

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

РЕЙТИНГОВА ОЦІНКА СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ В ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ У 2016 РОЦІ

М. О. Колесник, Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко 3

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

ОЦІНКА НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ІНГІБІТОРА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ РАМІПРИЛУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

М.О. Долінна, Т.Г. Шеховцева 7

АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ НІА З ВИСОКИМ РІВНЕМ ЦИТОКІНІВ КРОВІ, ЩО МАЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ, У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

М. О. Колесник, В. Є. Дріанська, Г. М. Драннік, О. П. Петрина,
М. Б. Величко, В. М. Непомнящий. 13

ФАКТОРИ, АСОЦІЙОВАНІ З ІНТРАДІАЛІЗНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ: ДОСВІД КЛІНІКИ

Л. М. Снісар, Н. Г. Алексеева, Л. О. Ліксунова 20

РИЗИК ЗНИЖЕННЯ LACTOBACILLUS SPP. У СКЛАДІ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЮ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ПРИЙОМОМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Н. Степанова, Н. Сташевська, Л. Лебідь, С. Савченко, М. Колесник 23

ЗВ'ЯЗОК СТАНУ МІОКАРДУ З ПОРУШЕННЯМИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

І.І.Топчий, В.П.Денисенко, О.М. Кірієнко, П.С. Семенових, Ю.С. Якименко,
В.В. Мазій, О.М. Щенявська 27

РІВНІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ЧУТЛИВОСТІ/РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ЕКСПРЕСІЇ РІЗНИХ ТИПІВ ПЛАЗМІДНИХ ГЕНІВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

О.І. Чуб, О.В. Більченко, С.В. Тесленко 33

АСОЦІАЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ З ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ЗАПАЛЕННЯМ ТА ВИЖИВАНІСТЮ МЕТОДУ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ

Н. Степанова, О. Бурдейна, І. Дудар, В. Дріанська, Л. Снісар,
І. Шіфріс, Е. Красюк, А. Шимова 39

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ З ЗАСТОСУВАННЯМ АРТЕРІОВЕНОЗНОЇ ФІСТУЛИ

Русин О.І., Цюп'як А.О. 47

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

КЕРІВНИЦТВО ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ УРОЛОГІВ З ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ 53

КЛІНІЧНІ ПРАКТИЧНІ КЕРІВНИЦТВА З ВЕДЕННЯ ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ЗБ СТАДІЇ АБО ВИЩЕ (РШКФ <45 мл/хв/1.73м²) 60

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ПОВІДОМЛЕННЯ 71

ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ 73



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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (54) 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. Дріянська
І.О. Дудар
А.І. Дядик
І.І. Лапчинська
Ж.Д. Семидоцька
О.В. Синяченко
Н.А. Томіліна

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 № 6 від 09.06.2017 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 13.06.2017. **Підписано до друку** 22.06.2017
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 220617

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

№ 2 (54) 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. Topchii
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 № 6 from 09.06.2017).

Edition 500 copies

Address:

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

Put in a set 13.06.2017. **Signed to print** 22.06.2017.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 9,75. Order № 200617

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., Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С., 2017

УДК 616.61:311.4(477)

М. О. КОЛЕСНИК, Н. І. КОЗЛЮК, С. С. НІКОЛАЄНКО

РЕЙТИНГОВА ОЦІНКА СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ В ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ У 2016 РОЦІ

М. О. KOLESNYK, N. I. KOZLYUK, S. S. NIKOLAENKO

RATING SCORE SPECIALIZED MEDICAL CARE PATIENTS RENAL PROFILE IN UKRAINE 2016

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

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

Ключові слова: спеціалізована медична допомога хворим на ХХН: ХХН I-IV, ХХН V ГД, ПД, ТН, пацієнти з ГПН, рейтинг областей.

Key words: specialized medical care, CKD patients: CKD I-IV, CKD V GD, PD, TN, AKI patients; rating regions.

Резюме. Рейтинговая оценка специализированной медицинской помощи больным нефрологического профиля в Украине выполнена на основании анализа качества ее организации, доступности и результатов лечения больных ХБП V ГД, ПД, Т, пациентов с острым повреждением почек. Рейтинг регионов определяли отдельно по каждой группе показателей, а затем выполнялась суммарная рейтинговая оценка.

Summary. Rating evaluation of specialized medical care for patients with renal deceases in Ukraine is conducted on basis of analysis of main criteria's of its organization and availability, of results of treatment of CKD patients stage 5 HD, PD, T and AKI patients. Regional rating was evaluated separately for every group of parameters and then the sum-mary rating evaluation was conducted

ВСТУП. Рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні є результатом аналізу структури, штатного наповнення, використання ресурсів, доступності та якості лікування хворих на ХХН I-IV, ХХН V ГД, ПД, ТН або пацієнтів з ГПН.

МЕТА: виконати рейтингову оцінку спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Використана методика «Рейтингова оцінка спеціалізованої ме-

дичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України» викладена в Українському журналі нефрології та діалізу № 4 (48) 2015 року. Інформаційна база та показники рейтингової оцінки детально описані в Українському журналі нефрології та діалізу №4 (52) 2016 року.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Результати розрахунку показників діяльності нефрологічної допомоги в Україні за 2016 рік подано у таблицях 1,2 та на рисунках 1,2.

Колесник Микола Олексійович
director@inephrology.kiev.ua

Таблиця 1

Результати розрахунку показників діяльності нефрологічної допомоги в Україні за 2016 рік

Організація та доступність забезпечення нефрологічної допомоги			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ПД			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V Т			Лікування пацієнтів з ГПН		
Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сумі Запів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сумі Запів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сумі Запів
1	Івано-Франківська	22	1	Біннігська	11	1	Луганська	12	1	Житомирська	5	1	Тернопільська	4
2	м. Київ	14	2	Львівська	10	2	Донецька	8	1	Луганська	5	2	Волинська	1
3	Львівська	12	2	Херсонська	10	2	Чернігівська	8	1	Полтавська	5	2	Житомирська	1
4	Тернопільська	11	3	Тернопільська	8	3	Полтавська	7	1	Тернопільська	5	2	Київська	1
5	Закарпатська	9	4	Чернігівська	7	3	Тернопільська	7	1	Херсонська	5	2	Миколаївська	1
6	Волинська	7	5	Миколаївська	6	3	Харківська	7	2	Київська	4	2	Рівненська	1
6	Сумська	1	6	Івано-Франківська	5	4	Львівська	6	3	Закарпатська	3	2	Чернівецька	1
6	Чернігівська	7	7	Закарпатська	3	4	Сунеш	6	4	Вінницька	1	3	Донецька	0
7	Житомирська	6	8	Рівненська	2	5	Івано-Франківська	5	4	Дніпропетровська	1	3	Кіровоградська	0
7	Хмельницька	6	3	Черкаська	2	5	Черкаська	5	4	Харківська	1	3	Львівська	0
5	Одеська	5	9	Луганська	-1	6	Житомирська	4	4	Черкаська	1	3	Сумська	0
8	Полтавська	5	10	Сумська	-2	7	Вінницька	3	5	м. Київ	0	3	Херсонська	0
9	Чернівецька	5	11	Волинська	-3	8	Миколаївська	2	6	Одеська	-1	3	Черкаська	0
9	Вінницька	3	11	Дніпропетровська	-3	9	Закарпатська	0	6	Сумська	-1	3	м. Київ	0
9	Харківська	3	12	Житомирська	-4	9	Херсонська	0	7	Донецька	-2	4	Дніпропетровська	-1
10	Дніпропетровська	2	13	Полтавська	-5	10	Дніпропетровська	-3	7	Львівська	-2	4	Закарпатська	-1
11	Київська	1	13	м. Київ	-5	11	Київська	-4	7	Рівненська	-2	4	Луганська	-1
11	Черкаська	1	14	Київська	-6	12	м. Київ	-6	7	Хмельницька	-2	4	Одеська	-1
12	Херсонська	0	14	Одеська	-6	13	Волинська	-7	7	Чернівецька	-2	4	Харківська	-1
13	Миколаївська	-1	15	Донецька	-8	13	Рівненська	-7	7	Чернігівська	-2	5	Закарпатська	-2
14	Рівненська	-3	16	Харківська	-9	14	Одеська	-9	8	Івано-Франківська	-3	5	Хмельницька	-2
15	Кіровоградська	-6	16	Хмельницька	-9	15	Закарпатська	-16	9	Миколаївська	-3	6	Вінницька	-3
16	Донецька	-9	17	Кіровоградська	-10	15	Кіровоградська	-16	9	Кіровоградська	-6	6	Чернігівська	-3
17	Закарпатська	-13	17	Чернівецька	-10	15	Чернівецька	-16	10	Волинська	-9	7	Івано-Франківська	-4
18	Луганська	-17	18	Закарпатська	-11	16	Хмельницька	-21	11	Закарпатська	-11	7	Полтавська	-4

↑ - високий бал

↗ - середній бал

↓ - низький бал

Таблиця 2

Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Тернопільська	35
2	Львівська	26
3	Івано-Франківська	25
4	Чернігівська	17
5	Вінницька	15
5	Херсонська	15
6	Закарпатська	13
7	Житомирська	12
8	Сумська	10
9	Черкаська	9
10	Полтавська	8
11	Миколаївська	5
12	м. Київ	3

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
13	Харківська	1
14	Луганська	-2
15	Дніпропетровська	-4
15	Київська	-4
16	Рівненська	-9
17	Волинська	-11
17	Донецька	-11
18	Одеська	-12
19	Чернівецька	-22
20	Хмельницька	-28
21	Кіровоградська	-38
22	Запорізька	-52

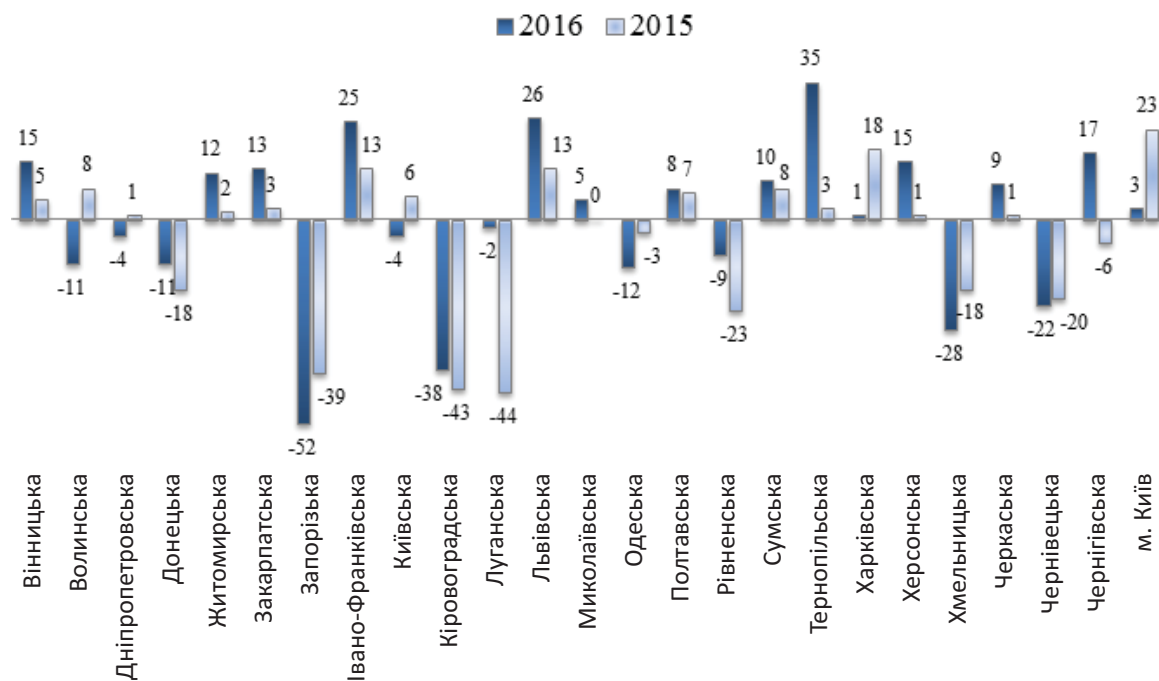


Рис. 1. Порівняльна діаграма сумарної рейтингової оцінки нефрологічної допомоги в Україні 2015-2016 р.р.

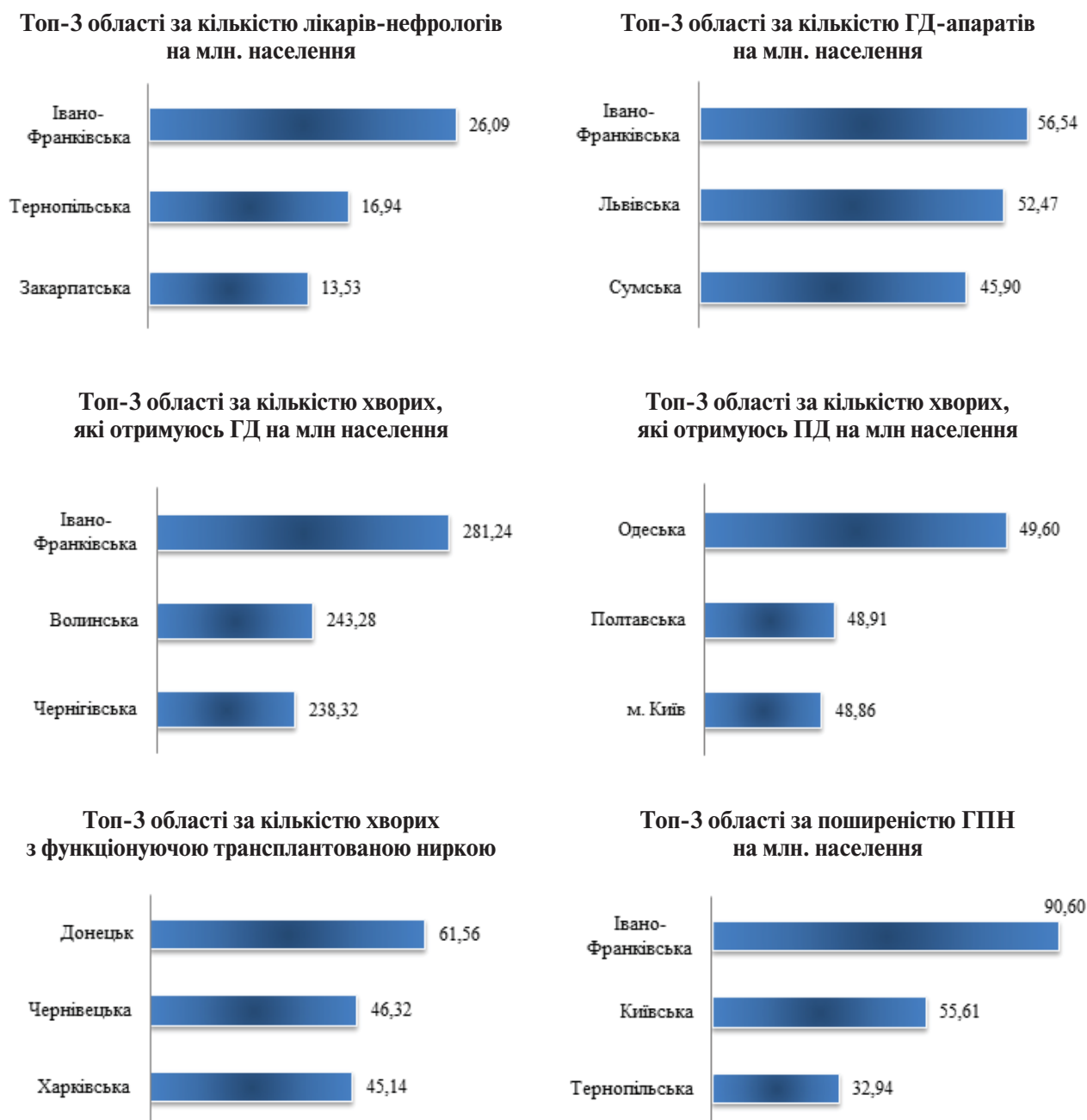


Рис. 2. Топ-3 області за основними показниками сумарної рейтингової оцінки нефрологічної допомоги в Україні, 2016 р.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2016 рік / уклад. Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, О. О. Разважаєва; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. — К., 2017. — 209 с.
2. Рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України / М. О. Колесник, Н. І. Козлюк, Н. М. Степанова, С. С. Ніколаєнко, Ю. І. Гончар, К. М. Законь // Український журнал нефрології та діалізу. — 2015. — №4(48). — С. 3-8.
3. Рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України у 2015 році / М. О. Колесник, С. С. Ніколаєнко, Л. М. Снісар // Український журнал нефрології та діалізу. — 2016. — №4(52). — С. 3-8.

Надійшла до редакції 29.05.2017
Прийнята до друку 02.06.2017

© Долінна М. О., Шеховцева Т. Г., 2017

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

М.О. ДОЛІННА, Т.Г. ШЕХОВЦЕВА

**ОЦІНКА НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ІНГІБІТОРА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО
ФЕРМЕНТУ РАМІПРИЛУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

М.А. DOLINNAYA, T.G. SHEKHOVTSEVA

**ESTIMATION OF NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME
RAMIPRIL IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS**

Запорізький державний медичний університет

Zaporozhye State Medical University

Ключові слова: гломерулонефрит, гломерулосклероз, цистатин С, рамиприл.**Keywords:** glomerulonephritis, glomerulosclerosis, cystatin C, ramipril.

Резюме. Цель: изучить взаимосвязь между морфологическими показателями гломерулярного поражения почек и цистатином С (CysC) 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 гломерулярного поражения почек у больных ХГН использовались данные нефробиопсий по следующим параметрам: пролиферация мезангиальных клеток, расширение мезангиального матрикса, гломерулосклероз, наличие фиброзных полумесяцев, утолщение капиллярных петель и/или их сращение с капсулой Боумена, утолщение и/или расщепление гломерулярной базальной мембраны, наличие экстракапиллярного компонента в просвете капсулы Боумена. Уровень CysC в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. Нами статистически подтверждена прямая связь между cysC крови и гломерулосклерозом ($r = 0,85$; $p < 0,05$). Установлено, что метод диагностики гломерулосклероза почек с помощью определения маркера cysC в сыворотке крови является высокочувствительным и специфичным, с эффективностью 96,55%.

Выводы: сывороточный уровень cysC является чувствительным маркером гломерулосклероза 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 маркеров поражения почек, в том числе и cysC сыворотки крови, что подтверждает нефропротекторное действие препарата.

Summary. The aim: to examine the relations between morphological parameters of glomerular kidney damage and cystatin C (cysC) 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 ± 5.6 mg, in patients without hypertension — 2.5 mg.

We used kidney biopsy data for the analysis of glomerular renal damage on the following parameters: mesangial proliferation, expansion of mesangial matrix, glomerulosclerosis, presence of fibrous crescents, thickening of capillary loops and/or their fusion with the Bowman's capsule, thickening and/or splitting of the glomerular basement membrane, extra-capillary component presence in the lumen of the Bowman's capsule. The level of cysC in serum was determined by ELISA.

Results. We statistically confirmed a direct link between blood cysC and glomerulosclerosis ($r = 0,85$; $p < 0,05$). It was established that the kidney glomerulosclerosis diagnostics using cysC determination in serum is highly sensitive and specific, with an efficiency of 96.55%.

Conclusion: serum level of cysC is a sensitive marker of kidney glomerulosclerosis 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 kidney damage markers, which confirmed nephroprotective effect of the drug.

Долінна Марія Олександрівна
mdolinnaya@yandex.ru

ВСТУП. Соціальне значення проблеми хронічного гломерулонефриту (ХГН) полягає у захворюваності осіб молодого віку, погіршенні якості життя, ранній інвалідизації та смертності хворих [2, 4]. У нозологічній структурі пацієнтів, які отримують ниркову замісну терапію в Україні, показник цієї

патології становить 45% [4]. Крім того, хвороби нирок посідають одне з перших місць серед вторинних гіпертензій [1, 4, 5].

Розвиток гломерулосклерозу є основою формування хронічної ниркової недостатності, тому оцінка ступеня ураження клубочкового апарату нирок має велике значення для хворих на ХГН [5].

Прижиттєва нефробиопсія залишається одним з основних діагностичних методів у сучасній нефрології. Гістологічне дослідження нирок дозволяє не тільки визначати характер патологічних змін, але й прогнозувати ефективність проведеної терапії, ризик несприятливого результату, темпи втрати ниркової функції. Саме тому зріс інтерес до біологічних маркерів, які дозволяють оцінювати активність і стадію ниркового процесу, припускати характер морфологічних змін у нирках, а також моніторувати ефективність лікування [7, 8]. Цистатин С (CysC) у певній мірі забезпечує можливість визначення гломерулярного ураження нирок [6, 7, 8]. Впровадження в рутинну клінічну практику даного маркера на сьогодні обмежене недостатньою доказовою базою, що обумовлює відсутність відомостей щодо стратегії впливу на нього і обґрунтовує доцільність проведення досліджень у цьому напрямку.

На сьогодні інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) за ефективністю і безпекою відповідають «ідеальному» антигіпертензивному засобу. Раміприл – ліпофільний лікарський препарат з двома основними шляхами виведення, відноситься до тривало діючих інгібіторів АПФ (іАПФ). Він не тільки ефективно нормалізує рівень АТ, але і покращує прогноз пацієнтів з нефропатією завдяки зниженню тону еферентної артерії та внутрішньогломерулярного тиску, що гальмує проліферацію мезангіальних клітин, зменшує синтез компонентів мезангіального матриксу та рівень протеїнурії [1, 3]. Однак терапія іАПФ використовується пізно внаслідок того, що клінічні ознаки порушення функції нирок з'являються лише після втрати більше 50% нефронів. Саме тому визначаль-

ним чинником для прогнозу хворих на ХГН є рання діагностика та лікування ураження клубочкового апарату нирок.

МЕТА: вивчити взаємозв'язок між морфологічними показниками клубочкового ураження нирок і CysC сироватки крові у хворих на ХГН зі збереженою функцією нирок, а також оцінити терапевтичну корекцію виявлених порушень за допомогою іАПФ раміприлу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

На базі нефрологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні обстежено 81 хворий на ХГН (середній вік $37,6 \pm 1,3$ років). Діагноз «хронічний гломерулонефрит» був верифікований на підставі клінічних, лабораторних даних і прижиттєвого морфологічного дослідження нирок (ПМДН).

