРОВІ У
ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

M. KOLESNYK, V. DRIYANSKA, M. VELYCHKO, G. DRANNIK, O. PETRINA, V. NEPOMNYASCHIY
**ASSOCIATION OF HLA AND PROINFLAMMATORY CYTOKINES OF BLOOD IN PATIENTS
WITH GLOMERULONEPHRITIS**

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"

Ключевые слова: антигены гистосовместимости, провоспалительные цитокины, хронический гломерулонефрит, нефротический синдром.

Key words: HLA, proinflammatory cytokines, chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome.

Резюме. Вступление. Цитокины и HLA играют важную роль в иммуногенезе многих заболеваний, поэтому анализ этих показателей и их ассоциативных связей у больных гломерулонефритом (ГН) может определить их значение как дополнительных прогностических маркеров.

Цель работы - определить особенности ассоциаций высокого уровня сывороточных провоспалительных цитокинов (TNF- α , MCP-1, IL-18) и определенных HLA в фенотипе для дальнейшего обоснования иммуногенеза хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом (ХГН, НС) и установления дополнительных маркеров прогнозирования его течения.

Материалы и методы. Изучали распределение HLA-антигенов у 264 больных с ХГН, НС и 350 здоровых доноров путем типирования лимфоцитов с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста (Терасаки). Методом ИФА исследовали в сыворотке крови уровень MCP-1 у 39, IL-18 – 40 та TNF- α – 96 больных («Invotrogen», «Вектор Бест», РФ).

Результаты. Показана ассоциация у взрослых больных ХГН, НС с HLA-A23, -24, -B8, -38, -41, -44, -DR1, -4, -w52 (RR \geq 2); причинная роль с абсолютным риском (AP, $\sigma\geq$ 0,1) установлена для HLA-A24, -B8, -DR 1, -4, -w52. Относительный риск (ОР) развития хронической почечной недостаточности (ХПН) высокий при наличии в фенотипе HLA-10, -29, -30, -41, -51, -DR4; AP - HLA-A10.

У пациентов с ХГН, НС достоверно повышены уровни сывороточных провоспалительных цитокинов – TNF- α , IL-17, MCP-1, которые наиболее высоки для TNF- α при наличии в фенотипе HLA-A23, -A28, -B44 (ОР ХГН, НС), -A10 (ОР ХПН), для IL-18 - A24 (ОР ХГН, НС) и A10 (ОР ХПН). MCP-1 наиболее высокий у взрослых носителей антигенов риска ХГН, НС – относительного B41 и абсолютного - A28, B8, а также предиктора развития ХПН B41, что можно учитывать как прогнозонегативный маркер.

Заключение. Установлены ассоциации между сывороточными уровнями некоторых цитокинов и HLA у больных ХГН, НС. Считаю целесообразным изучать HLA и провоспалительные цитокины TNF- α , IL-18 и MCP-1 в крови в качестве дополнительных негативных прогностических предикторов для дифференцированного подхода к лечению.

Дріянська Вікторія Євгенівна
kirin@inephrology.kiev.ua

Summary. *Introduction. Cytokines and HLA are of important part of immunogenesis of many diseases, therefore the analysis of these indices and this associations in dependence of glomerulonephritis (GN) can define their value as the additional prognostic markers.*

Aim of the work is to determine the peculiarities of associations the high serum levels of proinflammatory cytokines (TNF α , MCP-1, IL-18) and some HLA in phenotype to substantiate of chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome (CGN, NS) immunogenesis and to ascertain the additional prognostic markers.

Materials and methods. There was studied the HLA-antigens distribution in the 264 CGN, NS adult patients and 350 healthy donors by typing the lymphocytes with the aid of standard microlymphocytotoxic test (Terasaki's test). Using IFA, the level of the proinflammatory cytokines was studied in the blood serum - MCP-1 in 39, IL-18 - 40 and TNF- α - 96 patients.

Results. HLA-A23, -24, -B8, -38, -41, -44, DR1, -4, -w52 in adults patients have associations (RR \geq 2) CGN, NS; the attributive risk ($\sigma\geq 0,1$) to develop GN detected in patients have A24, B8, DR 1, 4, w52. The relative risk (RR) to develop chronic renal failure (CRF) is in detection of HLA-10, -29, -30, -41, -51, DR4; attributive risk (AR) - A10.

The CGN, NS patients showed statistically higher level of the serum proinflammatory cytokines - TNF- α , IL-17, MCP-1 with more high indices of the TNF- α in patients with HLA-A23, -A28, -B44 (RR of CGN, NS), -A10 (AR of CRF), IL-18 - A24 (AR of CGN, NS) ma A10 (AR of CRF). The highest levels of MCP-1 detected in adults case have risk antigens - relative B41, attributive - A28, B8, and predictor of CRF B41, wich may be negative marker for prognosis.

Conclusion. It was to determine associations the serum levels of some cytokines and HLA in patients with CGN, NS. We think it appropriate to study HLA and proinflammatory cytokines TNF- α , IL-18 and MCP-1 in blood as additional negative prognostic predictors for the differentiating approach to treatment.

ВСТУП. Важливою проблемою сучасної медицини є збільшення хворих з патологією нирок у загальній структурі захворюваності, в тому числі серед молодого працездатного населення [20]. Питання, пов'язані з механізмами розвитку уражень нирок, перш за все, імунними, є актуальними та мають важливу практичну спрямованість [14, 17]. Великий інтерес викликають питання генетичної детермінованості патологій, в тому числі гломерулонефриту (ГН).

Відомо, що здатність імунної системи реагувати на антиген генетично контролюється, і важливе місце у формуванні імунної відповіді займають гени головного комплексу гістосумісності – human leucocyte antigens (HLA) [3, 6]. Імунна відповіді є однією з головних фізіологічних функцій генів HLA, які впливають на її регуляцію, а також процесів апоптозу. Пошук генетичних основ схильності до захворювань дозволив визначити певні механізми зв'язку ряду HLA з деякими захворюваннями, що сприяло розробці нових методів їх профілактики та лікування.

Механізми зв'язку між системою HLA і різноманітними нирковими ураженнями вивчались при багатьох патологічних станах, в першу чергу імунно-запальної природи. Дослідники підтвердили безпосередньо регулюючий вплив антигенів системи HLA на перебіг імунної відповіді при ГН, а також виявили, наприклад, достовірно більшу поширеність антигенів HLA-A19, B8, B14, B41 у хворих на ХГН [12], що частково узгоджується і з нашими результатами. Показано, що розвиток термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) в різні строки від початку захворювання асоціюється з різними алелями HLA [7].

Головним питанням імуногенетики залишається проблема реалізації ефекту генів імунної відповіді. Відомо, що імуногенетична діагностика дозволяє виявити індивідів з високим ступенем ризику розвитку симптомів об'єктивного характеру.

Незважаючи на те, що досягнення останніх років у галузі генетики імунної відповіді знайшли відображення на практиці, дослідження цього питання знаходяться у фазі розвитку. Прикладом того є "феноменологічний" напрямок імуногенетики, позначений як "якість" імунної відповіді. Він визначає та конкретизує вклад до кінцевого ефекту імунної відповіді активності різних компонентів імунного статусу людини, що знаходиться під асоційованим з HLA-генетичним контролем. І саме тому питання, добре вивчене в рамках концепції про генетичний контроль сили імунної відповіді і важливості в ньому поліморфізму генів головного комплексу гістосумісності, знову виникло при дослідженні генів, які кодуєть структуру цитокінів і їх антагоністів, а також їх рецепторних молекул, асоційованих з клітинною мембраною.

На сьогодні, на генетично-молекулярному рівні, визначено новий рівень контролю варіабельності функціонування імунної системи, а саме антиген-неспецифічної регуляції імунної відповіді. Показано, що у формуванні імунної відповіді окрім генів HLA важливе місце займають поліморфні гени цитокінів, гени їх рецепторів та антагоністів; великі кластери генів цитокінів розміщені на 5 та 6 хромосомах людини [6, 10].

Одним із перших досліджень, які присвячені вивченню алельних варіантів генів цитокінів людини, були роботи про поліморфізм генів фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α) [6]. Інтерес пояснюється локалізацією його генів в кластері генів МНС, алельний поліморфізм яких досконало вивчений. Показане нерівноважне зчеплення між алелями генів головного комплексу гістосумісності і алелями гену TNF- α , який розташований в серединні кластеру генів III класу МНС між HLA-B і HLA-DR генами. Дослідники показали асоціацію гену TNF- α з різними запальними і інфекційними станами людини, які проявляються тільки дякуючи нерівноважному зчепленню з алелями генів HLA

системи. Вказується на те, що асоціація алельних варіантів імунорегуляторних генів відображає їх зчеплення з генами HLA, що може бути корисним для об'єктивного вивчення визначення ролі генів цього локусу в можливому генетичному походженні великого числа захворювань людини і зокрема тяжкість запальних проявів при деяких імунопосередкованих захворюваннях [6, 16].

Виявлено різноспрямоване реагування імунної системи як адаптивне, так і імунопатологічне (аутоімунне, гіперреактивне та імунодепресивне). Встановлені позитивні асоціативні зв'язки антигенів HLA I класу (HLA B14, HLA B8 і HLA B35) і генів HLA II класу (HLA DQA1*0103, HLA DRB1*03 і HLA DRB1*11) з гіперреактивним і аутоімунним типом імунної відповіді [8].

В останні роки отримані дані, що доводять існування в генофонді європеоїдної раси позитивних та негативних асоціацій HLA- алелей та гаплотипів (наприклад, HLA-A1B8DR3) з кількістю та функціональною активністю CD4+, CD8+, ПК-клітин і макрофагів [1]. Розуміння під таким кутом зору взаємозв'язку між HLA-фенотипом суб'єкта і схильністю до синтезу імункомпетентними клітинами цитокінів має не тільки теоретичне значення, але може бути практично доцільним, оскільки, на думку деяких авторів, є підставою для прогнозу перебігу клінічного процесу та призначення терапевтичних препаратів [6]. Висловлено припущення, що за імунологічними показниками, які характеризують тип імунної відповіді (високий–низький), можна прогнозувати характер клінічного процесу та його перебіг, а також планувати тактику лікування [6].

Таким чином, на цей час є багато повідомлень про зв'язок захворювань людини з алелями HLA-генів, а також з алельними варіантами генів цитокінів [6, 10, 11]. Проте, про реалізацію такого зв'язку у хворих на ГН, НС даних практично немає, але це важливо для прогнозування перебігу захворювання і вибору адекватної терапії.

Важливу роль в запальних та імунозапальних захворюваннях, в тому числі нирок, грають прозапальні цитокіни, що продукуються, головним чином, моноцитами/макрофагами (TNF- α , IL-18, MCP-1). Так, головним джерелом TNF- α є клітини моноцитарно-макрофагального ряду, ендотелію та гладенькі клітини, а також резидентні клітини деяких органів, в нирках цими клітинами є гломерулярні мезангіальні клітини і епітеліальні клітини каналців [18].

IL-18 - плейотропний, прозапальний цитокін, що продукується в основному макрофагами, а також Т- і В-лімфоцитами, дендритними клітинами, остеобластами, купферовими клітинами печінки, епітеліальними і ендотеліальними клітинами і стимулює продукцію IFN- γ , IL-1, -2, -17, молекул адгезії імункомпетентними клітинами, збільшує проліферативну активність Т-лімфоцитів, підвищує активність НК-клітин [9]. Ці ефекти IL-18

дозволяють розглядати його як один із ключових факторів протиінфекційного захисту організму, і в деяких випадках він може виступати в якості патогенетичного фактора в формуванні захворювань, які супроводжуються гострим та хронічним запаленням, в тому числі нирок.

Одна з головних ролей у процесі запалення належить моноцитарному хемотаксичному протеїну-1 (MCP-1), який забезпечує накопичення моноцитів/макрофагів, лімфоцитів у вогнищі запалення, активацію ендотеліальних та гладом'язевих клітин судин, регуляцію основних етапів гострого і хронічного запалення в нирці, накопичення екстрацелюлярного матриксу, що є причиною розвитку тубулоінтерстиціального фіброзу і прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) [15]. Профіброгенна дія MCP-1 забезпечується шляхом активації синтезу макрофагами TGF- β , в результаті цього відбувається трансформація фібробластів у міофібробласти, які здатні продукувати велику кількість компонентів екстрацелюлярного матриксу [13]. Японські дослідники [19] показали підвищення екскреції MCP-1 з сечею хворих на різні форми ГН, що корелювало зі ступенем активності тубулоінтерстиціального ушкодження і фіброзу. За даними наших попередніх досліджень хворих на ХГН, НС, існує кореляційний зв'язок між рівнями в сироватці крові MCP-1 і TGF- β , (Tau=-0,462, r=0,03) [4].

МЕТА роботи – дослідити асоціативні зв'язки між особливостями HLA в фенотипі хворих на ГН з нефротичним синдромом (НС) та продукцією прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-18, MCP-1) з метою визначення додаткових прогностичних маркерів його перебігу.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Вивчали розподіл HLA-антигенів у 264 хворих на ХХН I-II стадії: ГН, НС з підтвердженим морфологічним діагнозом та 350 здорових донорів. Досліджували показники сироваткових рівнів MCP-1 у 39, IL-18 – 40 та TNF- α - 96 хворих.

HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах ТераСакі з застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – В і 9 – DR). Лімфоцити, що підлягали типуванню, виділяли з гепаринізованої периферичної крові шляхом центрифугування у градієнті щільності фікол-верографіна. Групу контролю склали 350 здорових донорів з м. Києва.

Достовірність різниці у частоті визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію χ^2 -квадрат для таблиць 2x2. У випадках, коли один з показників був менше 10, для оцінки достовірності різниці використовували точний метод Фішера. Величину відносного ризику захворювання (RR) визначали за коефіцієнтом:

$RR = ab/vg$, де а - кількість хворих, позитивних за даним антигеном, б – кількість осіб у контролі, негативних за даним антигеном, в – кількість хворих,

негативних за даним антигеном, g – кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном. При цьому значимими вважали показники $RR > 2,0$ [2].

Етіологічну фракцію (абсолютний або атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою: $\sigma = x - y/1 - y$, де x – частота антигену у хворих, y – частота у здорових. Даний показник дає змогу об’єктивно оцінити причинну роль у етіопатогенезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких RR складав $> 2,0$. Достовірним вважали показник σ більший 0,1 [2].

Рівень прозапальних (TNF- α , IL-18, MCP-1) цитокінів в сироватці крові визначали за допомогою ІФА на аналізаторі «SunRise TouchScreen», використовували тест-системи DRG (США) та „Вектор Бест” (РФ). Для аналізу особливостей їх продукції залежно від HLA-фенотипу для кожного з вивчених медіаторів групи хворих ділили на групи з найвищими його показниками (1 гр – більш ніж в 2 рази вище норми) та більш низькими (2 гр), показали розподіл антигенів в цих групах та достовірність різниці їх зустрічаємості (p) 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 РОБОТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Наші попередні дослідження показали, що предикторами розвитку ГН, НС в дорослому віці є наявність в фенотипі A23, A24, A28; B8, B38, B41, B44; DR1, DR4, DRw52, з яких етіологічну фракцію обумовлюють A24, A28, B8, DR1, DR4, DRw52. Прогнозонегативними, що асоціюють з втратою функції нирок для дорослих хворих, можна вважати A10, A29, B41, B51, DR4 (з яких B41 та DR4 обумовлюють і відносний ризик розвитку ГН) [5].

Середній рівень TNF- α у обстежених хворих на ХГН, НС достовірно перевищував показники здорових донорів – $78,1 \pm 2,5$ проти $21,6 \pm 1,0$ ($p < 0,001$). Проаналізовано його рівні в крові у 96 протипованих пацієнтів, групи 1 і 2 розподілені наступним чином – до 1 гр увійшло 72, до 2 гр – 24 хворих; різниця між групами достовірна – відповідно, 88,21 [72,8,5; 102,6] проти 47 [25,5; 55] пкг/мл ($p < 0,001$).

Аналіз асоціативних зв’язків між особливостями антигенами гістосумісності та високою продукцією TNF- α виявив, що в групі хворих з найбільш високими рівнями цього прозапального цитокіну достовірно вище наявність в фенотипі антигенів A10, 23, 28, B14 і 44 (табл. 1), і всі вони (за винятком A10 і B14) обумовлюють відносний ризик захворювання, а A10 є предиктором ХНН. Антиген A11 демонструє тенденцію до більш високого рівню в 1 гр порівняно з усіма пацієнтами ($p = 0,067$) та достовірну різницю – з 2 гр (табл. 1).

Таблиця 1

Частота антигенів (аг) локусів HLA-A і -B у хворих на ХГН, НС з найбільш високими рівнями TNF- α в крові (1 гр) в порівнянні з такою у всіх пацієнтів (264) та хворих з менш високою (2 гр) продукцією цитокіну

HLA-A	частота аг (%) у здоров. n=350	частота аг (%) у хворих n=264	RR (P 3-2)	частота аг (%) в 1 гр n=72	P 5-3	частота аг (%) в 2 гр n=24	P 7-3	P 5-7
1	2	3	4	5	6	7	8	9
A1	28,0	25,7	0,89	11,1	$p=0,007$	25,0	$p=0,873$	$p=0,211$
A10	17,1	14,0	0,80	30,5	$P=0,039$	25,0	$p=0,556$	$p=1,000$
A11	16,3	21,6	1,43	33,3	$p=0,067$	8,3	$p=0,148$	$p=0,020$
A23	2,3	7,5	3,48 ($p=0,004$)	16,7	$p=0,042$	0	$p=0,251$	$p=0,026$
A24	6,3	13,2	2,27 ($P=0,005$) ^	13,9	$p=0,952$	12,5	$p=0,834$	$p=0,865$
A28	8,0	15,1	2,05 ($P=0,009$) ^	30,6	$p=0,009$	25,0	$p=0,364$	$p=0,795$
B14	7,14	12,5	1,86 ($p=0,165$)	27,8	$p=0,006$	16,0	$P=0,795$	$p=0,403$
B38	0,9	4,9	5,97 ($p=0,004$)	8,5	$p=0,436$	0	$P=0,484$	$p=0,253$
B44	0,3	6,8	24,32 ($p<0,001$)	19,4	$p=0,007$	8,3	$p=0,889$	$p=0,315$

Середній рівень IL-18 у хворих на ХГН, НС не відрізнявся від здорових донорів – 267 [132,6; 572,8] проти 204 [176,4; 308,3] ($p > 0,05$). Проаналізовано його рівні в крові 40 протипованих пацієнтів, до груп 1 і 2 увійшло по 20 осіб, різниця між ними достовірна – відповідно, 576,1 [407,5; 817,3] проти 132,6 [106; 199] пкг/мл ($p < 0,001$).

Асоціативні зв’язки між певними антигенами гістосумісності та високою продукцією IL-18 представлені в таблиці 2. Виявлено, що у хворих з найбільш високими його рівнями достовірно частіше, ніж у всіх хворих, наявність в фенотипі антигенів A10, A24 і B44, але останній так само часто виявлявся і в 2 гр., а групи відрізнялись за частотою A24 як антигену абсолютного ризику ГН, НС (табл. 2).

Вважаємо, що асоціативні зв'язки антигенів-провокаторів ГН, НС - А23, А28, В44 з високою продукцією прозапального TNF- α , а А24, а також А10 (пре диктор термінальної стадії ХХН) – з IL-18 можуть бути додатковими факторами ризику для хворих з імунозапальним ураженням нирок і сприяти більш тяжкому перебігу.

Середній рівень МСР-1 у 48 обстежених хворих на ХХН, ГН, НС перевищував рівень здорових донорів – $262,1 \pm 22,0$ проти $110,6 \pm 9,7$ пкг/мл ($p < 0,001$). Проаналізовано показники МСР-1 в крові 39 протипованих пацієнтів, групи 1 і 2 розподілені наступним чином – до 1 гр увійшло 17, до 2 гр – 22 хворих; різниця між групами достовірна – відповідно, $387,8 \pm 23,1$ проти $132,8 \pm 15,5$ пкг/мл ($p < 0,001$).

Частота антигену А28 в 1 гр майже в 2 рази перевищувала таку серед усіх хворих на ХГН, НС – 29,4 проти 15,5 %, але різниця статистично недостовірна ($p = 0,295$), так само як і при порівнянні груп 1 і 2 ($p = 0,921$) (табл. 3). В той же час, аналіз показав достовірне підвищення в групі з найвищим рівнем МСР-1 зустрічальності А28 порівняно із здоровими донорами ($p=0,044$) (так само як і взагалі при порівнянні груп хворих на ХГН та здорових – $p=0,012$), а 2 гр. за цим показником не відрізнялась від норми ($p=0,102$). За локусом А звертає увагу більш низька частота в 1 гр антигену А2 порівняно з усіма хворими на ХГН (табл. 3), інших відмінностей між групами не було.

Таблиця 2

Частота антигенів (аг) локусів HLA-A і -В у хворих на ГН, НС з найбільш високими рівнями IL-18 в крові (1 гр) в порівнянні з такою у всіх пацієнтів (264) та хворих з менш високою (2 гр) продукцією цитокіну

HLA-A	частота аг (%) у здоров. n=350	частота аг (%) у хворих n=264	RR (P 3-2)	частота аг (%) в 1 гр n=20	P 5-3	частота аг (%) в 2 гр n=20	P 7-3	P 5-7
1	2	3	4	5	6	7	8	9
A1	28,0	25,7	0,89	20	$p=0,757$	10	$p=0,145$	$p=0,662$
A10	17,1	14,0	0,80	30	$P=0,05$	10	$p=0,865$	$p=0,234$
A23	2,3	7,5	3,48 ($p=0,004$)	20	$p=0,198$	20	$p=0,198$	$p=1,0$
A24	6,3	13,3	2,27 ($P=0,015$) ^	50	$p=0,001$	0	$p=0,070$	$<0,001$
B8	13,4	28,7	2,56 ($p<0,001$) ^	20	$p=0,597$	20	$p=0,597$	$p=1,0$
B38	0,9	4,9	5,97 $p=0,004$	10	$p=0,668$	0	$p=0,603$	$p=0,458$
B44	0,3	6,8	24,32 $p<0,001$	25	$P=0,05$	30	$p=0,015$	$p=1,0$

Таблиця 3

Частота антигенів (аг) локусу HLA-A у хворих на ГН, НС з найбільш високими рівнями МСР-1 в крові (1 гр) в порівнянні з усіма пацієнтами (3) та хворими з менш високою (2 гр) продукцією цитокіну

HLA-A	частота аг (%) у здоров. n=350	частота аг (%) у хворих n=264	RR (P 3-2)	частота аг (%) в 1 гр n=17	P 5-3	частота аг (%) в 2 гр n=22	P 7-3	P 5-7
1	2	3	4	5	6	7	8	9
A1	28,0	25,7	0,89	41,0	$p=0,348$	23,0	$p=0,849$	$p=0,379$
A2	49,4	47,7	0,94	17,6	$p=0,021$	27,3	$p=0,092$	$p=0,743$
A3	17,1	12,5	0,69	17,6	$p=0,795$	9,1	$p=0,920$	$p=0,758$
A9	20,0	11,3	0,51 ($P=0,005$)	17,6	$p=0,757$	4,5	$p=0,448$	$p=0,429$
A10	17,1	14,0	0,80	17,6	$p=0,952$	18,0	$p=0,826$	$p=0,706$
A11	16,3	21,7	1,43	12,0	$p=0,478$	14,0	$p=0,516$	$p=0,758$
A19 (30+33)	10,0	12,7	0,84	5,9	$p=0,826$	14,0	$p=0,944$	$p=0,796$
A23	2,3	7,5	3,48 ($P=0,009$)	5,9	$p=0,757$	18,0	$p=0,212$	$p=0,507$
A24	6,3	13,2	2,27 ($P=0,015$) ^	17,6	$p=0,912$	23,0	$p=0,419$	$p=0,992$
A28	8,0	15,1	2,05 ($P=0,009$) ^	29,4	$p=0,295$	23,0	$p=0,583$	$p=0,921$

^ - $\sigma > 0,1$

За локусом HLA-B виявлена висока частота антигену В8 в 1 гр – у 71% порівняно з 27% в 2 гр

($p = 0,021$), що достовірно відрізнялось як від усіх хворих ($p = 0,002$), так і здорових ($p < 0,001$) (табл.