Пацієнти були розділені на 2 клінічні групи: хворі на ХГН з артеріальною гіпертензією (АГ), ХГН без АГ. До першої групи увійшло 49 хворих ХГН з АГ (чоловіки склали 69%, жінки – 31%), які мали середній вік $36,3 \pm 2,3$ років, тривалість захворювання $87,1 \pm 9,8$ місяців. Нефротичний синдром з рівнем протеїнурії (ПУ) вище 3 г/л спостерігався у 8% пацієнтів. Сечовий синдром у вигляді низької ПУ та різного ступеня вираженості еритроцитурії був виявлений у 86% хворих, ПУ вище 1 г/л – у 6%. Середній рівень добової ПУ склав $1,4 \pm 0,1$ г/доб. Друга клінічна група – це 32 хворих на ХГН без АГ. Чоловіки склали 63% групи, жінки – 37%, середній вік $38,7 \pm 7,5$ років, тривалість захворювання $47,1 \pm 6,8$ місяців. Сечовий синдром проявлявся низькою ПУ та різного ступеня вираженості еритроцитурією. Середній рівень добової ПУ склав $0,41 \pm 0,04$ г/доб. 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 в табл. 1.

Таблиця 1

Основні клініко-лабораторні параметри хворих на ХГН ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ХГН з АГ (n = 49)	Хворі на ХГН без АГ (n = 32)
	1	2
Гемоглобін, г/л	$136,5 \pm 2,0$	$138,5 \pm 0,5$
Альбумін крові, г/л	$42,8 \pm 0,7$	$44,1 \pm 0,2$
Холестерин крові, ммоль/л	$5,6 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,4$
Креатинін крові, мкмоль/л	$101,9 \pm 3,5$	$97,2 \pm 2,2$
Мочевина крові, ммоль/л	$5,8 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,3$
ШКФ (CKD-EPI), мл/хв/1,73 м ²	$88,7 \pm 2,2$	$91,3 \pm 2,3$

Статистично значущих відмінностей ($p_{1-2} > 0,05$) за показниками: рівень гемоглобіну, альбуміну, холестерину, мочевины крові, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) між групами хворих на ХГН 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 на ХГН з АГ становила 10 мг 1 раз на добу, для пацієнтів з ХГН 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 в 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 ХГН з АГ склала $12,8 \pm 5,6$ мг. Пацієнти третьої групи – ХГН без АГ, отримували раміприл у дозі 2,5 мг без наступної титрації.

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

Аналіз гломерулярного пошкодження нирок проводився за такими параметрами: проліферація мезангіальних клітин, розширення мезангіального матриксу, гломерулосклероз, наявність фіброзних півмісяців, потовщення капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена, потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани, наявність екстракапілярного компонента в просвіті капсули Боумена [9].

Рівень CysC сироватки крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору BioVendor (Чехія) на базі НМЛЦ Запорізького державного медичного університету. Усі значення були отримані в автоматичному режимі й обчислювалися в нг/мл.

Оцінювалась точність діагностики морфологічних змін нирок за рівнем CysC 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 досліджуваного діагнозу. 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 стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення ($M \pm m$) 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 частот появи показників, проводили за допомогою критерію χ^2 (аналіз таблиць зв'язаності). Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, здійснювалася за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r) або рангової кореляції Спірмена (R) в залежності 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 статистич-

ного 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 І ОБГОВОРЕННЯ. За допомогою морфологічного дослідження мезангіопро-

ліферативний гломерулонефрит діагностовано у 88% пацієнтів, мембранозний у 7%, мембранопроліферативний у 5% хворих.

Нами досліджено рівень CysC сироватки крові у хворих на ХГН і в групі контролю. Результати представлено у табл. 2.

Таблиця 2

Середні рівні CysC сироватки крові у групах хворих на ХГН і контролю (Ме: Q25-Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)	Група контролю (n=20)
Цистатин С сироватки крові, нг/мл	2100,0: 1403,7-2414,9	1163,6: 1033,1-1403,7	1092,3: 644,2-1187,7

Ми розглядали cysC сироватки крові як маркер клубочкового пошкодження, тому провели ранговий кореляційний аналіз між рівнем cysC крові і

показниками ураження гломерулярного апарату нирок у групі хворих на ХГН, результати якого представлено в табл. 3.

Таблиця 3

Результати рангового кореляційного аналізу взаємозв'язку між рівнем цистатину С сироватки крові і морфологічними змінами гломерулярного апарату нирок у групі хворих на ХГН

Ураження гломерулярного апарату нирок	Цистатин С сироватки крові	p
Розширення мезангіального матриксу	$r = 0,13$	$p > 0,05$
Потовщення периферійних капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена	$r = 0,21$	$p < 0,05$
Потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани	$r = 0,30$	$p < 0,05$
Проліферація МК	$r = 0,32$	$p < 0,05$
Наявність екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена	$r = 0,37$	$p < 0,05$
Наявність фіброзних півмісяців	$r = 0,43$	$p < 0,05$
Гломерулосклероз	$r = 0,85$	$p < 0,05$

Нами встановлено, що між cysC крові і потовщенням та/або розщепленням гломерулярної базальної мембрани ($r = 0,30$; $p < 0,05$), потовщенням периферійних капілярних петель та/або їх зрощенням з капсулою Боумена ($r = 0,21$; $p < 0,05$) існує пряма слабка залежність. Прямий зв'язок середньої сили був виявлений між маркером і проліферацією МК ($r = 0,32$; $p < 0,05$), наявністю екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена ($r = 0,37$; $p < 0,05$) і фіброзних півмісяців ($r = 0,43$; $p < 0,05$). Статистично підтверджено, що сильний прямий зв'язок існує між cysC крові і гломерулосклерозом ($r = 0,85$; $p < 0,05$).

Ми оцінювали точність діагностики гломерулосклерозу за рівнем біомаркера cysC сироватки крові за допомогою розрахунку операційних характеристик тесту, до яких відносяться діагностична чутливість, специфічність та ефективність. Діагностика гломерулосклерозу здійснювалася двома методами у 81 хворого на ХГН: перший метод – ПМДН, який вважається стандартом діагностики, другий – визначення маркеру cysC у сироватці крові. Результати представлено в табл. 4.

Таблиця 4

Результати діагностики гломерулосклерозу за даними ПМДН та визначення маркеру цистатину С у сироватці крові

Метод	Метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок		
Маркер цистатин С сироватки крові	Діагноз	Діагностований гломерулосклероз	Відсутній гломерулосклероз
	Діагностований гломерулосклероз	27	0
	Відсутній гломерулосклероз	2	52

За даними табл. 4 розраховані діагностична чутливість методу визначення наявності гломерулосклерозу за маркером cysC сироватки крові, яка склала 93,1%, діагностична специфічність – 100%, діагностична ефективність – 96,55%. Аналіз операційних характеристик методу діагностики гломерулосклерозу за допомогою маркера cysC сироватки крові дозволяє зробити висновок, що цей метод діагностики є високочутливим і специфічним, з ефективністю 96,55%.

Для адекватного математичного описання залежностей використовувався регресійний аналіз, а саме побудова нелінійних (логістичних) моделей. Якість нелінійної моделі оцінювалася за допомогою коефіцієнта кореляції між значеннями вхідного ряду та значеннями, розрахованими за допомогою моделі. Чим ближче коефіцієнт кореляції до 1, тим кращою є модель.

Нелінійна модель залежності виявлення гломерулосклерозу за допомогою маркера cysC сироватки крові у хворих на ХГН має такий вигляд:

$$GS_i = \frac{1}{1 + 10000000 \cdot 1,01^{(-CysC_i)}} \quad (1)$$

де GS_i - наявність гломерулосклерозу у хворого; $CysC_i$ - рівень cysC у хворого.

Якість моделі висока, оскільки коефіцієнт кореляції між значеннями вхідного ряду і модельними значеннями дорівнює 0,97.

Аналіз побудованої нелінійної моделі дозволяє зробити висновок, що підвищення рівня cysC сироватки крові вище 2100 нг/мл у хворих на ХГН з високою ймовірністю свідчить про наявність гломерулосклерозу.

Фактичні і модельні значення наявності гломерулосклерозу в залежності від рівня cysC сироватки крові у хворих на ХГН представлено на рис. 1.

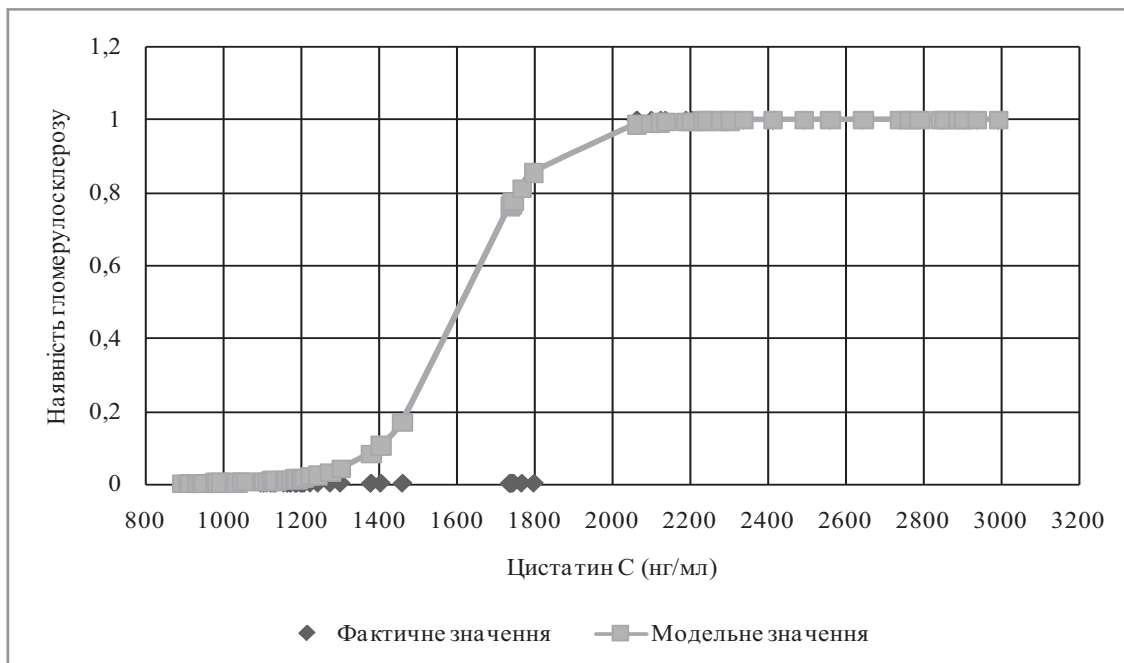


Рис. 1. Фактичні і модельні значення наявності гломерулосклерозу у хворих на хронічний гломерулонефрит.

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

Таблиця 6

Динаміка середніх значень основних лабораторних показників у хворих на ХГН до та після лікування ($M \pm m$)

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	$1,4 \pm 0,1$	$0,43 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,040$	$0,032 \pm 0,001$
	$p < 0,05$		$p < 0,05$	
Креатинін крові, мкмоль/л	$101,9 \pm 3,8$	$93,5 \pm 2,1$	$97,2 \pm 6,2$	$87,6 \pm 3,1$
	$p < 0,05$		$p < 0,05$	
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м ²	$80,0 \pm 3,9$	$80,7 \pm 2,6$	$87,5 \pm 3,9$	$90,4 \pm 3,0$
	$p > 0,05$		$p > 0,05$	

У хворих на 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% та 9,9% відповідно.

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

Таблиця 7

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

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХГН з АГ (n=49)		Хворі на ХГН без АГ (n=32)	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
CysC крові, нг/мл	2100,0: 1403,7-2414,9	1516,2: 1237,4-1873,3*	1163,6: 1033,1-1403,7	1021,2: 915,3-1500,0*

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

У хворих на ХГН з АГ рівень cysC сироватки крові зменшився на 20,3% ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з ХГН без АГ також було відмічено статистично достовірне зниження маркера на 13,0% ($p < 0,05$).

Таким чином, під впливом 24-тижневої терапії раміприлом зменшився рівень маркера гломерулярного ураження нирок – cysC сироватки крові, що підтверджує нефропротекторний ефект інгібітора АПФ раміприлу.

ВИСНОВКИ:

1. У хворих на ХГН встановлений кореляційний зв'язок між cysC та наявністю гломерулосклерозу ($r = 0,86$; $p < 0,05$).
2. Сироватковий рівень cysC є найчутливішим маркером ураження клубочкового апарату нирок у хворих на ХГН, з діагностичною ефективністю до 97%.
3. Під впливом 24-тижневої терапії іАПФ раміприлом у хворих на ХГН з наявністю АГ і без спостерігається достовірне зниження рівня маркера ураження клубочкового апарату – cysC крові, що підтверджує нефропротекторну дію препарату.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2012 // *Новости медицины и фармации*. – 2012. – № 12 (422). – С. 12–55.
2. Візір В. А. Гломерулонефрити і тубулоінтерстиціальні нефрити : навчальний посібник / В. А. Візір, Т. Г. Шеховцева, С. І. Свистун. – Запоріжжя, 2010. – 146 с.

3. Визир В. А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в программах превенции кардиоваскулярных событий у пациентов высокого риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // *Артериальная гипертензия*. – 2012. – № 2 (22). – С. 89–99.
4. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [М. О. Колесник, І. І. Лапчинська, В. К. Ташук и др.]. – К., 2010. – 224 с.
5. Гарсиа-Донауре Ж. А. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме / Ж. А. Гарсиа-Донауре, Л. М. Руилопе // *Нефрология*. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 11–19.
6. Каюков И. Г. Цистатин С в современной медицине / И. Г. Каюков, А. В. Смирнов, В. Л. Эмануэль // *Нефрология*. – 2012. – № 16 (1). – С. 22–39.
7. 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.
8. 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.
9. Coppo R. The new oxford clinic-pathological classification of IgA nephropathy / R. Coppo, D. Cattran // *Sec. Biol. Med. Sci*. – 2010. – MASA, XXXI, № 1. – P. 241–248.

Надійшла до редакції 22.12.2016

Прийнята до друку 01.03.2017

© Колесник М. О., Дріянська В. Є., Драннік Г. М., Петрина О. П., Величко М. Б., Непомнящий В. М., 2017

УДК: 612.017.1:616.611-002-036.12+616.61-008.6

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

АСОЦІАТИВНІ ЗВ'ЯЗКИ HLA З ВИСОКИМ РІВНЕМ ЦИТОКІНІВ КРОВІ, ЩО МАЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ, У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

M. KOLESNYK, V. DRIYANSKA, G. DRANNIK, O. PETRINA,
M. VELICHKO, V. NEPOMNYASCHIY

ASSOCIATION OF HLA AND CYTOKINES OF BLOOD WITH ANTIINFLAMMATORY EFFECTS IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

SI «Institute of Nephrology Academy of Medical Science of Ukraine»

Ключевые слова: антигены гистосовместимости, про- и противовоспалительные цитокины, хронический гломерулонефрит, нефротический синдром.

Key words: HLA, pro- and anti-inflammatory cytokines, chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome.

Резюме. 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: выявить ассоциации высокого уровня сывороточных цитокинов (IL-4, IL-17) и особенностей HLA для дальнейшего обоснования иммуногенеза хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом (ХГН, НС) и установления дополнительных маркеров прогнозирования его течения.

Материалы и методы. Изучали распределение HLA у 264 больных ХГН, НС (диагноз подтвержден методом нефробиопсии) и 350 здоровых доноров. Проводили типирование лимфоцитов стандартным микролимфотоксическим тестом (Терасаки) с использованием панели анти-HLA сывороток (20 антигенов локуса A, 31 антиген — локуса B и 9 антигенов — локуса DR). Этиологическую фракцию (атрибутивный риск) определяли по формуле: $\sigma = x - y/I - y$, где x — частота антигена у больных, а y — у здоровых. Достоверным считали показатель σ более 0,1.

Методом ИФА исследовали в сыворотке крови уровень IL-14 у 76 и IL-17 у 79 больных («Вектор Бест», РФ), анализировали ассоциативные связи с особенностями HLA-фенотипов.

Результаты. У больных ХГН, НС показана ассоциация со следующими антигенами гистосовместимости — HLA-A23, -A24, -A28; -B8, -B38, -B41, -B44; -DR1, -DR4, -DRw52 ($RR \geq 2$); из них причинная роль с абсолютным риском ($\sigma \geq 0,1$) установлена для HLA-A24, -A28, -B8, -DR1, -DR4, -DRw52.

У пациентов с ХГН, НС достоверно повышены уровни сывороточных IL-4 и IL-17, наиболее высокие показатели обоих цитокинов — при наличии в фенотипе антигенов абсолютного риска ХГН, НС — HLA-A24, -A28, а сывороточный уровень IL-17 повышен также у носителей B14 и B38, ассоциирующих с гормончувствительностью. У больных ХГН, НС антиген B8, ассоциирующий с гормонрезистентностью, чаще выявляется при более низком (хотя и выше нормы) уровне в крови больных противовоспалительного IL-4.

Заключение. Установлены ассоциации между HLA и сывороточными уровнями противовоспалительного IL-4 и IL-17, имеющего про- и противовоспалительные свойства, у больных ХГН, НС, что можно учитывать в качестве дополнительных прогностических предикторов.

Summary. Cytokines and HLA take important part in 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 of associations the high serum levels of cytokines (IL-4, IL-17) and peculiarities of 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 adult patients CGN, NS (the diagnosis was confirmed morphologically using the thin needle nephrobiopsy) and 350 healthy donors by typing the lymphocytes with the aid of standard microlymphocytotoxic test (Terasaki's test). HLA antigens were defined using a standard microlymphocytotoxic test on the Terasaki's planchette with special panels of anti-HLA serums (20 antigens of locus A, 31 - B and 9 - DR). The etiologic fraction (attributive risk

Дріянська Вікторія Євгенівна
victoriadriyanskaya@gmail.com

s) was counted using the formula: $\sigma = x - y/I - y$, where *x* - frequency of antigen in patients and *y* - frequency in healthy. The σ reading was considered significant when it exceeded 0,1.

Using ELISA, the level of the cytokines was studied in the blood serum - IL-4 in 76 and IL-17 — 79 patients.

Results. HLA-A23, -24, -28, -B8, -38, -41, -44, DR1, -4, -w52 in adults patients have associations ($RR \geq 2$) CGN, NS; the attributive risk (AR) ($\sigma \geq 0,1$) to develop GN detected in patients have A24, A28, B8, DR 1, 4, w52.

The CGN, NS patients has statistically higher serum level of the IL-4 and IL-17, with more high indices of this cytokines in patients with attributive risk antigens HLA-A24 and A-28. The highest levels of IL-17 detected also in adults case have B14 and B38, which associated with steroid sensitive NS. HLA-B8, which associated with steroid resistant NS, have more patients with CGN, NS with lower serum level of antiinflammatory IL-4.

Conclusion. The patients with CGN, NS have associations of HLA and serum levels of pro- and antiinflammatory cytokines IL-4 and IL-17, which play role of additional prognostic predictors.

ВСТУП. Генетична детермінованість багатьох патологій з визначенням механізмів їх реалізації є дуже важливим напрямком досліджень і серед таких захворювань важливе місце займає гломеруло-нефрит (ГН).

Аналіз даних щодо розподілу HLA у хворих залежно від особливостей показників прозапальних цитокінів, наведений в попередній публікації [6], показав важливу роль антигенів A10, A23, A24, A28, B8, B41, B44 та) та їх взаємозв'язок з підвищенням сироваткових рівнів TNF- α , IL-18, MCP-1 в розвитку та прогресуванні хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на ГН, НС.

Не менш важливим є стан протизапальних реакцій імунної системи, про який можна судити за даними функціональної активності клітин по продукції відповідних медіаторів. Найбільш відомим з протизапальних цитокінів є IL-4, який стимулює гуморальну ланку імунітету. Це сильний ростовий фактор для В лімфоцитів, що сприяє активації клітин у стані спокою, підсилює продукцію Ig E і Ig G1. Він є антагоністом для деяких цитокінів, пригнічуючи секрецію макрофагами IL-1, IL-6 та TNF- α , підвищуючи експресію антигенів HLA I і II класів, підсилюючи проліферацію Т лімфоцитів і зрілих активованих Т-клітин. IL-4 сприяє дозріванню дендритних клітин, разом з іншими цитокінами призводить до підвищення їх антигенпрезентуючої здатності [9, 12]. IL-4 може бути задіяним у патогенезі гломерулонефриту [14]. Дефіцит цього лімфокіну в дебюті захворювання, на думку деяких авторів, не може зупинити розвиток запального процесу, чим сприяє його генералізації та більш тяжкому перебігу [7, 8].

В 1995 році з'явилися перші роботи, в яких було показано існування окремої, відмінної від Т хелперів 1 і 2 типів, субпопуляції CD4+ клітин, які продукували переважно IL-17 і були названі Т-хелпери 17 (Т-х 17). Диференціювання Т-х 17 із наївних CD4+-Т-лімфоцитів відбувається поетапно: під впливом TGF- β , IL-6 і IL-1 наївні CD4+ Т-лімфоцити починають перетворюватись в клітини попередники Т-хелперів 17, в подальшому під впливом IL-23 вони дозрівають в Т-х 17, котрі продукують, крім IL-17, прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-6, -8, -23, MCP-1 [1, 13].

Головна функція цитокінів із сімейства IL-17 (A, F і E) прозапальна. Вони залучають в запальну реакцію велику кількість різних клітин, за рахунок

індукції експресії таких цитокінів як IL-6, -8, ГМ-КСФ, Г-КСФ, а також хемокінів і металопротеїназ. Важливу роль цитокіни сімейства IL-17 відіграють в рекрутуванні, активації і міграції нейтрофілів; вони здатні викликати розвиток аутоімунного захворювання [13].

Протягом останніх років з'явилися дані щодо протизапальних ефектів IL-17 [11, 15, 17, 18], що дозволяє характеризувати цей лімфокін в даній публікації, не заперечуючи і його прозапальних властивостей.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Вивчали розподіл HLA-антигенів у 264 хворих на хронічну хворобу нирок I-II стадії, гломерулонефрит з нефротичним синдромом (ХХН I-II, ГН, НС) з підтвердженням методом нефробиопсії діагнозом та у 350 здорових донорів. Досліджували показники сироваткових рівнів IL-4 у 76 пацієнтів та IL-17 у 79 хворих цієї категорії та у групі контролю.

HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах Тера-сакі з застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу A, 31 — B 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 *a* - кількість хворих, позитивних за даним антигеном, *b* - кількість осіб у контролі, негативних за даним антигеном, *v* - кількість хворих, негативних за даним антигеном, *g* - кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном. При цьому значимими вважали показники $RR > 2,0$ [3].

Етіологічну фракцію (абсолютний або атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою: $\sigma = x - y/1 - y$, де *x* - частота антигену у хворих, а *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 [3].