4); різниця цих показників в 2 гр. була недостовірною – відповідно, $p=0,912$ та $p=0,184$ (табл. 4).

Співставлення хворих, у фенотипі яких присутній антиген В8 (19 хв) та ні (20 хв), показало

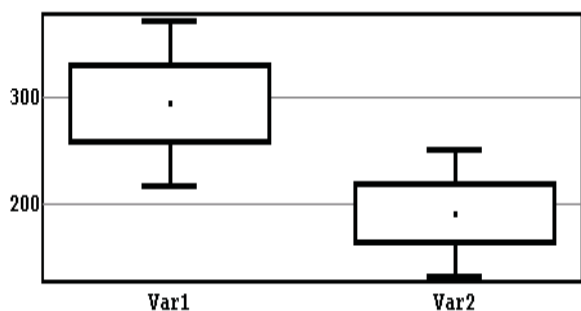


Рис. 1. Середні рівні МСР-1 в групі носіїв HLA-B8 (1) в порівнянні з іншими пацієнтами (2).

достовірне підвищення середніх рівнів МСР-1 у хворих на ХГН з наявністю цього антигену, який обумовлює підвищений ризик захворювання (рис. 1).

Частота В41 в 1 гр перевищувала аналогічну в 2 гр в 3 рази – відповідно, 29,4 та 9,1%, але різниця недостовірною ($p=0,230$) (вважаємо, за рахунок недостатньої кількості осіб в групах), але була достовірною вище в порівнянні як з усіма хворими ($p=0,011$) (табл. 4), так і здоровими донорами ($p<0,001$), тоді як для 2 гр. різниця цих показників недостовірною – відповідно, $p=0,682$ (табл. 4) та $p=0,137$.

Антиген В44 в 1 гр не виявлений, тому частота його зустрічаємості в 2 гр була більш високою ($p=0,044$) (табл. 4).

Таблиця 4

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

HLA-A	частота аг (%) у здоров. n=350	частота аг (%) у хворих n=264	RR (P 3-2)	частота аг (%) в 1 гр n=17	P 5-3	частота аг (%) в 2 гр n=22	P 7-3	P 5-7
1	2	3	4	5	6	7	8	9
B8	13,4	28,7	2,56 ($p<0,001$) ^	71,0	$p=0,002$	27,0	$p=0,542$	$p=0,021$
B14	7,14	12,5	1,86 ($p=0,165$)	5,9	$p=0,787$	9,1	$p=0,912$	$p=0,751$
B38	0,9	4,9	5,97 ($p=0,004$)	5,9	$p=0,712$	4,5	$p=0,682$	$p=0,572$
B41	0,9	4,5	5,50 ($p=0,007$)	29	$p=0,011$	9,1	$p=0,944$	$p=0,230$
B44	0,3	6,8	24,32 ($p<0,001$)	0	$p=0,510$	41,0	$p<0,001$	$p=0,004$

^ - $\sigma>0,1$

Виявлені асоціативні зв'язки антигенів-провокаторів ГН, НС з високою продукцією прозапального TNF- α , тому наявність у пацієнтів з HLA-A23, -A28, -B44, також -A10 (предиктора прогресування ХХН) високого рівню в крові цього цитокіну, а у осіб з A24 та A10 – ще й IL-18 є додатковими ризиками більш тяжкого перебігу захворювання.

Найбільш висока продукція прозапального хемокіну МСР-1 показана у носіїв антигенів ризику ГН, НС – відносного В41 та атрибутивного - А28, В8, а наявність в фенотипі предиктору прогресування ХХН В41 у хворих з високим рівнем МСР-1 посилює негативний прогноз для пацієнта.

ВИСНОВКИ:

1. Виявлені асоціативні зв'язки антигенів-провокаторів ГН, НС з високою продукцією прозапального TNF- α , тому наявність у пацієнтів з HLA-A23, -A28, -B44, також -A10 (предиктора прогресування ХХН) високого рівню в крові цього цитокіну, а у осіб з A24 та A10 – ще й IL-18 є додатковими ризиками більш тяжкого перебігу захворювання.

- Найбільш висока продукція прозапального хемокіну МСР-1 показана у носіїв антигенів ризику ГН, НС – відносного В41 та атрибутивного - А28, В8, а наявність в фенотипі предиктору прогресування ХХН В41 у хворих з високим рівнем МСР-1 посилює негативний прогноз для пацієнта.
- Отримані результати демонструють важливу роль антигенів А10, А23, А24, А28, В8, В41, В44 та прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-18, МСР-1), їх взаємозв'язку в розвитку та прогресуванні ХХН, ГН, НС, що спонукає до більш індивідуалізованої терапії хворих.

ЛІТЕРАТУРА:

- Алексеев Л. П. Межэтнические различия в генетическом контроле иммунного статуса человека / Л. П. Алексеев, В. В. Яздовский, Р. В. Хаитов // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. - 2000. - № 3. - С. 280-284.
- Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю. М. Зарецкая // М. : Медицина, 1983. - 103 с.

3. *Карпенгер Ч.* Главный комплекс гистосовместимости / Ч. Карпенгер [и др.] // Внутренние болезни / Под ред. Э. Фаучи [и др.]. – М. : Практика Мак-Гроу-Хилл, 2002. – С. 2138-2146.
4. *Колесник М. О.* Особливості показників цитокінової ланки імунітету та їх прогностичне значення у хворих на хронічний гломерулонефрит / М. О. Колесник, В. Є. Дряньська, М. Б. Величко, Г. М. Драннік, В. С. Савченко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 3 (39). – С. 28-35.
5. *Колесник М. О.* HLA-фенотип у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / М. О. Колесник [та ін.] // Журнал НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 206-211.
6. *Коненков В. И.* Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов / В. И. Коненков, М. В. Смольникова // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 1-2. – С. 11-28.
7. *Короткова П. Ю.* Иммуногенетический анализ вариантов клинического течения и прогноза хронического гломерулонефрита в Западной Сибири / П. Ю. Короткова, М. Ф. Валентик, Е. А. Мовчан, В. С. Максимов [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – № 8. – С. 73-79.
8. *Лутай М. І.* Імунопатологічні реакції та імуногенетичні чинники при ішемічній хворобі серця / М. І. Лутай, Т. І. Гавриленко, Ж. М. Мінченко [и др.] // Журнал АМН України. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 245-261.
9. *Лындин А. А.* Клиническое значение определения интерлейкина-8 и интерлейкина-18 в сыворотке крови и моче у больных с нефротическим синдромом / А. А. Лындин, В. В. Длин, В. В. Малиновская [и др.] // Клиническая нефрология. – 2011. – № 4. – С. 31-35.
10. *Сенников С. В.* Роль альтернативного сплайсинга генов цитокинов в формировании полиморфной структуры цитокиновой сети / С. В. Сенников, А. Н. Силков, В. А. Козлов // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 389-400.
11. *Смирнов А. В.* Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек / А. В. Смирнов, И. Г. Каюков, В. А. Добронравов // Нефрология. – 2008. – Т. 12, № 1. – С. 7 – 13.
12. *Шестаков А. Е.* Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с хроническим гломерулонефритом: автореф. дис. ... к. б. н.: 03. 02. 07. – Генетика / А. Е. Шестаков ; Гос. НИИ генетики и селекции пром. микроорганизмов. – М., 2006. – 28 с.
13. *Щёктова А. П.* Моноцитарный хемотаттантный протеин-1, фагоцитоз, маркеры эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени / А. П. Щёктова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5. – С. 17-23.
14. *Щербань Т. Д.* Зміни активності цитокінів та міжклітинної адгезії нейтрофільних гранулоцитів у хворих з прогресуючими нефропатіями в динаміці лікування / Т. Д. Щербань, І. І. Топчій // Український терапевтичний журнал. – 2003. – № 3. – С. 50-52.
15. *Heymann F.* Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis / F. Heymann, C. Trautwein, F. Tacke // Inflamm Allergy Drug Targets. – 2009. – Sep. 8 (4). – P. 307-18.
16. *James M. T.* Early recognition and prevention of CKD / M. T. James, B. R. Hemmelgarn, M. Tonelli // Lancet. – 2010. – V. 379. – P. 1296-1309.
17. *Kurts C.* Role of T cells and dendritic cells in glomerular immunopathology / C. Kurts, F. Heymann, V. Lukacs-Korneh [et al.] // Semin. Immunopathol. – 2007. – V. 29. – P. 317-335.
18. *Saulo K.* The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease / K. Saulo, M. Jeremiah J // Kidney Int. – 2000. – Suppl. 75. – P.7-14.
19. *Wada T.* Monitoring urinary levels of Monocyte chemotactic and activating factor reflects disease activity of lupus nephritis / T. Wada // Kidney Int. – 1996. – 49. – P. 761-767.
20. *Wouters O. J.* Early chronic kidney disease diagnosis, management and models of care / O. J. Wouters, D. J. O'Donoghue, J. Ritchie [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. – 2015. – 11 (8). – P. 491-502.

Надійшла до редакції 22.02.2017

Прийнята до друку 03.03.2017

© Салижин Т.І., 2017

УДК: 616-08+616.12-008.33+616.61+616.12-008.315

Т.І. САЛИЖИН

ВПЛИВ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ФОЗИНОПРИЛОМ ТА МЕЛЬДОНІЄМ НА ПОКАЗНИКИ 48-ГОДИННОГО МОНІТОРИНГУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ГЕОМЕТРІЮ МІОКАРДА У ПАЦІЄНТІВ З ХХН V ГД ТА ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

T.I. SALYZHYN

EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH FOSINOPRIL AND MELDONIUM ON THE INDICES OF 48-HOUR MONITORING OF BLOOD PRESSURE AND MYOCARDIUM GEOMETRY IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

ДВНЗ «Івано-Франківський Національний Медичний Університет», м. Івано-Франківськ, Україна

Ivano-Frankivsk National Medical University

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, хронічна серцева недостатність, ремоделювання серця.*

Keywords: *chronic kidney disease; hemodialysis; chronic heart failure; cardiac remodeling.*

Резюме. *Несмотря на достижения медицины сердечно-сосудистые осложнения продолжают доминировать у пациентов, получающих лечение гемодиализом. Поэтому поиск новых методов диагностики и лечения целесообразен.*

Цель нашего исследования: изучить эффективность комбинированной терапии фозиноприлом и мельдонием у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП V ст.) с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материалы и методы: обследовано и пролечено 60 пациентов ХБП V ст. с сопутствующей ХСН II А ФК III (НУНА), которые находились на амбулаторном лечении программным гемодиализом в отделении экстракорпоральных методов детоксикации и хронидиализа.

Результаты. У больных, получавших кроме базовой терапии комбинацию фозиноприла и мельдония дигидрата, фиксировали достоверное уменьшение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на 17,20% ($p < 0,001$) и индекса ММЛЖ на 13,40% ($p < 0,001$). Под влиянием комбинированной терапии с одинаковой силой происходила регрессия как концентрической, так и эксцентрической гипертрофии левого желудочка (40,20% против 53,60% и 26,60% против 33,40% соответственно). Было установлено, что под влиянием комбинированной терапии вариабельность систолического артериального давления (САД) значительно снизилась на – 36,02% ($p < 0,001$). Анализ выживания позволил установить достоверную разницу между группой с базовым лечением и добавлением комбинации двух препаратов.

Выводы. Добавление фозиноприла и мельдония, к базовой диализной терапии достоверно улучшает структурные и геометрические показатели сердца, положительно влияет на вариабельность САД, увеличивает прогноз кумулятивного выживания по сравнению с базовой терапией.

Summary. *Despite medical advances, cardiovascular complications continue to dominate in patients treated with hemodialysis. Therefore, the search for new methods of diagnosis and treatment is advisable.*

The objective of our research was to study the effectiveness of combination therapy with Fosinopril and Meldonium in patients with stage V chronic kidney disease (CKD) with the signs of chronic heart failure.

Materials and methods of the research: 60 patients with stage V CKD were examined and treated. They were on out-patient treatment with program hemodialysis at the Department of extracorporeal methods of detoxification and chronic dialysis.

Results. Significant decrease in left ventricular mass (LVM) by 17.20% ($p < 0.001$) and LVM index by 13.40% ($p < 0.001$) was detected in patients treated with combination of Fosinopril and Meldonium Dehydrate in addition to background therapy. Regression of both concentric and eccentric left ventricular hypertrophy equally occurred under the influence of combination therapy constituting 53.6% vs. 40.2% and 33.4% vs. 26.6%, respectively. The variability of systolic blood pressure (SBP) was found to decrease significantly by 36.02% ($p < 0.001$). The survival analysis provided an opportunity to determine a reliable difference between the group treated with background therapy and the addition of a combination of two drugs.

Conclusions. The addition of Fosinopril and Meldonium to the background dialysis therapy significantly improved the structural and geometric cardiac indices, positively affected the variability of SBP, increased the prognosis of cumulative survival compared to the background therapy.

Салижин Тетяна Іванівна
salyzhyn_tetyana@mail.ru

ВСТУП. За результатами чисельних досліджень найчастішими причинами смерті хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) є серцево-судинні захворювання (ССЗ). Смертність від ССЗ, серед яких на першому місці артеріальна гіпертензія (АГ) і хронічна серцева недостатність (ХСН), у пацієнтів, які потребують ниркової замісної терапії (НЗТ), складає 40-48% [2, 8, 10, 12, 16, 21, 22]. На розвиток ХСН у хворих на замісній нирковій терапії впливають як традиційні, так і специфічні чинники, які супроводжуються комплексом порушень гемодинаміки (присутність артеріовенозної фістули, анемія, ретенція натрію і води, гіпертензія, артеріосклероз), метаболізму (порушення фосфорно-кальцієвого обміну, вторинний гіперпаратиреоз, дисліпідемія, уремічна інтоксикація, ацидоз) та нейрогуморальних факторів (активація ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатичної систем), які призводять до складної морфо-функціональної перебудови серцево-судинної системи та розвитку уремічної кардіоміопатії, одним з проявів якої є гіпертрофія міокарду лівого шлуночку (ГЛШ) [13, 15].

За даними літератури АГ суттєво впливає на розвиток ГЛШ і є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень у хворих, які перебувають на НЗТ. Тому контроль за рівнем артеріального тиску (АТ) та змінами геометрії серця у цій когорті хворих є надзвичайно актуальним [11, 18, 19, 23]. У загальній популяції АГ є значним фактором ризику серцево-судинних ускладнень та смерті. Проте у хворих із термінальною стадією ХХН, які перебувають на гемодіалізі (ГД), на прогноз впливає не лише наявність АГ, а й коливання АТ протягом сеансу ГД та міждіалізний період [19]. Серед хворих, які потребують ГД, підвищення АТ зустрічається у більшій третині пацієнтів і становить від 60-96% [9, 10, 11].

Для верифікації АГ у гемодіалітичних хворих зазвичай використовують рутинні вимірювання АТ перед, упродовж та після процедури ГД, що не дає можливість лікарю відтворити повну картину добового коливання АТ у цих пацієнтів. Добовий моніторинг АТ (ДМАТ) на даний час є основним стандартизованим методом верифікації АГ. Добові коливання АТ у гемодіалітичних хворих значно відрізняються у день діалітичної терапії та у період між сеансами НЗТ, тому для даних пацієнтів доцільно проводити 48-годинний ДМАТ. Цей метод більш точно відображає коливання АТ, ніж 24-годинний ДМАТ і враховує зміни тиску під час сеансу ГД та у період між сеансами ГД.

Цільові значення АТ у когорті хворих на ГД дещо відрізняються від аналогічних у загальній популяції, а саме на передодні діалізу не більше 140/90 мм. рт. ст (навіть після найбільшого діалітичного проміжку), після сеансу ГД – не більше 130/80 мм.рт.ст [2, 17]. Хворим на кінцеву стадію ХХН із АГ зазвичай проводиться корекція адекватності діалізу, «сухої ваги», обмеження вживання солі та

при необхідності призначають антигіпертензивну терапію.

Препаратами вибору серед антигіпертензивних середників є інгібітори ангіотензин-перетворюючого фермента (ІАПФ), тому що їх застосування веде не лише до зниження АТ, а й до регресії ГЛШ, зменшує активність симпатичної нервової системи та швидкість пульсової хвилі, може зменшувати прояви ендотеліальної дисфункції та оксидантного стресу. У багатьох дослідженнях препарат цієї групи з подвійним шляхом елімінації – фозиноприл, показав позитивні результати [20]. У дослідженні Fosdial, яке включало хворих на ГД, були опубліковані дані, що фозиноприл зменшував ризик розвитку летальних серцево-судинних подій [20]. Проте, незважаючи на вдосконалення діалітичної та медикаментозної терапії АГ, досягнути цільових значень АТ у когорті діалітичних пацієнтів вкрай важко. Тому увагу багатьох вчених привертає застосування метаболічної терапії. Так у чисельних дослідженнях доведено кардіопротективну та антигіпертензивну дію мельдонію [1, 3, 4, 5]. Однак даних про застосування метаболічної терапії у діалітичних хворих дуже мало, немає досліджень, у яких вивчався вплив комбінованої терапії на рівень АТ у хворих, що потребують НЗТ.

МЕТОЮ нашого дослідження було вивчити ефективність комбінованої терапії фозиноприлом та мельдонієм у пацієнтів з ХХН V ст. та ознаками хронічної серцевої недостатності.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. У дослідженні взяло участь 60 пацієнтів на ХХН V ст. із супутньою ХСН ІІА ФК ІІІ (NYHA), які перебували на амбулаторному лікуванні програмним ГД у відділенні екстракорпоральних методів детоксикації та хроніодіалізу на базі Івано-Франківської ОКЛ та Центрі нефрології та діалізу на базі Калуської ЦРЛ. У всіх пацієнтів спостерігалось підвищення АТ вище цільових значень навіть після корекції «сухої ваги» та обмеження вживання солі. Пацієнти були розподілені на чотири групи в залежності від типу антигіпертензивного лікування: I група – 15 хворих, які лікувались гемодіалізом і рівень АТ корегували під час процедури, при необхідності пацієнти не систематично приймали антигіпертензивні засоби. II група включала 15 хворих на ХХН V ст. із супутньою ХСН ІІА ФК ІІІ, яким до базової терапії (БТ) з антигіпертензивною метою було додано фозиноприл у дозі 20 мг/добу. III група – 15 осіб, окрім базової діалітичної терапії отримували мельдонію дигідрат у дозі 500 мг/добу. IV групу склали 15 хворих на ХХН V ст., поєднану із ХСН ІІА ФК ІІІ, яким до БТ з гіпотензивною метою було призначено комбінацію фозиноприлу у дозі 20 мг/д (під контролем АТ) та метаболічного препарату мельдонію дегідрат у дозі 500 мг/д (курс тривалістю 30 днів, який повторювали тричі з перервою 1 місяць). До участі в дослідженні пацієнти не приймали систематично ІАПФ. Групи були репрезентативні за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю НЗТ, рівнем

гемоглобіну, кальцію та фосфору. Середній вік обстежених – $51,8 \pm 4,65$ роки, медіана тривалості лікування ГД – $(3,54 \pm 1,52)$ років. Серед обстежених було 32 (54%) чоловіків та 28 (46%) жінок.

ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4-5 годин) на апаратах Innova фірми «Gambro» (Швеція) із використанням напівсинтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт eKt/V) складала не менше 1,3.

Із дослідження виключені хворі з вираженими порушеннями серцевого ритму, некомпенсованим цукровим діабетом, пацієнти, які знаходяться на амбулаторному ГД не більше одного року, показник eKt/V нижче 1,3, гемоглобін до 90 г/л.

Всім хворим, окрім загально-клінічних і біохімічних аналізів крові, визначали добові коливання АТ за допомогою 48-годинного амбулаторного моніторингу АТ (АМАТ) за допомогою приладу АВРМ 4 «Meditech» (Угорщина), точність роботи якого складає ± 3 мм рт. ст. (або 2 %) і затверджена протоколами Асоціації гіпертонії Великої Британії (BHS), Асоціації впровадження медичної техніки США (AAMI), інституту вимірів і мір Угорщини (ORKI та OMN), австрійської комісії Eichamt. Реєстрацію АТ здійснювали на руці пацієнта, вільній від артеріо-венозної фістули. Протягом доби пацієнт вів щоденник, у якому відзначав зміни у самопочутті, час фізичної активності, спокою, прийому їжі, період проведення процедури ГД, а також час застосування різних препаратів та їх дозу під час проведення 48-годинного АМАТ. Моніторування проводили в наступному режимі: у денний час – кожні 30 хвилин, вночі (з 22.00 до 6.00 годин) – кожні 60 хвилин. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконували побутові, фізичні та психоемоційні навантаження. За норму прийняли значення показників, рекомендованих Національним комітетом США з виявлення, оцінки та лікування високого АТ – JNT-VIII (2013), KDIGO, ESH/ESC. Математичну обробку результатів ДМАТ проводили за допомогою комп'ютерної програми АВРМ BASE. Вимірювалися наступні показники: середньодобовий, денний та нічний систолічний АТ (САТ), середньодобовий, денний та нічний діастолічний АТ (ДАТ), середньодобова, денна та нічна частота серцевих скорочень (ЧСС). При комп'ютерному аналізі АМАТ для САТ і ДАТ розраховували варіабельність (ВАР), яку обчислювали як стандартне відхилення величини АТ, тобто як коефіцієнт варіабельності середньої величини САТ і ДАТ за 48 годин, денний та нічний періоди. Нормальним вважалось значення ВАР САТ не більше 15 мм рт. ст. у денний і нічний час та ВАР ДАТ не більше 14 мм рт. ст. вдень і 12 мм рт. ст. вночі [6, 7]. Враховуючи вищевказані спостереження, важливим елементом лікування хворих на АГ буде зменшення варіабельності АТ.