Рівень IL-4, IL-17 в сироватці крові визначали за допомогою ІФА на аналізаторі «SunRise TouchScreen», використовували тест-системи „Вектор Бест” (РФ). Для аналізу особливостей їх продукції залежно від HLA-фенотипу для кожного з вивчених медіаторів групи хворих ділили на групи з високими показниками (1 гр – втричі вище за норму) та помірно збільшеними (2 гр). Показали розподіл антигенів в цих групах та достовірність різниці їх зустрічаємості (р) за допомогою пакета програм “SPSS for Windows. Версія 11” та “MedStat”. Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики (тест Ст’юдента) та непараметричні (критерій Уїлкоксона). Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ. Наші дослідження останніх років показали, що предикторами розвитку ХГН, НС у дорослих 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 (таблиці 1-5).

Вивчення функціональної активності клітин за даними рівнів відповідних цитокінів в крові хворих на ХГН, НС показало, що середній сироватковий рівень IL-4 був достовірно вище норми, визначеної у умовно здорових – відповідно, $57,8 \pm 4,5$ в порівнянні з $16,1 \pm 0,7$ пкг/мл ($p < 0,001$).

В 1 гр. хворих увійшли пацієнти з рівнем IL-4, що втричі перевищував норму (вище 45 пкг/мл), інші склали 2 гр. Порівняння груп показало достовірну різницю середніх рівнів цих груп – відповідно, $65,2 \pm 2,2$ та $30,5 \pm 1,8$ пкг/мл ($p < 0,001$).

У хворих з найбільш високими рівнями IL-4 (1 гр) достовірно частіше, ніж взагалі у хворих на ХГН, НС, виявляються HLA-A28 ($p = 0,031$) і A24 ($p = 0,030$), частота якого достовірно перевищувала показник 2 гр. ($p = 0,020$). Ці обидва антигени обумовлюють абсолютний ризик ХГН, НС (табл. 1). Частота HLA-A28 і A24 у разі найвищої продукції IL-4 (1 гр пацієнтів) також достовірно перевищувала зустрічаємість цього антигену серед здорових донорів ($p < 0,001$). При дослідженні частоти антигену A24 у хворих 2 гр. і контрольної групи різниці не виявлено ($p = 0,719$).

Звертає увагу, що частота A10 в групах не відрізнялась, але в 2 гр. мала тенденцію до більш високої ($p = 0,098$) (див. табл. 1). Хворих розділили на групи за наявністю цього антигену (І група – 17 хв.) та без нього (ІІ група – 55 хв.) і відмітили, що сироваткові рівні IL-4 у І групі склали – $41,2 \pm 3,1$ пкг/мл та у ІІ групі – $52,3 \pm 2,9$ пкг/мл ($p = 0,067$). За нашими попередніми даними [5], цей антиген відноситься до найбільш прогностонегативних, асоціюючих з погіршенням функції нирок і розвитком ХХН V ст., тому можна вважати його асоціацію з більш низькою продукцією IL-4 як протизапального медіатора підставою для подальшого аналізу. Антиген A2 зустрічався в 1 гр. достовірно рідше, ніж в цілому у хворих ($p = 0,018$) (див. табл. 1).

Аналіз локусу В виявив більш виражене підвищення частоти антигенів B8 і B44 в 2 гр в порівнянні як з хворими на ХГН в цілому – відповідно, $p = 0,010$ і $p = 0,002$, так і з групою контролю ($p < 0,001$); при порівнянні груп між собою різниця достовірна для HLA-B8 ($p = 0,026$) (див. табл. 2).

Ці антигени також несуть відносний ризик захворювання на ХГН, НС, а B8 – асоціює зі стероїдорезистентністю [4]. Розподіл хворих на групи з наявністю HLA-B8 (І – 26 хв.) та без нього (ІІ – 46 хв.) підтверджує цю різницю – $42,9 \pm 4,2$ та $54,2 \pm 2,9$ пкг/мл ($p = 0,028$), тобто наявність B8 асоціює з більш низьким рівнем IL-4 (хоча його значення вищі порівняно з нормальними в обох групах).

Більш високою була і частота антигену B14 в 2 гр. ($p = 0,013$) в порівнянні з усіма хворими, але різниця між групами 1 і 2 недостовірна ($p = 0,571$), так само як і в групах з його наявністю (І) та його відсутністю (ІІ) – $p = 0,584$ (табл. 2).

Не виявлено достовірної різниці частоти зустрічаємості антигенів локусу HLA-DR залежно від рівня IL-4 в сироватках крові пацієнтів хворих на ХГН, НС (табл. 3).

Таким чином, аналіз розподілу HLA-антигенів в групах показав достовірні відмінності частоти зустрічаємості антигенів A24 і B8, що обумовлюють атрибутивний ризик ХГН, НС: високі рівні IL-4 за наявності HLA-A24 і, навпаки, більш низькі за наявності антигену B8.

Це підкреслює значущість його рівнів для розвитку та перебігу ХГН. Можливо, це пояснюється неоднозначним впливом IL-4 як протизапального, але стимулюючого продукцію імуноглобулінів, оскільки відомо, що IL-4 пригнічує продукцію прозапальних цитокінів IL-1, -6, TNF- α , в той же час він проявляє прозапальну дію – посилює цитотоксичну активність макрофагів, сприяє міграції в осередок запалення нейтрофілів, посилює продукцію колонієстимулюючих факторів [10].

Одночасно IL-4 пригнічує продукцію макрофагами супероксидних і нітроксидних радикалів і порушує відповідь макрофагів на дію окремих субкласів імуноглобулінів, змінюючи експресію відповідних FcR. IL-4 посилює експресію продуктів МНС 2 класу та антигенпрезентуючу активність допоміжних клітин. В цьому відношенні IL-4 є функціональним аналогом IFN- γ , хоча в багатьох інших ситуаціях він виступає як його антагоніст [2].

Не можна виключати, що виявлені асоціації рівнів IL-4 з наявністю антигенів-провокаторів ХГН мають різноспрямований характер завдяки представленим механізмам його дії, що можуть як посилювати негативний вплив на патогенез захворювання, так і зменшувати вираженість запалення, що має позитивне значення. Можливо, більш низький рівень IL-4 в 2 гр, корелюючий з антигеном-провокатором B8, який обумовлює і стероїдорезистентність, є більш негативним фактором щодо перебігу ГН саме у його носіїв.

Таблиця 1

Частота HLA локусу А у хворих на ХГН, НС з найбільш високими рівнями IL-4 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=40	P 5-3	частота АГ (%) в 2 гр n=32	P 7-3	P 5-7
1	2	3	4	5	6	7	8	9
A1	28	25,7	0,89	15,0	p=0,130	28,0	p=0,936	p=0,340
A2	49,4	47,7	0,94	10,0	p=0,018	15,6	p=0,212	p=0,720
A3	17,1	12,5	0,69	15,0	p=0,826	9,4	p=0,849	p=0,720
A9	20,0	11,3	0,51(P=0,005)	17,5	p=0,485	3,0	p=0,166	P=0,101
A10	17,1	14,0	0,80	17,5	p=0,734	28,0	p=0,098	p=0,432
A11	16,3	21,8	1,43	30,0	p=0,358	18,8	p=0,873	p=0,409
A19 (30+33)	10,0	12,7	0,84	12,5	p=0,576	21,8	p=0,290	p=0,968
A23	2,3	7,5	3,48 (P=0,009)	5,0	p=0,905	15,6	p=0,227	p=0,271
A24	6,3	13,2	2,27 (P=0,015) ^	30,0	p=0,030	6,0	p=0,338	p=0,020
A28	8,0	15,1	2,05 (P=0,009) ^	32,5	p=0,031	31,2	p=0,076	p=0,944

^ - $\sigma > 0,1$

Таблиця 2

Частота HLA локусу В у хворих на ХГН, НС з найбільш високими рівнями IL-4 в крові (1 гр) в порівнянні з такою у всіх пацієнтів (3) та хворих з менш високою (2 гр) продукцією цитокіну

HLA-B	частота аг (%) у здоров. n=350	частота аг (%) у хворих n=264	P 3-2	частота АГ (%) в 1 гр n=40	P 5-3	частота АГ (%) в 2 гр n=32	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) ^	30,0	p=0,984	58,4	p=0,002	p=0,026
B14	7,1	11,1	1,59 (p=0,165)	22,5	p=0,111	31,2	p=0,013	p=0,571
B38	0,86	4,9	5,97 (p=0,004)	10,0	p=0,338	6,2	p=0,992	p=0,889
B41	0,86	4,5	5,50 (p=0,007)	7,5	p=0,689	12,5	p=0,209	p=0,690
B44	0,3	6,8	24,32 (p<0,001)	15,0	p=0,172	25,0	p=0,010	p=0,518

^ - $\sigma > 0,1$

Таблиця 3

Частота HLA-DR у хворих на ХГН, НС з найбільш високими рівнями ІЛ-4 в крові – 1 гр (4) в порівнянні з частотою цих антигенів у всіх пацієнтів (3) та хворих з менш високою продукцією цитокіну ІЛ-4 (6)

HLA- DR	частота аг (%) у здорових n=111	частота аг (%) у хворих n=30	частота аг (%) в 1 гр n=13	Р 4-3	частота аг (%) в 2 гр n=16	Р 4-6
1	2	3	4	5	6	7
DR1	19,0	33,3*^	30,0	>0,05	37,5	>0,05
DR2	44,0	26,7	38,5	>0,05	25,0	>0,05
DR3	31,5	20,0	39,0	>0,05	25,0	>0,05
DR4	5,0	26,7*^	15,5	>0,05	-	
DR5	43,2	40,0	53,8	>0,05	25,0	>0,05
DR7	47,0	30,0	38,5	>0,05	37,5	>0,05

* - $RR > 2$, ^ - $\sigma > 0,1$

Досліджено середній рівень ІЛ-17 у 87 обстежених нами хворих на ХГН, НС. Він перевищував рівень у здорових донорів і склав відповідно – $20,3 \pm 1,3$ пкг/мл порівняно з $9,8 \pm 0,9$ пкг/мл ($p < 0,001$). Із 79 протипованих пацієнтів до 1 гр. увійшли 32 пацієнти з рівнем ІЛ-17, що втричі перевищував норму (вище 25 пкг/мл), інші склали 2 групи (47 хв). Порівняння груп показало досто-

вірну різницю середніх рівнів ІЛ-17 – відповідно, $34,6 \pm 2,2$ та $16,9 \pm 0,7$ пкг/мл ($p < 0,001$).

У хворих з найбільш високою продукцією цього цитокіну – 1 гр (32 хв) достовірно частіше, ніж в цілому у пацієнтів з ХГН, НС, виявляються HLA-A24 і A28 ($p < 0,05$), і різниця для A24 між 1 і 2 гр., рівень ІЛ-17 в якій наближений до норми, достовірна (табл. 4).

Таблиця 4

Частота HLA локусу А у хворих на ХГН, НС з найбільш високими рівнями ІЛ-17 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=32	Р 5-3	частота АГ (%) в 2 гр n=47	Р 7-3	Р 5-7
1	2	3	4	5	6	7	8	9
A1	28	25,7	0,89	9,4	$p=0,028$	25,5	$p=0,968$	$p=0,121$
A2	49,4	47,7	0,94	18,8	$p < 0,001$	17	$p < 0,001$	$p=0,921$
A3	17,1	12,5	0,69	12,4	$p=0,795$	10,6	$p=0,936$	$p=0,913$
A9	20,0	11,3	0,51 ($P=0,005$)	12,4	$p=0,090$	10,6	$p=1,000$	$p=0,913$
A 10	17,1	14,0	0,80	25	$p=0,976$	25,5	$p=0,202$	$p=0,834$
A11	16,3	21,7	1,43	35,7	$p=0,343$	19,1	$p=0,842$	$p=0,340$
A19 (30+33)	10,0	12,7	0,84	18,8	$p=0,333$	19,1	$p=0,195$	$p=0,803$
A23	2,3	7,5	3,48 ($P=0,009$)	9,4	$p=0,028$	12,7	$p=0,041$	$p=0,913$
A24	6,3	13,2	2,27 ($P=0,015$) ^	35,7	$p=0,038$	8,5	$p=0,460$	$p=0,025$
A28	8,0	15,1	2,05 ($P=0,009$) ^	40,6	$p=0,005$	27,7	$p=0,096$	$p=0,340$

^ - $\sigma > 0,1$

Якщо співставити хворих, у фенотипі яких є антиген A24 (14 хв) та його немає (65 хв), то різниця середніх рівнів ІЛ-17 достовірна – відповідно, $26,4$ [22,5; 31,9] та $20,5$ [16,1; 27,7] ($p=0,048$) (рисунк); аналогічний аналіз для A28 не виявив різниці сироваткових рівнів ІЛ-17 – $27,4 \pm 2,6$ проти $22,8 \pm 1,5$ пкг/мл ($p=0,109$).

Виявлена нами асоціація високих рівнів ІЛ-17, так само як і прозапальних TNF α , MCP-1, ІЛ-18, з наявністю в фенотипі антигенів ризику ХГН, НС A24 (відносний) і A28 (абсолютний), свідчить про важливу прозапальну дію цього лімфокіну (рис. 1).

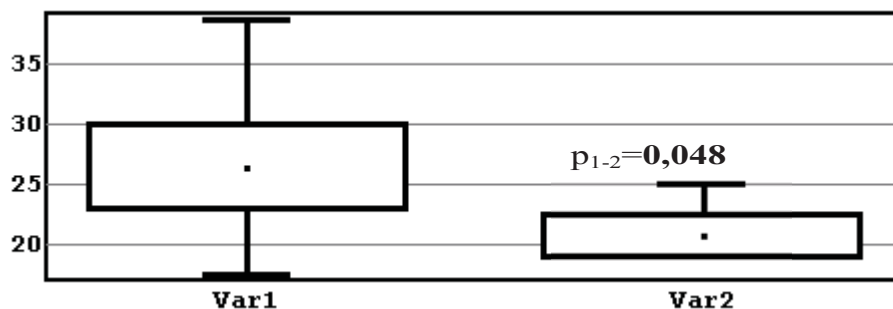


Рис. 1. Середні сироваткові рівні IL-17 в групі носіїв HLA-A24 (1) в порівнянні з іншими пацієнтами (2).

Антиген HLA-A1 зустрічався в 1 гр з достовірно меншою частотою, ніж в цілому у хворих на ХГН – $p=0,028$ (табл. 4).

У хворих на ХГН, НС з найбільш високими рівнями IL-17 в крові (1 гр) за локусами HLA-B

та HLA-DR достовірно частіше, ніж у всіх обстежених хворих, виявляються антигени HLA-B14 та HLA-B38 (який обумовлює високий відносний ризик розвитку захворювання); за частотою B14 групи 1 і 2 достовірно різняться (табл. 5).

Таблиця 5

Частота HLA локусу В у хворих на ХГН, НС з найбільш високими рівнями IL-17 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	Р 3-2	частота АГ (%) в 1 гр n=32	Р 5-3	частота АГ (%) в 2 гр n=47	Р 7-3	Р 5-7
1	2	3	4	5	6	7	8	9
B8	13,4	28,7	2,56 ($p<0,001$) ^	35,7	$p=0,772$	32	$p=0,772$	$p=0,858$
B14	7,1	11,1	1,59 ($p=0,165$)	50	$p=0,019$	17	$p=0,188$	$p=0,005$
B38	0,86	4,9	5,97 ($p=0,004$)	6,2	$p=0,006$	8,5	$p=0,004$	$p=0,952$
B41	0,86	4,5	5,50 ($p=0,007$)	18,8	$p=0,413$	10,6	$p=0,413$	$p=0,499$
B44	0,3	6,8	24,32 ($p<0,001$)	18,8	$p=0,081$	19,1	$p=0,028$	$p=0,803$

^ - $\sigma>0,1$

Звертає увагу, що ці обидва антигени (B14 і 38) частіше виявляються у стероїдочутливих пацієнтів. Цей факт можемо пояснювати, спираючись на публікації щодо протизапальних ефектів IL-17, коли автори вказують на одне походження Т хелперів 17

(продукуючих IL-17) із Т-регуляторними клітинами (продукуючими протизапальні IL-10 та TGF- β) і можуть діяти з ними синергічно [11].

Різниця між групами 1 і 2 достовірна також для антигену HLA-DR5 (табл. 6).

Таблиця 6

Частота HLA-DR у хворих на ХГН з найбільш високими рівнями IL-17 в крові - 1 гр (4) в порівнянні з частотою цих антигенів у всіх пацієнтів (3) та хворих з менш високою продукцією лімфокіну (6)

HLA- DR	Частота аг у здорових (%) n=111	частота аг у хворих (%) n=30	частота аг в 1 гр (%) n=12	Р 4-3	частота аг в 2 гр (%) n=14	Р 4-6
1	2	3	4	5	6	7
DR1	19,0	33,3*^	33,3	$>0,05$	28,6	$>0,05$
DR2	44,0	26,7	-	$>0,05$	42,9	
DR5	43,2	40,0	75	$<0,05$	14,3	$<0,05$
DR7	47,0	30,0	33,3	$>0,05$	42,9	$>0,05$

* - $RR>2$, ^ - $\sigma>0,1$

Таким чином, з найбільш високою продукцією IL-17 у хворих асоціюють антигени HLA-A24, A28, а також B14 і B38 (атрибутивний ризик), які асоційовані зі стероїдочутливістю пацієнтів, та DR5. Вважаємо, що ці результати обумовлені як про-, так і протизапальними ефектами даного лімфокіну, що ще раз підкреслює складні взаємозв'язки в комплексі імунної відповіді в цілому і, зокрема, цитокінової ланки.

На відміну від прозапальних, не виявлено достовірних зв'язків IL-4 та IL-17 з антигенами-предикторами розвитку ХНН (HLA-10, -29, -30, -41, -51, -DR4; атрибутивний ризик - HLA-A10) [5].

Таким чином, виявлені асоціації підтверджують важливу роль антигенів A24, A28, B8, B14, B38, B44 та лімфокінів IL-4, IL-17, їх взаємозв'язку в розвитку та прогресуванні ХНН, ГН.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дьяченко П. А. Клетки Th-17 и их роль в возникновении аутоиммунных заболеваний (Обзор литературы) / П. А. Дьяченко, А. Г. Дьяченко // Иммунология та алергология. — 2011. — № 2. — С. 4-9.
2. Жданов А. В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов / А. В. Жданов, Г. Т. Сухих, М. П. Давыдова // Бюл. Экспер. биол. и медицины. — 2003. — № 9. — С. 309-311.
3. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю. М. Зарецкая // М.: Медицина, 1983. — 103 с.
4. Колесник М. О. Особливості показників цитокінової ланки імунітету та їх прогностичне значення у хворих на хронічний гломерулонефрит / М. О. Колесник, В. Є. Дріянська, М. Б. Величко [та ін.] // 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. Колесник М. О. Асоціативні зв'язки HLA з високим рівнем прозапальних цитокінів крові у хворих на хронічний гломерулонефрит / Колесник М. О., Дріянська В. Є., Величко М. Б. [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. — 2017. — № 1. — С. 35-41.
7. Одинец Ю. В. Изменения уровней ИЛ-1, ФНО-α и ИЛ-4 в плазме крови детей с различными синдромами гломерулонефрита / Ю. В. Одинец, Л. Е. Латышев // Медицина сьогодні і завтра. — 2006. — № 3-4. — С. 105-108.
8. Щербань Т. Д. Зміни активності цитокінів та міжклітинної адгезії нейтрофільних гранулоцитів у хворих з прогресуючими нефропатіями в динаміці лікування / Т. Д. Щербань, І. І. Топчий // Український терапевтичний журнал. — 2003. — № 3. — С. 50-52.
9. Ярилин А. А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы / А. А. Ярилин / Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 16-21.
10. Cornish A. L. Suppressor of cytokine signaling-1 has IFN-gamma-independent actions in T cell homeostasis / A. L. Cornish // J. Immunol. — 2003. — V. 170, N. 2. — P. 878-886.
11. Deshpande P. Cutting edge: CNS CL 11 c+ cells from mice with encephalomyelitis polarise Th17 cells and support CD25+CD4+ T cell-mediated immunosuppression suggesting dual roles in the disease process / P. Deshpande // J. Immunol. — 2007. — V. 178 (11). — P. 6695 — 6699.
12. Fukagawa K. IL-4 Induces eotaxin production in corneal keratocytes but not in epithelial cells / K. Fukagawa, H. Saito, K. Tsubota [et al.] // J. Allergy and Immunology. — 2000. — V. 121, N. 2. — P. 144-151.
13. Herberth G. IL-17E but not IL-17A is associated with allergic sensitization: results the ELISA study / G. Herberth, C. Daegelmann, S. Roder [et al.] // Pediatr. Allergy. Immunol. — 2010. — V. 21. — P. 1086-1090.
14. Langston H. P. Secretion of IL-2 and IFN-gamma, but not IL-4, by antigen-specific T cells requires extracellular ATP / H. P. Langston [et al.] // J. Immunol. — 2003. — V. 170, N. 6. — P. 2962-2970.
15. Park Cheol Whee. Urinary Soluble HLA Class I Antigen in Patients with Minimal Change Disease: A Predictor of Steroid Response / Cheol Whee Park [et al.] // Nephron. — 1998. — 79. — P. 44-49.
16. Otani Koji. Anti-inflammatory effects of IL-17A on Helicobacter pylori-induced gastritis / Koji Otani, Toshio Watanabe, Tetsuya Tanigawa [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. — 2009. — Vol. 382, Issue 2. — P. 252-258.
17. Pourgholaminejad Arash. Is TGF as an anti-inflammatory cytokine required for differentiation of inflammatory TH17 cells / Arash Pourgholaminejad, Nasser Aghdami, Hossein Baharvand & Seyed Mohammad Moazzeni // Journal of Immunotoxicology. 2016. Vol. 13, N 6. — P. 775-783.
18. Yan Ke. Anti-Inflammatory Role of IL-17 in Experimental Autoimmune Uveitis / Ke Yan, Ke Liu, Guo-Qiang Huang [et al.] // The Journal of Immunology. — 2009. — 182 (5). — P. 3183-90.

Надійшла до редакції 22.05.2017

Прийнята до друку 01.06.2017

© Снісар Л. М., Ліксунова Л. О., Алексєєва Н. Г., 2017

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.12-008.331.4

Л. М. СНІСАР, Л. О. ЛІКСУНОВА, Н. Г. АЛЕКСЄЄВА

ФАКТОРИ, АСОЦІЙОВАНІ З ІНТРАДІАЛІЗНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ ТА ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ: ДОСВІД КЛІНІКИ

SNISAR L., LIKSUNOVA L., ALEKSIEIEVA N.