Крім того, за допомогою програмного забезпечення вираховували добовий індекс (ДІ) – відсоток

зниження нічного АТ у порівнянні з денним. За допомогою ДІ ми встановили добовий профіль АТ у обстежуваних пацієнтів.

АМАТ проводили в динаміці: до призначення антигіпертензивної терапії, а також через 180 днів після її початку. Нами проаналізовано основні показники ДМАТ у пацієнтів обстежуваних груп: середні показники систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) і частоту серцевих скорочень (ЧСС) упродовж 48-годин, у період активності та у період сну, максимальні та мінімальні значення САТ і ДАТ. За допомогою комп'ютерного забезпечення ми розраховували варіабельності (ВАР) та добовий індекс (ДІ) АТ.

Ехокардіографія проводилась на апараті Toshiba SSA-590A (NEMIO MX) (Японія) за рекомендаціями Американської асоціації ехокардіологів (2015) в М- та В-режимі [9]. Вираховували наступні параметри: кінцевий діастолічний і кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ і КСР ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки і задню стінку лівого шлуночка (ТМШП, ТЗСЛШ). За формулами вираховували наступні параметри: кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), масу міокарду лівого шлуночка (ММЛШ), індекс ММЛШ (ІММЛШ). За формулами вираховували наступні параметри: кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), фракція викиду (ФВ).

Підвищення рівня тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 (ТІМП-1) як інтегрального маркера структурної перебудови серця і судин, визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів «Bender MedSystems» GmbH (Австрія) на аналізаторі Stat-Fax 303+. Для вивчення ендотеліальної дисфункції (ЕД) ми визначали рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів «Biomedica» (Австрія) на аналізаторі Stat-Fax 303+. Рівень С-реактивного білка (СРБ) визначали за допомогою набору реагентів напівкількісним методом латекс-аглютинації «СРБ-латекс-тест» (ТОВ НВЛ «Гранум», Україна), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) визначали імуноферментним методом із використанням наборів «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ».

Статистична обробка даних здійснена за допомогою програми «Statistica 8.0 for Windows» із урахуванням перевірки на нормальний розподіл із використанням критерію Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка. За умови нормального розподілу оцінювали середні значення показників (М) та середньої похибки середньої арифметичної (m) та середнє квадратичне відхилення (SD). Для порівняння середніх величин у двох незалежних вибірках використовували t-критерій Стьюдента. За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознак використовували медіану та інтерквартильний розмах (25% та 75%), для порівняль-

ного аналізу застосовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Для аналізу віддалених наслідків проведений аналіз виживання за методом Каплана-Майєра, за вихідну точку спостереження було взято час закінчення лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Зміни структурно-геометричних показників, які характеризують розміри та об'єми лівого шлуночка, у гемодіалітичних хворих із супутньою ХСН під впливом терапії представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка ехокардіографічних показників під впливом комбінованого лікування ХСН у хворих на ХХН V ГД

Показник	Група Іа (n = 15)			Група Іб (n = 15)		
	До лікування	Після лікування	Приріст Δ%	До лікування	Після лікування	Приріст Δ%
КДР, мм	54,8±0,57	52,9±0,66	-3,47 (p<0,05)	54,4±1,04	51,3±1,09	-5,70 (p<0,05)
КСР, мм	39,5±0,40	39,9±0,85	1,01 (p>0,05)	39,2±0,97	36,8±0,64	-6,12 (p<0,05)
КДО, мл	147,1±2,47	138,1±3,87	-6,12 (p<0,05)	148,4±3,92	132,2±3,78	-10,91 (p<0,01)
КСО, мл	65,4±1,62	66,4±2,56	1,53 (p>0,05)	68,7±2,78	60,8±2,24	-11,50 (p<0,05)
ФВ, %	53,4±0,75	53,8±0,66	0,75 (p>0,05)	54,6±0,66	56,8±0,78	4,03 (p<0,05)
ММЛШ, г	319,8±8,42	308,3±8,61	-3,60 (p>0,05)	313,5±8,45	276,1±9,41	-11,93 (p<0,01)
ІММЛШ, г/м ²	164,5±5,95	156,2±3,39	-5,04 (p>0,05)	167,6±3,17	152,4±4,45	-9,07 (p<0,05)
ВТС	0,45±0,06	0,43±0,04	-4,45 (p>0,05)	0,45±0,05	0,45±0,01	0 (p>0,05)
ТЗСЛШ, мм	12,3±0,11	12,2±0,12	0,81 (p>0,05)	12,2±0,23	11,6±0,18	-4,92 (p<0,05)
ТМШП, мм	12,3±0,12	12,2±0,13	0,82 (p>0,05)	12,3±0,22	12,0±0,24	-2,44 (p>0,05)

Показник	Група Ів (n = 15)			Група Іг (n = 15)		
	До лікування	Після лікування	Приріст Δ%	До лікування	Після лікування	Приріст Δ%
КДР, мм	54,2±0,65	52,2±0,49	-3,69 (p<0,05)	54,6±0,52	51,0±0,43	-6,59 (p<0,01)
КСР, мм	38,9±0,68	36,9±0,49	-5,14 (p<0,05)	39,1±0,63	36,4±0,52	-6,91 (p<0,01)
КДО, мл	144,5±3,17	134,1±3,67	-7,19 (p<0,05)	149,1±4,26	130,8±3,96	-12,27 (p<0,001)
КСО, мл	66,4±2,16	59,6±1,61	-10,24 (p<0,05)	68,8±2,37	60,7±2,23	-11,77 (p<0,05)
ФВ, %	53,3±0,65	55,4±0,79	3,94 (p<0,05)	54,9±1,72	59,4±1,12	8,10 (p<0,05)
ММЛШ, г	321,5±9,47	276,9±9,43	-13,87 (p<0,01)	327,8±6,25	271,4±8,21	-17,20 (p<0,001)
ІММЛШ, г/м ²	168,7±5,56	148,5±6,74	-11,97 (p<0,01)	169,4±5,84	146,7±3,43	-13,40 (p<0,001)
ВТС	0,45±0,02	0,46±0,01	2,22 (p>0,05)	0,44±0,01	0,46±0,02	2,17 (p>0,05)
ТЗСЛШ, мм	12,3±0,25	11,6±0,25	-5,69 (p<0,05)	12,4±0,22	11,6±0,23	-6,45 (p<0,05)
ТМШП, мм	12,5±0,23	11,9±0,21	-4,80 (p<0,05)	12,4±0,20	11,8±0,21	-4,83 (p<0,05)

Примітка: Δ% – зміна показника ; p – достовірність за критерієм Стюдент

Ми спостерігали недостатньо виражену динаміку КДР у Іа та Ів групах зменшився на 3,47% ($p < 0,05$) та 3,69% ($p < 0,05$) відповідно. Позитивна динаміка щодо зменшення КДР спостерігалась у хворих Іб та Іг груп – знизився на 5,70% ($p < 0,01$) та 6,59% ($p < 0,01$). Показник КСР практично не змінився у групі Іа, тоді як в інших досліджуваних групах було достовірне зменшення даного параметру ($p < 0,01$). У хворих, які отримували базову діалізну терапію, КДО зменшився на 6,12%, а КСО збільшився 1,53% ($p > 0,05$). Краща ефективність лікування щодо зменшення КДО спостерігалась у хворих, які отримували лікування фозиноприлом та комбінацію двох препаратів. При цьому даний показник зменшувався відповідно на 10,91% ($p < 0,01$) та 12,27% ($p < 0,001$). Схожа тенденція спостерігалась і при оцінці КСО. При аналізі отриманих результатів було встановлено недостатнє збільшення ФВ в Іа групі, у той час як в інших досліджуваних групах ми спостерігали незначне достовірне покращення ФВ ($p < 0,05$).

У хворих, які отримували базову діалізну терапію, не було достатньої регресії показників ММЛШ і ІММЛШ. Проте у хворих, які отримували окрім базової терапії мельдоній та комбінацію двох пре-

паратів, було достовірне зменшення даних показників: ММЛШ у Ів групі зменшилась на 13,87% ($p < 0,01$), у Іг – на 17,20% ($p < 0,001$), ІММЛШ у Ів групі зменшилась на 11,97% ($p < 0,01$) та у Іг – на 13,40% ($p < 0,001$).

Встановлено також стоншення ТЗСЛШ та ТМШП під впливом лікування. Так, ТЗСЛШ зменшилась на 4,92% у Іб групі ($p < 0,05$), на 5,69% у Ів групі та на 6,45% у Іг групі. Аналізуючи показник ТМШП після лікування, ми помітили, що у групі мельдонію зменшення даного параметру було значно вираженіше, ніж у порівнянні з групою Іа та Іб. Із отриманих результатів випливає, що базова діалізна терапія меншою мірою впливає на регресію структурно-геометричних показників ЛШ. Ми також зафіксували, що терапія з додаванням фозиноприлу ефективніше впливає на показники дилатації ЛШ, у той же час, лікування з додаванням мельдонію краще впливало на стоншення ЗСЛШ та МШП.

На рис.1 продемонстровано зміни геометрії серця під впливом терапії. тенденція до збільшення відсотка пацієнтів з концентричним ремоделюванням ЛШ.

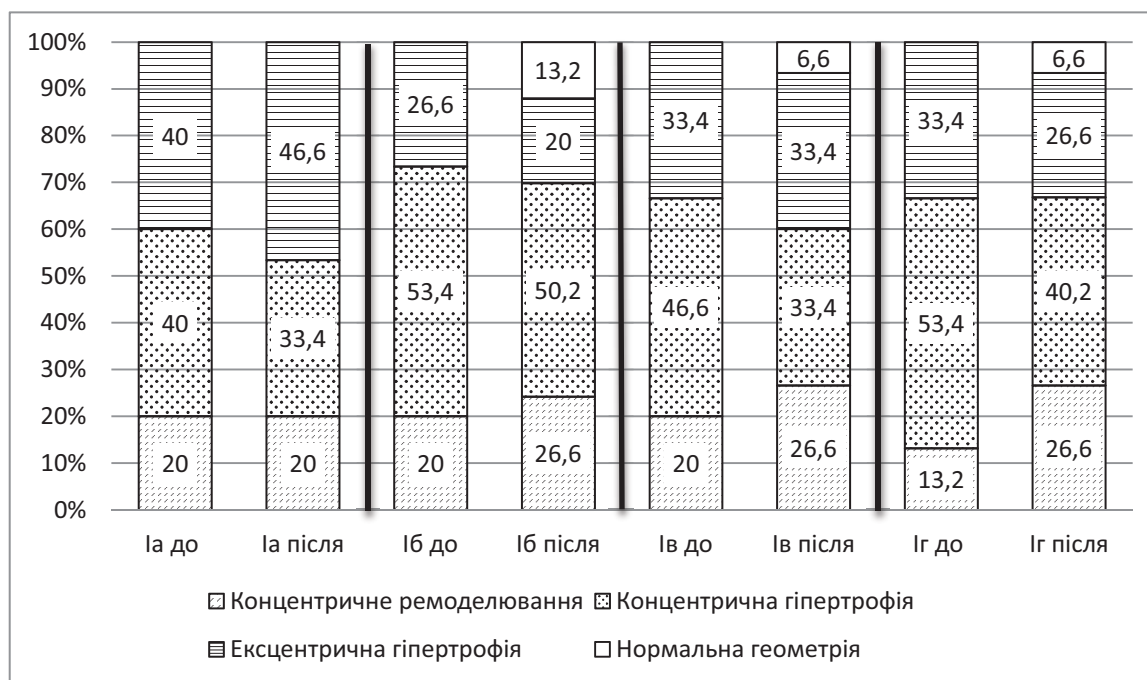


Рис.1. Зміни типів ремоделювання у хворих із коморбідною патологією залежно від лікування.

У Іа групі ми спостерігали збільшення кількості пацієнтів з ексцентричним типом ремоделювання 46,6% проти 40,0%. У хворих Іб групи до лікування не було нормальної геометрії ЛШ, проте після курсу терапії нормальний тип фіксувався у 13,20% пацієнтів, а також зменшилась кількість пацієнтів з концентричною ГЛШ. У групі Ів не було змін типу геометрії у пацієнтів із ексцентричною ГЛШ, проте у процесі лікування було зафіксовано суттєве

зниження пацієнтів з концентричною ГЛШ (33,4% проти 46,6%). Під впливом комбінованої терапії з однаковою силою відбувалася регресія як концентричної, так і ексцентричної ГЛШ – 40,2% проти 53,6% та 26,6% проти 33,4% відповідно.

Під впливом терапії зменшився відсоток пацієнтів з ексцентричною та концентричною ГЛШ, що суттєво впливає на прогноз для виживання даних пацієнтів [14].

Ми провели ретельний аналіз показників 48-годинного АМАТ. Було встановлено, що у всіх досліджуваних пацієнтів до лікування спостеріга-

лося підвищення АТ, а також значне збільшення показників ВАР САТ та ДАТ. Динаміка САТ, ДАТ, ПАТ, ЧСС та ВАР представлена у табл. 2.

Таблиця 2

Динаміка показників 48-годинного АМАТ під впливом комбінованого лікування ХСН у хворих на ХНН V ГД

Показник	Група Іа 9			Група Іб		
	До лікування	Після лікування	Приріст Δ%	До лікування	Після лікування	Приріст Δ%
Середньодоб. САТ, мм рт. ст.	147,8±5,69	143,0±5,05	-3,35 (p>0,05)	150,6±7,88	133,8±5,85	-11,16 (p<0,001)
Середньодоб. ДАТ, мм рт. ст.	89,6±3,99	85,4±2,25	-4,69 (p>0,05)	92,3±4,77	83,9±4,01	-9,10 (p<0,01)
Середньодоб. ПАТ, мм рт. ст.	60,4±8,85	55,4±6,07	-8,28 (p>0,05)	59,6±7,23	49,8±8,76	-16,44 (p<0,001)
ДІ САТ, %	4,9±3,43	5,2±8,57	6,12 (p>0,05)	5,1±7,54	7,2±5,92	41,17 (p<0,05)
ДІ ДАТ, %	6,8±7,4	7,1±4,32	4,41 (p>0,05)	6,6±2,13	8,6±4,43	30,30 (p<0,05)
ВАР САТ, мм рт. ст.	16,0±1,86	13,6±1,83	-15,00 (p<0,05)	15,6±2,38	11,3±1,84	-27,56 (p<0,01)
ВАР ДАТ, мм рт. ст.	11,9±1,53	10,4±1,74	-12,61 (p>0,05)	12,1±1,81	10,2±1,40	-15,70 (p<0,01)
Середньодоб. ЧСС, уд/хв	85,5±2,17	82,3±3,01	-3,74 (p>0,05)	86,3±5,04	71,6±3,92	-17,03 (p<0,01)

Показник	Група Ів			Група Іг		
	До лікування	Після лікування	Приріст Δ%	До лікування	Після лікування	Приріст Δ%
Середньодоб. САТ, мм рт. ст.	152,1±6,93	140,9±7,98	-7,36 (p<0,01)	153,4±5,67	134,7±4,62	-12,19 (p<0,001)
Середньодоб. ДАТ, мм рт. ст.	89,7±3,23	83,8±1,74	-6,58 (p<0,05)	94,1±3,15	83,4±3,12	-11,37 (p<0,001)
Середньодоб. ПАТ, мм рт. ст.	60,2±7,66	54,4±8,57	-9,63 (p<0,05)	58,3±6,73	48,4±5,27	-16,98 (p<0,001)
ДІ САТ, %	4,8±7,54	5,7±6,31	18,76 (p>0,05)	5,2±8,79	8,9±6,34	51,92 (p<0,05)
ДІ ДАТ, %	6,9±6,54	7,6±5,35	10,14 (p>0,05)	4,6±8,51	7,7±7,75	37,50 (p<0,05)
ВАР САТ, мм рт. ст.	15,9±1,63	10,9±1,55	-31,75 (p<0,001)	16,1±1,09	10,3±1,23	-36,02 (p<0,001)
ВАР ДАТ, мм рт. ст.	12,6±1,74	10,4±1,56	-17,76 (p<0,001)	12,6±1,73	9,95±1,57	-21,03 (p<0,001)
Середньодоб. ЧСС, уд/хв	84,5±4,12	76,1±3,46	-9,94 (p>0,05)	87,7±3,67	72,4±3,63	-17,45 (p<0,01)

Примітка: Δ% – зміна показника; p – достовірність за критерієм Стьюдента. САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ; ПАТ – пульсовий АТ; ДІ – добовий індекс; ВАР – варіабельність АТ; ЧСС – частота серцевих скорочень.

Під впливом базового лікування у Іа групі не було достовірного зниження як САТ, так і ДАТ, незважаючи на досягнення «сухої ваги» та збільшення тривалості сеансів ГД.

Середньодобовий САТ у Іб групі зменшився на 11,16% ($p < 0,001$), у Ів групі – на 7,36% ($p < 0,01$) та у Іг групі – на 12,19% ($p < 0,001$).

Середньодобовий ДАТ у хворих Іа групи знизився на 4,69% ($p > 0,05$). У Іб групі він зменшився на 9,10% ($p < 0,01$), у Ів групі – на 6,58% ($p < 0,05$), а найкращий результат був зафіксований у Іг групі – зменшення на 11,37% ($p < 0,001$). Схожа тенденція спостерігалася і при аналізі ПАТ (див. табл. 2). Було встановлено, що у групі з базовою терапією та у групі, де додавався мельдоній не спостерігалось значного зниження ДАТ та ПАТ.

ВАР САТ та ДАТ до лікування була значно вищою від показників норми в усіх досліджуваних групах. Проте було зафіксовано, що під впливом комбінованої терапії та у групі з додаванням мель-

донію показники ВАР САТ та ДАТ значно знизились. Так у Іг групі ВАР САТ знизилась на 36,02% ($p < 0,001$), у Ів – на 31,45% ($p < 0,001$). Тоді як у групі Іб зниження ВАР САТ було меншим лише на 27,56% ($p < 0,01$), найгірший результат ми отримали у групі Іа – на 15,0% ($p < 0,05$). Динаміка щодо зменшення ВАР ДАТ у хворих Іа, Іб, Ів та Іг становила відповідно 12,61% ($p > 0,05$), 15,70% ($p < 0,01$), 17,46% ($p < 0,001$) та 21,03% ($p < 0,001$).

Достовірне зниження ЧСС після лікування було встановлено лише у пацієнтів Іб та Іг груп ($p < 0,01$). Запропонована комбінована терапія в достатній мірі впливала не лише на зниження АТ та ЧСС, але й мала істотний вплив на показник ВАР САТ та ДАТ.

Як видно з рис. 2, домінуючим типом добового профілю у діалітичних хворих як до, так і після лікування є «non-dipper», проте під впливом комбінованої терапії ми відмітили зменшення кількості пацієнтів з добовим профілем «night-peaker».

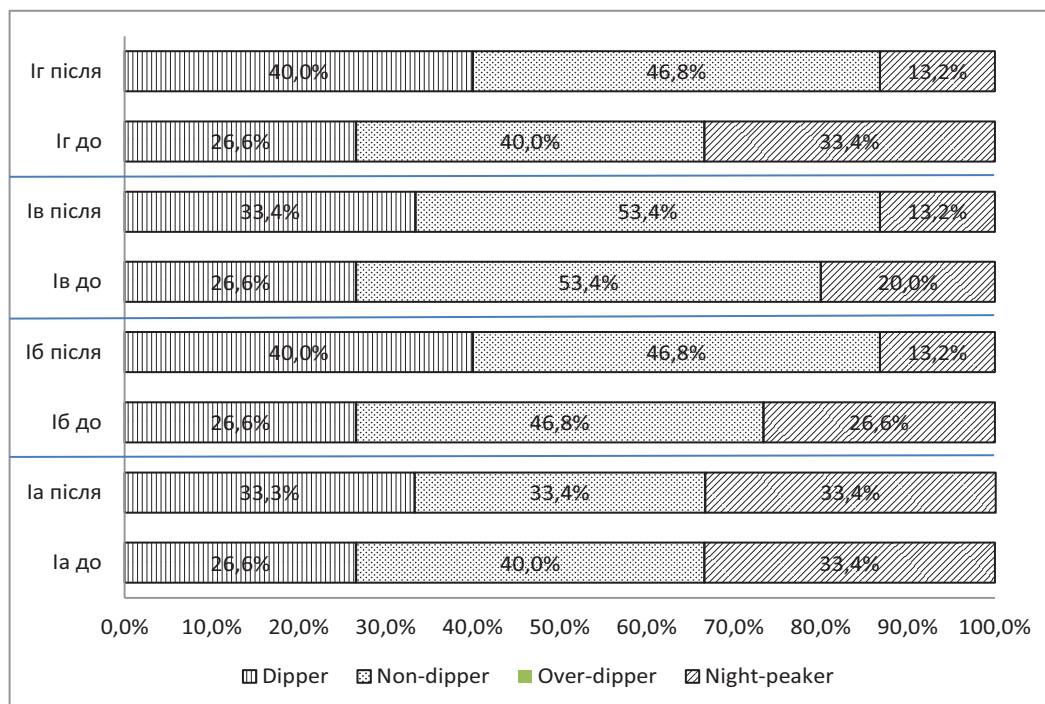


Рис. 2. Зміни типів добового профілю АТ у хворих із коморбідною патологією залежно від лікування.

Так, до лікування в Іг групі 5 пацієнтів мали добовий профіль «night-peaker», а після – лише 2 хворих. Тоді як у групі Іа та Ів зміни добового профілю були незначні.

Аналізуючи показники, які характеризують зміни у позаклітинному матриксі, було відзначено, що рівень ТІМП-1 під впливом базової терапії знижувався не достовірно у Іа групі – лише на 8,77% ($p > 0,05$). У групі Іб рівень ТІМП-1 після лікування, знизився на 11,48% ($p < 0,05$).

Найбільший ефект, від лікування спостерігався у хворих Ів та Іг груп, у яких рівень ТІМП-

1 після проведеної терапії, зменшився на 15,57% ($p < 0,01$) та 16,69% ($p < 0,001$) відповідно.

Динаміка рівня ЕТ-1 як об'єктивного маркера пошкодження та ремоделювання судинної стінки залежала від типу терапії. Так, у хворих Іа групи відмічено зниження рівня ЕТ-1 лише на 4,27% ($p > 0,05$). У той же час, у хворих Іб та Ів групи спостерігалось зниження ЕТ-1 на 17,35% та 16,81% відповідно ($p < 0,01$). Застосування в комплексі з базовою терапією фозиноприлу та мельдонію сприяло суттєвому зниженню рівня ЕТ-1 на 22,40% ($p < 0,001$).

Незначне зниження рівня МНУП спостерігалось у пацієнтів Іа групи, в яких даний показник знизився на 7,61% ($p > 0,05$). Рівень МНУП у Іб та Ів групах хоча і достовірно знизився на 18,48% та 24,69%, проте не було досягнуто рівня «сірої зони» (200-400 ммоль/мл) ($p < 0,001$). Найвища ефективність лікування щодо динаміки рівня МНУП спостерігалась при комплексному лікуванні. Так зниження МНУП у Іг групі було на 34,81% ($p < 0,001$).

Проте зниження МНУП після лікування, нижче «сірої зони» спостерігалось лише у 2 пацієнтів. Така динаміка очевидно пов'язана із тим, що на рівень даного пептиду впливає не лише ХСН, а й порушення функції нирок та НЗТ. Аналізуючи показники хронічного запалення ФНП- α та СРБ, ми відзначали позитивну динаміку їх рівня (табл. 3). Проте, зміни показників рівня ФНП- α та СРБ в Іа та Іб групах не були достовірними ($p > 0,05$).

Таблиця 3

Динаміка показників МНУП, ТІМП-1, ЕТ-1, ТНФ-, та СРБ під впливом комбінованого лікування ХСН у хворих на ХХН V ГД

Показник	Група Іа 9			Група Іб		
	До лікування	Після лікування	Приріст $\Delta\%$	До лікування	Після лікування	Приріст $\Delta\%$
ТІМП-1, нг/мл	1292,6 [1137; 1321]	1179,3 [1027; 1294]	-8,77 ($p > 0,05$)	1275,4 [1181; 1372]	1128,9 [1027; 1139]	-11,48 ($p < 0,05$)
ЕТ-1, пг/мл	11,7 $\pm 0,65$	11,2 $\pm 0,49$	-4,27 ($p > 0,05$)	12,1 $\pm 0,74$	10,0 $\pm 0,66$	-17,35 ($p < 0,05$)
МНУП, фмоль/мл	599,3 $\pm 43,22$	553,7 $\pm 35,96$	-7,61 ($p > 0,05$)	606,0 $\pm 43,47$	494,0 $\pm 32,18$	-18,48 ($p < 0,05$)
ФНП-, пг/мл	108,1 $\pm 28,6$	99,0 $\pm 14,84$	-8,42 ($p > 0,05$)	102,9 $\pm 35,7$	84,57 $\pm 28,34$	-17,81 ($p > 0,05$)
СРБ, мг/л	22,75 [9; 36]	18,25 [9; 24]	-19,78 ($p > 0,05$)	23,00 [12; 24]	15,72 [6; 24]	-31,52 ($p < 0,05$)

Показник	Група Ів			Група Іг		
	До лікування	Після лікування	Приріст $\Delta\%$	До лікування	Після лікування	Приріст $\Delta\%$
ТІМП-1, нг/мл	1269,3 [1148; 1389]	1071,7 [1014; 1197]	-15,57 ($p < 0,01$)	1264,5 [1133; 1395]	1053,3 [1014; 1133]	-16,69 ($p < 0,001$)
ЕТ-1, пг/мл	12,5 $\pm 0,71$	10,4 $\pm 0,75$	-16,80 ($p < 0,01$)	12,5 $\pm 0,87$	9,7 $\pm 0,50$	-22,40 ($p < 0,001$)
МНУП, фмоль/мл	600,5 $\pm 61,14$	452,2 $\pm 37,13$	-24,69 ($p < 0,01$)	603,6 $\pm 35,64$	399,5 $\pm 23,01$	-33,81 ($p < 0,001$)
ФНП-, пг/мл	105,6 $\pm 35,13$	81,7 $\pm 10,35$	-22,63 ($p < 0,05$)	104,6 $\pm 41,3$	65,6 $\pm 5,56$	-37,38 ($p < 0,01$)
СРБ, мг/л	22,5 [12; 36]	11,25 [6; 12]	-50,00 ($p < 0,05$)	26,5 [12; 48]	12,25 T[12; 24]	-53,58 ($p < 0,05$)

Примітка: достовірність за критерієм Стюдента, U-критерій Манна-Уїтні.

У Ів групі ми відзначили достовірне зменшення рівня СРБ після лікування ($p < 0,01$). Найбільш

виразна динаміка рівня ФНП- α та СРБ відмічена у пацієнтів Іг групі на фоні БТ фозиноприлу та мель-

донію ($p < 0,01$). У хворих цієї групи нам вдалося досягнути достовірно меншого рівня ФНП- α та СРБ після лікування у порівнянні з іншими групами.

Отже, включення до традиційної діалітичної терапії довготривалого прийому фозиноприлу та мельдонію дозволяє покращити контроль над рівнем АТ, зменшити розвиток ремоделювання серця та ендотеліальної дисфункції, та зменшити прояви хронічного запалення.

Для дослідження віддалених наслідків проведеної терапії ми провели спостереження за пацієнтами упродовж 20 місяців після закінчення лікування. За даний період 15 пацієнтів були госпіталізовані до стаціонару повторно з приводу декомпенсації ХСН, включаючи 4 пацієнтів, які померли (причиною летальності стали ССУ, 3 пацієнтів з групи базової терапії та 1 з групи Ів) (рис. 3).

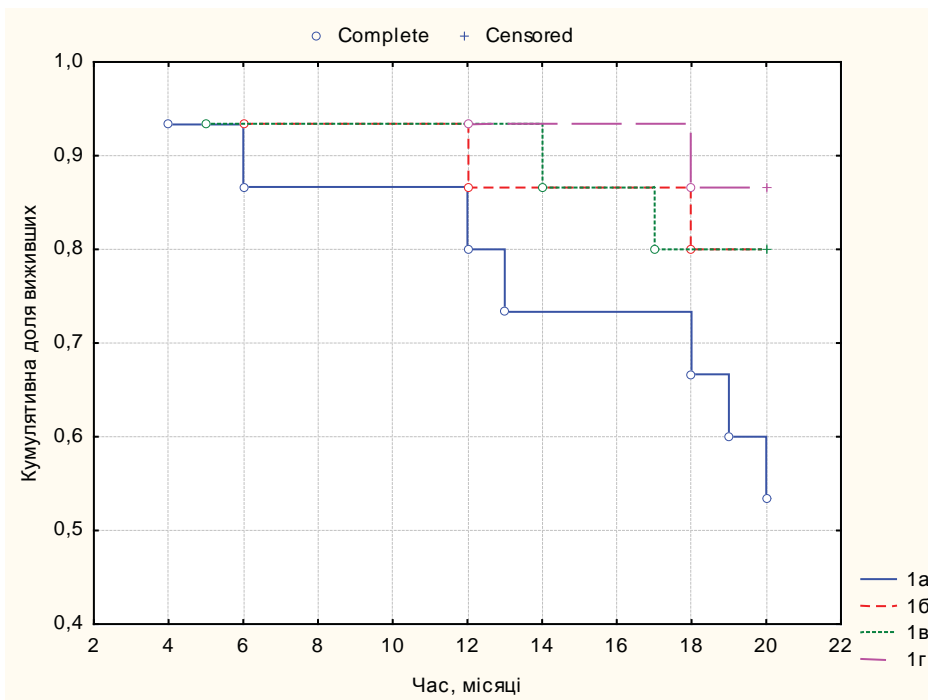


Рис. 3. Крива виживання хворих залежно від лікування.

У ході спостереження, ми реєстрували частоту первинної кінцевої точки: це всі види смертності від ССУ. За комбіновану вторинну кінцеву точку прийняли випадки госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН та розвиток нефатальних інфаркту міокарда чи інсульту. Так у Іа групі повторної госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН потребували більше 46,67% пацієнтів, тоді як у Іг групі, де застосовувалось комбіноване лікування, частота повторної госпіталізації склала лише 13,33% та була значно пізнішою у часовому сенсі (достовірна різниця між Іа та Іг групами критерій Гехана-Вілксона $p = 0,05462$; Коксана-Ментела $p = 0,04962$; Лог-ранговий $p = 0,05024$). Аналізуючи показники Іб та Ів груп, встановлено, що кумулятивна доля тих, що не потребували повторної госпіталізації у цих двох групах становила 80,0 %, а звернення до стаціонару було відстрочене у часі у порівнянні з пацієнтами Іа групи, у якій лише 53,33% пацієнтів не потребували госпіталізації з приводу ССУ за період спостереження. Також у групі Іб та Іг не було зафіксовано жодного летального випадку. При порівнянні Іа, Іб та Ів груп між собою не було встановлено достовірної різниці.

ВИСНОВКИ:

1. Доведено, що під впливом діалітичної терапії зменшуються показники КДР та КДО, проте базова терапія мало впливає на регресію гіпертрофії міокарда. У той же час додавання фозиноприлу і мельдонію достовірно покращує структурні та геометричні показників серця.
2. Встановлено, що під впливом гемодіалізу зменшується рівень АТ, проте не так ефективно, як у пацієнтів, які приймали фозиноприл. Доведено, що базова діалітична терапія не впливає на зміни показника ВАР АТ і для ефективного зменшення ВАР АТ не достатньо лише застосування фозиноприлу. Найкраще на зменшення ВАР впливає мельдоній, очевидно це пов'язано з його адаптогенними властивостями. Тому, використання фозиноприлу та мельдонію у хворих, які потребують ГД, не тільки впливає на нормалізацію АТ та добового профілю, а й значно зменшує ВАР АТ.
3. Відзначено, що додавання до лікування комбінації мельдонію та фозиноприлу значно покращує кумулятивне виживання на (33,34 %) у порівнянні із базовою діалітичною терапією.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Визир В. А.* Перспективы применения милдроната у больных сердечной недостаточностью, развившейся вследствие ишемической болезни сердца / В.А. Визир, А.Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 4. – С. 49-54.
2. *Візір В.А.* Вплив кандесартану на показники добового артеріального тиску у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на програмному гемодіалізі / В. А. Візір, О. Г. Овська, А. С. Садомов // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – № 3. – С. 27-34.
3. *Головач І.Ю.* Використання коректорів метаболізму на основі мельдонію дигідрату: сучасний підхід у комбінованій терапії ішемічних захворювань серця / І.Ю. Головач, О.М. Авраменко // Ліки України. – 2011. – № 8. – С. 68-72.
4. Клинический опыт применения мельдония у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с артериальной гипертензией / В.В. Буряк, Е.Г. Овская, А.В. Насоненко [и др.] // Молодий вчений. – 2014. – № 1. – С. 202-205.
5. Оценка антиангинальной эффективности мельдония (Тризипина) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко, В.В. Товстуха [и др.] // Український медичний часопис. – 2014. – № 4. – С. 50-53.
6. *Токаренко О.О.* Показники добового моніторингу артеріального тиску та їх предикторна здатність у хворих на гіпертензивну нефропатію / О.О. Токаренко // 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика. – 2015. – № 2. – С. 361-368.
7. *Черняга-Ройко У.П.* Варіабельність артеріального тиску – стратегічна мішень комбінованої антигіпертензивної терапії чи ні? експериментальних досліджень? / У.П. Черняга-Ройко, М.С. Сороківський // Здоров'я України. – 2012. – № 1. – С. 1-3.11.
8. *Allon M.* Evidence-Based Cardiology in Hemodialysis Patients / M. Allon // Journal of the American Society of Nephrology. – 2013. – Vol. 24. – P.1934-1943.
9. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD / Marie Briet, Pierre Boutouyrie, Ste phane Laurent [et al.] // Kidney International. – 2012. – Vol. 82. – P. 388-400.
10. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study / Bruce M. Robinson, Lin Tong, Jinyao Zhang [et al.] // Kidney International. – 2012. – Vol. 82 – P. 570-580.
11. Blood pressure stability in hemodialysis patients confers a survival advantage: results from a large retrospective cohort study / Jochen G. Raimann, Len A. Usvyat, Stephan Thijssen [et al.] // Kidney International. – 2012. – Vol. 81. – С. 548-558.
12. Cardiovascular Disease Risk Factors and Left Ventricular Hypertrophy in Girls and Boys With CKD / Rebecca L. Ruebner, Derek Ng, Mark Mitsnefes [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2016. – Vol. 11. – P. 1-7.
13. Comparison of the risk of de novo cardiovascular disease between hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end stage renal disease / IKuan Wang ChiYu, Lu ChengLi, Lin ChihChia Liang [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 218. – P. 219–224.
14. End-stage renal disease patients on chronic maintenance hemodialysis in a hospitalized acute heart failure cohort: Prevalence, clinical characteristics, therapeutic options, and mortality / Yuichiro Minami, Katsuya Kajimoto, Naoki Sato [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 224. – P. 267–270.
15. Interdialytic weight gain, systolic blood pressure, serum albumin, and C-reactive protein levels change in chronic dialysis patients prior to death / Len A. Usvyat, Claudia Barth, Inga Bayh [et al.] // Kidney International. – 2013. – Vol. 84. – P. 149-157.
16. *Longjian Liu.* Using multivariate quantile regression analysis to explore cardiovascular risk differences in subjects with chronic kidney disease by race and ethnicity: Findings from the U.S. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study / Liu Longjian // International Cardiovascular Forum Journal. – Vol. 2. – 2015. – P. 20-26.
17. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage / Paul E. Drawz, Arnold B. Alper, Amanda H. Anderson [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2016. – Vol. 11. – P. 642-652.
18. Multiphasic effects of blood pressure on survival in hemodialysis patients / Thierry Hannedouche, Hubert Roth, Thierry Krummel [et al.] // Kidney International. – 2016. – Vol. 90. – С. 674-684.
19. Pre- and Postdialysis Blood Pressures Are Imprecise Estimates of Interdialytic Ambulatory Blood Pressure / Rajiv Agarwal, Aldo J. Peixoto, Sergio F.F. Santos [et al.] and other // Clin J Am Soc Nephrol. – 2006. – Vol. 1. – P. 389-398.
20. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: Results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies / F. Zannad, M. Kessler, P. Leheret [et al.] // International Society of Nephrology. – 2006. – Vol. 70. – P. 1318–1324.

21. Proposal for a Functional Classification System of Heart Failure in Patients With End-Stage Renal Disease Proceedings of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) XI Workgroup / Lakhmir S. Chawla, Charles A. Herzog, Maria Rosa Costanzo [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 13. – P. 1246-1252.
22. Sudden cardiac death and chronic kidney disease: from pathophysiology to treatment strategies / Di Lullo, L. Rivera, R. Barbera [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 217. – P. 16–27.
23. Yoshihiro Taniyama. Management of hypertension for patients undergoing dialysis therapy / Taniyama Yoshihiro // Renal Replacement Therapy. – 2016. – Vol. 21. – P. 1-6.
- Надійшла до редакції 20.02.2017
Прийнята до друку 27.02.2017

© Кондаков И.И., Репин Н.В., Топчий И.И., Марченко Л.Н, Васькович А.М., Кириенко А.Н., Говоруха Т.П., 2017

УДК 616.61-002:618.46-085.451.16.014.4

**И.И. КОНДАКОВ¹, Н.В. РЕПИН¹, И.И. ТОПЧИЙ², Л.Н. МАРЧЕНКО¹, А.М. ВАСЬКОВИЧ¹,
А.Н. КИРИЕНКО², Т.П. ГОВОРУХА¹**

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ
КРИОЭКСТРАКТА ПЛАЦЕНТЫ ПРИ НЕФРИТЕ ХЕЙМАНА**

**I.I. KONDAKOV¹, N.V. REPIN¹, I.I. TOPCHY², L.N. MARCHENKO¹, A.M. VASKOVICH¹,
A.N. KIRIENKO², T.P. GOVORUKHA¹**

**MORPHOFUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS OF RATS AFTER INJECTION OF PLACENTAL
CRYOEXTRACT IN HEYMANN NEPHRITIS**

¹Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков
²ГУ “Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины”, г. Харьков

¹*Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine*
²*SI «National Institute of Therapy named after L. Malaya of NAMS of Ukraine», Kharkov.*

Ключевые слова: нефрит Хеймана, криоэкстракт плаценты

Keywords: Heymann nephritis, placental cryoextract

Реферат: Изучение иммунного механизма поражения почек на модели нефрита Хеймана (НХ), вызывающего изменения сосудов почечных клубочков, их морфологических и морфометрических показателей, представляют значительный интерес

Цель работы: изучить влияние введения криоэкстракта аллогенной плаценты (КЭП) на функциональные и морфологические показатели почек при экспериментальном НХ.

Материал и методы. Крысы-самцы 4-х месячного возраста были разделены на 3 группы: 1 – интактные; 2 – животные с моделью НХ; 3 – животные с моделью НХ, которым на 28 день после иммунизации 3 раза за неделю внутримышечно вводили КЭП. Животных 2-й и 3-й групп выводили из эксперимента на 45 и 60 сутки. Исследованы биохимические, функциональные и морфологические показатели почек на всех стадиях развития НХ и после введения КЭП.

Результаты и их обсуждение. У животных 2 и 3 группы на 28-е сутки возросло количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови и иммунных депозитов на базальных мембранах клубочков, что сопровождалось нарушением их структуры и выделительной функции почек. Выявлены морфометрические различия в размерах клубочков в динамике НХ. Через 60 суток в ткани почек экспериментальных животных наблюдались признаки фокального мезангиального пролиферативного гломерулонефрита как при введении КЭП, так и без него. При введении КЭП отложения депозитов иммунных комплексов не обнаруживались.

Выводы: При НХ на 28 сутки отмечено возрастание ЦИК в крови, отложение депозитов иммунных комплексов на базальных мембранах капилляров клубочков, сужение их просвета и пролиферация мезангиоцитов, что сопровождалось нарушением выделительной функции почек. Введение КЭП нормализовывало функцию почек, снижало к 45 суткам уровни комплемента (С) и ЦИК до показателей нормы.

Топчий Иван Иванович
e-mail: itopchiy@yandex.ua

Summary: *The studying of immune mechanism of kidney damage, under the model of Heymann nephritis (HN), causing vascular changes in glomeruli, their morphological and morphometric changes are of considerable interest.*

Objective: *To study the effect of injection of allogeneic placenta cryoextract (APC) on renal function and morphometric markers in experimental HN.*

Materials and methods: *35 non-linear male rats 4 months old were divided into 3 groups: 1 - intact; 2 - animals with a HN model; 3 - animals with a model HN, which on 28th day after immunization received 3 times per week ACP intramuscularly. Animals 2nd and 3rd groups were taken out of the experiment at 45 and 60 days. Morphological and biochemical markers of condition of the kidneys at all stages of development HN and after the injection of APC were studied by light and transmission electron microscopy.*

Results and discussion: *In the blood of animals 2 and 3 groups on the 28th day the number of circulating immune complexes (CIC) and immune deposits on the glomerular basal membrane were increased, which was accompanied by disturbance of their structure and changes in renal excretory function. Revealed morphometric differences in the size of the glomeruli in the HN dynamics. After 60 days in tissue of kidney of experimental animals identified signs of focal mesangial proliferative glomerulonephritis, both after APC injection, and without it. With the injection of APC deposition of immune complexes was not found.*

Conclusions: *In case of HN to 28th days increased amount in blood of CIC, increased deposition of immune deposits in the glomerular basement membrane of vessels, resulted to vessels narrowing and mesangiocytes proliferation and was accompanied by renal dysfunction. Injection of APC in case of NC can stop its progression, and eliminate disturbance of renal blood flow in cortical glomeruli.*

ВВЕДЕНИЕ. Одной из наиболее распространенных причин развития почечной недостаточности является хронический гломерулонефрит. Поэтому во всем мире продолжается поиск новых препаратов и методов лечения позволяющих регенерировать не только морфологические структуры почек, но и восстановить их функциональные возможности.

В предыдущих экспериментальных исследованиях отмечается, что после введения в организм реципиента биологически-активных веществ плацентарного происхождения отмечается стимуляция эндокринных органов, ткани печени, улучшение трофики сердечно-сосудистой системы и исчезновение дисфункции эндотелия, повышение способности тканей к репаративной регенерации [4].

Ранее нами было показано, что введение животным криоэкстракта плаценты (КЭП) оказалось эффективным при коррекции экспериментальной токсической почечной недостаточности [8,9].

В данном исследовании проанализировано морфологическое и функциональное состояние почек крыс и их сосудистой системы при моделировании иммунного нефрита, а также его дальнейшее развитие после введения криоэкстракта плаценты.

Целью данного исследования было изучить влияние введения криоэкстракта аллогенной плаценты на функциональные и морфометрические показатели почек крыс при экспериментальном нефрите Хеймана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследования проведены на 35 нелинейных крысах-самцах 4-х месячного возраста массой 220-250 г, которые находились на стандартном пищевом рационе в условиях вивария ИПКиК НАН Украины. Все манипуляции с животными проводили согласно требованиям "Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которые используются в

экспериментальных и других исследовательских целях", (Страсбург, 1985 г.), а также в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных», одобренных I, III Национальными конгрессами по биоэтике (Киев, 2001, 2007 г.).

Животным для моделирования НХ интраперитонеально вводили гомогенат почек крыс в пропорции (1:1:25) (1 часть измельченных в гомогенизаторе почек, 1 часть полного адьюванта Фрейнда (ПАФ) и 25 мл стерильного оливкового масла) [3, 7], под местным наркозом (0,5 мл 0,25% раствора новокаина). Животные были разделены на 3 группы: 1 группа – интактные; 2 группа – животные с моделью НХ; 3 группа – животные с моделью НХ, которым на 28 день после иммунизации 3 раза за неделю внутримышечно вводили КЭП в дозе 0,5 мл. Криоэкстракт плаценты крысы был изготовлен согласно методическим рекомендациям [2].

Животных 2-й и 3-й групп выводили из эксперимента на 45 и 60 сутки. Перед выведением из эксперимента животных всех групп помещали в обменные камеры, где в течение суток собирали мочу для определения уровня креатинина (КрМ). В сыворотке крови определяли уровень креатинина (КрК), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и комплемент (С). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по Ребергу-Тарееву [3].

Морфологическое состояние почек на всех стадиях развития модельной патологии, а также после введения КЭП изучали методами световой и трансмиссионной электронной микроскопии.