FACTORS ASSOCIATED WITH INTRADIALYTIC HYPOTENSION IN HEMODIALYSIS PATIENTS AND WAYS OF ITS CORRECTION: CLINIC EXPERIENCE

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

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

Ключові слова: гемодіаліз, інтрадіалізна гіпотензія, ультрафільтрація, діалізна прескрипція.

Key words: hemodialysis, intradialytic hypotension, ultrafiltration, hemodialysis prescription.

Резюме. Результати досліджень останніх років продемонстрували, що пацієнти з частими епізодами інтрадіалісної гіпотензії (ІДГ) мають гірше виживання порівняно з такими без ІДГ.

Метою роботи було виявити фактори, пов'язані з ІДГ у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) V ГД та можливі заходи для їх корекції.

Пацієнти та методи. Визначено, що 14,3% пацієнтів хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V ГД зазнали зниження систолічного артеріального тиску (САТ) нижче 80 мм рт. ст. під час проведення процедури.

Результати. Результати вивчалися продовж 3-х місяців. Встановлено, що у 57,1% пацієнтів впродовж періоду спостереження спостерігалось покращення профілю артеріального тиску (АТ).

Висновки. Факторами, асоційованими з ІДГ є гіпокальціємія, серцева недостатність з систолічною дисфункцією, міждіалізний приріст ваги тіла понад 2,5 кг та кількість госпіталізацій більше 2 разів/рік. Зміни діалізної прескрипції можуть привести до істотного зниження ІДГ.

Summary. Results of studies in recent years show a worse survival rate of dialysis patients who have frequent episodes intradialytic hypotension (IDH), as opposed patients without IDH.

The purpose of this quality improvement project was to study the factors associated with intradialytic hypotension in these patients and institute appropriate measures to mitigate this issue.

Patients and methods. In our clinic, we identified that 14.3% of dialysis patients experienced a decrease in their systolic blood pressure (SBP) to below 80 during dialysis.

Results. The results were studied for 3 months. We found that 57.1% of patients experienced an improvement in their blood pressure profile over the period of the study.

Conclusions. Factors associated with IDH are hypocalcemia, heart failure with systolic dysfunction, increase interdialytic body weight over 2.5 kg and hospitalizations more than 2 times/year. Suggesting that simple changes to dialysis prescription can result in a significant reduction in the incidence of IDH.

ВСТУП. Інтрадіалізна гіпотензія (ІДГ) визначається як зниження систолічного артеріального тиску (САТ) більше, ніж на 20 мм рт. ст. або зниження середнього артеріального тиску (АТ) на 10 мм рт. ст. і асоціюється з такими симптомами як дискомфорт в животі, позіхання, нудота, блювота, м'язові судоми, занепокоєння, запаморочення, непритомність, тривога [5]. Частота зниження АТ під час (або відразу після) діалізу коливається від 15% до 50% діалітичних сесій. Найчастіше спостерігається у пацієнтів літнього віку, або у пацієнтів з перенесеними серцево-судинними подіями [4].

Окрім проблем пов'язаних з якістю життя пацієнта ІДГ може призвести до збільшення випадків

ішемічних подій, а саме: тромбозу судинного доступу, аритмії, гіпергідратації і міждіалізній гіпертензії за рахунок зменшення ультрафільтрації (УФ) [1]. Наслідком таких порушень є збільшення випадків захворюваності та смертності хворих діалітичної популяції, що продемонстровано у дослідженнях останніх років [2, 6, 7].

Причини ІДГ різноманітні. Найчастіше до ІДГ призводить швидке видалення рідини під час досягнення «сухої ваги», особливо у пацієнтів з великим міждіалізним приростом; серцева недостатність, споживання ліків, які змінюють серцево-судинну стабільність, використання діалізату з низьким вмістом натрію, прийом їжі безпосередньо перед або під час діалізу [3, 5]. Таким чином, визначення факторів, що призводять до ІДГ та визначення підходів для зменшення або запобігання їй проявів мають важливе практичне значення.

МЕТОЮ роботи було визначити фактори, пов'язані з ІДГ та можливі заходи для їх корекції.

Л. М. СНІСАР

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ. Проспективне обсерваційне дослідження типу випадок-контроль за участю 49 пацієнтів, які лікуються гемодіалізом в ДУ «Інститут нефрології НАМН України», серед яких 23 (46,9%) жінок та 26 (53,1%) чоловіків. Середній вік пацієнтів склав $53,9 \pm 13,8$ років, тривалість лікування ГД $6,2 \pm 3,6$ років. Період спостереження склав 3 місяці.

За ІДГ вважали зниження САТ нижче 80 мм рт. ст та/або більше, ніж на 20 мм рт. ст. під час чи безпосередньо після ГД сесії.

Оцінювали показники, які впливають на АТ, включаючи рівень гемоглобіну, альбуміну, застосування антигіпертензивних лікарських засобів, міждіалізне збільшення ваги, стан серцево-судинної системи (в т.ч. ЕХО-КГ) та інші.

Для запобігання ІДГ проводились наступні заходи (згідно рекомендацій KDIGO, 2005, [3]):

- 1) обмеження УФ < 4% від маси тіла під час кожного сеансу діалізу;
- 2) температура діалізату до 36° С;
- 3) проведена детальна оцінка антигіпертензивних схем лікування у кожного пацієнта. Зведене до мінімуму зниження АТ за допомогою антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ) перед сеансом гемодіалізу;
- 4) пацієнтам рекомендовано приймати антигіпертензивні ЛЗ переважно у вечірній час. Пацієнти, які отримували декілька антигіпертензивних ЛЗ, радили утримуватись від деяких з них до діалізу;
- 5) проведена бесіда щодо обмеження споживання рідини і солі;
- 6) заборонено вживання їжі до або під час діалізу;
- 7) зверталась увага персоналу щодо змін у діалізній проскрипції;
- 8) у всіх пацієнтів дотримувались фіксованого профілю натрію 137. Профілювання натрію не використовували;
- 9) аналіз та корекція сухої ваги пацієнтів проводились через рівні проміжки часу;
- 10) обмеження застосування діуретиків у пацієнтів з залишковою функцією нирок.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10,0 for Windows». Показники представлені як середнє значення (М) і стандартне квадратичне відхилення (SD). Асоціативний зв'язок оцінювали використовуючи показник Спірмена (S-R).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Протягом 3 місяців спостереження у 7 (14,6%) пацієнтів визначена ІДГ яка мала місце більше ніж у 50% діалізних сесій. Середня кількість процедур на одного пацієнта в групі хворих з ІДГ та САТ < 80 мм.рт. ст. склала $35,7 \pm 1,3$; в той час як середня кількість процедур на одного пацієнта, де САТ залишався > 80 склала – $28,8 \pm 1,8$. У одного пацієнта показники АТ під час процедури ГД як і раніше залишались на низькому рівні, але кількість випадків, де САТ залишався > 80 мм рт. ст. збільшилась.

ІДГ мала зворотний кореляційний зв'язок з рівнем Са сироватки (S-R = -0,49; p = 0,0006), прямо асоціювалась з наявністю систолічної дисфункції у хворого (S-R = 0,9; p < 0,0001), рівнем загального протеїну крові (S-R = 0,419; p = 0,03), міждіалізним приростом ваги понад 2,5 кг (S-R = 0,27; p = 0,04) та кількістю госпіталізацій протягом року (S-R = 0,33; p = 0,008). Показники гемоглобіну та альбуміну не мали статистично значимого зв'язку з ІДГ.

Нами встановлено, що застосування загальноновідомих заходів дозволило скоригувати інтрадіалізний АТ у 4 (57,1%) досліджуваних пацієнтів, незалежно від стану їх серцево-судинної системи. Серйозною проблемою виявилась недостатня толерантність пацієнтів до відповідних призначень персоналу. Основною перешкодою до запобігання ІДГ була непереносимість пацієнта прохолодного діалізату, особливо у зимовий період.

Пацієнтам з інтрадіалізним зниженням САТ до 100 мм рт. ст. проводились наступні додаткові заходи:

- 1) підвищення кальцію у діалізаті до 2,5 мг-екв/л (за відсутності протипоказань);
- 2) пацієнтів заохочували дотримуватись діапазону міждіалізної ваги у 2-3 кг;
- 3) забезпечували суворий моніторинг за пацієнтом та дотримання медичним персоналом прескрипцій діалізу.

Основними факторами, пов'язаними з відсутністю ефекту від запропонованих заходів були:

- 1) серцево-судинна недостатність з низькою фракцією викиду за даними ЕхоКГ;
- 2) лабільна АГ, яка вимагає застосування декількох антигіпертензивних ЛЗ.

Отже, профілактика та лікування ІДГ вимагає мультидисциплінарного підходу за участі лікаря, медичної сестри, технічного персоналу, дієтолога та пацієнта. У разі появи частих випадків ІДГ вся команда оцінює і складає новий план прескрипції ГД. Після обговорення, у т.ч. і з пацієнтом, обираються відповідні стратегії подальшого лікування. Обмеження рідини і солі, застосування правильно підібраних доз антигіпертензивних ЛЗ в потрібний час доби, відповідна прескрипція процедури ГД відрізняє важливу роль у зменшенні випадків ІДГ.

Крім того, для запобігання виникнення епізодів ІДГ співробітники відділення ГД повинні мати відповідну підготовку з діагностики та попередження таких станів.

Призупинення УФ або внутрішньовенне введення рідини для корекції АТ може використовуватися лише за крайньої необхідності. Пацієнтам з великим міждіалізним приростом ваги рекомендовано ведення щоденника харчування, водного балансу, що допоможе визначити споживання продуктів з високим вмістом натрію та виключити їх з раціону. Медичний персонал повинен контролювати міждіалізний приріст ваги, артеріальний тиск та інші клінічні та лабораторні зміни. Пацієнтам,

у яких зберігаються часті епізоди ІДГ, незважаючи на зусилля лікарів, може знадобитися більш тривалий час процедури ГД (зменшення швидкості УФ або ізольована УФ на початку ГД). Крім того, можна призначати додаткові сеанси ГД для усунення гіпергідратації.

ВИСНОВКИ. Таким чином, у 14,6% ГД-пацієнтів нашого центру визначена ІДГ, яка мала місце більше ніж у 50% діалізних сесій.

Факторами, асоційованими з ІДГ є гіпокальціємія, серцева недостатність з систолічною дисфункцією, міждіалізний приріст ваги тіла понад 2,5 кг та кількість госпіталізацій більше 2 разів/рік.

Найбільш ефективними заходами для запобігання ІДГ є: профілювання УФ, обмеження об'єму УФ до <4% від маси тіла, зниження температури діалізату, обмеження вживання солі та рідини, використання діуретичних засобів у пацієнтів із залишковою функцією нирок. Ключовим моментом у запобіганні та корекції таких станів є відповідальність та освіченість персоналу.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Chang TI, Paik J, Greene T, Desai M, Bech F, Cheung AK, et al. / Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis // J Am Soc Nephrol. — 2011. — V. 22. — P. 1526.
2. Flythe JE, Inrig JK, Shafr T, Chang TI, Cape K, Dinesh K, Kunaparaju S, et al. / Association of intradialytic blood pressure variability with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with long-term hemodialysis // Am J Kidney Dis. — 2013. — V. 61. — P. 966.
3. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients // Am J Kid Dis. — 2005. — V. 45 (3). — № 1— P. 154.
4. Nette RW, van den Dorpel MA, Krepel HP, Ie EH, van den Meiracker AH, Poldermans D, et al. / Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function // Clin Nephrol. — 2005. — V. 63. — P. 276.
5. Sands JJ, Usvyat LA, Terry Sullivan T, Segal JH, Zabetakis P, Kotanko P, Maddux FW, Diaz-Buxo, JA / Intradialytic hypotension: Frequency, sources of lvariation and correlation with clinical outcome. — 2014. — V. 18. — P. 415 — 422.
6. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. / Hemodialysis associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients // Kidney Int. — 2004. — V. 66. — P. 1212—1220.
7. Tisler A, Akocsi K, Borb s B, Fazakas L, Ferenczi S, Görögh S, et al. / The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis // Nephrol Dial Transplant. — 2003. — V. 18. — P. 2601— 2605.

Надійшла до редакції 16.03.2017

Прийнята до друку 01.06.2017

© Степанова Н. М., Сташевська Н. В., Лебідь Л. О., Савченко С. М., Колесник М. О., 2017

УДК: 616.61/63-022.7:615.281.9

Н. СТЕПАНОВА, Н. СТАШЕВСЬКА, Л. ЛЕБІДЬ, С. САВЧЕНКО, М. КОЛЕСНИК

РИЗИК ЗНИЖЕННЯ LACTOBACILLUS SPP. У СКЛАДІ МІКРОБІОТИ КИШКІВНИКА ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЮ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ, АСОЦІЙОВАНИЙ З ПРИЙОМОМ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

N. STEPANOVA, N. STASHEVSKA, L. LEBID, S. SAVCHENKO, M. KOLESNYK

ANTIBIOTIC- ASSOCIATED RISK THE REDUCTION OF LACTOBACILLUS SPP. IN THE INTESTINAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS

ДУ «Інститут нефрології НАМНУ», м. Київ

SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

Ключові слова: лактобактерії, кишківник, антибактеріальні лікарські засоби, гіпероксалурії.**Keywords:** lactobacilli, intestine, antibacterial drugs, hyperoxaluria.**Резюме:** Метою нашої роботи було оцінити ризик зниження індигенної мікробіоти кишківника хворих на інфекцію сечової системи (ІСС), асоційований з прийомом антибактеріальних лікарських засобів.

Матеріал та методи. До ретроспективного когортного дослідження типу випадок-контроль було залучено 233 жінки з ІСС, віком $36,7 \pm 15,6$ років, 159 (68%) мали неускладнену ІСС, 74 (32%) – ускладнену ІСС. Випадки визначали як зменшення кількості *Lactobacillus spp.* < 10 мільйонів колонієутворюючих одиниць в 1г фекалій (млн. КУО/г). Досліджували добову екскрецію оксалатів та бактеріологічний посів калу. Оцінюваними антибіотиками були лікарські засоби, які звичайно використовуються для лікування ІСС в амбулаторних умовах.

Результати. Аналіз даних демонструє надзвичайно високий ризик зниження колонізації *Lactobacillus spp.* кишківника хворих на ІСС у разі застосування навіть «половинних» доз антибактеріальних лікарських засобів (АЛЗ) з профілактичною метою. Застосування ципрофлоксацину було достовірно асоційовано з наявністю гіпероксалурії ($p = 0,31$ $p = 0,008$).

Висновки. Отримані результати підтверджують, що довготривалий прийом АЛЗ, навіть у профілактичних дозах, знижує рівень *Lactobacillus spp.* у складі мікробіоти кишківника хворих.

Summary: The aim of our study was to evaluate a risk reduction of indigenous gut microbiota in patients with urinary tract infection (UTI, associated with the intake of antibacterial medicinal products

Materials and methods. To this retrospective cohort case-control study were involved 233 women with UTI. The mean age in the patient population was 36.7 ± 15.6 years. Cases were defined as reducing the number of *Lactobacillus spp.* < 10 million colony forming units in 1 g of feces (mln. CFU/g). We evaluated the daily urinary oxalate excretion and bacteriological seeding feces. Investigational antibiotics were medicines which are generally used to treat the outpatient with UTI.

Results. The data analysis demonstrated an extremely high risk the reducing of *Lactobacillus spp.* colonization in the patient's intestine. The use of ciprofloxacin was significantly associated with an availability of hyperoxaluria ($p = 0.31$, $p = 0.008$).

Conclusions. Thus, the use of antibacterial medicinal products, even in prophylactic doses, by the patients with UTI leads to the destruction of the normal composition of gut microbiota, and, primarily, due to the fact that the content of *Lactobacillus spp.* is deceased.

ВСТУП. Як відомо, основою лікування інфекції сечової системи (ІСС) загалом та пієлонефриту, зокрема, є антибактеріальна терапія [1, 4]. Проте, на сьогодні є доведеним, що застосування антибіотиків призводить до виражених короткострокових та довгострокових порушень біоценозу кишківника з неповним відновленням мікробіоти

до вихідного складу на протязі декількох років [2, 10]. Так, було продемонстровано, що ефект навіть 7-денного застосування антибактеріальних лікарських засобів широкого спектру дії з переважним охопленням анаеробної флори (наприклад, кліндаміцину) може тривати до 2-х років, з неповним відшкодуванням різноманітності *Bacteroides* [3,6]. Аналогічним чином, короткий курс лікування *H. pylori* із застосуванням потрібної терапії призводить до різкого скорочення *Actinobacteria*, що триває понад 4 роки [5,7]. Вплив ципрофлоксацину і бета-лактамів на біоценоз кишківника є відносно недовгим, але проявляється різким зменшенням *Ruminococcus spp.* [7, 9] та зниженням мікробного різноманіття на 25% зі збільшенням співвідно-

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

шення *Bacteroidetes* / *Firmicutes* [11]. 6-денний курс лікування ампіциліном значно зменшує загальну кількість бактерій, у тому числі аеробних (*Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*) та анаеробних (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*) як у фекаліях, так і на слизовій оболонці товстої кишки [12]. Більше того, Ying-Ying Wu зі співавторами експериментально продемонстрували антибіотик-індуковане зниження експресії TOLL-подібних рецепторів 4 (TLR4), протимікробних білків REGIII β / REGIII γ та дефензинів, які забезпечують захист цілісності епітеліального бар'єру шлунково-кишкового тракту, а їх дефіцит ініціює розвиток запальних захворювань кишківника [8].

У попередніх дослідженнях нами було продемонстровано, що постійне застосування антибактеріальних лікарських засобів, у тому числі й довготривала антибіотикопрофілактика у хворих на рецидивуючий пієлонефрит, порушує видовий та кількісний склад мікробіоти кишківника з істотним знищенням *Lactobacillus spp.* та формуванням гіпероксалурії [1, 78]. Разом з тим, вплив застосування антибіотиків, які найчастіше використовуються для лікування пацієнтів з ІСС, на кількісний склад *Lactobacillus spp.* у фекаліях хворих визначено не було.

МЕТОЮ нашої роботи було ретроспективно оцінити ризик зниження *Lactobacillus spp.* у кишківнику хворих на ІСС, асоційований з прийомом антибактеріальних лікарських засобів.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ. Ретроспективне когортне дослідження типу випадок-контроль із залученням результатів анамнестичного та клінічного обстеження 233 жінок з ІСС, які перебували на амбулаторному лікуванні у ДУ «Інститут нефрології НАМН України» з 2008 по 2015 роки. Вік жінок коливався від 19 до 60 років (у середньому $36,7 \pm 15,6$ років), тривалість захворювання у середньому становила $12,8 \pm 7,9$ років.

Критеріями включення у дослідження були: діагностована ІСС у жінок (ускладнена й неускладнена зі спорадичним або рецидивуючим перебігом). Критеріями виключення були: відмова хворої від участі у дослідженні, вагітність та період лактації, уролітіаз, ознаки обструкції сечової системи, цукровий діабет, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м².

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

Серед включених у дослідження жінок 159 (68%) мали неускладнену ІСС, 74 (32%) – ускладнену ІСС. За неускладнену ІСС вважали наявність ознак запалення сечового міхура та/або нирок у молодій, сексуально активній, невагітній жінки без анатомічних та/або функціональних аномалій сечової системи. За ускладнену приймали ІСС у жінок менопаузального віку або старших за 60 років з наявністю структурних аномалій сечової системи та/або будь-яких супутніх захворювань. Основни-

ми ускладнюючими факторами у досліджуваній когорті були: мено- або постменопаузальний вік – 41 (55,4%) пацієнтка, артеріальна гіпертензія – 21 (28,4%), наявність поодиноких кіст у нирках – 8 (10,8%), оперативні втручання на органах малого тазу в анамнезі – 4 (5,4%).

Пієлонефрит був діагностований у 197 (84,5%) жінок, хронічний цистит – у 36 (15,5%) хворих.

Рецидивуючий перебіг ІСС діагностовано у більшості жінок – 161 (69%), спорадичний – у 72 (31%) пацієнток. Під цим терміном розуміли наявність 3-х та більше загострень захворювання протягом року. За спорадичний приймали 1-2 рецидиви / рік.

Випадки визначали як зменшення кількості *Lactobacillus spp.* < 10 мільйонів колонієутворюючих одиниць в 1г фекалій (млн. КУО/г). До контролю увійшли пацієнтки з нормальним вмістом лактобактерій (≥ 10 млн. КУО/г). Оцінюваним у дослідженні впливом був анамнестично визначений пероральний прийом антибактеріальних лікарських засобів у період від 12 до 1 місяця перед обстеженням.

Добову екскрецію оксалатів та бактеріологічний посів калу виконували під час другого візиту хворої, до початку антибактеріального лікування.

Культуральне дослідження калу із визначенням кількісного вмісту *Lactobacillus spp.* виконували у лабораторії «Сінево», свідоцтво про атестацію № ПТ - 120 / 12, видане 06.04.2012 р. та чинне до 05.04.2017.

Оцінюваними антибіотиками були лікарські засоби, які звичайно використовуються для лікування ІСС в амбулаторних умовах: пеніциліни (амоксиклін, клавуланат), цефалоспорины III генерації (цефтріаксон), фторхінолони II (ципрофлоксацин, норфлоксацин) і III генерації (левофлоксацин) та нітрофурану (нітрофурантоїн, фуразидин, фуразидин К). Аналіз проводився для кожної групи антибіотиків окремо; крім того оцінювали вплив кількості курсів антибіотиків (1, 2 та ≥ 3 курсів за рік).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc». Відмінність частот у групах порівнювали за допомогою критерію χ^2 . Для порівняння середніх значень використовували критерій Ст'юдента (tS). Відношення шансів (ВШ) і 95% довірчі інтервали (ДІ) розраховували з використанням логістичної регресії. Ризики були скореговані з урахуванням віку пацієнток, наявності ускладнюючих факторів ІСС, тривалості антибактеріальної терапії та кількістю її курсів за останні 12 місяців перед підсумковою оцінкою. Усі коваріати були визначені до дати індексу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідження були включені 173 випадки зниження вмісту лактобактерій < 10 млн. КУО/г фекалій та, відповідно, 60 даних контролю. Групи випадку та контролю були ідентичними за віком, наявністю ускладнюючих факторів та топікою ІСС (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика досліджуваної когорти

	Випадок	Контроль	χ^2 ; p
Вік (роки, $M \pm SD$)	$38,5 \pm 12,7$	$33,8 \pm 13,9$	$P = 0,07$
Ускладнена ICC (n;%)	55 (31,8%)	19 (31,6%)	0,08; $P = 0,97$
Неускладнена ICC (n;%)	118 (68,2%)	41 (68,3%)	0,01; $P = 0,95$
Спорадичний перебіг (n;%)	31 (18%)	41 (68,3%)	52,5; $P < 0,0001$
Рецидивуючий перебіг (n;%)	142 (82,1%)	19 (31,6%)	40,4; $P < 0,0001$
Пієлонефрит (n;%)	148 (85,6%)	49 (81,7%)	0,52; $P = 0,47$
Цистит (n;%)	25 (14,5%)	11 (18,4%)	0,5; $P = 0,47$

Проте, як і очікувалось, у пацієток з низьким вмістом лактобактерій у кишківнику достовірно частіше був діагностований рецидивуючий перебіг захворювання (див. табл. 1).

Основною групою антибактеріальних лікарських засобів, що застосовувались для профілактики рІСС, були фторхінолони – 90/233 (38,6%), серед яких найчастіше призначався ципрофлоксацин – у 63/90 (70%) жінок, левофлоксацин отримували 27/90 (30%) хворих.

Нітрофуранни до дня аналізу з профілактичною метою призначались 63/233 (27%) хворим, серед них: фуразидін К – 34/63 (54%), нітрофурантоїн – 29/63 (46%) пацієнткам.

43/233 (18,5%) пацієток отримували цефалоспорины III генерації – цефіксим.

Пеніциліни, а саме амоксицилін клавуланат, застосовувався у 37/233 (15,9%) пацієнок.

Ризик антибіотик-індукованого зниження лактобактерій у складі мікробіоти кишківника хворих на ІСС продемонстровано у таблиці 2 та на рис. 1.

Таблиця 2

Ризик знешкодження *Lactobacillus spp.* залежно від застосованих антибактеріальних лікарських засобів

Антибіотики	Випадок	Контроль	ВШ	95% ДІ	P
Ципрофлоксацин	55 (87,3%)	8 (12,7%)	47,3	16,6-134,9	<0,0001
Левофлоксацин	25 (92,6%)	2 (7,4%)	156,2	20,4-1198	<0,0001
Фуразидін К	22 (64,7%)	12 (35,3%)	3,4	1,25-9,1	0,01
Нітрофурантоїн	19 (65,5%)	10 (34,5%)	3,6	1,22-10,7	0,02
Цефіксим	22 (51,1%)	21 (48,9%)	1,1	0,47-2,56	0,83
Амоксицилін клавуланат	30 (81%)	7 (19%)	18,4	5,7-59	<0,001

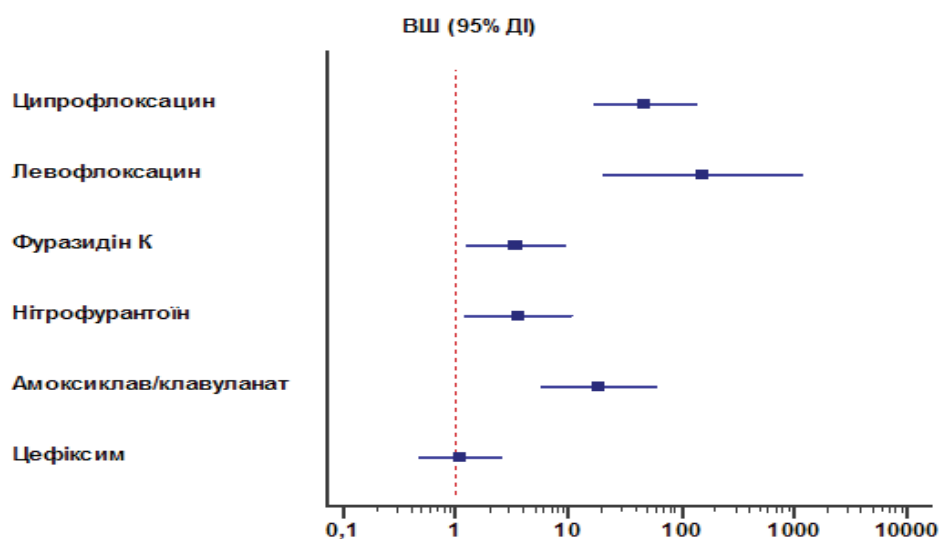


Рис. 1. Відношення шансів знешкодження лактобактерій у кишківнику хворих на ІСС, залежно від застосованих антибактеріальних лікарських засобів.

Наведені дані демонструють надзвичайно високий ризик зниження колонізації *Lactobacillus spp.* кишківника хворих на ІСС у разі застосування навіть «половинних» доз АЛЗ з профілактичною метою. Так, антибактеріальна профілактика рІСС за допомогою левофлоксацину (125 мг 1 раз на добу, 5 разів / тиждень протягом 6 місяців) більш ніж у 156 разів підвищувала ризик знешкодження *Lactobacillus spp.* у кишківнику хворих, застосування ципрофлоксацину – у 47 разів, амоксициліну клавуланату – у 18 разів, нітрофуранів – більш ніж утричі.

Крім того, застосування ципрофлоксацину було достовірно асоційовано з наявністю гіпероксалуриї ($p=0,31$ $p=0,008$).

ВИСНОВКИ. Довготривалий прийом антибактеріальних лікарських засобів, навіть у профілактичних дозах, знижує рівень *Lactobacillus spp.* у складі мікробіоти кишківника хворих, що свідчить про необхідність мінімізації частоти антибактеріальної профілактики рецидивуючої ІСС. Тобто, доцільність її призначення може бути обґрунтована лише у разі неефективності попередніх неантибактеріальних стратегій. Крім того, необхідним є пролонговане відновлення мікробіоти кишківника хворих за допомогою пробіотиків, що містять лактобактерії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Barr-Beare E. The Interaction between Enterobacteriaceae and Calcium Oxalate Deposits (Electronic resource) / Barr-Beare E., Saxena V., Hilt E. E., [et al.] // Sands JM, ed. PLoS ONE. – 2015. – V. 10 (10). – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4598009>
2. Bejaoui M, Sokol H, Marteau P. Targeting the microbiome in inflammatory bowel disease: critical evaluation of current concepts and moving to new horizons. Digest Dis 2015;33(Suppl 1):105-12.
3. Chen P. Correlation between urinary stones and urinary tract infections / Chen P., Zhang L., Meng B. // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2014. – V. 35 (5). – P. 597-599.
4. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. Frontiers in Microbiology. 2015;6:1543. doi:10.3389/fmicb.2015.01543. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709861/>
5. 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.
6. Jernberg C. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota / Jernberg C., L fmark S., Edlund C., Jansson J. K. // ISME J. – 2007. – V. 1. – P. 56-66.
7. Jakobsson H. E. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome (Electronic resource) / Jakobsson H. E., Jernberg C., Andersson A. F., Sjölund-Karlsson M., [et al.] // PLoS One. 2010. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844414>
8. Jäger S. Inflammatory bowel disease: an impaired barrier disease / Jäger S., Stange E. F., Wehkamp J. // Langenbecks Arch Surg. – 2013. – V. 398 (1). – P. 1-12.
9. Jorge Cervantes. Use your antibiotics wisely. Consequences to the intestinal microbiome FEMS Microbiology Letters May 2016, 363 (10) <http://femsle.oxfordjournals.org/content/363/10/fnw081.long#F2>
10. Mikkelsen KH, Frost M, Bahl MI, et al. Effect of Antibiotics on Gut Microbiota, Gut Hormones and Glucose Metabolism. Buchowski M, ed. PLoS ONE. 2015;10(11):e0142352. doi:10.1371/journal.pone.0142352. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643023/>
11. 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>
12. Ying-Ying Wu. Toll-Like Receptor Stimulation Induces Nondefensin Protein Expression and Reverses Antibiotic-Induced Gut Defense Impairment / Ying-Ying Wu,a Ching-Mei Hsu,a Pei-Hsuan Chen,b Chang-Phone Fung // Infect Immun. 2014 May; 82(5): 1994–2005.

Надійшла до редакції 22.05.2017

Прийнята до друку 01.06.2017

© Топчий І. І., Денисенко В. П., Кірієнко О. М., Семенових П. С., Якименко Ю. С.,
Мазій В. В., Щенявська О. М., 2017

УДК 616.61 : 616.379 – 008.64 – 092 : 546.18 : 546.41

І.І.ТОПЧІЙ, В.П.ДЕНИСЕНКО, О.М. КІРІЄНКО, П.С. СЕМЕНОВИХ, Ю.С. ЯКИМЕНКО, В.В. МАЗІЙ,
О.М. ЩЕНЯВСЬКА

ЗВ'ЯЗОК СТАНУ МІОКАРДУ З ПОРУШЕННЯМИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

I.I.TOPCHII, V.P.DENISENKO, O.M.KIRIENKO, P.S.SEMENOVYKH, YU.S.YAKIMENKO, V.V.MAZII,
O.M.SCHENYAVSKAYA.

RELATIONSHIP OF THE CONDITION OF THE MYOCARDIUM WITH INFRINGEMENTS THE CALCIUM AND PHOSPHORUS METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»

GI «National institute of Therapy named after L. Malaya of NAMS of Ukraine».

Ключові слова: діабетична нефропатія, міокард, фосфорно-кальцієвий обмін.

Key words: diabetic nephropathy, myocardium, phosphorus-calcium metabolism.

Резюме. Цель работы: установить возможные взаимосвязи между изменениями сердечной гемодинамики и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и содержания FGF 23.

Пациенты и методы: было обследовано 260 человек с диабетической нефропатией, 64 человека с гипертонической болезнью и 20 здоровых лиц. Изучалось состояние миокарда и сердечная гемодинамика, содержание в крови кальция, фосфора и FGF 23.

Результаты исследования и выводы: между состоянием миокарда, сердечной гемодинамикой и содержанием FGF23, фосфора и кальция существует тесная взаимосвязь, которая скорее всего опосредуется через специфический рецепторный аппарат миокарда и через иммуновоспалительные механизмы. Однако, конкретные механизмы влияния системы FGF23 / фосфорно-кальциевый обмен на анатомические и функциональные изменения миокарда требуют дальнейшего изучения.

Summary. Objective: To establish the possible relationship between changes in cardiac hemodynamics and impaired phosphate-calcium metabolism and content FGF 23.

Patients and Methods: 260 people with diabetic nephropathy, 64 people with hypertension and 20 healthy individuals were surveyed. Studied the state of the myocardium and cardiac hemodynamics, blood levels of calcium, phosphorus and FGF 23.

Results and conclusions: between the state of myocardium, cardiac hemodynamics and content FGF23, phosphorus and calcium are closely interrelated, which is likely mediated through specific receptor apparatus of myocardium and through immunoinflammatory mechanisms. However, the specific mechanisms of action system FGF23 / phosphorus-calcium exchange for anatomical and functional myocardial changes require further investigation.

ВСТУП. Формування діабетичної нефропатії (ДН) у хворих на цукровий діабет (ЦД) призводить до уражень нирок, активації пресорних компонентів ренін-ангіотензинової системи і прогресуванню артеріальної гіпертензії (АГ) з ураженням серцево-судинної системи. В літературі комплекс змін міокарду на тлі цукрового діабету одержав найменування “діабетичного серця” [1].

Наразі увага дослідників прикута до вивчення стану фосфорно-кальцієвого обміну, факторів його регуляції та взаємозв'язку з порушеннями серцевої гемодинаміки у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) та ДН.

Неминучим наслідком прогресування ДН стає порушення обміну фосфору та кальцію. При ДН порушуються всі ланки регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, що призводить не тільки до мінеральних порушень але й до кісткової патології [3].

Цей комплекс метаболічних порушень мінерального обміну та ураження кісткової тканини при ХХН був визначений у 2009 році організацією Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO®) як ХХН — мінерально-кісткові порушення, який характеризується відхиленням від норми показників фосфору, кальцію, паратгормону (ПТГ) і вітаміну D, порушеннями структури кісткової тканини, кальцифікацією судин та інших тканин [9].

Збільшення концентрації фосфору і кальцію в плазмі крові є доведеним чинником ризику кальцифікації судин і розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих з ХХН [7].

Топчий Іван Іванович
itopchii@yandex.ua

Так, за результатами багатоцентрового проспективного дослідження ROCK-PD [10], показана пряма асоціація між фосфором та індексом маси лівого шлуночка (ІМЛШ) у 353 пацієнтів на перитонеальному діалізі.

Згідно сучасних уявлень регуляція фосфорно-кальцієвого обміну здійснюється не тільки завдяки ПТГ та вітаміну D, але й за участю нових метаболічно активних речовин — так званих фосфатонінів — циркулюючих ендокринних регуляторів ниркового метаболізму фосфатів та кісткової мінералізації. До фосфатонінів належить фактор росту фіброblastів (FGF 23) — новий ендокринний незалежний від паратгормону регулятор механізму ниркового метаболізму фосфору та кальцію.

За даними останніх публікацій, FGF23 є найбільш раннім маркером прогресування мінеральної кісткової хвороби при ХХН. Зокрема виявлено, що рівень FGF23 в крові може підвищуватися ще до появи вторинного гіперпаратиреозу та зміни сироваткової концентрації фосфору [10].

FGF23 виробляється у кістковій тканині, а саме в остеокластах та остеобластах. В фізіологічних умовах цей ендокринний фактор росту контролює екскрецію фосфатів нирками шляхом блокади натрій-фосфатного котранспортера NaPi2a та NaPi2c в епітелії проксимальних каналців, впливає на вітамін D завдяки інгібуванню 1- α гідроксилази (CYP27), яка перетворює 25(OH)D в активну форму - 1,25(OH)2D. Відкриття FGF23 істотно змінило розуміння порушень фосфорно-кальцієвого обміну при ХХН. Проте, дослідження функціонування системи FGF23/фосфорно-кальцієвий обмін в умовах гіперглікемії, зокрема при ДН, поки що є одиницею.

Крім того результати численних досліджень дозволяють говорити про тісний патофізіологічний зв'язок між серцево-судиною патологією і FGF23 при ХХН на всіх етапах розвитку і прогресування нефропатії.

Нещодавно були отримані дані, які свідчать про те, що летальність у хворих на діалізі прямо корелює з рівнем FGF23, незалежно від рівня концентрації фосфору в крові [7]. Одним з пояснень високої смертності пацієнтів при підвищенні рівня FGF23 може служити виявлена незалежна асоціація FGF23 з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ).

При вивченні рівня FGF 23 у осіб різних вікових груп з та без ХХН виявлено, що більш високий рівень FGF23 зв'язаний з більшою масою лівого шлуночка у старшій віковій групі, та ще вищий рівень FGF 23 виявлено у осіб із ГЛШ при наявності ХХН.

Незважаючи на інтенсивність досліджень FGF23, його роль в порушеннях мінерального обміну та розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ДН вивчена недостатньо. Зв'язок FGF 23 з ГЛШ у загальній популяції та вплив ХХН на ГЛШ зостається невизначеним.

МЕТОЮ роботи було встановити можливий взаємозв'язок між змінами серцевої гемодинаміки

та порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну і вмісту FGF 23.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ. Обстежено хворих на ДН I-III ст. 260 осіб (III група), хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) — 64 особи (II група - група порівняння), групу контролю склали 20 здорових осіб.

Серцева гемодинаміка вивчалася методом кількісної ехокардіографії із розрахунками параметрів кардіогемодинаміки за Teicholz L. et al. (1972). Оцінювали показники: кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний об'єми (КСО) лівого шлуночка, індекс маси міокарда (ІММ), фракцію вигнання (ФВ), індекс жорсткості міокарда (ІЖМ), тиск наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ), розмір правого шлуночка. Для оцінки діастолічної функції лівого шлуночка у всіх хворих вивчався трансмітральний кровоток методом імпульсної доплер-ехокардіографії. Визначалися відношення V_e/V_a (де V_e — максимальна швидкість потоку періоду раннього наповнення, а V_a — максимальна швидкість потоку періоду пізнього наповнення) [2].

Концентрація кальцію та фосфору в сироватці крові вивчалася з використанням набору реагентів фірми Сопмау (Польща). Принцип метода засновано на тому, що іони кальцію та фосфору в лужному середовищі утворюють фіолетовий комплекс з о-крезолфталейнкомплексом. Інтенсивність фіолетового забарвлення утвореного комплексу, вимірювана при довжині хвилі 570-580 нм, пропорційна концентрації іонів в пробі.

Концентрацію С-терміналу FGF 23 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних планшетів фірми Biomedica (Австрія).

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин та їх похибки ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Ст'юдента-Фішера. Достовірної вважалася ймовірна похибка менше 5% ($p < 0,05$). Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова. Оцінку змін параметрів проводили за методом однофакторного дисперсійного аналізу та методом апостеріорного порівняння. Кореляцію кількісних ознак оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. За результатами дослідження процесів ремоделювання серця встановлено, що групи є неоднорідними за параметрами морфо-функціонального стану серця. Застосування методу апостеріорного порівняння середніх дозволило виявити, що у хворих із ДН в першу чергу відзначається суттєве порушення діастолічної функції ЛШ за рахунок підвищення жорсткості міокарда (табл. 1), на що вказує достовірно більша величина ІЖМ в порівнянні до групи пацієнтів із ГХ (на 5,1%) та до контрольних значень (на 20,6%).

Таблиця 1

Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ДН, ГХ і контрольної групи, (М±м)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Гіпертонічна хвороба (n = 64)	Діабетична нефропатія (n = 260)	p (2:3:4)
КДО, мл	126,865 ± 3,426	137,416 ± 5,037	143,6 ± 3,31	< 0,05
КСО, мл	42,641 ± 2,655	57,471 ± 5,978	73,981 ± 5,626	< 0,01
МШП, см	0,87 ± 0,03	1,12 ± 0,02	1,18 ± 0,01	< 0,001
ЗСЛШ, см	0,88 ± 0,02	1,13 ± 0,01	1,22 ± 0,02	< 0,001
ІММ, ум.од.	94,44 ± 11,6	146,7 ± 27,2	167,5 ± 35,5	< 0,02
КДТ, мм рт.ст.	8,628 ± 0,257	10,659 ± 0,487	11,831 ± 0,619	< 0,001
ФВ, %	66,389 ± 1,736	58,137 ± 2,109	48,481 ± 2,529	< 0,001
ІЖМ, ум.од.	6,8 ± 0,3	7,8 ± 0,1	8,2 ± 0,2	< 0,05
ЛПс, см	3,771 ± 0,088	4,098 ± 0,068	4,102 ± 0,046	< 0,05
ЛПд, см	2,774 ± 0,097	3,334 ± 0,085	3,509 ± 0,044	< 0,01
ПШ, см	2,103 ± 0,067	2,428 ± 0,074	2,656 ± 0,113	< 0,01
Ve:Va, ум.од.	1,477 ± 0,058	1,193 ± 0,052	0,919 ± 0,059	< 0,001

На дану закономірність також указує характер змін профілю трансмітрального кровоплину. Так у хворих III групи відзначається: вірогідно менше значення співвідношення Ve:Va(M) ((0,919±0,059), проти (1,193±0,052) та (1,477±0,058), відповідно у хворих I та контрольної груп); значно більша тривалість часу сповільнення ранньо-діастолічного потоку ((0,205±0,007), проти (0,175±0,008) та (0,139 ± 0,006), відповідно) та періоду ізовольмічного

розслаблення ((0,109±0,005), проти (0,093±0,004) та (0,074±0,002), відповідно). На цьому тлі вже на ранніх стадіях ДН (ДН I-II ст), в тому числі і у пацієнтів без АГ формується ГЛШ, яка швидко прогресує за наявності АГ.

Нами встановлена залежність артеріального тиску та ГЛШ по від стадії ДН – констатовано як підвищення АТ, так і збільшення ГЛШ по мірі прогресування ДН (табл. 2).

Таблиця 2

Показники загальної гемодинаміки та структурних параметрів серця на різних стадіях захворювання

Показники	ДН I-ІІст. (n = 18)	ДН IIIст. (n = 12)	ДН IVст. (n = 28)	контроль (n = 10)
САТ, мм.рт.ст.	146,32 ± 11,51	162,24 ± 14,21 *	172,13 ± 23,12 *	122,34 ± 12,46
ДАТ, мм.рт.ст.	81,24 ± 6,45	95,37 ± 8,96 *	96,24 ± 4,12 *	78,16 ± 5,24
МШП, см	1,11 ± 0,13	1,19 ± 0,24	1,31 ± 0,11*	0,81 ± 0,15
ЗСЛШ, см	1,09 ± 0,32	1,18 ± 0,45	1,29 ± 0,38*	0,79 ± 0,52

Примітка. * - різниця показників в порівнянні з контролем вірогідна, p < 0,05.

Розпочинаючи з III стадії у хворих на ДН відзначається прогресуюча дилатація лівих відділів серця зі збільшенням КДО та КСО, та поступово формується порушення систолічної функції лівого шлуночка. Так, в даній групі ФВ ЛШ на 27,0% нижча ніж в контрольній групі, та на 16,6% менше відносно хворих з ГХ (P<0,001).

Розглядаючи ІЖМ та окремі параметри серцевої гемодинаміки відносно ІЖМ, встановлено, що ІЖМ є початковим фактором ремоделювання серця, який збільшується по мірі прогресування ДН. Підвищення жорсткості міокардіального каркасу є основною причиною розвитку діастолічної

дисфункції. Так, при аналізі кореляційних зв'язків встановлено, що самий високий рівень кореляції між ІЖМ та Ve:Va(M) (r = - 0,71).

В подальшому, саме ці 2 параметри відповідні за виникнення та прогресування ГЛШ. Слід відмітити, що ГЛШ, на відміну від ГХ, з'являється уже у хворих на ДН без АГ, а при приєднанні останньої швидко прогресує, досягаючи значних величин на протязі перших 4-7 років існування захворювання (рис. 1).

Коефіцієнти кореляції між ІММ і ІЖМ та ІММ і Ve:Va(M) становлять відповідно + 0,54 та - 0,51.

Іще однією особливістю ремоделювання міокарду у хворих на ДН є ранній розвиток анатомічних проявів серцевої недостатності. При цьому сту-

пінь КДО корелювала в рівній мірі із вираженістю діастолічної дисфункції ($r = 0,52$ КДО та $Ve:Va(M)$) та IMM ($r = 0,48$).