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программы Statgraph 2.0, используя непараметрический критерий Уитни-Манна, а также проводили корреляционный анализ между функциональными и морфометрическими параметрами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В ходе эксперимента было установлено, что после иммунизации животных уровень ЦИК начинал превышать норму на 21 сутки. В этот же срок отмечалось достоверное (по сравнению с нормой) падение суточного диуреза с $30,12 \pm 0,3$ до $15,1 \pm 1,3$ мл и увеличение уровня креатинина мочи с $1,27 \pm 0,01$ до $2,2 \pm 0,01$ ммоль/л, что указывает на начало клинических проявлений НХ. На 28 сутки эксперимента развивалось стойкое нарушение выделительной функции почек, а именно: падение СКФ с $0,63 \pm 0,05$ до $0,42 \pm 0,04$ мл/мин, 3-х кратное уменьшение суточного диуреза с $30,12 \pm 0,3$ до $11,6 \pm 0,1$ мл, а также 2-х кратное нарастание

уровней креатинина крови и компенсаторно мочи (табл. 1).

Введение КЭП животным 3-й группы вызывало улучшение функциональных показателей уже на 45 сутки эксперимента: снижение уровня креатинина крови с $62,3 \pm 6,1$ до $47,5 \pm 5,2$ мкмоль/л, возрастание креатинина мочи с $3,2 \pm 0,4$ до $3,95 \pm 0,3$ ммоль/л, и СКФ – с $0,42 \pm 0,04$ до $0,92 \pm 0,05$ мл/мин. На 60 сутки эксперимента выявлено почти 2,5-кратное уменьшение уровня креатинина крови с $63 \pm 0,5$ до $28 \pm 2,5$ мкмоль/л, снижение уровня креатинина мочи с $3,75 \pm 0,9$ до $2,9 \pm 0,32$ ммоль/л, и увеличение СКФ с $0,49 \pm 0,06$ до $0,98 \pm 0,05$ мл/мин, по сравнению с животными 2-й группы (див. табл. 1).

Таблица 1

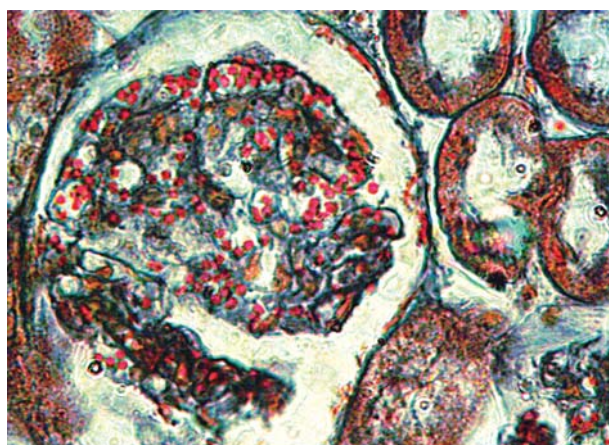
Показатели функционального состояния почек и иммунного статуса крыс контрольной группы, при моделировании нефрита Хеймана и после введения криоэкстракта плаценты

Показатель	Интактные животные (n = 5)	28 суток (n = 6)	45 суток (n = 5)	КЭП 45 суток (n = 5)	60 суток (n = 5)	КЭП 60 суток (n = 5)
Суточный диурез, мл	$30,12 \pm 0,3$	$11,6 \pm 0,11$	$18,5 \pm 21,2$	$16 \pm 1,21,2$	$11,9 \pm 1,21,2$	$13,67 \pm 1,51$
СКФ, мл/мин	$0,63 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,041$	$0,73 \pm 0,062$	$0,92 \pm 0,051,2$	$0,49 \pm 0,061,2$	$0,98 \pm 0,0512$
Креатинин крови, мкмоль/л	$38,75 \pm 4,3$	$62,3 \pm 6,11$	$40,5 \pm 0,5,2$	$47,5 \pm 5,2,12$	$63 \pm 0,51,2$	$28 \pm 32,5$
Креатинин мочи, ммоль/л	$1,27 \pm 0,01$	$3,2 \pm 0,41$	$2,3 \pm 0,31,2$	$3,95 \pm 0,3,12$	$3,75 \pm 0,91,2$	$2,9 \pm 0,32$
Канальцевая реабсорбция, %	$99,5 \pm 10,2$	$98,1 \pm 9,8$	$98,2 \pm 9,8$	$98,8 \pm 9,8$	$98,3 \pm 9,8$	$98,6 \pm 9$
ЦИК, ед. опт. плотности	$11 \pm 0,9$	$29,7 \pm 31$	$20,5 \pm 21,2$	$14,5 \pm 1,212$	$20,5 \pm 2,21$	$25,25 \pm 2,11$
С, ед. опт. плотности	$59 \pm 5,2$	$83 \pm 0,051$	$71 \pm 7,32$	$65,5 \pm 8,22$	$68,5 \pm 61$	$48,5 \pm 61$

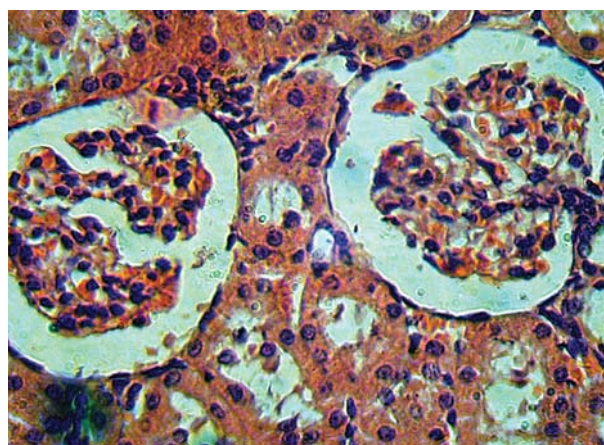
Примечание: 1 – достоверно по сравнению с нормой ($p < 0,05$); 2 – достоверно по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p < 0,05$)

Анализ гистологических препаратов почек крыс показал, что, начиная с 28 дня моделирования НХ и до 60 дня эксперимента, у животных 2-й и 3-й групп отмечалось утолщение базальных мембран капилляров клубочков, уменьшение их

просвета, а также пролиферация мезангиоцитов (рис. 1, а). Однако, в группе животных, которым вводили КЭП, размеры капсулы Шумлянско-го были больше на 45 и 60 сутки эксперимента (рис. 1, б).



а



б

Рис. 1. Морфологическое состояние ткани почки на 45 сутки моделирования НХ:

а – утолщение базальных мембран коркового клубочка; окрашивание по Маллори, х 400.
б – расширение капилляров коркового клубочка и увеличение капсулы Шумлянско-го после введения КЭП на 45 день эксперимента. Гематоксилин и эозин, х 200.

Для количественной оценки морфологического состояния почек животных 2-й и 3-й групп на гистологических препаратах была проведена морфометрия клубочков коркового и юкстамедуллярного слоя: измеряли площадь поперечного сечения клубочков, а также глубину их «залегания» относительно капсулы почки.

При анализе морфометрических данных был обнаружен «пограничный» слой толщиной около 240 мкм, в котором клубочков не было вообще [1]. Этот слой представлен петлями Генле и артериовенозными анастомозами (рис. 2).

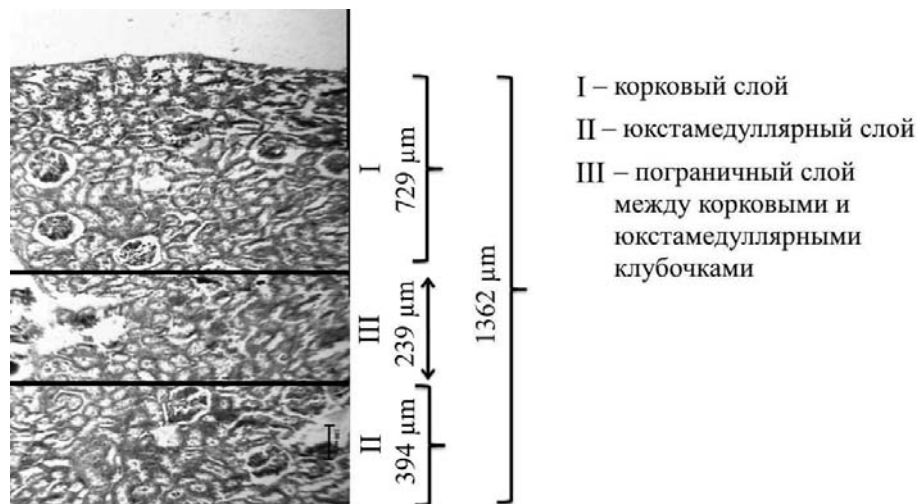


Рис. 2. Схема распределения корковых и юкстамедуллярных клубочков почки крыс, а также пограничного слоя, представленного петлями Генле и артериовенозными шунтами.

Известно, что в почке существуют два круга кровообращения: корковый (основной) и юкстамедуллярный (вспомогательный). Это необходимо для осуществления автономной регуляции почечного кровотока. Регуляторами в каждом из кругов являются прекапиллярные сфинктеры, по мере открытия и закрытия которых происходит перераспределение крови между корковыми и юкстамедуллярными кругами кровообращения. В норме корковый круг является доминирующим, а юкстамедуллярный играет «аварийную» роль и включается при нарушении кровообращения в корковом. Основным регулятором распределения крови между вышеупомянутыми кругами кровообращения является юктагломерулярный аппарат (ЮГА). В случае быстрого и адекватного переключения на юкстамедуллярный круг, функция почек существенно не изменяется, однако, при значительной редукции кровотока в корковых клубочках возможна гиперактивация ренин-ангиотензин альдостероновой системы, что приводит к артериальной гипертензии в основном на фоне нарушения функции почек. В норме размеры корковых клубочков превышают размеры юкстамедуллярных [3, 6].

Морфометрический анализ показал существенные различия в размерах клубочков в динамике НХ. До введения КЭП площадь корковых клубочков составляла 9462 ± 1845 при норме 8887 ± 1679 мкм². На 45 сутки этот показатель снижался до 8117 ± 845 мкм² у животных 2-й и 3-й групп. После введения КЭП на 45-е сутки эксперимента отмечалось значимое уменьшение размеров юкстамедуллярных клубочков с 9049 ± 1972 до 7700 ± 1582 мкм², что не отличалось от нормы. На 60-е сутки эксперимента у животных группы 3 выявлено увеличение размеров корковых и юкстамедуллярных клубочков до 8456 ± 1605 и 8977 ± 1890 мкм², соответственно, по сравнению с животными группы 2, у которых эти показатели составляли 8050 ± 889 и 8346 ± 1566 мкм².

Для выявления взаимосвязи между морфометрическими и функциональными параметрами почки мы провели корреляционный анализ. Как видно из данных таблиц 2 и 3, основными морфометрическими маркерами почечных изменений при НХ являются размер юкстамедуллярных клубочков и толщина пограничного слоя.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа функциональных и морфометрических показателей почек при нефрите Хеймана

	Диурез	СКФ	КрК	КрМ	ЦИК	С
Размер клубочка коркового слоя	0,42 p = 0,58	0,15 p = 0,85	0,02 p=0,97	0,07 p=0,92	0,38 p=0,62	0,18 p=0,82
Размер клубочка ЮМ слоя	0,19 p = 0,8	0,79 p = 0,22	0,73 p=0,27	0,4 p=0,6	0,95 p=0,05	0,99 p=0,01
Толщина пограничного слоя	0,96 p = 0,04	0,67 p=0,34	0,7 p=0,3	0,89 p=0,11	0,77 p=0,24	0,07 p=0,93

Таблиця 3

Результаты корреляционного анализа функциональных и морфометрических показателей почек при нефрите Хеймана и введении КЭП

	Диурез	СКФ	КрК	КрМ	ЦИК	С
Размер клубочка коркового слоя	0,81 p=0,2	0,8 p=0,17	0,41 p=0,59	0,42 p=0,58	0,53 p=0,47	0,49 p=0,51
Размер клубочка ЮМ слоя	0,88 p=0,13	0,51 p=0,49	0,34 p=0,66	0,03 p=0,96	0,98 p=0,02	0,37 p=0,63
Толщина пограничного слоя	0,95 p=0,05	0,94 p=0,06	0,7 p=0,29	0,03 p=0,97	0,85 p=0,15	0,76 p=0,24

Таким образом, анализ морфометрических данных показал, что в динамике классической модели нефрита Хеймана наблюдалось уменьшение размеров корковых и увеличение юкстамедуллярных клубочков, что свидетельствует о «включении» аварийного юкстамедуллярного кровообращения в ответ на нарушения коркового. Уменьшение толщины пограничного слоя также указывает на нарушение коркового кровотока. Введение криоэкстракта плаценты препятствовало отмеченным изменениям клубочков, а толщина пограничного слоя восстанавливалась на 45 сутки до значений нормы.

Данные электронной микроскопии показали, что на 28-е сутки после иммунизации животных в почках развивались изменения, характерные для мезангиального гломерулонефрита [5, 10], проявляющиеся в фокальном утолщении гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), увеличении мезангиального матрикса, тотальной интерпозиции мезангиоцитов на периферию капиллярных петель клубочков. Эти изменения сопровождались деформацией и десквамацией эндотелия и сужением просветов капилляров, а также отложением мелких интрамембранных и мезангиальных депозитов иммунных комплексов (рис. 3) и сохранялись до 60-х суток эксперимента.

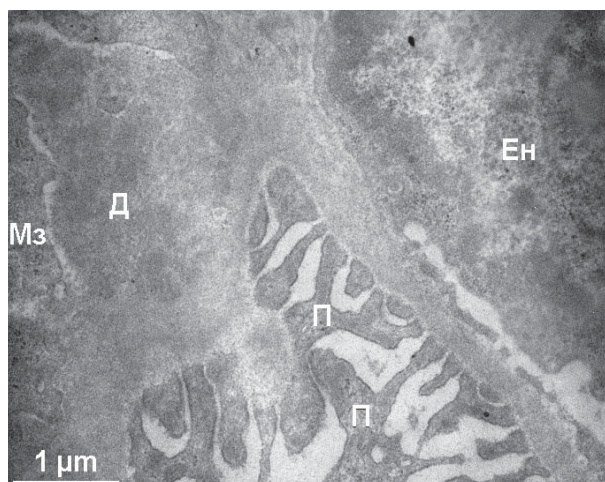


Рис. 3. Отложения иммунных комплексов в мезангиальном матриксе клубочка почки крысы через 28 дней после иммунизации

En – эндотелиоцит; Mz – мезангиоцит; П – отростки подоцитов; Д – депозиты иммунных комплексов

После введения КЭП на 45-е сутки наблюдалось улучшение, которое проявлялось в нормализации толщины базальных мембран клубочковых капилляров, исчезновении депозитов иммунных комплексов, вероятно, за счет увеличения фагоцитарной активности пролиферирующих мезангиоцитов. Интерпозиция мезангия носила сегментарный характер и не влияла на ширину просветов капиллярных петель клубочков.

Подобные изменения в структуре базальных мембран могут быть в том числе связаны с тем, что в плаценте представлены биологически активные вещества системы гистамин-гистаминаза,

ацетилхолин-ацетилхолинэстераза, и др., которые вызывают расщепление и элиминацию ЦИК, являющихся факторами воспаления, в результате чего возобновляется способность моноцитов-макрофагов и других фагоцитов удалять антитела и блокировать образование новых иммунных комплексов [3].

Через 60 суток эксперимента в ткани почек крыс наблюдались признаки фокального мезангиального пролиферативного гломерулонефрита как при введении КЭП, так и без него. Однако при введении КЭП отложения в ГБМ депозитов иммунных комплексов не обнаруживалось (рис.4).

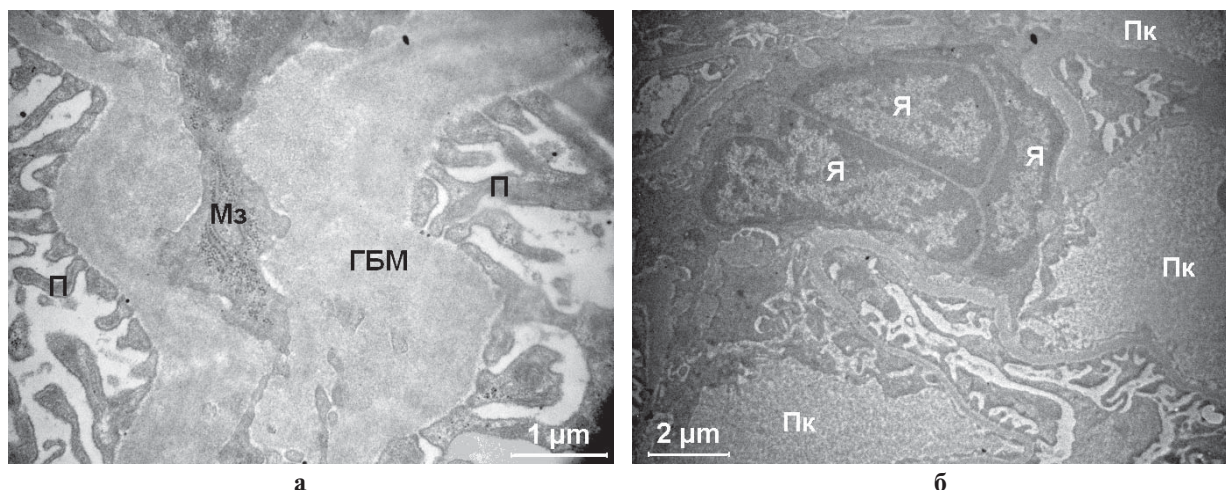


Рис. 4. Ультраструктура фрагмента почечного клубочка крысы через 60 суток после иммунизации (а) и введения КЭП (б): а – ГБМ расширена; б – пролиферация мезангиоцитов, отсутствие иммунных депозитов на ГБМ.

Я – ядра мезангиоцитов; Пк – просвет капилляра; ГБМ – гломерулярная базальная мембрана;
Мз – отростки мезангиоцитов; П – отростки подоцитов

Таким образом, наличие в плаценте как иммуностимуляторов, так и иммуносупрессоров обеспечивает ее корректирующую функцию на клеточном уровне при различных патологических состояниях организма.

ВЫВОДЫ. Однократное введение гомогената почки с ПАФ приводило на 28 сутки к возрастанию ЦИК в крови, отложению иммунных депозитов на базальных мембранах капилляров клубочков, сужению их просвета и пролиферации мезангиоцитов, что сопровождалось нарушением выделительной функции почек.

Введение КЭП приводило к нормализации функциональных показателей почек, снижало к 45 суткам уровни С и ЦИК до показателей нормы.

Через 60 суток после иммунизации животных и введения КЭП в ткани почек, несмотря на все признаки фокального мезангиального пролиферативного гломерулонефрита, депозитов иммунных комплексов в структуре ГБМ не обнаруживалось.

Введение криоэкстракта плаценты при сформировавшемся НХ может приостановить дальнейшее его прогрессирование, а также устранить нарушение почечного кровотока в корковых клубочках.

По данным корреляционного анализа основными морфометрическими маркерами почечных изменений при НХ являются размер юкстамедуллярных клубочков и толщина пограничного слоя.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Василькович А.М., Кондаков И.И., Репин Н.В. Влияние криоэкстракта плаценты на морфофункциональное состояние почек при экспериментальном нефрите Хеймана // Проблемы криобиол. и криомед. – 2016. – т. 26. – № 2. – С.175.
2. Грищенко В.І., Прокопюк О.С., Кузьміна І.Ю. Заготівля, криоконсервування плацентарної тканини і її клінічне застосування // Метод. реком. – Харків. – 1996. – 15 с.
3. Клиническая нефрология, Т. 1 под ред. Е.М Тареева // М., Медицина. – 1983. – Т.1.– 464 с.
4. Плацента: криоконсервирование, клиническое применение. / Под. ред. Гольцева А.Н., Юрченко Т.Н. – Харьков: ФОП Бровин А.В., 2013. – 318 с.
5. Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова А.А. Морфологические основы иммунокомпетентных нефропатий. В кн.: Итоги науки и техники. Патологическая анатомия, М., –1965, т. I, С.89–134.
6. Серов В.В., Варшавский В.А., Ковтун Т.И. и др. Морфогенез дистрофии нефроцитов. Архив патологии, 1983, т. 45, вып. I, С. 25–33.
7. Сивак К.В., Коваленко А.Л. Сравнительное изучение нефропротекторной активности верблюжьей колючки и цитофлавина. // Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова. – 2007. – № 1. – С. 12–15.
8. Топчій І.І., Кондаков І.І., Кірієнко О.М. Вплив криоекстракту плаценти людини на структурно-функціональний стан нирок щурів при моделюванні гострої та хронічної ниркової недостатності. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2014. – N3 (43) – с. 62–67.
9. Юрченко Т.Н., Репин Н.В., Кондаков И.И., Говоруха Т.П., Марченко Л.Н., Строна В.И. Морфо-функциональное состояние почек при коррекции экспериментальной острой почечной недостаточности криоэкстрактом плаценты // Сб. трудов III междунар.научно-практ. конф. «Академическая наука – проблемы и достижения». – Москва, 20–21 февраля 2014. – США: «CreateSpace», 2014, Т. 2. – С. 47–49.
10. Churg J., Duffy J.L. Classification of glomerulonephritis based on morphology. In Glomerulonephritis. Part Y.E.L. Becker (Ed) New York, 1973, P. 43–62.

Надійшла до редакції 17.02.2017

Прийнята до друку 28.02.2017

© Фоміна С.П., 2017

УДК: 616.379-008.64-053

С. П. ФОМІНА

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ДІАБЕТИЧНА НЕФРОПАТІЯ, ДІТИ: ОКРЕМІ ПИТАННЯ

S. P. FOMINA

DIABETES MELLITUS, DIABETIC NEPHROPATHY, CHILDREN: CERTAIN ISSUES

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"

Ключові слова: вуглеводи, хронічна хвороба нирок, епідеміологія, діагностика, лікування, прогноз.

Key words: carbohydrates, Chronic Kidney Disease, epidemiology, diagnostics, treatment, prognosis.

Резюме. В роботі представлені наробтки останніх років про взаємозв'язок цукрового діабету та хронічної хвороби нирок, освітлена проблема вуглеводів в питанні та її місце в формуванні епідеміологічної ситуації по цукровому діабету. Изложены актуальные данные по диагностике и генетическому тестированию при диабетической нефропатии, особенности в детском возрасте, продемонстрирована доказательная база по ее лечению с учетом функционального состояния почек и уточнением дозирования отдельных лекарственных средств в педиатрической практике.

Resume. The report presented the current approach to diabetes and chronic kidney disease relationship, the problem of nutritional carbohydrates and their role in the diabetes epidemiological situation. The relevant diagnostic and genetic tests in diabetic nephropathy, particularly in children, were outlined. Evidence based treatment was considered according to renal function and pediatric specification.

Цукровий діабет (ЦД) та хронічна хвороба нирок (ХХН) стоять поруч у переліку найактуальніших проблем сучасної медицини, займаючи за темпами приросту серед основних причин смерті друге та третє місця: з 1990 по 2010 рік число ви-

падків смерті від ХХН у світі зросло приблизно на 82%, від ЦД – на 93% (на першому місці ВІЛ/СНІД – 396%) [10].