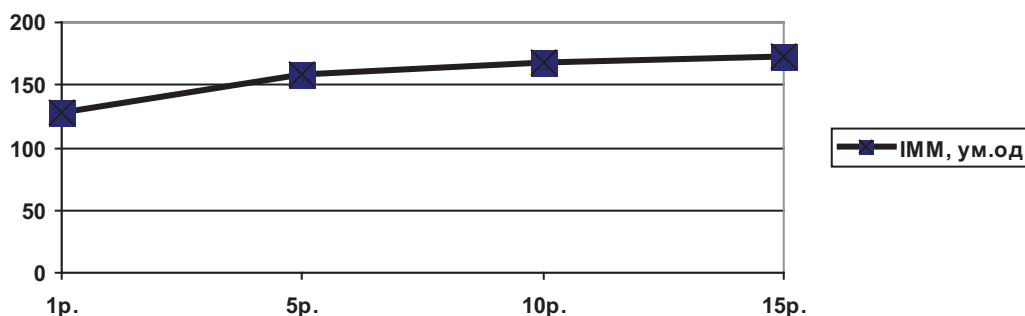


Рис. 1. IMM у хворих на ДН по мірі прогресування захворювання

Таким чином, для хворих на діабетичну нефропатію притаманно: підвищення жорсткості міокарда без зв'язку з гіпертрофією стінок ЛШ, що найвірогідніше обумовлено дією глікопротеїнових комплексів і розвитком фіброзу міокарда, суттєва діастолічна дисфункція міокарду, подальший розвиток гіпертрофії лівого шлуночка та ранній розвиток дилатації порожнин серця і зниження його інотропної функції.

Аналіз результатів дослідження вмісту FGF23 в сироватці крові хворих на ДН виявив вірогідне зростання концентрації цього фактору вже на початкових стадіях ДН, $p < 0,05$. Так у хворих на ДН I-II стадій концентрація FGF23 підвищувалась в порівнянні з контролем та складала ($1,47 \pm 0,11$)

пмоль/л (рис. 2). Концентрація FGF23 в контрольній групі становила ($0,74 \pm 0,11$) пмоль/л. Прогресування ДН супроводжувалось більш суттєвим зростанням FGF23 і в групі хворих з ДН III стадії концентрація фактора складала ($2,34 \pm 0,14$) пмоль/л. Найбільш виразне підвищення досліджуваного показника було виявлено на пізніх стадіях захворювання. В третій групі (хворі на ДН IV стадії) концентрація FGF23 зросла до ($6,06 \pm 0,54$) пмоль/л.

Враховуючи, що FGF23 є основним регулятором гомеостазу фосфатів, його вміст може зростати задовго до підвищення рівнів ПТГ та може бути першою ознакою порушення фосфорно-кальцієвого обміну.

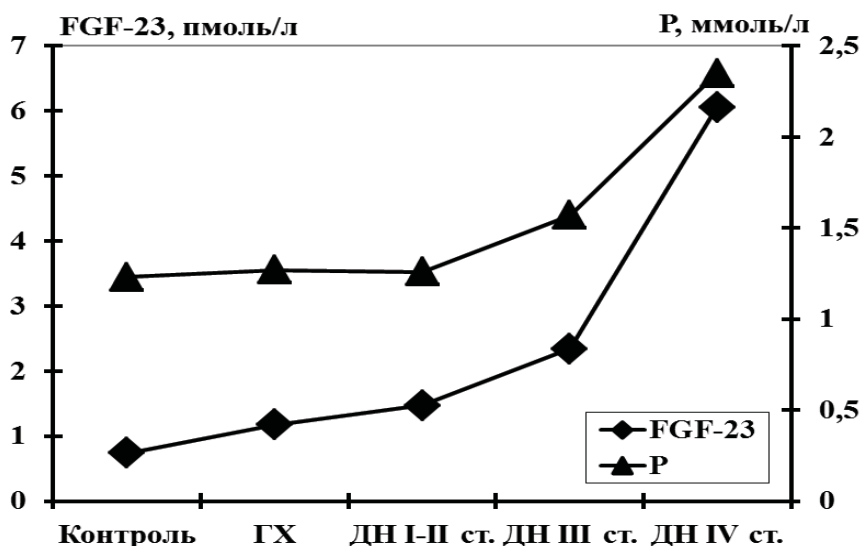


Рис. 2. Вміст FGF23 та фосфору в периферичній крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання

Для того, щоб установити можливі взаємозв'язки FGF23 та мінерального обміну при ДН, нами вивчався вміст фосфору і кальцію в крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання.

При аналізі результатів дослідження обміну фосфору встановлено, що концентрація фосфору в плазмі крові хворих з ранніми стадіями ДН достовірно не змінювалась та становила ($1,31 \pm 0,22$)

ммоль/л, контроль ($1,23 \pm 0,18$) ммоль/л, $p > 0,05$. В групі хворих з ДН IV-V стадії на тлі зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) мало місце вірогідне підвищення концентрації досліджуваного показника до ($1,93 \pm 0,28$) ммоль/л (табл. 3, див. рис. 1). Нормофосфатемія на ранніх стадіях ураження нирок зберігається скоріш за все завдяки гіперсекреції FGF 23, який збільшує його кліренс в проксимальних канальцях нирок. Дане припущення основане на аналізі результатів експериментальних досліджень виконаних на тваринах,

де переконливо доведено, що дефіцит FGF23 призводить до стійкої гіперфосфатемії незалежно від ступеню ураження нирок.

При вивченні обміну кальцію у хворих на ДН визначено, що у групі пацієнтів на ДН I-III стадії вміст загального кальцію у плазмі крові невірогідно підвищувався в порівнянні з контролем та складав ($3,03 \pm 0,12$) ммоль/л при контролі ($2,81 \pm 0,18$) ммоль/л, а на пізніх стадіях ДН у порівнянні з контролем показник невірогідно зменшувався (табл. 3).

Таблиця 3

Показники кальцієво-фосфорного обміну у хворих на ДН (M+m)

Показник	Досліджувані групи			
	здорові донори, (n = 20)	хворі на ГХ (n = 20)	хворі на ДН I-III ст., (n = 17)	хворі на ДН IV-V ст., (n = 11)
Са, ммоль/л	$2,81 \pm 0,18$	$2,76 \pm 0,12$	$3,03 \pm 0,12$	$2,54 \pm 0,13\#$
Р, ммоль/л	$1,23 \pm 0,18$	$1,26 \pm 3,65$	$1,31 \pm 0,22$	$1,93 \pm 0,28^{*\#}$

Примітки:

1. * - вірогідно у порівнянні з контролем,
2. # - вірогідно у порівнянні з хворими на ДН I-III ст.

Відомо, що при підвищенні сировоткової концентрації фосфору викликає компенсаторне збільшення секреції паратгормону (ПТГ), який компенсаторно посилює екскрецію фосфатів, одночасно стимулюючи вихід кальцію з кісток і збільшенню синтезу вітаміну D. Однак ми не констатуємо значимої гіперкальціємії у хворих на ДН, чому сприяє контроль з боку тиреокальцитоніну, який також посилює і екскрецію фосфору. Таким чином, при ДН I-III стадії рівні фосфору та кальцію залишаються нормальними. Але на пізніх стадіях захворювання, при прогресуванні ДН та, відповідно, подальшому зниженні ШКФ цей механізм підтримки нормальної сировоткової концентрації фосфору стає недостатньо ефективним що й призводить до стійкої гіперфосфатемії, та деякого зниження концентрації кальцію у хворих на ДН.

При проведенні кореляційного аналізу між станом міокарду та активністю системи FGF 23/фосфорно-кальцієвий обмін встановлено наступне. Нами встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем фосфору та показниками ГЛШ ($r = 0,48$; $p < 0,05$). Надзвичайно високий прямий кореляційний зв'язок на пізніх стадіях ДГ, особливо при наявності ниркової недостатності, встановлено між концентрацією фосфору та об'ємними показниками ЛШ (КДО та КСО) ($r = 0,68$; $p < 0,01$), а сталий зворотній кореляційний зв'язок з ФВ ЛШ ($r = -0,56$; $p < 0,01$).

Встановлено сталий прямий кореляційний зв'язок між рівнем FGF23 та ІЖМ, особливо на більш пізніх стадіях ДН, розпочинаючи з третьої стадії ($r = +0,58$; $p < 0,05$), що вказує на участь показ-

ника у формуванні сполучнотканинного каркасу міокарду.

Виявлено стійкий прямий кореляційний зв'язок між рівнями FGF23 і показниками ГЛШ (ЗСЛШ та МШП) у хворих на ДН, що зростав по мірі прогресування ГЛШ (від $r = 0,48$ до $r = 0,56$, в середньому $r = 0,53$; $p < 0,05$), що вказує на участь показника у розвитку ГЛШ у хворих на ДН.

Також виявлено прямий кореляційний зв'язок між зміною концентрацій FGF-23 та об'ємними показниками ЛШ (КДО та КСО) на пізніх стадіях ДН ($r = 0,64$; $p < 0,01$). На пізніх стадіях ДН, при наявності анатомічних ознак серцевої недостатності встановлено зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією FGF23 та ФВ ЛШ. Наші дані стосовно FGF23 в певній мірі схожі з результатами, що були отримані в дослідженні CRIC, де підвищення рівня фактору визначалось вже на другій стадії ДН, та на всіх стадіях ураження нирок були більш демонстративні ніж коливання ПТГ чи фосфору [10].

У цілому, можна вважати, що встановлена асоціація FGF 23 з ГЛШ. Точні шляхи впливу FGF 23 на серцево-судинну систему ще недостатньо вивчені, але недавно був визначений рецептор фактора росту фібробластів, що опосередковує вплив FGF 23 на розвиток гіпертрофії лівого шлуночка [5, 6].

Комплексна дія FGF 23 на міокард може також опосередковуватися імунно-запальними механізмами. Так, Grabner A та ін. показали, що FGF 23 зв'язується з печінковими FGFR4 та індукує кальціоневрин-ядерний фактор активованих Т-лімфоцитів, що приводить до збільшення

експресії інтерлейкіну-6 та С-реактивного білку. Прозапальні ефекти FGF 23 інгібуються специфічною ізоформою блокуючих FGFR4 антитіл та циклоспорином, інгібітором кальціоневрина [2]. Таким же чином anti-FGFR4 зменшують FGF23-індуковану гіпертрофію ізольованих кардіоміоцитів та сповільнюють ГЛШ у щурів з ХХН.

Не має сумніву взаємозв'язок між рівнем фосфору та FGF 23. Так, епідеміологічні дослідження продемонстрували міцну асоціацію між підвищеними серологічними рівнями фосфору, FGF23 і летальністю у хворих на ДН [4, 8].

ВИСНОВКИ. Таким чином, між станом міокарду, серцевою гемодинамікою та активністю системи FGF23/фосфорно-кальцієвий обмін, особливо FGF23, існує тісний взаємозв'язок, який скоріше за все не опосередковується через ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), на що вказує одночасно існуючий кореляційний зв'язок як з РААС-залежними (ГЛШ, КДО, КСО, ФВ) так із РААС-незалежними (ІЖМ) показниками. Частково вплив системи FGF23/фосфорно-кальцієвий обмін може реалізовуватися через специфічний рецепторний апарат міокарду та через імунзапальні механізми. Проте, конкретні механізми впливу системи FGF23/фосфорно-кальцієвий обмін на анатомічні та функціональні зміни міокарду потребують подальшого вивчення.

На нашу думку FGF23 є незалежним предиктором прогресування ГЛШ та розвитку серцевої недостатності у хворих на ДН, оскільки просліджується його постійне наростання при прогресуванні ДН. Що стосується фосфору, та на нашу думку, враховуючи кореляційні залежності, показник можна використовувати в якості критерію розвитку серцево-судинних ускладнень ДН, особливо прогресування серцевої недостатності..

ЛИТЕРАТУРА:

1. Артеріальна гіпертензія у хворих на діабетичну нефропатію / О.М. Біловол, І.І. Топчій, В.П. Денисенко, І.Д. Спіріна // Монографія. Харків, Видавництво «СІМ». - 2014. - 328 С.
2. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy / A. Grabner, A.P. Amaral, K. Schramm, et al. // *Cell Metab.* - 2015/ - V. 22. - P.1020–1032.
3. Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass / K.T. Yamamoto, C. Robinson-Cohen, M.C. de Oliveira et al. // *Kidney Int.* - 2013.- V.83.- P. 707–714.
4. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis / J. Kendrick, A.K. Cheung, J.S. Kaufman et al. // *J.Am.Soc. Nephrol.* - 2011/ - V. 22. - P. 1913–1922.
5. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality / V. Shalhoub, E.M. Shatzen, S.C. Ward et al. // *J Clin Invest.* - 2012- V.122.- P. 2543–2553.
6. FGF23 induces left ventricular hypertrophy/ C. Faul, A.P. Amaral, B. Oskoueï et al. // *J Clin Invest.* - 2011. - V. 121. - P. 4393–4408.
7. Gallieni M. Left ventricular hypertrophy and serum phosphate in peritoneal dialysis patients / M. Gallieni, M. Pedone // *Kidney Int.* - 2013.- V.84.- P. 850.
8. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community / J.Arnlov, A.C. Carlsson, J. Sundstrom, et al. // *Kidney Int.* - 2013. - V. 83. - P. 160–166.
9. Moe S. KDIGO is the registered mark of the kidney disease: Improving Global Outcomes / S. Moe // *Kidney Int.* - 2006/ - V. 69. - P. 1945-1953.
10. ROCK-PD Study Investigators. Prevalence and progression of cardiovascular calcifications in peritoneal dialysis patients: a prospective study / M. Gallieni, F. Caputo, A. Filippini et al. // *Bone.* - 2012. - V. 51. - P. 332–337.

Надійшла до редакції 05.04.2017

Прийнята до друку 25.04.2017

© Чуб О. І., Більченко О. В., Тесленко С. В., 2017

УДК: 616.61 – 002.3 – 085.33 + 615.015.8

О.І. ЧУБ, О.В. БІЛЬЧЕНКО, С.В. ТЕСЛЕНКО

РІВНІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ЧУТЛИВОСТІ/РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ЕКСПРЕСІЇ РІЗНИХ ТИПІВ ПЛАЗМІДНИХ ГЕНІВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

O.I. CHUB, O.V. BILCHENKO, S.V. TESLENKO

BACTERIAL SUSCEPTIBILITY-RESISTANCE LEVELS OF CHRONIC PYELONEPHRITIS PATHOGENS', DEPENDING ON EXPRESSION OF DIFFERENT TYPES OF PLASMID-MEDIATED RESISTANCE GENES

Харківська медична академія післядипломної освіти

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, антибактеріальні препарати, резистентність, чутливість, плазмід, гени.

Keywords: chronic pyelonephritis, antibiotics, resistance, susceptibility, plasmids, genes.

Резюме. Цель работы: изучить уровни антибактериальной чувствительности-резистентности основных возбудителей хронического пиелонефрита (ХП) в зависимости от экспрессии разных типов плазмидных генов резистентности.

Материалы и методы. Обследовано 105 пациентов ХП. Определение чувствительности-резистентности к антибактериальным препаратам (АБП) проводили согласно действующим протоколам. Исследование плазмид-индуцированных генов резистентности проводили методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Были установлены достоверные взаимосвязи резистентности *in vitro* к аминопеницилинам, цефалоспорином и фторхинолонам с наличием в уропатогенных штаммах плазмидных β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) типов *blaCTX-M*, *blaTEM*, *blaSHV* и генов резистентности к фторхинолонам - *QnrA*, *AAC (6')-Ib-cr*, *QepA*. Резистентность к аминогликозидам достоверно связана с выявлением генов *blaCTX-M*, *QnrA* и *QepA*.

Заключение. Установлены достоверные взаимосвязи чувствительности /резистентности *in vitro* к антибиотикам с наличием плазмид-индуцированных генных механизмов резистентности. Определены наиболее эффективные АБП против резистентных штаммов с экспрессией разных типов плазмидных генов резистентности. Разработан алгоритм диагностики плазмид-индуцированных генов резистентности у больных хроническим пиелонефритом.

Summary. The aim of the study is to determine the bacterial susceptibility-resistance levels of uropathogens depending on expression of different types of plasmid-mediated resistance genes.

Methods. A cross-sectional study of 105 patients with chronic pyelonephritis was carried. Screening for the presence of plasmid-mediated genes was performed by polymerase chain reaction. The antimicrobial susceptibility of isolates was determined by the Kirby Bauer disk diffusion method on Mueller–Hinton agar-containing plates. The size of zone around each antimicrobial disk was interpreted as sensitive, intermediate or resistant.

Results. We demonstrated *in vitro* significant relationship of the resistance to aminopenicillins, cephalosporins and fluoroquinolones with an appearance of plasmid-mediated extended spectrum β-lactamases (ESBLs) types *blaCTX-M*, *blaTEM*, *blaSHV* and fluoroquinolones resistant genes (PMQR), including *QnrA*, *AAC (6') - Ib-cr*, *QepA* in bacterial uropathogens. We also demonstrated *in vitro* significant relationship of the resistance to aminoglycosides with an appearance of plasmid-mediated genes *blaCTX-M*, *QnrA* and *QepA*.

Conclusion. Were established *in vitro* significant relationships of the resistance to antimicrobials with an appearance of plasmid-mediated resistance genes in uropathogens. Were determined the most effective antibiotics against ESBL and PMQR producers. We have established the algorithm of diagnostic of plasmid-mediated resistance genes in uropathogens, isolated from patients with chronic pyelonephritis.

ВСТУП. Інфекції сечової системи (ІСС) є найбільш поширеною групою інфекційних захворювань,

поступаючись лише респіраторним інфекціям [4, 7]. Хронічний пієлонефрит (ХП) серед усіх нозологій ІСС виявляється до 90% випадків. В Україні, згідно даних Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), ХП посідає перше місце (67,3%) серед причин ХХН за 2013 рік [2]. У США, на частку ІСС припадає понад 100,000 госпіталізацій щорічно, частіше за все з приводу пієлонефриту (ПН) [11].

Чуб Ольга Ігорівна
o.chub.post@gmail.com

Препаратами емпіричної АБТ є β-лактамі антибіотики та фторхінолони. Зростаюча резистентність уропатогенних штамів до цих препаратів лімітує терапевтичні можливості. В останні роки збільшується резистентність, що пов'язана з трансфером генів стійкості між бактеріями за допомогою плазмід. Плазмід одночасно можуть переносити до 10 генів стійкості, що призводить до формування мульти-резистентності (МР). До плазмід-індукованих механізмів резистентності до β-лактамічних антибіотиків відносяться β-лактамази розширеного спектру дії (βЛРС). Основними генами, що відповідають за резистентність до фторхінолонів, є протеїни QnrA, еффлюкс насос QerA та аміноглікозид-ацетилтрансфераза AAC(6')-Ib-cr [3,5,8,9]. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за 2014 рік, поширеність плазмідних генів резистентності в деяких країнах досягає 50% [10]. Проте, незважаючи на велику розповсюдженість, та кількість досліджень, мало-вивченими залишаються взаємозв'язки між чутливістю/резистентністю *in vitro* до АБП з наявністю плазмід-індукованих механізмів резистентності серед збудників ХП, встановлення яких з одного боку дозволить визначити необхідність дослідження експресії плазмідних генів стійкості у бактерій з резистентністю до АБП *in vitro*, а з іншого – встановити найбільш ефективні препарати проти резистентних мікроорганізмів та підвищити ефективність емпіричної АБТ.

МЕТОЮ нашого дослідження було вивчення рівнів антибактеріальної чутливості-резистентнос-

ті основних збудників хронічного пієлонефриту в залежності від експресії різних типів плазмідних генів стійкості та встановлення найбільш ефективних АБП проти резистентних бактерій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було обстежено 105 хворих на ХП: 91 (86,7%) жінка і 14 (13,3%) чоловіків, середній вік склав $56,9 \pm 1,7$ років. Верифікація діагнозу ХП проводилася згідно діючих клінічних рекомендацій [4]. Серед обстежених, у 21 (20%) хворих на ХП було діагностовано I стадію ХХН, у 28 (26,7%) – II стадію, III стадію ХХН мали 27 (25,7%) пацієнтів, IV – 29 (27,6%) осіб. Стадію ХХН визначали по рівню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою CKD-EPI (KDIGO 2012) [6]. Визначення чутливості-резистентності до антибактеріальних препаратів (АБП) проводили згідно з чинними протоколами [1]. Дослідження плазмід-індукованих механізмів резистентності проводили методом полімеразної ланцюжкової реакції (ПЛР). Вивчали експресію найбільш поширених генів: βЛРС типів blaTEM, blaSHV, blaCTX-M; генів резистентності до фторхінолонів – протеїни QnrA, еффлюкс насос QerA та аміноглікозид-ацетилтрансфераза AAC(6')-Ib-cr [13].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. За результатами бактеріологічного дослідження сечі було виділено 120 патогенних збудників: 81 штам (67,5%) Грам-негативної флори, 34 (28,3%) – Грам-позитивні бактерії та 5 (4,2%) бактерій грибової флори. Серед Г- бактерій домінуючим збудником виявилася *E.coli* (44%), серед Г+ флори – сімейство *Enterococcus* spp (14%) (рис. 1).

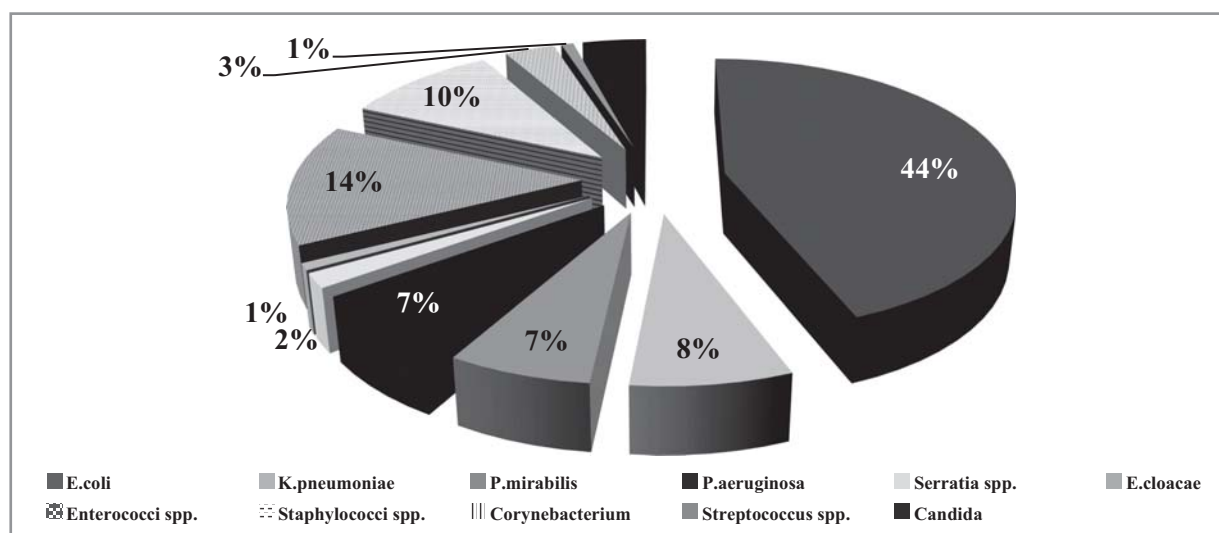


Рис. 1. Виділені збудники у хворих на хронічний пієлонефрит.

Серед 115 виділених штамів (Г- та Г+ бактерії), 30 (26,1%) були продуцентами βЛРС. Максимум генів β-лактамаз виділено у *P.mirabilis* - 4 (50%), виявлення βЛРС в штамх *E.coli* склала 37,7%, *K.pneumoniae* – 22,2%. Серед Грам-позитивної

флори, гени антибіотико-резистентності виявлені у 13,3% виділених бактерій. Найпоширенішими βЛРС були гени blaTEM і blaCTX-M з частотою виявлення 33,3% та 36,6% відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Плазмідні βЛРС серед збудників ХП

Збудники	Загальна кількість n (%)	ESBLs гени n (%)		
		blaCTX-M	blaTEM	blaSHV
<i>E. coli</i>	20 (37.7)	6 (30)	10 (50)	4 (20)
<i>K.pneumoniae</i>	2 (22.2)	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>P.mirabilis</i>	4 (50)	1 (25)	1 (25)	2 (50)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 (8.3)	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (11.8)	1 (50)	0 (0.0)	1 (50)
<i>Corynebacterium</i>	1 (25)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)

Частка плазмідних генів резистентності до фторхінолонів серед збудників ХП склала 12,2% (14/115). Найбільше генів резистентності було виявлено в штаммах *P.aeruginosa* (50%), *E.coli* (15,1%) та *P.mirabilis* (12,5%). Серед Грам+ флори, питома

вага генів стійкості склала 11,8%. Найпоширенішими генами були виявлені efflux pump QepA та протеїн QnrA з частотою виявлення 42,8% та 35,7% відповідно (табл. 2).

Таблиця 2

Частка плазмідних генів резистентності до фторхінолонів серед збудників ХП

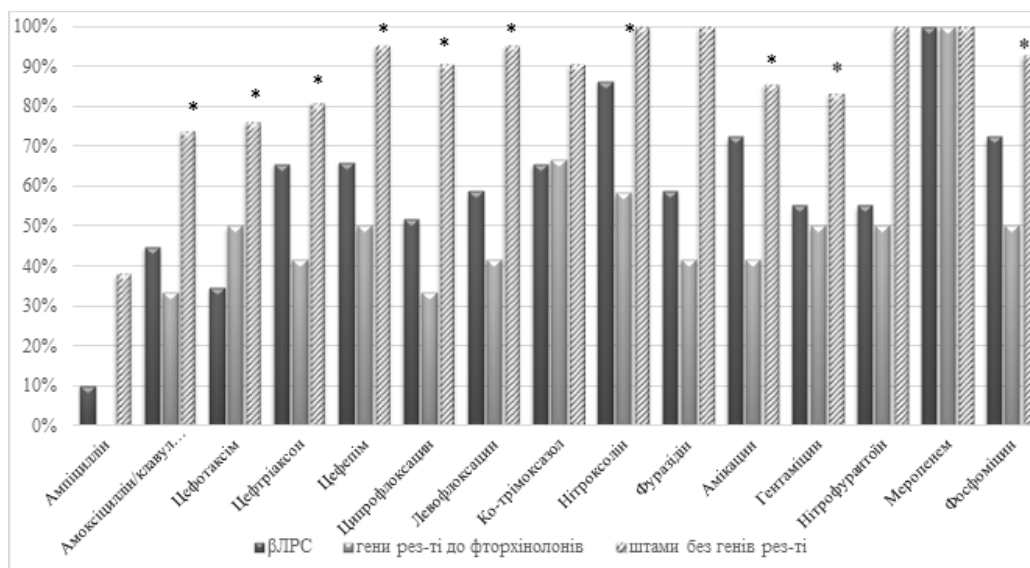
Збудники	Загальна кількість n (%)	гени резистентності до фторхінолонів n (%)		
		QnrA	AAC(6')-Ib-cr	QepA
<i>E. coli</i>	8 (15.1)	2 (25)	2 (25)	4 (50)
<i>K.pneumoniae</i>	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)
<i>P.mirabilis</i>	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)
<i>P.aeruginosa</i>	2 (50)	2 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (11.8)	1 (50)	0 (0.0)	1 (50)

Була проаналізована чутливість виділених збудників до 15 антибактеріальних препаратів. Встановлено, що найбільшу інгібуючу активність проти уропатогенних штамів *in vitro* проявляють: меропенем (94,7%), нітроксолін (80,8%), фосфоміцин (72,2%), амікацин (64,3%), цефіпім (60%) та левофлоксацин (59,1%). Найвищі рівні резистентності були виявлені до ампіциліну (72,2%), амоксицилін/клавуланату (57,4%), цiproфлосацину (46,9%), гентаміцину (43,5%), цефотаксиму (41,7%). При аналізі взаємозв'язків *in vitro* з експресією плазмід-індукованих генів резистентності, встановлено найбільші рівні резистентності серед βЛРС-продукуючих штамів до ампіциліну (75,9%), цiproфлосацину (48,3%), 3-ї генерації цефалоспоринов (45%), левофлоксацину (41,4%), та гентаміцину (41,4%).

Найвищі рівні резистентності серед штамів з експресією генів резистентності до фторхінолонів, були визначені до ампіциліну (100%), амоксицилін/клавуланату (66,7%), цiproфлосацину (66,7%), левофлоксацину (58,3%), цефтріаксону (58,3%), амікацину. Найбільшу інгібуючу активність проти штамів з експресією генів резистентності проявили меропенем, нітроксолін, фосфоміцин. Рівні резистентності уропатогенів без ви-

явлених плазмід-індукованих механізмів резистентності у порівнянні з штамми, що мають гени стійкості, були достовірно вищі (рис. 2).

Була проаналізована чутливість виділених збудників ХП до АБП в залежності від типів виявлених βЛРС: blaCTX-M, blaTEM, blaSHV. Встановлено, що найбільшу інгібуючу активність проти бактерій з геном blaCTX-M проявляють меропенем (100%), фосфоміцин (100%), нітроксолін (70%) та ко-тримоксазол (60%). Найвищі рівні резистентності було отримано до ампіциліну (80%), амоксицилін/клавуланату (80%), фторхінолонам (70%), цефалоспорином (60%) та аміноглікозидам (60%). Щодо рівнів резистентності бактерій з геном blaTEM встановлено найвищі рівні до ампіциліну (100%), амоксицилін/клавуланату (50%) та цефотаксиму (50%). Найбільшу інгібуючу активність проявили: амікацин (100%), фосфоміцин (100%), нітроксолін (100%), меропенем (100%), цефіпім (83%) та гентаміцин (83%). Бактерії з виділеним геном blaSHV мали наступні рівні резистентності: ампіцилін (100%), амоксицилін/клавуланат (86%), фуразідін (71%), цефотаксिम (57%), фторхінолони (57%). Рівні чутливості становили: меропенем (86%), амікацин (86%), нітроксолін (71%), цефтріаксон (71%), фосфоміцин (57%) (рис. 3).



* $p < 0,05$

Рис. 2. Чутливість *in vitro* до АБП виділених уропатогенних штамів залежно від експресії плазмід-індукованих генів резистентності.

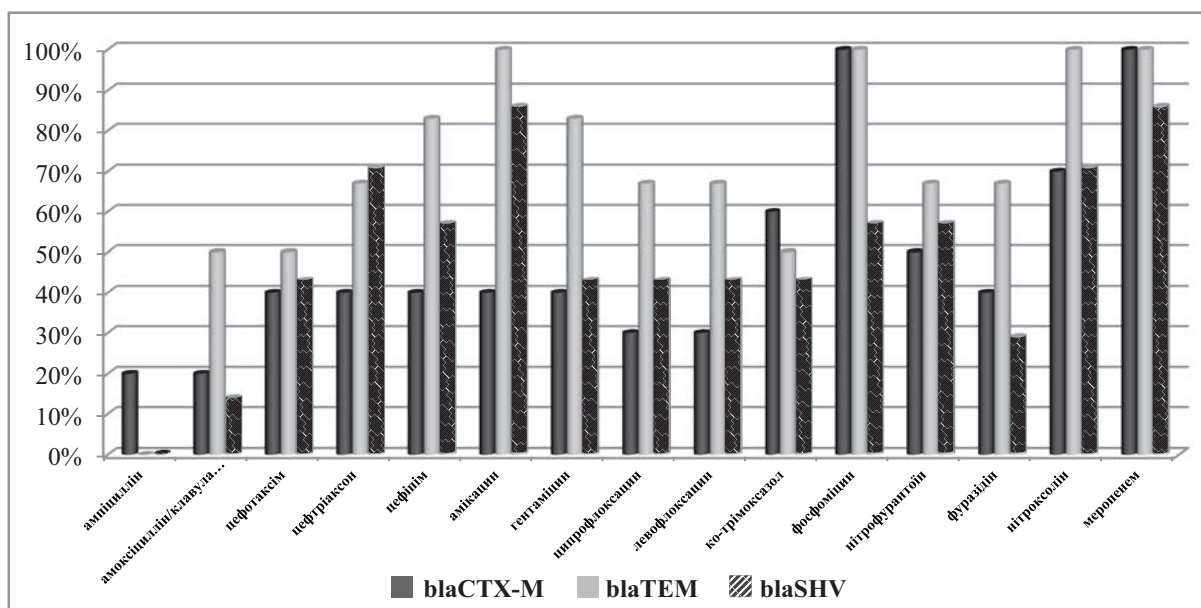


Рис. 3. Чутливість виділених збудників ХП залежно від типу виявлених βЛРС.

Була проаналізована чутливість виділених збудників ХП до АБП в залежності від типів виділених генів резистентності до фторхінолонів: *QnrA*, *QerA* та *AAC(6')-Ib-cr*. Найвищі рівні резистентності серед бактерій з геном *QnrA* були виявлені до ампіциліну (100%), амоксицилін/клавуланату (100%), фосфоміцину (100%), нітрофурантоїну (100%), нітроксоліну (100%), цефалоспорином (80%), фторхінолонам (80%), аміноглікозидам (80%). Тільки меропенем проявив 100% інгібуючу активність проти бактерій з геном *QnrA*. Щодо рівнів резистентності серед бактерій з геном *QerA*,

встановлено найвищі рівні до ампіциліну (100%), амоксицилін/клавуланату (60%) та амікацину (60%). Найбільшу інгібуючу активність проявили меропенем (100%), нітроксолін (100%), фуразідін (100%), нітрофурантоїн (100%), ко-тримоксазол (100%) та фосфоміцин (80%). Рівні резистентності серед бактерії з геном *AAC(6')-Ib-cr* були наступними: ампіцилін (100%), ципрофлоксацин (100%), фуразідін (100%), цефтріаксон (67%), левофлоксацин (67%). Рівні чутливості становили: меропенем (100%), фосфоміцин (67%), ко-тримоксазол (67%), аміноглікозиди (67%) (рис. 4).

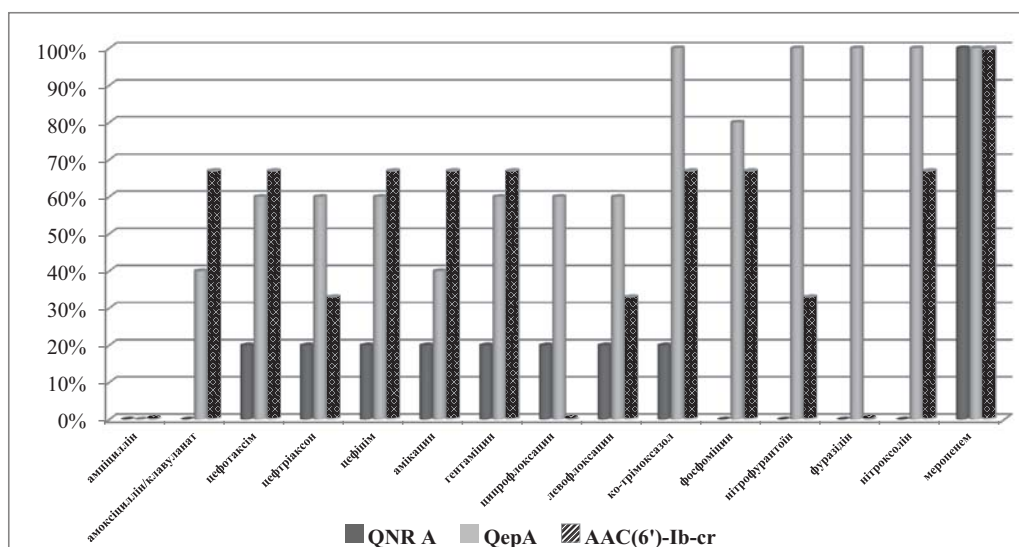


Рис. 4. Чутливість виділених збудників ХП залежно від типу плазмідних генів резистентності до фторхінолонів.

Отже, резистентність *in vitro* до амінопеніцилінів, цефалоспоринов та фторхінолонів достовірно пов'язана з наявністю в уропатогенних штаммах плазмідних ЛРС типів blaCTX-M, blaTEM, blaSHV. Резистентність до аміноглікозидів була достовірно пов'язана з виявленням blaCTX-M. Найбільшу інгібуючу активність проти ЛРС-продукуючих мікроорганізмів проявили меропенем, фосфоміцин, нітроксолін. Також високу активність проти штамів з геном blaCTX-M проявили ко-тримоксазол; проти штамів з геном blaTEM – амікацин, цефпім та гентаміцин; проти штамів з геном blaSHV – амікацин та цефтріаксон.

Резистентність *in vitro* до амінопеніцилінів, фторхінолонів та аміноглікозидів достовірно взаємопов'язана з наявністю в штаммах плазмідних генів резистентності до фторхінолонів. Крім того, виявлена перехресна резистентність до цефалоспоринов, достовірно пов'язана з генами QnrA та AAC(6')-Ib-cr. Найбільшу інгібуючу ак-

тивність проти штамів з генами стійкості до фторхінолонів проявили меропенем, фосфоміцин, ко-тримоксазол. Також високу чутливість проти штамів з геном QepA проявили нітроксолін, фурамаг, нітрофурантоїн; проти штамів з геном AAC(6')-Ib-cr – аміноглікозидами.

Фактори, що достовірно пов'язані з виявленням плазмід-індукованих механізмів резистентності у хворих на ХП: вік старше 55 років (OR 3,05), артеріальна гіпертензія (OR 2,57), ХХН ІІІ ст. (OR 2,03), факт стаціонарного лікування у поточному році (OR 2,02), тривалість хронічного пієлонефриту більше 10 років (OR 1,97), прийом антибіотиків упродовж останнього року з різних причин (OR 1,41) та ХХН ІV стадії (OR 1,1) [5]. Таким чином, враховуючи результати аналізу факторів та дані чутливості /резистентності *in vitro* до АБП, був розроблений алгоритм діагностики плазмід-індукованих механізмів резистентності у хворих на ХП (рис. 5).

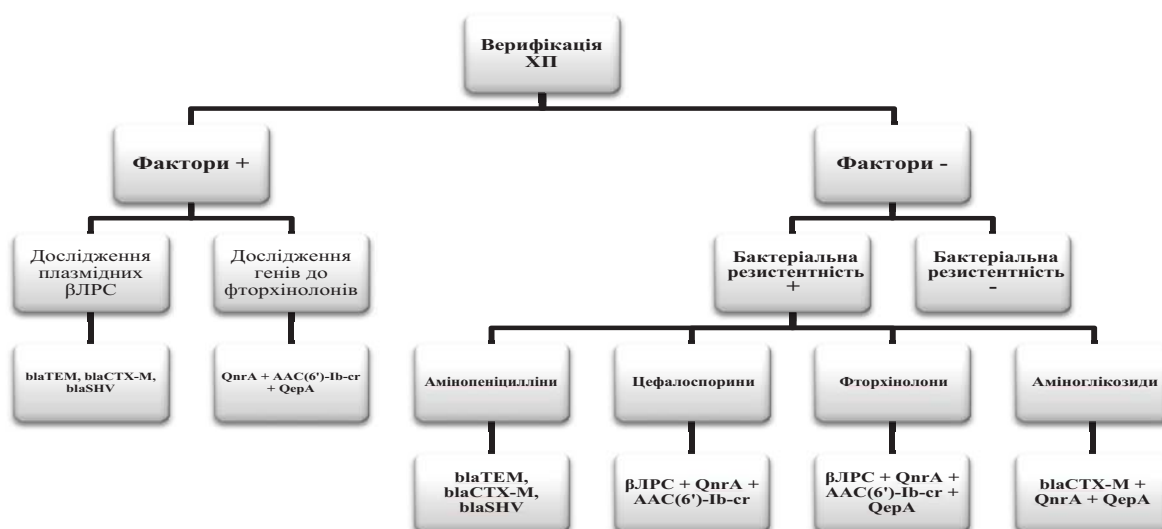


Рис. 5 Алгоритм діагностики плазмід-індукованих генів резистентності у хворих на ХП.

ОБГОВОРЕННЯ. В нашому дослідженні підтверджені взаємозв'язки між резистентністю *in vitro* до АБП з експресією плазмід-індукованих генів антибіотико-резистентності серед збудників ХП. Згідно опублікованих міжнародних звітів по вивченню та контролю за АБР, поширеність останньої щорічно зростає переважно за рахунок плазмідних генів. Так, Європейська організація EARS-Net звітує о 85-100% наявності плазмідних β ЛРС серед клінічних штамів *E. coli* та *K. pneumoniae*, резистентних до 3-ї генерації цефалоспоринов [9]. Згідно даних ВООЗ, поширеність плазмідних β ЛРС в деяких країнах досягла 50% станом на 2014 рік [10]. В нашому дослідженні, резистентність *in vitro* до амінопеніцилінів, цефалоспоринов та фторхінолонів була достовірно пов'язана з наявністю в уропатогенних штамів плазмідних β ЛРС типів blaCTX-M, blaTEM, blaSHV.

В дослідженні ARES (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis), проведеному в 9 європейських країнах та Бразилії, було показано, що рівень резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів в Бразилії, Іспанії, Італії та Росії становить не менше 10%, у Польщі 6,7%, у Франції 1,7%. У Великобританії, протягом 13 років, відзначено зростання резистентності до фторхінолонів у штамів сімейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* і *Klebsiella pneumoniae*), який збільшувався від <2% в 1996 до > 20% в 2009 році [12]. Аналогічна тенденція відзначена в США, де рівні резистентності до фторхінолонів в штамів, виділених від амбулаторних пацієнтів з ІСС, збільшилися від 3% у 2000 році до 17,1% в 2010 році [14]. В нашому дослідженні, резистентність *in vitro* до амінопеніцилінів, фторхінолонів та аміноглікозидів була достовірно взаємопов'язана з експресією в уропатогенних штамів плазмідних генів резистентності до фторхінолонів.

ВИСНОВКИ:

- 1) резистентність *in vitro* до амінопеніцилінів, цефалоспоринов та фторхінолонів пов'язана з наявністю в уропатогенних штамів плазмідних β ЛРС типів blaCTX-M, blaTEM, blaSHV та генів резистентності до фторхінолонів – QnrA, AAC(6')-Ib-cr, QerA. Резистентність до аміноглікозидів достовірно пов'язана з виявленням генів blaCTX-M, QnrA та QerA;
- 2) найбільшу інгібуючу активність проти штамів з експресією плазмідних β ЛРС проявляють меропенем, фосфоміцин, нітроксолін. Також високу активність проти штамів з геном blaCTX-M проявили ко-тримоксазол; проти штамів з геном blaTEM – амікацин, цефіпім та гентаміцин; проти штамів з геном blaSHV – амікацин та цефтріаксон;
- 3) найбільшу інгібуючу активність проти штамів з експресією плазмідних генів стійкості до фторхінолонів проявляють меропенем,

фосфоміцин, ко-тримоксазол. Також високу чутливість проти штамів з геном QerA проявили нітроксолін, фурамаг, нітрофурантоїн; проти штамів з геном AAC(6')-Ib-cr – аміноглікозиди.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: Наказ. – [Чинний від 2007-04-05]. – К.: МОЗ України, 2007. – 78 с. – (Нормативний документ МОЗ України. Вказівки, Наказ).
2. Козлюк Н. І. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2013 рік / Н. І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2015. – 202 с.
3. Колесник М.О. Етіологічний спектр та десятирічний патерн антибактеріальної резистентності збудників інфекції сечової системи / М.О. Колесник, Н.М. Степанова, В.Т. Кругликов // Український журнал нефрології та діалізу. – 2016. - №1(49). – С. 32-41.
4. Колесник М.О. Адаптована клінічна настанова з кращої практики діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи / М.О. Колесник, Н.М. Степанова, Л.О. Лебідь та ін. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – №2(34). – С.53-77.
5. Чуб О.І. Стан плазмід-індукованої антибіотикорезистентності серед збудників хронічного пієлонефриту: поширеність генів та основні фактори ризику виявлення / О.І. Чуб, О.В. Більченко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2016. – №2(50). – С.52-55.
6. Adeera Levin, Paul E Stevens, Garabed Eknayan, Norbert Lameire, Bertram L Kasiske [et al.] / KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR EVALUATION AND MANAGEMENT OF CKD // KDIGO Public Review Draft 2012.
7. Ana L. Flores-Mireles. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options / Ana L. Flores-Mireles, Jennifer N. Walker, Michael Caparon, Scott J. Hultgren // Nature Reviews Microbiology – 2015. – V. – 13. – P. 269-284.
8. Calhau V. Interplay between pathogenicity island carriage, resistance profile and plasmid acquisition in uropathogenic *Escherichia coli* / V. Calhau, S. Domingues, G. Ribeiro [et al.] // J Med Microbiol. – 2015. - №64(8). – P. 828-835.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013.

10. *Hellen Gelband*. The state of the world's antibiotics 2015 / H. Gelband, M. Miller-Petrie, S. Pant [et al.] // Annual Report of World Health Organization. – 2015. – p. 79.
11. *M. Grabe*. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. – 2015.
12. *Schito G. C.* The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections / Schito G. C., Naber K. G., Botto H., Palou J. // Int J Antimicrob Agents. – 2009. – V. 34. – P. 407-413.
13. *Sundsfjord A.* Genetic methods for detection of antimicrobial resistance / A. Sundsfjord // DAHLAPMIS. – 2005. – №12. – P. 815–837.
14. *Talan D. A.* Fluoroquinolone Resistant and Extended Spectrum Lactamase Producing Escherichia coli Infections in Patients with Pyelonephritis, United States / Talan D. A., Takhar S. S., Krishnadasan A., Abrahamian F. M., Mower W. R. // Emerg Infect Dis. – 2016. – V. 22(9) – P. 1594–1603.