Сьогодні світ перенасичено вуглеводами, зокрема цукром (рис. 1).

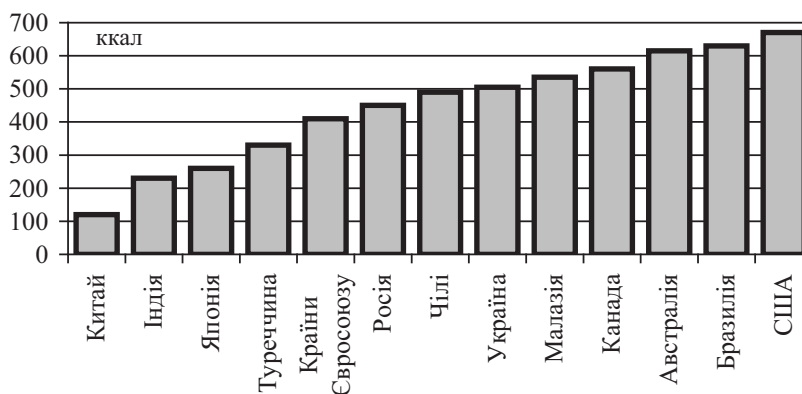


Рис. 1. Насиченість вуглеводами (ккал/доба) на людину в окремих країнах світу (адаптовано [16]).

За даними тривалих попередніх опитувань щодо індивідуального харчування з 1994 року (CSFII) середнє споживання вуглеводів знаходилося між 220 та 330 г/доба для чоловіків, 180-230 г/доба – для жінок [7]. В той же час на той період (результати дослід-

ження були оприлюднені в 2005 році) розрахункова середня потреба вуглеводів мала складати 100 г/доба (у вагітних та годувальниць ця цифра вище, а немовлят – менше: у віці до 6 місяців – 60 г/день, 7-12 місяців – 95 г/день). Враховуючи додаткові витрати енергії на утилізацію глюкози мозком, споживання вуглеводів змінюється $\pm 15\%$ від денної потреби, сягаючи 130 г/день [7]. За прийнятими стандартами 45-65% енергетичної потреби людини на добу було рекомендовано забезпечувати за рахунок вуглеводів у раціоні.

Фоміна Світлана Петрівна
sfomina@meta.ua

Останні настанови ВООЗ по споживанню вуглеводів у дорослих і дітей (Guideline: Sugar intake for adults and children: 2015) наголошують на необхідності зменшення кількості вільного цукру в харчуванні до 10% від добової кількості калорій, додатково пропонується подальше зниження до 5% [12]. Термін «вільний цукор» включає моно- та дисахариди, додані до їжі та напоїв (виробником, кухарем чи споживачем), та цукор, присутній в меді, сиропі фруктових соках і фруктових концентратах. Можна аргументувати до біохімічних процесів, класифікацій вуглеводів або дискутувати щодо полі-, моно-, ди- та олігосахаридів як складових раціону, але оприлюднені рекомендації підкреслюють нагальність перегляду відношення до кількісного і якісного споживання вуглеводів людиною (виключення становлять пацієнти, які потребують лікувальної дієти або мають розлади харчування).

Надлишок вуглеводів у раціоні асоціюють із появою зайвої ваги – однією з проблем сучасності. Зокрема, до 30% дітей віком від 2 до 18-ти років страждають на ожиріння [18]. Зайва вага призводить до формуванню метаболічного синдрому у дорослих та дітей, проявами якого є цукровий діабет 2 типу (ЦД 2), інсулінрезистентність, порушення толерантності до глюкози. Саме перенасиченість цукром визнана одним з чинників зростання кількості пацієнтів з ЦД (рис. 2) [23].

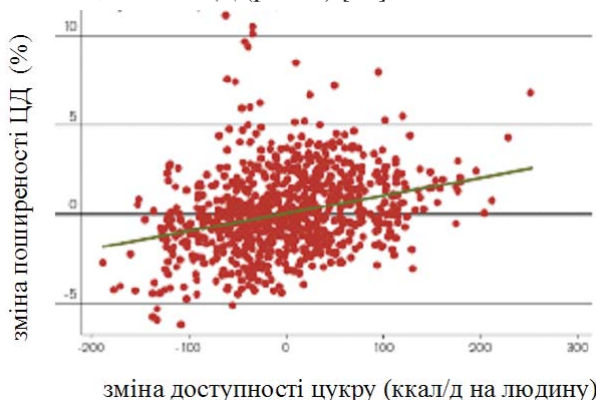


Рис. 2. Залежність поширеності ЦД від доступності цукру.

Розрахунок поширеності ЦД у світі, виконаний на аналізі показників 2010 року, передбачив, що в 2030 році кількість пацієнтів з цим діагнозом зросте до 439 млн. і становитиме 7.7% населення проти 6.4% в 2010 році (або 285 млн.) [22]. Однак цей прогноз виявився занадто оптимістичним: вже у 2014 році в доповіді ВООЗ була оприлюднена нова цифра – в світі було зареєстровано 422 млн. дорослих з ЦД [11]. А за оновленими даними Міжнародної Федерації Діабету (International Diabetes Federation - IDF) при збереженні поточних тенденцій до 2040 року на ЦД страждатимуть не менше 642 млн. чоловік (одна людина з 10-ти дорослих) [4].

Відомо, що 75% таких хворих живуть в країнах з середнім або низьким прибутком, при цьому домінуюча кількість з них 90% мають ЦД 2 [4]. Україна, як країна з обмеженими ресурсами, не відхиляється від світових тенденцій: за станом на 2014 рік кількість хворих з ЦД наближається до 1.4 млн., з них 2 тип діагностовано у 1.14 млн. (93%) [1].

Одночасно з ростом захворюваності на ЦД 2 серед дорослого населення особливістю сьогодення визнано швидке та неаргументоване збільшення поширеності ЦД 1-го типу серед молодих людей в певних регіонах [14].

Вперше в 7-му виданні Атласу Діабету IDF наведені дані щодо поширеності гіперглікемії під час вагітності – стану, який занадто часто не діагностують. Не тільки ЦД матері, але й транзиторне збільшення у неї рівня глюкози крові збільшує ризик розвитку ЦД 2 у дитини. У 2013 році постраждалими від гіперглікемії вагітної визнано 21.4 млн. новонароджених [4].

Вражає розрахунок поширеності ЦД на 2020 рік та прогнозовані витрати на обстеження та лікування хворих з цим діагнозом, виконаний дослідниками зі Швейцарії (табл. 1) [23].

Таблиця 1

Розрахунок поширеності ЦД у дорослих та витрати системи охорони здоров'я у 2007, 2010 і 2020 роках

Група хворих	Поширеність серед дорослих, %		Витрати в доларах США (млрд.)	
	2007	2020*	2007	2020*
Переддіабет	26.3	36.8	27	587
ЦД не діагностований	2.9	4.1	12	253
ЦД 1	0.2	0.2	4	73
ЦД 2	7.6	10.8	110	2.439
Загалом	37.0	51.9	153	3.351

Примітка. *розрахункові дані.

Як зазначив Nam Han Cho (президент IDF у 2016-2017 роках), кожні 2 секунди десь у світі лікарі підтверджують новий випадок ЦД, а кожні 6 секунд - помирає одна людина з цим діагнозом, хоча причину смерті часто навіть не пов'язують саме з ЦД [4]. У 2012 році кількість смертей, тим чи іншим чином залежних від ЦД, сягнула 1.5 млн., додатково 2.2 млн. смертей визнано пов'язаними з гіперглікемією [11]. Критерії, які дозволяють вста-

новити такий зв'язок, в черговий раз було окреслено у Глобальній доповіді ВООЗ за 2016 рік [11]. Найважливішим (ідеальним) маркером знову наголошено саме рівень глікемії та його подовжене вимірювання (через 1 та/чи 2 години після навантаження) (табл. 2). За відсутності клінічної симптоматики перед остаточним діагнозом рекомендовано повторне визначення рівню глюкози наступної доби.

Таблиця 2

Діагностичні критерії ЦД та проміжних станів

Діагноз/стан	Критерій		
	показник	межеве значення	обов'язкова наявність
ЦД	глюкоза плазми натще	≥7.0 ммоль/л	однієї з ознак
	глюкоза плазми через 2 години*	≥11.1 ммоль/л	
	HbA1c	≥6.5%	
Порушення толерантності до вуглеводів	глюкоза плазми натще	<7.0 ммоль/л	обох ознак
	глюкоза плазми через 2 години*	≥7.8 ммоль/л, але <11.1 ммоль/л	
Підвищення глікемії натще	глюкоза плазми натще	6.1-6.9 ммоль/л	обох ознак
	глюкоза плазми через 2 години*	<7.8 ммоль/л	
Гестаційний діабет	глюкоза плазми натще	5.1-6.9 ммоль/л	однієї з ознак
	глюкоза плазми через 1 годину*	≥10.0 ммоль/л	
	глюкоза плазми через 2 години	8.5-11.0 ммоль/л	

Примітка. *після введення 75 г глюкози per os.

Інші інформативні маркери, хоча і мають вагу для діагностики ЦД, однак їх значення залежать від численних факторів, що робить оцінку стриманою та обмежує їх застосування (таблиця 3). Зокрема,

що важливо при ХХН, рівень креатиніну та продуктів пуринового обміну може змінювати кінцеві показники.

Таблиця 3

Недоліки окремих діагностичних маркерів ЦД [2]

Показник	Можливі зміни, які впливають на діагноз
HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ при дефіциті заліза, вітаміну В12, - порушенні еритропоезу, зниженні рН еритроцитів; - ↑ при алкоголізмі, ХНН, спленектомії, гіпербілірубінемії; - ↑ на фоні терапії аспірином, опіатами; - ↓ на фоні терапії еритропоетином, препаратами заліза, вітамінами В12, С, Е; - ↓ на фоні терапії аспірином, антиретровірусними препаратами, рибавірином; - ↓ при ретикулоцитозі, гемоглобінопатії, спленомегалії; - ↓ при ревматоїдному артриті, гіперхолестеринемії
глікозильований альбумін	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ або ↓ при гіпоальбумінемії, гіперліпідемії, гіпербілірубінемії, гемолізі, збільшенні сечової кислоти чи креатиніну сироватки, альбумінурії; - ↑ або ↓ цирозі печінки, дисфункції щитовидної залози; - ↑ або ↓ надлишковій вазі, зміні нутриційного статусу, палінні; - ↑ або ↓ залежно від віку пацієнта; - ↑ або ↓ на фоні терапії аспірином

фруктозамін	<ul style="list-style-type: none"> – ↑ або ↓ при ХНН; – ↑ або ↓ при нефротичному синдромі, дисфункції щитовидної залози; – ↑ або ↓ при цирозі печінки, жовтяниці; – ↑ або ↓ на фоні терапії глюкокортикостероїдами
1.5-ангідроглюцитол	<ul style="list-style-type: none"> – ↑ або ↓ на фоні фітотерапії; – ↑ або ↓ при тубулопатії, ХНН

Примітка. ХНН: хронічна ниркова недостатність.

Скільки пацієнтів з ЦД мають ураження нирок – остаточно не відомо. ХНН у пацієнтів з ЦД може бути наслідком численних супутніх не діабетичних захворювань нирок, а саме - макросудинної ангіопатії, інтерстиціального нефриту через токсичний вплив лікарських засобів, рецидивуючої інфекції сечових шляхів, які за клінічними проявами можуть бути подібними між собою. Нефробіопсія, яка залишається стандартом в уточненні варіанту пошкодження нирок при ХНН, може привести до несподіваних гістологічних знахідок за наявності супутнього ЦД та радикально змінити план терапії. У [21] з 28 узагальнених оглядів за період з 1975 року (від 300 до 14000 нефробіопсій в кожному центрі) ЦД не був приводом для виконання дослідження в жодному разі, хоча і супроводжував 1-8% випадків. Основними гістологічними діагнозами при ЦД виявилися ІгА-нефропатія (від 3 до 59%, залежно від клініки), гострий інтерстиціальний нефрит (від 18 до 49%), фокально-сегментарний гломерулосклероз (від 6 до 38%), мембранозна нефропатія (від 7 до 35%). Важкі судинні зміни, можливо – як ознака

діабетичної нефропатії (ДН), визначено у 15% спостережень.

В класичному розумінні ДН – це діабетичний гломерулосклероз (ураження клубочків: мезангіальна експансія, потовщення базальної мембрани, гломерулярний склероз; залучення артеріол: гіалінові депозити), який може мати вузловий чи дифузний характер. Саме ДН, на яку страждає до третини дорослих осіб з ЦД, найчастіше призводить до ХНН, супроводжується значною серцево-судинною захворюваністю та смертністю [8].

Сьогодні існує багато експериментальних маркерів ДН, але клінічна практика орієнтується здебільшого на наявність альбумінурії, яка маніфестує як дорослих, так і дітей в середньому через 5 років від початку ЦД. Швидкість прогресування ДН при природному перебігу безперечно залежить від рівня альбуміну сечі: за рік уповільнення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) становить 0.3% за умови нормо альбумінурії, 1.5% - при мікроальбумінурії, 5.7% - при макроальбумінурії (визначення ознак наведено у табл. 4) [24].

Таблиця 4

Прийняті варіанти визначень рівня альбумінурії

Ознака	Визначення			
	екскреція		концентрація, мг/л	альбумін/ креатинін сечі, мг/ ммоль
	ранок, мг/хв	доба, мг		
Нормоальбумінурія	<20	<30	<20	<2.5 (3.5)
Мікроальбумінурія	20-200	30-300	20-200	2.5 (3.5)-25
Макроальбумінурія	>200	>300	>200	>25

Діагноз ДН вірогідно не підтвердиться не тільки у випадку, якщо альбумінурію виявлено у пацієнта з анамнезом ЦД <5-ти років, але й при її появі:

- «гостро» (без поступового збільшення),
- в поєднанні зі змінами в сечовому осаді (циліндри, еритроцити),
- без супутньої нейропатії та/чи ретинопатії.

Водночас з тим наявність альбумінурії в педіатричній практиці часто провокують фізична активність (зміни зберігаються не менш ніж добу після завершення навантаження), гіпертермія, синдром циклічної блювоти, менструальні втрати, синдром артеріальної гіпертензії. Рівень альбуміну в сечі зростає, також, при інфекційних процесах, пато-

логії серцево-судинної системи, інфекції сечових шляхів – цей перелік можна продовжувати. Може саме тому кожен третій випадок альбумінурії при ЦД має зворотній характер [24]. Але поява макроальбумінурії або протеїнурії свідчить про прогресування патологічного процесу в нирках, а її ступінь корелює зі швидкістю втрати функції нирок.

Нажаль, відсутність альбумінурії не гарантує стабільний стан нирок у пацієнта з ЦД. За даними різних дослідників від 23 до 69% хворих з ЦД мають документовану ХНН III-V, при якій рівень альбуміну сечі <30 мг/д [20]. Сьогодні вже очевидно, що існує і нормоальбумінуричний шлях розвитку ХНН, можливо пов'язаний з макроангіопатією чи не діагностованими епізодами гострого пошкодження нирок.

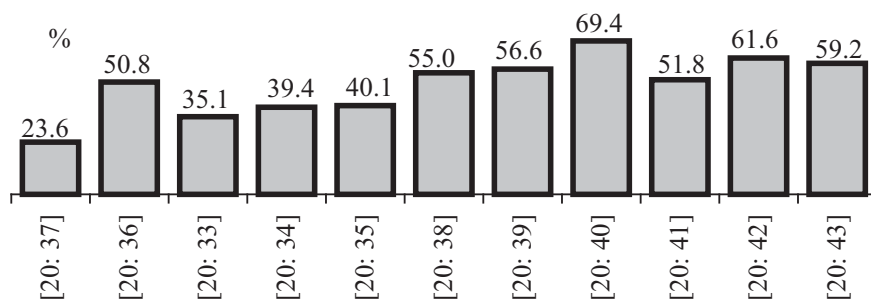


Рис. 3. Частка хворих з нормоальбумінурією при ХХН III-V ст. та ЦД (адаптовано [20]).

Майже половина хворих з ЦД та ХХН у високотехнологічних країнах потребують замісної ниркової терапії (ЗНТ), до половини випадків термінальної ХНН (End Stage Renal Disease – ESRD) становлять саме ці пацієнти [8, 15]. Аналіз даних по 54 країнам, проведений експертами ВООЗ в 2015 році, показав, що мінімум 80% ESRD було обумовлено ЦД чи артеріальною гіпертензією, або

їх комбінацією, з коливанням частки ЦД від 15 до 55% [11].

Вживання при ЗНТ у пацієнтів із ЦД протягом 5-ти років не перевищує 40%. На рис. 4 представлено дані, отримані протягом 2003-2007 років, однак результати більш пізніх досліджень практично не змінилися, з покращенням наслідків в межах 1% [8].

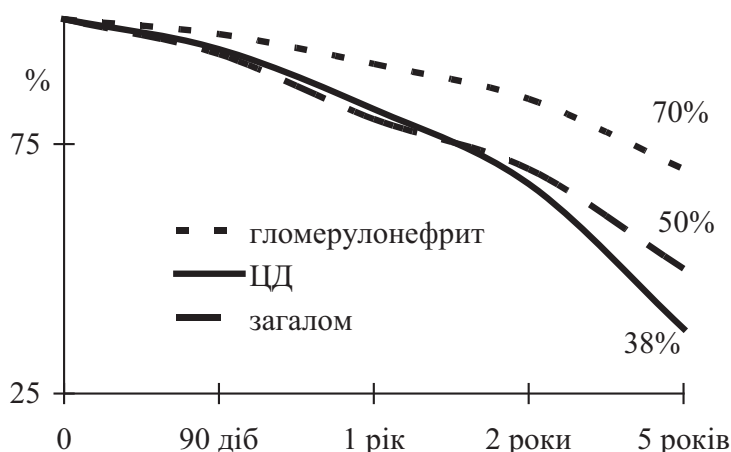


Рис. 4. Вірогідність виживання хворих з ХХН, які отримують ЗНТ (не скоригована).

Сучасні класифікації ЦД враховують супутню ХХН, а не орієнтуються тільки на дефіцит інсуліну чи інсулінорезистентність [15]. Контрольований рівень

глікемії зменшує ризик розвитку ДН та прогресування ХНН, при швидкій втраті діючих нефронів та уповільненні ШКФ важче компенсувати ЦД (табл. 5).

Таблиця 5

Класифікація ЦД з урахуванням ступеню дефіциту інсуліну та інсулінрезистентності

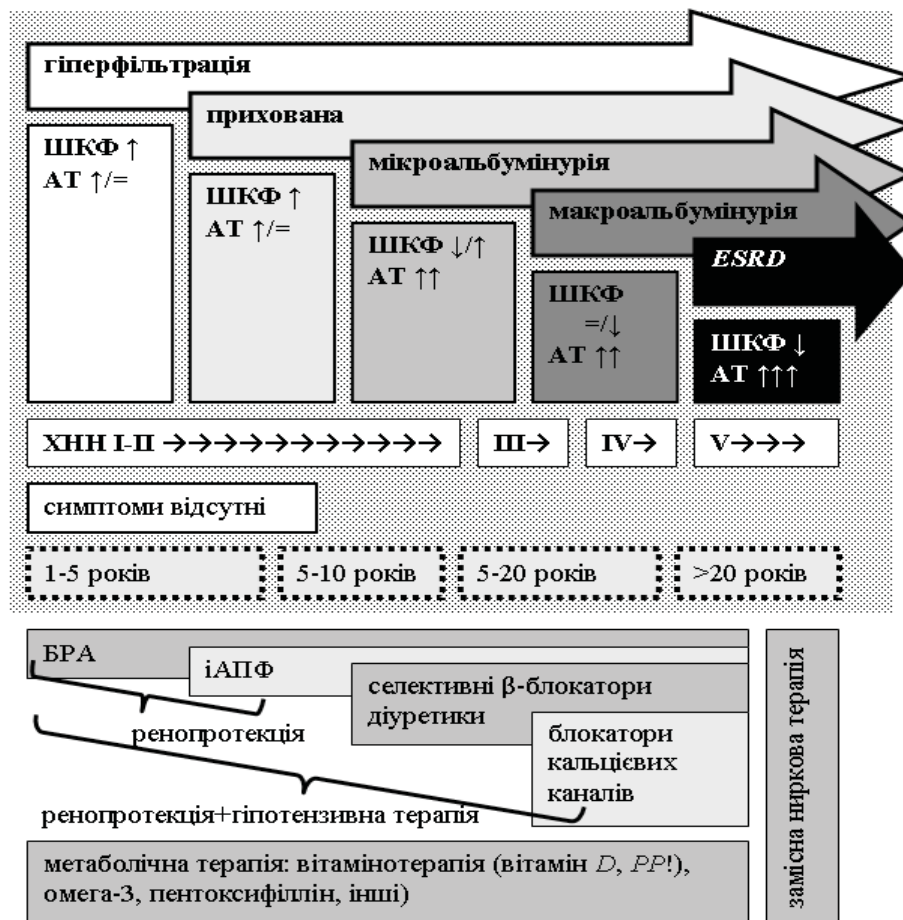
Варіант ЦД	Дефіцит інсуліну	Інсулін-резистентність	Прогресування ХХН	Корекція гіперглікемії
ЦД 1	+++++	+++	швидке	інсулін
		+/-	повільне	
ідіопатичний ЦД кетацидоз, який призводить до ЦД	++++	++	?	інсулін (+/-метформін за умови резистентності)
ЦД 2	++	+++++	швидке	оральні агенти або інсулін, або антагоністи рецепторів GLP-1
		+++	повільне	

Продовження табл. 5

Варіант ЦД	Дефіцит інсуліну	Інсулін-резистентність	Прогресування ХН	Корекція гіперглікемії
моногенний ЦД	++	+	?	оральні агенти (сульфонілсечовина) чи інсулін (при мутації глюкокінази – дієта+стиль життя)
мітохондріальний ЦД	+++	+/-	?	оральні агенти (метформін обережно)+інсулін
латентний аутоімунний ЦД дорослих	+++	+	?	інсулін (+/-метформін за умови резистентності)
хвороби підшлункової залози з порушенням екзокринної функції	+++	+/-	?	інсулін

Природний перебіг ДН включає 5 послідовних класичних стадій, які відрізняються функціональним станом нирок, наявністю артеріальної гіпер-

тензії, рівнем альбумінурії (рис. 5). Від цих стадій залежить терапевтичний супровід.



Примітки:

1. ШКФ швидкість клубочкової фільтрації;
2. АТ артеріальний тиск;
3. ESRD термінальна ниркова недостатність;
4. ↑, ↓, = направленість змін;
5. іАПФ інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту;
6. БРА блокатори рецепторів ангіотензина II.

Рис. 5. Стадії природного перебігу ДН та вибір лікарських засобів (адаптовано [17]).

До 45% випадків ЦД супроводжує ДН з клінічними проявами, звичайно поєднана з іншими мікроциркуляторними захворюваннями (ретинопатією, нейропатією). Для завершення стадійності ДН та розвитку термінальної ХНН потрібно в середньому від 10 до 20 років.

В педіатричній практиці ДН вважають рідкістю, відповідно – епідеміологічні дані лімітовані. Частіше цей діагноз (що логічно) зустрічається вже після 12-ти років. У 2016 році були оприлюднені результати великого дослідження по ЦД у дітей, яке охоплює період 12 років і стосується специфічної когорти соціально захищених пацієнтів (застрахованих) [19]. З 2002 року кількість хворих подвоїлася, складаючи в 2013 році 3 дитини на кожні 1000 обстежених з дитячого населення (рис. 6).

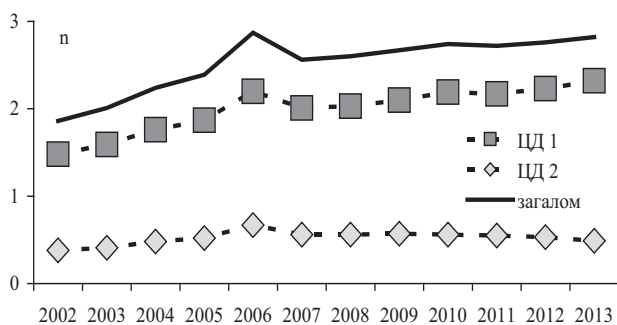


Рис. 6. Поширеність ЦД (на 1000 дитячого населення).

Можна дискутувати питання зростання поширеності захворювання чи покращення його діагностики в якості причин такого росту, однак безперечним фактом є те, що у дітей домінує ЦД 1 на відміну від дорослих (див. рис. 6). Документовано, також, стрімке збільшення кількості хворих з ДН: у 2013 році її діагностовано в 3.4% випадках (рис. 7).

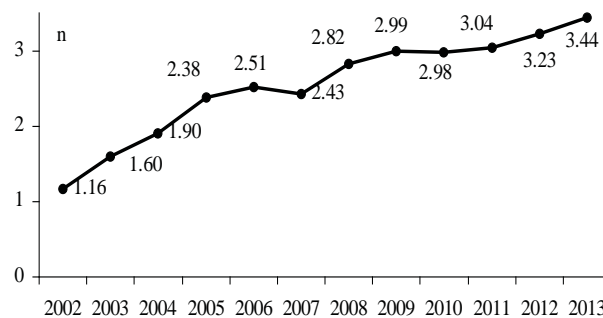
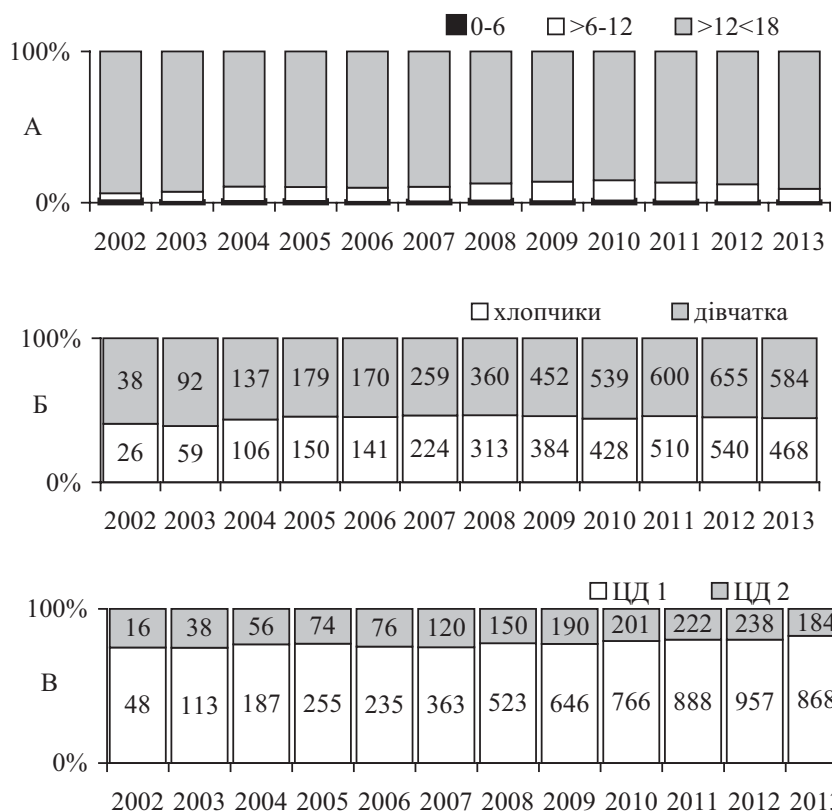


Рис. 7. Поширеність ДН (на 100 дітей, хворих на ЦД).

В кожній з аналізованих років, як не дивно, ДН визначали у декількох дітей молодше 6-ти років (від 1 до 14-ти осіб), хоча для її формування потрібна певна тривалість анамнезу (рис. 8А); серед цих пацієнтів переважали дівчатка (рис. 8Б) і, як вже було згадано, хворі з ЦД 1 (рис. 8В).



Примітка. В стовпчиках діаграм зазначена абсолютна кількість пацієнтів з відповідними характеристиками.

Рис. 8. ДН у дітей: розподіл за віком (А), статтю (Б), типом (В).

На відміну від ЦД 1, при зменшенні ваги дитини можна попередити розвиток ЦД 2 або призупинити його прогресування. Крім того, особливістю ЦД 2 в дитячому віці є більш часте (ніж при ЦД 1) виявлення альбумінурії та високий ризик розвитку термінальної ХНН (частіше в 5 разів порівняно з дорослими пацієнтами). Гістологічні зміни в нирках часто представлені вторинним фокально-сегментарним гломерулосклерозом (за рахунок ожиріння).

Щоб не пропустити ДН у дітей, хворих на ЦД, експерти [18] рекомендують як мінімум: при ЦД 1 з 5-ти річним і більше анамнезом - скринінг альбумінурії 1 раз на рік, акцент на хворих з не-

йропатією та/чи ретинопатією; при ЦД 2 - дослідження співвідношення альбумін/креатинін у сечі 1 раз на рік, акцент на дітей з зайвою вагою та/чи курців.

В дитячій практиці частіше зустрічається спадковий ЦД, частка якого складає до 3%. Сьогодні вже визначено основні фенотипові категорії хворих, які дають можливість припустити наявність відповідної мутації, виконати генетичний скринінг та провести корекцію програми терапії (табл. 6). Генетики наголошують на детермінованості ДН при ЦД у дітей: відповідні гени ідентифіковано на хромосомах 7q21.3, 10p15.3 та інших [9].

Таблиця 6

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young або ЦД 2 у молодих)

Мутація	Прояви (основні фенотипові категорії)	Терапія
Kir6.2 (відповідає за формування на бета-клітині субоддиниці сульфаніл-амідного рецептора SUR1)	виникає в перші 6 місяців життя: абсолютна інсулінова недостатність	сульфаніламід в високій дозі, можливо - інсулін
ферменту глюкокінази	стабільна помірна гіперглікемія натще	специфічне лікування
в факторах транскрипції NNF-1 α (ядерний фактор 1- α гепатоцитів) та NNF-4 α	сімейний анамнез	сульфаніламід в мінімальній дозі
NNF-1 β , мітохондріальна мутація m.324A>G	значні екстра-панкреатичні прояви, можлива глухота	інсулін

Терапія ДН базується на традиційних підходах: модифікація стилю життя, регуляція глікемії, контроль артеріального тиску і ренопротекція [3, 17] (див рис. 5). Крім того, використовують ново-

введення (витратні, але ефективні) та продовжують перспективні експериментальні розробки, які дають надію на майбутнє (табл. 7).

Таблиця 7

Терапія ДН: сучасність та перспективи [3]

Стан розробки	Точки впливу
підтверджено	блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС): іАПФ, БРА; контроль артеріального тиску; регуляція глікемії
нововведення	інгібітори DDP-4 (dipeptidyl peptidase-4); інгібітори SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter); селективні антагоністи рецепторів ET (ендотеліну); активатори VDR (vitamin D receptor); MRA (mineralocorticoid receptor antagonists)
експеримент	антиоксиданти: NAC (N-acetylcysteine), Nox інгібітори (NADPH oxidase), ...; інгібітори протеїнкінази C: Ruboxistaurin; антифібротична терапія: анти-TGF- β антитіла; ХО інгібітори: allopurinol, febuxostat; модуляція хемокінів: анти-CCR2/5; інгібітори матриксної металлопротеїнази

Для корекції глікемії і досягнення цільових значень HbA1C при ЦД 2 останні настанови для пацієнтів з ХНН IIIb-V (ШКФ<45 мл/хв) в якості засобу першої лінії рекомендують метформін (з адап-

тацією його дози щодо ШКФ) (1В: рекомендуємо, якість доказів середня) [6]. Додаткові рекомендації та пропозиції щодо використання гіпоглікемічних засобів наведено в таблиці 8.

Таблиця 8

Гіпоглікемічні оральні засоби при ЦД і ХХН: доведеність доказів

Заходи	Сила та якість доказів
додаткове призначення препарату з низьким ризиком гіпоглікемічних станів (за необхідності)	1B: рекомендуємо, якість доказів середня
тимчасова відміна метформіну при зневодненні, при проведенні рентгенконтрастних досліджень та при високому ризику гострого пошкодження нирок	1C: рекомендуємо, якість доказів низька
ретельний контроль глікемії у випадку епізодів важкої гіпоглікемії	1B: рекомендуємо, якість доказів середня
посилений контроль глікемії для зниження рівня HbA1c при його значенні >8.5%	1C: рекомендуємо, якість доказів низька
посилений контроль глікемії для зниження рівня HbA1c у всіх інших випадках	2D: пропонуємо, якість доказів дуже низька
дотримання інтенсивного самоконтролю тільки для запобігання гіпоглікемії при високому ризику її розвитку	2D: пропонуємо, якість доказів дуже низька

При використанні метформіну ризик гіпоглікемії не високий, він зростає при застосуванні інсуліну та наявності окремих особливих станів, в тому числі – термінальної ХНН (рис. 9) [5].

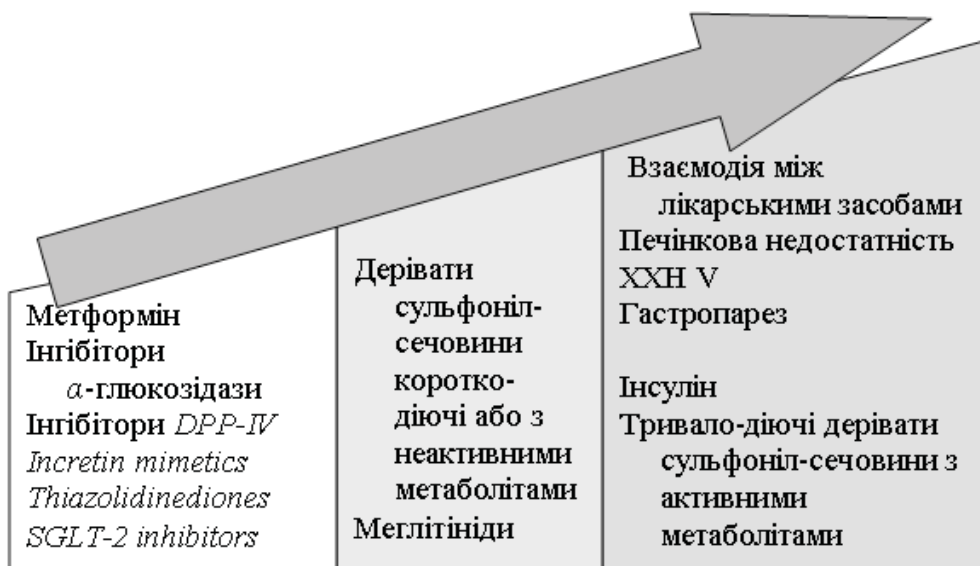


Рис. 9. Ризик гіпоглікемії залежно від використаних препаратів та з урахуванням окремих станів.

Особливості дозування препаратів, які застосовують для корекції гіперглікемії, з обмеженням залежно від ШКФ представлено в таблиці 9 [5].

Таблиця 9

Добова доза гіпоглікемічних препаратів з урахуванням стадії ХХН

Лікарський засіб	ХХН, стадія						
	I	II	III	IV	V	VD	
Metformin			1.5-0.85 г	0.5 г	?		
Sulfonylureas	Chlorpropamide		100-125 мг				
	Acetohexamide						
	Tolazamide						
	Tolbutamid	250-750 мг					
	Glipizide						
	Glicazide	низька доза, титрування кожні 1-4 тж.					
	Glyburide						
	Glimepiride	1 мг					
Gliquidone							

Продовження табл. 9

Лікарський засіб		XXH, стадія					
		I	II	III	IV	V	VD
Repaglinide						0	
Nateglinide						60 мг	✗
α-gluc inhibitors	Acarbose				<50 мг		
	Miglitol	0					
Ploglitazone							
DPP-IV inhibitors	Sitagliptin			50 мг	25 мг		
	Vildagliptin			50 мг			
	Saxagliptin			2.5 мг			
	Linagliptin						
	Alogliptin			12.5 мг			
Incretin mimetics	Exenatide	5-10 мкг		✗			
	Liraglutide	0					
	Lixisenatide	обережно!				0	
Pramlintide		0					
SGLT-2 inhibitors	Dapagliflozin	0					
	Canagliflozin	обережно!				✗	
	Empagliflozin	0					

Примітки. Темно-сірий колір: звичайний режим; світло-сірий колір: можливе застосування з редуцією дози; X: уникати використання; 0: досвід відсутній; ?: дискутується.

Обов'язковою опцією терапії хворого з ЦД та ХХН при уповільненні ШКФ є призначення статинів (рекомендовані дози для дорослих окреслено в [25]) (табл. 10). Чіткі вікові особливості або категоричні обмеження для цієї групи лікарських засобів в дитячому віці не оприлюднені, а з огляду на те, що комбінація зазначених діагнозів (ЦД та ХХН) притаманна старшим дітям (пацієнтам-підліткам з наближеними до дорослих росто-ваговими характеристиками), відмінності дозування в клінічній практиці відсутні.

Використання статинів доцільно вже при уповільненні ШКФ <45 мл/хв (табл. 11), але угоди щодо їх припинення у пацієнтів з ЦД і ХХН VD немає [5].

Таблиця 10

Максимальні дози статинів, які використовують при ЦД та ХХН

Лікарський засіб	Добова доза (мг)
Lovastatin	немає даних
Fluvostatin	80
Pravastatin	40
Simvastatin	
Atorvastatin	20
Simvastatin	
Rosuvastatin	10
Ezetimibe	
Pitastatin	2

Таблиця 11

Гіпохолестеринемічні засоби при ЦД і ХХН: доведеність доказів

Заходи	Сила та якість доказів
починають у пацієнтів з ЦД при ХХН IIIb і IV	1B: рекомендуємо, якість доказів середня
використовують у пацієнтів з ЦД і ХХН V	2C: пропонуємо, якість доказів низька
не починають у пацієнтів з ЦД та ХХН VD	1A: рекомендуємо, якість доказів висока
використовують фібрати у пацієнтів з ХХН IIIb, які не сприймають статини,	2B: пропонуємо, якість доказів середня

Щодо гіпотензивних препаратів при ЦД, експерти наголошують на недоцільності комбінації БРА та іАПФ (табл. 12) [3, 5]. Ця рекомендація має

вищу силу та якість доказу - 1A. Починають корекцію тиску з селективних бета-блокаторів з перевагою ліпофільним, а не гідрофільним засобом.

Таблиця 12

Гіпотензивні засоби при ЦД і ХХН: доведеність доказів

Заходи	Сила та якість доказів
не комбінують різні класи лікарських засобів (іАПФ, БРА, прямі інгібітори реніну)	1А: рекомендуємо, якість доказів висока
використання селективних бета-блокаторів в якості стартової терапії у пацієнтів при ХХН IIIb і вище	2С: пропонуємо, якість доказів низька

В настанові не згадані, але залишаються актуальними для корекції артеріального тиску традиційні сечогінні препарати, селективні блокатори кальцієвих каналів (див. рис. 5).

Дитячий вік та стадія ХХН потребує додаткової корекції доз лікарських засобів, які використовують при синдромі артеріальної гіпертензії [13] (табл. 13).

Таблиця 13

Окремі препарати для лікування синдрому артеріальної гіпертензії у дітей та їх дозування при уповільненні ШКФ

Препарат, доза		ШКФ, мл/хв		
		20-50	10-20	<10
атенолол	0.5-2 мг/кг/доба (<100 мг/доба): в 1-2 рази на добу	50%	25-50%	25%
бісопролол	0.04 мг/кг/доба (<10 мг/доба): 1 раз на добу	75%	50-75%	50%
метопролол	1-6 мг/кг/доба (<200 мг/доба): в 2 рази на добу	100%	50%	25-50%
пропранолол	1-4 мг/кг/доба (<640 мг/доба): в 2-3 рази на добу			
амлодипін	0.06-0.3 мг/кг/добу (<10 мг/доба): 1 раз на добу	100%		
ісрадипін	0.05-0.8 мг/кг/доза (<20 мг/доба): в 3-4 рази на добу			
ніфедипін	0.25-3 мг/кг/доба (<120 мг/доба): в 1-2 рази на добу			
апрессин	0.25-7.5 мг/кг/доба (<200 мг/доба): 1 раз на добу			
моксонидин	<12 років: 0.1-1 мг/кг/доба (<50 мг/доба), >12 років: 5-100 мг/доба			
каптоприл	0.3-0.6 мг/кг/доза (<6 мг/кг/доба): 2-3 рази на добу	75% 12 год	50% 12-24 год	50% 24 год
еналаприл	0.1-0.6 мг/кг/доба, 2-4 мг/м ² /доба (<40 мг/доба): 1-2 рази на добу	75-100%	50%	
беназеприл	0.2-0.6 мг/кг/доба (<40 мг/доба): 1 раз на добу	50-75%	50%	25-50%
раміприл	1.25-5 мг/доба, 1-6 мг/м ² /доба (<10 мг/доба): 1 раз на добу		25-50%	25%
периндоприл	2-8 мг/доба: 1 раз на добу	100%	невідомо	
квінаприл	5-10 мг/доба (<80 мг/доба): 1 раз на добу	100%	75-100%	75%
фозиноприл	0.1-0.6 мг/кг/доба (<40 мг/доба): 1 раз на добу	100%		75-100%
лозартан	0.7-1.4 мг/кг/доба, 12.5-50 мг/м ² /доба (<100 мг/доба): 1 раз на добу	100%	50-75%	25-50%
вальсартан	<6 років: 5-10 мг/доба, >6 років: 1.3-2.7 мг/кг/доба, 18.75 мг/м ² /доба (<100 мг/доба): 1 раз на добу			
ірбесартан	6-12 років: 75-150 мг/доба, >12 років: 150-300 мг/доба, 37.5 мг/м ² /доба: 1 раз на добу	100%		
аліскірен	75-300 мг/доба: в 1-2 рази на добу			

За відсутності синдрому артеріальної гіпертензії призначення препаратів з групи іАПФ, БРА (найбільш ефективні при ЦД 2), селективних блокаторів кальцієвих каналів (дилтіазем, верапаміл) сприяє редукції альбумінурії та уповільнює прогресування ДН. На всіх стадіях перебігу ДН доцільно використовувати і препарати метаболічної дії з антиоксидантним ефектом, які покращують кровообіг в нирках, вітаміни, препарати кальцію (див. рис. 5).

суювання ДН. На всіх стадіях перебігу ДН доцільно використовувати і препарати метаболічної дії з антиоксидантним ефектом, які покращують кровообіг в нирках, вітаміни, препарати кальцію (див. рис. 5).

В діагностиці та лікуванні ДН багато труднощів і не існує простих рішень, але скоординовані заходи на межі дисциплін (ендокринології/діабетології та нефрології) здатні змінити ситуацію в суспільстві як з ЦД, так і з ХХН, стати на заваді катастрофічному поширенню цих хвороб.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2014 рік. – К. [б. в.]; 2015. – 38 с.
2. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? / M. Speeckaert, W. Van Biesen, J. Delanghe [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 2167–2177.
3. Chan G. C. W. Diabetic nephropathy: landmark clinical trials and tribulations / G. C. W. Chan, S. C.W. Tang // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 31 – P. 359-368.
4. Cho N. H. Q&A: five questions on the IDF Diabetes atlas 2015 / N. H. Cho. // *Diabetes Voice.* – 2016. – Vol. 61. – P. 14-16.
5. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min) / Clinical Practice Guideline // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30. – ii. 1-142.
6. Diagnosis and treatment of early renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus: what are the clinical needs? / J. F. E. Mann, P. Rossing, A. Wieëcek [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30 (suppl. 4). – iv. 1-5.
7. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients) [Електронний ресурс] / Institute of Medicine of the National Academies. - The National Academies Press : Washington ; 2005. – Режим доступу : www.nap.edu.
8. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2012 [Електронний ресурс] // Academic Med. Center, Dept. Med. Informatics. - Amsterdam, The Netherlands ; 2014. - 136 p. - Режим доступу : <http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2012.pdf>.
9. Exeter molecular genetics laboratory Monogenic Diabetes gene panel [Електронний ресурс] / Diabetes Genes. - NHS Foundation Trast ; 2016. - Режим доступу : www.diabetesgenes.org/sites/default/files/tngs_genes.
10. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 2095–2128.
11. Global report on diabetes [Електронний ресурс] / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. – WHO Press ; 2016. – 88 p. – Режим доступу : <http://www.who.int>.
12. Guideline: sugar intake for adults and children [Електронний ресурс] / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. – WHO Press ; 2015. – 59 p. – Режим доступу : <http://www.who.int>.
13. Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – P. 1887-1920.
14. IDF Diabetes Atlas [Електронний ресурс] / 7th edn. - International Diabetes Federation ; 2015. - 144 p. – Режим доступу : www.diabetesatlas.org.
15. Karalliedde J. Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease / J. Karalliedde, L. Gnudi // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2016. – Vol. 31. – P. 206-213.
16. Lustig R. H. Public health: the toxic truth about sugar / R. H. Lustig, L. A. Schmidt, C. D. Brindis // *Nature.* – 2012. – Vol. 482. – P. 27-29.
17. Mogensen C. E. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM / C. E. Mogensen // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46 (suppl. 2). – S. 104–111.
18. Oxford specialist handbooks in paediatrics. Paediatric nephrology / L. Rees, P. A. Brogan, D. Bockenhauer, N. J. A. Webb. – 2nd edn. - Oxford University Press ; 2012. – 638 p.
19. Prevalence of diabetes and diabetic nephropathy in a large U.S. commercially insured / L. Li, S. Jick, S. Breitenstein, A. Michel // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39. – P. 278-284.
20. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy / G. Pugliese // *Acta Diabetol.* – 2014. – Vol. 51. – P. 905-915.
21. Renal biopsy in 2015 – from epidemiology to evidence-based indications / M. Fiorentino, D. Bolignano, V. Tesar, A. Pisano // *Am. J. Nephrol.* – 2016. – Vol. 43. – P. 1–19.
22. Shaw J. E. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J. E. Shaw, R. A. Sicree, P. Z. Zimmet // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 87. – P. 4-14.
23. Sugar consumption at a crossroad [Електронний ресурс] / S. Natella, V. Divan, M. Rana, C. Mills. // Credit Suisse AG Research Institute. – Switzerland ; 2013. – 23 p. – Режим доступу : www.credit-suisse.com/researchinstitute.
24. The use of eGFR and ACR to predict decline in renal function in people with diabetes / Hoefield R. A., Kalra P. A., Baker P. G. [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 887-892.
25. Tonelli M. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline // M. Tonelli, C. Wanner // *Ann. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 160. – P. 182.

Надійшла до редакції 16.02.2017

Прийнята до друку 03.03.2017

© Дудар І.О., Шимова А.Ю., Красюк Е.К., 2017

УДК: 616.61:616.381-089.819

І.О. ДУДАР¹, А.Ю. ШИМОВА², Е.К. КРАСЮК²

ПОРУШЕННЯ НУТРИЦІЙНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДІАЛІЗОМ: РОЛЬ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

I.DUDAR¹, A.SHYMOVA², E. KRASYUK²

DISTURBANCES OF NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS TREATED BY PERITONEAL DIALYSIS: THE ROLE OF CHRONIC INFLAMMATION

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

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

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

²Kyiv City Research Center of Nephrology and dialysis

Ключові слова: *хроническая болезнь почек, заместительная почечная терапия, перитонеальный диализ, нутриционный статус, белково-энергетическая недостаточность, хроническое воспаление, интерлейкины.*

Keywords: *chronic kidney disease, renal replacement therapy, peritoneal dialysis, nutritional status, malnutrition, chronic inflammation.*

Резюме: *робота посвящена проблеме нарушения нутриционного статуса у больных, которые лечатся перитонеальным диализом, а также оговорена роль хронического воспаления в нарушении нутриционного статуса.*

Summary: *this work is devoted to the problem of malnutrition in patients who are treated by peritoneal dialysis, also the role of chronic inflammation was described.*

Кількість хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН), в тому числі тих, які отримують лікування нирковою замісною терапією, неухильно зростає. Значною проблемою у даної категорії хворих, що визначає захворюваність і смертність, є порушення харчування [1].

Нутриційний статус – комплекс клінічних, антропометричних і лабораторних показників, що характеризується кількісним співвідношенням м'язової і жирової маси тіла пацієнта. При недостатньому поступленні білка і енергії виникають порушення нутриційного статусу: зменшується м'язова маса тіла і кількість жирової тканини, причому один з цих показників може бути більш вираженим [3].

Однією з причин малнутриції у хворих на ХХН може бути синдром хронічного запалення і оксидативний стрес, які певним чином впливають на прогноз після початку лікування діалізними методами [2]. Процес запалення є звичайним явищем у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, особливо при розвитку термінальної стадії. Даний процес є наслідком дії багатьох факторів, включаючи дію ін-

фекції (найчастіше пов'язаної з наявністю вогнища інфекції в організмі, розвитком тунельної інфекції та перитонітом), уремічним оточенням, підвищенням рівня прозапальних цитокінів, частою присутністю атеросклеротичного ураження, травми, процедури діалізу, інфаркту, запалення суглобів, різних новоутворень та інших процесів. В іноземній літературі для опису подібних зв'язків використовується термін «комплексний синдром мальнутриція-запалення (Malnutrition-inflammation complex syndrome – MICS)» [4].

Запалення та захворювання нирок. Генералізоване збільшення запального процесу у пацієнтів з падінням ниркових функцій може бути пов'язано з наступними механізмами: падінням кліренсу прозапальних цитокінів, перевантаженням об'ємом, з ендотоксемією, оксидативним та карбонільним стресом, падінням рівня антиоксидантів, підвищенням числа коморбідних станів [7].

Падіння кліренсу прозапальних цитокінів. Погіршення ниркових функцій може підвищувати запальну відповідь, внаслідок падіння ниркового кліренсу та факторів, які прямо або опосередковано приймають участь у запаленні [5]. Так, наприклад, період напівжиття прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин-альфа та інтерлейкін-1) більше у тварин з втраченою нирковою функцією, ніж при її збереженні [11]. У людей падіння ниркових функцій також впливає на кліренс різних молекул запалення: С-реактивного білку, інтерлейкіну-6 і рівня гіалурону, які зворотно про-

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

порційно корелюють з кліренсом креатиніну [6]. Проте, в свою чергу, у пацієнтів з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХН), які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом та збереженою залишковою функцією нирок показники хронічного запалення нижчі, в порівнянні з хворими, у яких залишкова функція нирок відсутня [8]. До того ж, збільшена продукція цитокінів також може впливати на процес прогресування ХН і сприяти розвитку коморбідних станів. Варто також зазначити, що у всіх хворих, які лікуються перитонеальним діалізом, простежується істотний зв'язок між концентрацією прозапальних цитокінів і серцево-судинною смертністю. Це пояснюється тим, що вони грають центральну роль в прогресивному розвитку раннього атеросклерозу, що і є найчастішою причиною серцево-судинних розладів, а отже і смертності, оскільки середні концентрації більшості прозапальних цитокінів у хворих на перитонеальному діалізі в 7 разів вище, ніж у здорових осіб [9].

Перенавантаження об'ємом та ендотоксемія - процеси, що супроводжуються ураженням гастроінтестинального тракту та призводять до акумуляції ендотоксинів: ліпополісахаридів та бактерій. Ці процеси в свою чергу можуть стимулювати моноцити та підвищувати виділення прозапальних цитокінів, таким чином посилюючи процеси хронічного запалення [7].

Оксидативний та карбонільний стрес. Збільшення продукції цитокінів у пацієнтів з ХН може бути і наслідком оксидативного стресу [6]. Оксидативний стрес, який відбувається в умовах надмірного утворення вільних радикалів та зниження антиоксидантного захисту, має важливе значення в розвитку ендотеліальної дисфункції, запалення та атерогенезу, а зменшення рівня плазмалогену, як індикатора цього стану, може бути значущим при запаленні та мальнутриції у пацієнтів з ХН [11]. До того ж, з розвитком ХН, молекули, що не є цитокінами, також можуть накопичуватися та провокувати розвиток запальної відповіді. Так наприклад, кінцеві продукти гліколізу, як результат карбонільного стресу, можуть ініціювати хронічне запалення при нирковій недостатності [10].

Зменшення антиоксидантів. При ХН, особливо на термінальній стадії, рівень деяких антиоксидантів знижується, а гостра фаза запалення асоціюється з падінням рівня у плазмі таких важливих антиоксидантів, як концентрації вітаміну С [6], а зменшення концентрації цього вітаміну в свою чергу пов'язано зі збільшенням серцево-судинних ускладнень та смертністю [12].

Коморбідні стани. Часте виникнення коморбідних станів у пацієнтів з ХН супроводжується катаболізмом та виникненням запалення [8]. Навіть при відсутності клінічної маніфістації захворювання, процес хронічного запалення існує у діалізних пацієнтів, і підтримується постійною гострою відповіддю на процедуру діалізу [10].

Причини хронічного запалення у хворих, які лікуються перитонеальним діалізом [6]:

- 1) Фактори, не пов'язані з діалізом:
 - знижений нирковий кліренс цитокінів
 - накопичення потенційних уремичних токсинів, таких як кінцеві продукти гліколізу, які стимулюють синтез цитокінів
 - серцево-судинні захворювання
 - атеросклеротичний процес сам по собі
 - персистуючі інфекції, в тому числі *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, вірусні гепатити В, С, зубні інфекції
 - генетичні фактори
- 2) Фактори, пов'язані з діалізом:
 - інфекція катетера, місця виходу катетера, тунельна інфекція і перитоніт
 - постійна експозиція ПД розчину, який також може містити біонесумісні субстанції та ендотоксини [8],
 - зменшення залишкової функції нирок та перевантаження рідиною [5].

На сьогодні немає консенсусу відносно оцінки ступеня запалення та його особливостей у хворих з ХН. Найчастіше використовують наступні показники: С-реактивний білок, ферритин, фібриноген, які підвищуються при гострому епізоді запалення. Сироватковими негативними білками гострої фази є альбумін, трансферин, рівень яких знижується протягом процесу запалення [3]. Багато негативних гостро фазових реактантів також традиційно використовуються як маркери нутриційного статусу. Епізоди прихованого або клінічно активного запалення можуть мати хронічний або рецидивуючий характер, при загостренні, або рецидиві вони презентуються як процес гострої фази хронічного запалення [2]. Таке хронічне запалення асоціюється з підвищенням рівня гострофазових білків плазми, включаючи С-реактивний протеїн, швидкості осідання еритроцитів, сироватковий амілоїд А та іншими прозапальними цитокінами.

Роль запалення в генезі недостатності харчування. Мальнутриція або білково-енергетична недостатність (БЕН) присутня у більшості пацієнтів, які лікуються ПД, і є сильним фактором ризику щодо збільшення числа госпіталізацій та смертності цих хворих [1]. Серед діалізних пацієнтів, наприклад, низький (а не високий) індекс маси тіла, або низька (а не висока) концентрація холестерину сироватки крові пов'язана з підвищенням летальності [8].

У декількох дослідженнях вивчався зв'язок БЕН та хронічного запалення у пацієнтів, які лікуються перитонеальним діалізом. [6]. Хоча прозапальні цитокіни можуть бути загальною ланкою між БЕН та запаленням, додаткові фактори такі як оксидативний стрес, карбонільний стрес, уремичні токсини, і багато інших можуть також грати роль у розвитку як одного так і іншого [2]. Таким чином, ступінь зв'язку між БЕН та хронічним запаленням та незалежний ефекти кожного на розвиток не-

сприятливих явищ у діалізних хворих, до теперішнього часу не з'ясована.

Варто зазначити, що у деяких діалізних пацієнтів з хронічним запаленням спостерігається втрата ваги та негативний баланс білка, не дивлячись на збереження апетиту. В цих спостереженнях може змінюватися синтез білка із м'язевих до гострофазових білків та сприяти зменшенню функції нирок. Такі пацієнти також втрачають більшу вагу тіла впродовж діаліза в порівнянні з пацієнтами без явних запальних процесів [9]. Синтез альбуміна зменшується при зростанні С-РП [7]. При розвитку ХХН, падає рівень альбуміну та накопичується прозапальні цитокіни, так як ниркова функція погіршується [3]. Серед діалізних пацієнтів, гостра фаза запалення також корелює з зменшенням рівня альбуміну [11]. Запалення може супроводжуватися розвитком гіпохолестеринемії, важливим маркером смертності у діалізних пацієнтів та БЕН [5]. Це найкраще було продемонстровано при дослідженні 823 пацієнтів, які було поділено за ознаками присутності/або відсутності запалення/БЕН, та констатувалися за рівнем альбуміну сироватки крові, збільшенням рівня С-РБ або IL-6 [12]. Серед усіх пацієнтів, хворі з хронічним запаленням, мали низькі рівні холестерину, що асоціювалося з більшою летальністю. В порівнянні, пацієнти з високим холестерином без ознак хронічного запалення/БЕН також мають високий рівень летальності. Хронічне запалення тому може бути принциповим фактором, який причинно пов'язує БЕН з збільшенням госпіталізацій та смертністю серед діалізних хворих. Тому термін „malnutrition-inflammation-complex syndrome» (MICS)-синдром мальнутриції-запальний комплекс” демонструє асоціацію між БЕН та запаленням у діалізних пацієнтів [5,7].

Синдром MIA «Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis» (MIA) використовується також, щоб підкреслити важливість атеросклерозу, як головного наслідку синдрому [3]. Декілька систем підрахунку були запропоновані для оцінки ступеня MICS та MIA у діалізних пацієнтів (MIS (Malnutrition-Inflammation score). [9]. Вони продемонстрували чітку кореляцію БЕН, хронічного запалення та атеросклерозу. MIA також тісно пов'язаний з рівнем госпіталізацій та летальністю у пацієнтів на перитонеальному діалізі [7], так як це по суті-модифікована версія Суб'єктивної Глобальної Оцінки (SGA) нутриційного статусу [11]; а SGA рекомендується Національним нирковим фондом K/DOQI для оцінки нутриційного статусу діалізних пацієнтів. SGA також дає можливість оцінити ступінь хронічного запалення та важкість перебігу захворювання [3].

Варто також сказати, що існують деякі факти, що недоїдання також може супроводжуватися запаленням, адже недоїдання у діалізних пацієнтів може супроводжуватися дефіцитом антиоксидантів, таких як вітамін С чи каротиноїдів [6], що може

приводити до активації оксидативного стресу та запалення. В свою чергу, БЕН може зменшувати захисну реакцію людини та обумовлювати розвиток інфекції, що явно буде підтримувати процеси запалення [9]. Наприклад, деякі нутрієнти, такі як аргінін та глутамін, можуть збільшувати імунну відповідь [4]. Крім того, попередні дані свідчать, що левокарнітин, може захищати людину від ендотоксинів та зменшувати продукцію TNF-alpha моноцитами [7]. Гіпохолестеринемія, як відображення загальної гіполіпопротеїнемії при недостатньому харчуванні діалізних пацієнтів, може зменшити здатність видалення циркулюючих ендотоксинів. Відповідно до ліпопротеїн-ендотоксिनгової гіпотези, оптимальна концентрація ліпопротеїдів сироватки така, нижче якої зменшення ліпідів є шкідливим внаслідок зменшення здатності ліпідів зв'язувати ліпополісахариди, що в свою чергу зменшує дезінтоксикаційний ефект ліпопротеїдів-їх здатність знешкоджувати ендотоксин [8].

В протизагаду всьому вищесказаному, варто сказати, що існують також спостереження, які не вважають хронічне запалення основною причиною БЕН: рівень альбуміну та преальбуміну плазми та інші показники БЕН корелюють з вживанням білка та не залежать від показників запалення [12]. Альбумін сироватки зменшується незначно серед пацієнтів без БЕН, що є наслідком зменшення харчування або вживання низькобілкової дієти [8], а на відміну від рівня С-РП, концентрація альбуміну в сироватці є більш сталим показником та не коливається щомісяця [10]. Ці заключення, хоча і не остаточні, вказують, що інші фактори, крім катаболічних наслідків, як то запалення, також впливає на альбумін сироватки, як і на інші нутриційні показники. Не є несподіванкою, що вживання харчових інгредієнтів очевидно - є одним із таких факторів.

Отже, усі ці дані свідчать про безперечну роль хронічного запалення в патогенезі розвитку порушень НС у пацієнтів, які отримують лікування перитонеальним діалізом. Хоча в той же самий час існують наукові роботи, які доводять відсутність зв'язку стану харчування і ознак хронічного запалення, що робить актуальним подальше наукове дослідження, спрямоване на уточнення ролі хронічного запалення в розвиток НХ у хворих на перитонеальному діалізі [6].

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бикбов Б. Т. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16, №1. – С. 11-127.
2. Bergstrom J. Plasma and muscle free amino acids in maintenance dialysis patients without protein malnutrition / J. Bergstrom, A. Alvestrand, P. Furst // Kidney Int. - 2010. – Vol. 38, № 1. - P. 108-114.
3. Christopher W. K Lam Inflammation cytokines and chemokines in chronic kidney disease // W. W. K

- Lam Christopher / The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. – 2009. – Vol. 20 (1).
4. *Cooper A. C.* Increased Expression of Erythropoiesis Inhibiting Cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-13) by T Cells in patient exhibiting a poor response to erythropoietin therapy / A. C. Cooper et al. // J American Society of Nephrology. – 2003. – Vol. 14, №7. – P. 1776-1784.
 5. *Goicoechea M.* Role of cytokines in the response to erythropoietin in dialysis patients / M. Goicoechea et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 991-998.
 6. *Gunnell J.* Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients / J. Gunnell et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2001. – Vol. 16, № 2. – P. 224-227.
 7. *Francisco* Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness / A. L. M. de Francisco et al. // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2009. – Vol. 2, № 1. – P. 18-26.
 8. *Kaysen George A.* Biochemistry and Biomarkers of Inflamed Patients: Why Look, What to Assess / George A. Kaysen // Clin J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 4. – P. 56-63.
 9. *Panichi V.* Chronic Inflammation and Mortality in dialysis: Effect of Different Renal Replacement Therapies. Results from the RISCAVID Study / Panichi V. et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 7. – P. 2337-2343.
 10. *Ranki S.* Cardiovascular Risk Factors and Diseases Strongly Predict dialysis Treatment Outcome in Maintenance dialysis Patients / S. Ranki et al. // Croat Med J. – 2005. – Vol. 46, № 6 – P. 936-941.
 11. *Rambod Mehdi* Combined High Serum Ferritin and Low Iron Saturation in dialysis Patients: The Role of Inflammation // Mehdi Rambod et al. / Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 3 (6) P. - 1691-1701.
 12. *Sonnweber T.* Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients / T. Sonnweber et al. // Nephrol Dial Transplant. – 2010. – Vol. 1. – P. 1251-1260.

Надійшла до редакції 14.01.2017

Прийнята до друку 03.03.2017

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ ТА ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В «УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ»

«Український журнал нефрології та діалізу» має мету інформувати читачів з широкого кола питань практичної і експериментальної нефрології та суміжних дисциплін (імунології, біохімії, патоморфології, мікробіології і т.п.).

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

1. Точка зору
2. Проблеми організації та економіки нефрологічної допомоги
3. Оригінальні наукові роботи
4. Школа нефролога
5. Редакційна інформація, інформація про наукові форуми, коментарі, рецензії, знаменні дати.

Перший розділ. В цьому розділі друкуються статті, які відображають точку зору на конкретну проблему автора чи авторів.

Другий розділ висвітлює можливі шляхи покращення організаційної складової діяльності нефрологічної служби в Україні на всіх етапах надання спеціалізованої медичної допомоги та її економічний аналіз.

У третьому розділі розміщуються статті, які знайомлять з результатами оригінальних досліджень.

Розділ «Школа нефролога» друкує роботи, метою яких є підвищення нефрологічної грамотності читачів.

Останній розділ інформує про основні науково-практичні події, публікує рецензії, редакційну інформацію і т.п.

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

1. УДК;
2. Ініціали та прізвища авторів (мовою, якою написана стаття);
3. Назва статті (мовою, якою написана стаття);
4. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
5. Назва статті англійською мовою;
6. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто;
7. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) мовою статті та англійською;
8. Резюме російською та англійською мовами.
Структура викладення резюме в оригінальних наукових роботах повинна відповідати структурі тексту

статті, тобто мати підрозділи: «Вступ», «Матеріали та методи», «Результати», «Обговорення» та «Висновки», в яких стисло подається суть роботи. **Об'єм реферату – до 250 слів (0,5 стор.).** Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1, 2, 4, 5) оформляється довільно.

9. Текст статті;

10. Список використаних джерел під назвою «Література», оформлений за ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

11. Відомості про авторів: ПІБ, наукове звання, посада та місце роботи; e-mail (обов'язково) та робочий телефон.

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

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

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати слідуєчі підрозділи.

Вступ – в якому подається суть проблеми, аналіз результатів досліджень, котрим присвячується означена робота за останні 5-7 років та формулюється мета роботи. В підрозділі «Матеріали та методи» описують дизайн, об'єкти та методи дослідження (тільки авторські або суть авторської модифікації, в інших випадках подається тільки назва методики та її автор), а також використані методи статистичного аналізу. В підрозділі «Результати дослідження» подаються тільки отримані автором (чи авторами) конкретні дані. В підрозділі «Обговорення» отримані результати аналізуються або порівнюються з відомими. У «Заклученні» або «Висновках» коротко подаються результати виконаної роботи та їх узагальнення. **Назви розділів друкуються з нового абзацу жирним шрифтом.**

Обсяг оригінальних робіт, включаючи рисунки, список літератури, резюме, не повинен бути більше 12 стор., обсяг оглядів, лекцій, проблемних та дискусійних статей – не більше 15 стор., рецензій - не більше 4с. У списку літератури джерела наводяться за алфавітом – спочатку праці вітчизняних авторів, а також іноземних, опублікованих російською мовою, потім – іноземних авторів, а також вітчизняних, опублікованих іноземною мовою. Всі джерела слід пронумерувати. Обов'язковим є відповідність цифрових посилань у тексті статті та в списку літератури. В оригінальних допускається не більше 8-10 джерел, в огляді літератури – не більше 40 джерел. У посиланнях на книгу слід указати прізвище та ініціали авторів назву книги (якщо чотири і більше авторів – назву книги, а потім за косою рисою – ініціали та прізвище авторів), місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок; у посиланнях на статтю –

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

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

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

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

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

Усі позначення різних мір, одиниці фізичних величин, результати клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи (МС), усі терміни мають бути уніфіковані з урахуванням Міжнародної анатомічної та Міжнародної гістологічної номенклатури, назви захворювань – з урахувань міжна-

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

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

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

Авторський оригінал статті складається з друкованого примірника та електронної версії роботи.

Паперовий примірник статті візує керівник установи, підпис якого засвідчують круглою печаткою; підписують всі автори, вказуючи прізвища, ім'я, по батькові, посаду, вчене звання та поштову адресу (з індексом), номери телефонів (домашній, службовий) автора з яким редакція має спілкуватися. Статтю супроводжує направлення установи, в якій вона виконана та експертне заключення про можливість публікації.

Електронний варіант статті можна надсилати як на поштову адресу редакції разом з паперовим примірником (на **CD-диску**), так і на e-mail редакції: **ukrjnd@yandex.ua**. Статті мають бути набрані у редакторі Word for Windows та збережені як документ Word. На диску або ел. листі необхідно вказати ім'я файлу, за прізвищем першого автора.

У редакції здійснюється сліпе (анонімність рецензента та автора) наукове рецензування і літературне рецензування статей.

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

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

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

КОНТАКТИ:

телефон	e-mail	відповідальна особа
У разі неотримання журналу		
(044) 484-00-40	org-metod@inephrology.kiev.ua	к.пед.н. Козлюк Надія Іванівна
За необхідності додаткової інформації та/або публікації статті		
(044) 225-93-77	ukrjnd@yandex.ua	д.мед.н. Степанова Наталя Михайлівна