Надійшла до редакції 22.05.2017

Прийнята до друку 01.06.2017

© Степанова Н. М., Бурдейна О. В., Дудар І. О., Дріянська В. Є., Снісар Л. М., Шіфріс І. М., Красюк Е. К., Шимова А. Ю.

УДК: 616.61:616.381-089.819

Н. СТЕПАНОВА¹, О. БУРДЕЙНА¹, І. ДУДАР¹, В. ДРІЯНСЬКА¹,
Л. СНІСАР¹, І. ШІФРІС¹, Е. КРАСЮК², А. ШИМОВА²

АСОЦІАЦІЯ ДИСЛІПІДЕМІЇ З ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ЗАПАЛЕННЯМ ТА ВИЖИВАНІСТЮ МЕТОДУ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ

N. STEPANOVA¹, O. BURDEYNA¹, I. DUDAR¹, V. DRIYANSKA¹, L. SNISAR¹,
I. SHIFRIS¹, E. KRASYUK², A. SHIMOVA²

THE ASSOCIATION OF DYSLIPIDEMIA WITH INTRAPERITONEAL INFLAMMATION AND PERITONEAL DIALYSIS TECHNIQUE SURVIVAL

¹Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»

²Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

²Kyiv City Research Center of Nephrology and dialysis

Ключові слова: перитонеальний діаліз, інтраперитонеальне запалення, дисліпідемія, виживаність методу перитонеального діалізу, моноцитарний хемотаксичний протеїн-1, інтерлейкін-10, фактор некрозу пухлини-α.

Key words: peritoneal dialysis, intraperitoneal inflammation, dyslipidemia, technique survival, monocytic chemoattractant protein-1, interleukin-10, tumor necrosis factor-α.

Резюме. Метою роботи було визначення взаємозв'язку дисліпідемії з інтраперитонеальним запаленням та виживаністю методу перитонеального діалізу (ПД).

Пацієнти та методи. Проведено проспективне когортне обсерваційне дослідження за участю 40 пацієнтів із хронічною хворобою нирок V стадії, які лікувались постійним амбулаторним перитонеальним діалізом. Середній вік хворих становив $49,3 \pm 12,7$. В усіх пацієнтів визначали показники ліпідного спектру крові, вміст IL-10, TNF-α та MCP-1 у експузаті (після нічної експозиції). Показники адекватності ПД оцінювали шляхом визначення концентрацій сечовини й креатиніну у плазмі, діалізаті та сечі, розраховували тижневий кліренс креатиніну (CrCl), діалітичний (Kt/Vd), ренальний (Kt/Vr) та загальний тижневий кліренс сечовини (Kt/V).

Результати. Дисліпідемію у вигляді збільшення вмісту атерогенних фракцій ліпопротеїдів та пригнічення ХС ЛПВЩ визначено у 70% ПД-пацієнтів, причому вміст ХС ЛПНЩ і, відповідно, ІА достовірно залежить від тривалості лікування ПД ($R^2 = 2,18 \pm 0,15$ (95% ДІ 1,87; 2,5), $p < 0,0001$ та $R^2 = 2,77 \pm 0,27$ (95% ДІ 2,2; 3,3), $p < 0,0001$). Хворі на цукровий діабет, у порівнянні з ПД-пацієнтами без такого мають достовірно вищі рівні загального холестерину крові, ХС ЛПНЩ та ТГ

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

($p = 0,007$; $p = 0,001$ та $p = 0,02$, відповідно). Зниження ХС ЛПВЩ асоційоване з високою інтраперитонеальною продукцією прозапального медіатора $TNF-\alpha$ ($r = -0,53$; $p = 0,001$) та протизапального $IL-10$ ($r = -0,783$; $p < 0,0001$), тоді як гіпертригліцеридемія та високий рівень ХС ЛПДНЩ асоційовані з підвищенням $MCP-1$ у ексфузаті ПД-пацієнтів ($r = 0,6$; $p = 0,0003$ та $r = 0,55$; $p = 0,002$, відповідно).

За допомогою регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса встановлено достовірний вплив ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ й ІА на тривалість виживання методики ПД ($\chi^2 = 24,8$; $p < 0,0001$); достовірно вища тривалість лікування ПД визначена за значення ІА крові $\leq 3,5$;

Висновки. Отримані дані дозволяють розглядати дисліпідемію у ПД-хворих не тільки як традиційний фактор ризику КВУ, але і у якості предиктору хронічного інтраперитонеального запалення та зниження виживання методу ПД.

Summary. The aim of the study was to determine the relationship between the dyslipidemia, intraperitoneal inflammation and peritoneal dialysis (PD) survival.

Patients and methods. A total of 40 patients with end-stage renal disease treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (PD) have been included in a prospective, observational study (average age was 49.3 ± 12.7). All patients were determined the blood lipid spectrum and $IL-10$, $TNF-\alpha$, $MCP-1$ levels in peritoneal dialysis effluent (PDE). PD adequacy indicators evaluated by determining the concentration of urea and creatinine in plasma, urine and dialysate, calculated weekly creatinine clearance ($CrCl$), dialysis (Kt/Vd), renal (Kt/Vr) and total weekly urea clearance (Kt/V).

Results. Dyslipidemia defined as increase of atherogenic lipoprotein fractions and inhibition of HDL cholesterol was identified in 70% of the PD-patients. LDL cholesterol level and, accordingly, an atherogenic index (AI) were significantly dependent on the duration of PD treatment ($R^2 = 2.18 \pm 0.15$ (95% CI 1.87, 2.5), $p < 0,0001$ and $R^2 = 2.77 \pm 0.27$ (95% CI 2.2, 3.3), $p < 0,0001$). The blood levels of total cholesterol, LDL-C and TG in the patients with diabetes were significantly higher compared with the diabetes-free patients ($p = 0.007$, $p = 0.001$ and $p = 0.02$, respectively).

Reducing the HDL cholesterol level was associated with high intraperitoneal production of pro-inflammatory mediators $TNF-\alpha$ ($r = -0.53$; $p = 0.001$) and anti-inflammatory $IL-10$ ($r = -0.783$; $p < 0.0001$), whereas hypertriglyceridemia and high VLDL cholesterol are associated with an increase of $MCP-1$ ($r = 0.6$; $p = 0.0003$ and $r = 0.55$; $p = 0.002$, respectively).

The Cox proportional hazards regression analysis demonstrated the significant effect of VLDL cholesterol, LDL cholesterol and AI on the survival of PD technique survival ($\chi^2 = 24.8$; $p < 0.0001$). The results of the Kaplan–Meier analysis and log-rank test also identified that there was a significant difference in the cumulative technical survival rate between the patients with AI level ≤ 3.5 and > 3.5 (log-rank test: $\chi^2 = 19.8$, $P = 0.001$).

Conclusions. Our results can be considered dyslipidemia in PD-patients not only as a traditional risk factor for CVD, but also as a predictor of chronic intraperitoneal inflammation and decrease of PD technical survival.

ВСТУП. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є причиною смерті 40-50% пацієнтів, які лікуються діалізною нирковою замісною терапією (ДНЗТ) [1, 6, 7, 21, 25]. У якості одного з провідних факторів патогенезу кардіоваскулярних ускладнень (КВУ) традиційно розглядається дисліпідемія (ДЛ) [17, 18, 21, 25, 26]. Епідеміологічні дослідження продемонстрували лінійну залежність між високим рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та частотою ішемічних подій у загальній популяції хворих [4], тоді як холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) асоційований зі зниженням серцево-судинного ризику [7, 8]. Разом з тим, нещодавні роботи, за участю діалізної популяції хворих, свідчать про парадоксальний зв'язок гіперхолестеринемії/дисліпідемії зі зниженням частоти кардіоваскулярної та загальної смертності [3, 8, 10, 12, 13]. Така відмінність від загальної популяції свідчить, перш за все, про діаліз-індуковані зміни складу та функції ліпопротеїдів крові [6, 22].

У порівнянні з гемодіалізом (ГД), пацієнти, які лікуються перитонеальним діалізом (ПД) мають більш атерогенний профіль ліпідів, який визначається високим рівнем ХС ЛПНЩ та тригліцеридів, поряд зі зниженням ХС ЛПВЩ [6]. У 2004 році Pennell зі співавторами вперше продемонстру-

вали, що переведення пацієнтів з дисліпідемією з ПД на лікування ГД достовірно знижувало рівні ХС ЛПНЩ і тригліцеридів [20]. Багатоцентрове обсерваційне дослідження Babazono за участю 51 ПД-пацієнта з цукровим діабетом визначило позитивну кореляцію між змінами рівнів тригліцеридів і абсорбцією глюкози, в той час як рівень загального холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів значно зменшилися у разі застосування ікодекстрину протягом одного року спостереження [9].

Точний механізм розвитку дисліпідемії у ПД-хворих залишається до кінця не з'ясованим, але вважається, що абсорбція глюкози з діалізуючого розчину (100-300 г/д) може підвищувати синтез ліпопротеїдів печінкою та призводити до збільшення рівня інсуліну, що підвищує печінковий синтез і секрецію ХС ЛПНЩ [17, 25]. Крім того, щоденна втрата білку плазми та ХС ЛПВЩ з ексфузатом стимулює печінку до компенсаторного синтезу холестерину [17, 25].

Багаточисельними дослідженнями продемонстровано роль дисліпідемії у диференціюванні, активації та продукції цитокінів й інших про- і протизапальних медіаторів (фактору некрозу пухлин ($TNF-\alpha$), моноцитарного хемотаксичного протеїну типу 1 ($MCP-1$), трансформуючого фактора росту ($TGF-\beta$), інтерлейкінів (IL) -1, -6, -10, -12, -15, -18),

які у свою чергу, змінюють метаболізм ліпідів та підвищують ризик атеросклерозу [11, 14, 16, 19]. Так, ХС ЛПВЩ має потужний протизапальний потенціал та володіє чисельними атеропротекторними властивостями, включаючи зворотній транспорт холестерину, інгібування окислення ЛПНЩ, стимуляцію секреції оксиду азоту та цитокінів макрофагами, моноцитами й дендритними клітинами, а також експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах, що сприяє вазодилатації [14, 19, 24].

Модифіковані ліпопротеїди низької та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), відомі як атерогенні молекули [26], стимулюють вивільнення інгібітору активатора плазміногену-1 і $\text{TNF-}\alpha$ з культивованих клітин, продукують MCP-1, індукують продукцію IL -1, -6, -8 та адгезію моноцитів на ендотеліальних клітинах [17, 18].

Усе вище викладене свідчить, що проблема дисліпідемії у ПД-пацієнтів виходить за межі рівнів певних ліпопротеїдів плазми та обмежується не тільки серцево-судинним ризиком, а може впливати і на виживаність методу перитонеального діалізу. Слід зазначити, що у доступній нам науковій літературі існує лише одна робота, у якій продемонстровано прямий взаємозв'язок між зниженням ХС ЛПВЩ плазми та резидуальною функцією нирок ПД-пацієнтів [5]. Тоді як досліджень, присвячених асоціації дисліпідемії з локальною продукцією про- та протизапальних медіаторів взагалі не існує. Визначення ліпопротеїд-асоційованого ризику інтраперитонеального запалення дозволить покращити виживаність техніки ПД.

МЕТОЮ нашої роботи було визначити взаємозв'язок дисліпідемії з інтраперитонеальним запаленням та виживаністю методу перитонеального діалізу.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ. Нами проведено проспективне когортне обсерваційне досліджен-

ня за участю 40 ПД-пацієнтів, які лікувались постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД) не менше 3 місяців (медіана склала 40,4 [28,3-64] місяців) в умовах ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та Київського міського науково-практичного центру нефрології та діалізу з 2012 по 2017 роки. Серед обстежених було 27/40 (67,5%) чоловіків та 13/40 (32,5%) жінок. Вік хворих коливався від 24 до 74 років та у середньому становив $52,9 \pm 7,6$.

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

Лікування ПАПД здійснювали використовуючи Dianeal PD4 з концентрацією глюкози 1,36% і 2,27% у подвійних мішках «Твін Бег» 2,0 л (Baxter Healthcare Corporation, США). Критерії включення пацієнтів до дослідження:

- вік хворих 18-75 років,
- тривалість лікування ПД не менше трьох місяців,
- наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- госпіталізація з будь-якої причини та/або ПД-асоційований перитоніт на протязі місяця, що передував дослідженню,
- наявність новоутворень будь-якої локалізації.

Дослідження було схвалене комітетом з біоетики ДУ «Інститут нефрології НАМНУ».

Клінічну характеристику включених у дослідження пацієнтів подано у таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика обстежених ПД-пацієнтів

Чоловіки (%)	67,5
Жінки (%)	32,5
Вік (роки)	$52,9 \pm 7,6$
Цукровий діабет (%)	25
Тривалість лікування ПД (місяці)	40,4 [28,3-64]
Перенесений ПД-асоційований перитоніт в анамнезі (%)	30
Індекс коморбідності Чарлсона (бали)	$5,57 \pm 1,5$
ІМТ (кг/м ²)	$27,4 \pm 3,9$
Діурез (мл)	800 [600-1600]
Нв (г/л)	105 [99-121]
Систолічний АТ (мм.рт.ст.)	$137 \pm 14,2$
Діастолічний АТ (мм.рт.ст.)	$82 \pm 11,9$
Феритин (нг/мл)	548 [368,5-842,8]

Продовження таблиці 1	
Альбумін (г/л)	37,1 [34,7-39]
Глюкоза (г/л)	5,7 [5,1-6,8]
Kt/V загальний	1,78 [1,64-2,54]
Середня ультрафільтрація (мл)	600 [400-830]
CrCl (л/тиждень)	48,4 [43,3-54]

Під час аналізу виживаності техніки ПД метод вважали неспроможним у разі:

- переведення на лікування іншими модальностями НЗТ,
- недостатньої дози ПД ($Kt/V < 1,7$),
- недостатньої ультрафільтрації (УФ).

Клінічний статус обстежених пацієнтів та причини відмови техніки ПД подано у таблиці 2.

Таблиця 2

Клінічний статус обстежених пацієнтів та причини відмови техніки ПД

Статус ПД-пацієнтів		Причини відмови техніки ПД	
Адекватний ПД	26 (65%)	Недостатня доза ПД	7 (43,7%)
Неспроможний ПД	14 (25%)	Недостатня УФ	5 (31,2%)
Переведено на ГД	7 (17,5%)	ПД-перитоніт	3 (18,7%)
Трансплантація нирки	3 (7,5%)	Тунельна інфекція	1 (6,2%)

Показники адекватності ПАПД оцінювали шляхом визначення концентрацій сечовини й креатиніну у плазмі, діалізаті та сечі, зібраних за добу; використовували біохімічний аналізатор «FlexoJunior» (Нідерланди). Вищезазначені дослідження виконувались у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України», свідоцтво про атестацію № ПТ 150/14, видане 28.04.2014, чинне до 27.04.2018. За зазначеними показниками розраховували тижневий кліренс креатиніну (CrCl), який нормалізовували до площі поверхні тіла, діалізний (dKt/V), ренальний (rKt/V) та загальний тижневий кліренс сечовини (Kt/V) [23]. Об'єм розподілення сечовини (V) розраховували за формулою Watson.

Крім того, в рутинній клінічній практиці у пацієнтів визначали вміст глюкози, альбуміну, електrolітів сироватки (Ca, K, Na, P), С-реактивного протеїну крові (СРП), паратгормону, показники обміну заліза (феритин, % насичення трансферину залізом) та ліпідного спектру крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) й високої (ХС ЛПВЩ) щільності, тригліцериди (ТГ). Вищезазначені дослідження виконувались у клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Інститут нефрології НАМН України», свідоцтво про атестацію № ПТ 150/14, видане 28.04.2014, чинне до 27.04.2018.

За допомогою автоматичного ферментативного аналізу (біохімічний аналізатор «FlexoJunior», Нідерланди) в усіх пацієнтів визначали показники ліпідного спектру крові: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) й високої (ХС ЛПВЩ) щільності, три-

гліцериди (ТГ), розраховували показники холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛДНЩ) ($TG \times 2,22 / 5$) та індекс атерогенності (ІА) ($ЗХС - ХС ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ$).

Методом твердофазного імуоферментного аналізу у ексфузаті (після нічної експозиції) 20 ПД-пацієнтів досліджували рівні IL-10, TNF- α та MCP-1 з використанням реактивів фірми «Вектор-Бест» (Росія). Дослідження виконувались у лабораторії імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програм «Statistica 10,0 for Windows» та «MedCalc». Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлкса. За розподілу відмінного від нормального кількісні характеристики представлені як медіана (Me) і інтерквартильний розмах [Q25-Q75]. Для їх порівняння використовували критерій Манна-Уїтні (U). Показники з нормальним розподілом представлені як середнє значення (M) і стандартне квадратичне відхилення (SD). Для їх порівняння застосовували t-критерій Стюдента.

Достовірність кореляційного зв'язку визначали за допомогою рангового коефіцієнту Пірсона (r), асоціативний зв'язок оцінювали використовуючи показник Спірмена (p). Залежність одного показника від значень інших визначали за допомогою однофакторного регресійного аналізу. Для оцінки значущості рівняння регресії використовували F-тест Фішера (F).

Криві виживання методики ПД будували за методом Каплан-Мейера, для порівняння кривих виживаності застосовували лог-ранговий критерій

рій. У якості кінцевої точки спостереження розглядали статус пацієнта (адекватний ПД, неспроможний ПД). Прогностичне значення показників ліпідограми у виживанні методу ПД оцінювали за допомогою багатфакторного регресійного аналізу (пропорційних моделей ризику Кокса) з оцінкою відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Дисліпідемію було діагностовано у 28/40 (70%) ПД-пацієнтів, причому рівні ХС ЛПНЩ і, відповідно, ІА достовірно залежали від тривалості лікування ПД: $R^2 = 2,18 \pm 0,15$ (95% ДІ 1,87; 2,5), $p < 0,0001$ та $R^2 = 2,77 \pm 0,27$ (95% ДІ 2,2; 3,3), $p < 0,0001$, відповідно до зазначених показників (рис. 1, 2).

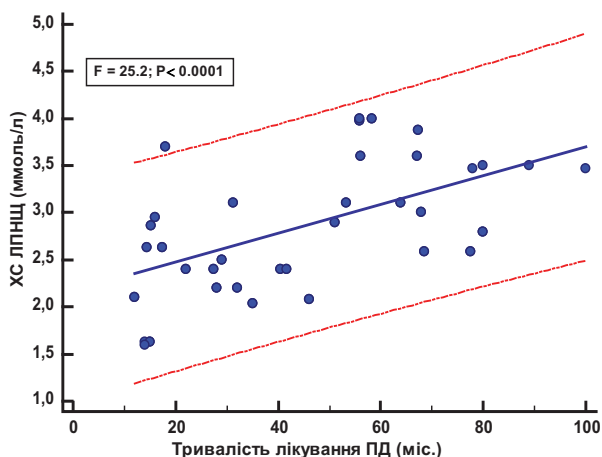


Рис. 1. Регресійна залежність рівня ХС ЛПНЩ від тривалості лікування ПД.

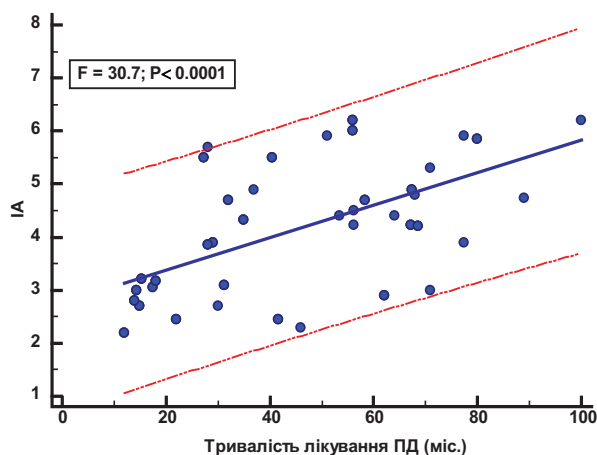


Рис. 2. Регресійна залежність індексу атерогенності від тривалості лікування ПД.

Підвищення загального холестерину крові понад 5,2 ммоль/л діагностовано у 12/40 (30%) ПД-пацієнтів, зниження ХС ЛПВЩ менше 0,7 ммоль/л для чоловіків та 0,86 ммоль/л для жінок визначено у 13/40 (32,5%). Рівень ХС ЛПНЩ вищий за цільовий ($\leq 2,6$ ммоль/л, відповідно до рекомендацій KDIGO з лікування дисліпідемій у хворих на ХХН, 2013 р) [15] визначено у 31 (77,5%) ПД-пацієнта; ХС ЛПДНЩ $\geq 1,04$ ммоль/л діагностовано у 16/40 (40% хворих). Підвищення рівнів ТГ понад 1,8 ммоль/л та ІА більше за 3,5 констатовано у 18/40 (45%) і 24/40 (60%) ПД-пацієнтів, відповідно.

У хворих на цукровий діабет дисліпідемія визначалась на 40% частіше: 10/10 (100%) проти 18/30 (60%) ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,01$).

Частота та медіана змін кожного з досліджуваних показників ліпідограми залежно від наявності цукрового діабету представлена у табл. 3, 4.

Таблиця 3

Частота порушень ліпідного обміну у ПД-пацієнтів залежно від наявності цукрового діабету

Показник ліпідограми	ПД-пацієнти (n;%)		χ^2	p
	з недіабетичною ХХН (n = 30)	з цукровим діабетом (n = 10)		
Гіперхолестеринемія	2 (6,6%)	8 (80%)	21,1	< 0,0001
Зниження ХС ЛПВЩ	7 (23,3%)	6 (60%)	4,5	0,03
Підвищення ХС ЛПНЩ	18 (60%)	10 (100%)	5,6	0,01
Підвищення ХС ЛПДНЩ	10 (34%)	6 (60%)	2,05	0,15
Гіпертригліцеридемія	8 (27%)	10 (100%)	15,8	0,0001
Підвищення ІА	17 (57%)	7 (70%)	0,5	0,47

Таблиця 4

Порушення ліпідного обміну у ПД-пацієнтів залежно від наявності цукрового діабету

Показник ліпідограми (ммоль/л)	ПД-пацієнти (Ме [Q25-Q75])		Mann-Whitney U	p
	з недіабетичною ХХН (n = 30)	з цукровим діабетом (n = 10)		
Загальний холестерин	4,6 [4,1-5,5]	6,0 [5,2-6,1]	79	0,007
ХС ЛПВЩ	0,93 [0,74-1,2]	0,79 [0,72-1,04]	170	0,98
ХС ЛПНЩ	2,6 [2,3-3,05]	3,9 [3,3-3,87]	20	0,001
ХС ЛПДНЩ	0,7 [0,47-1,2]	1,14 [0,87-1,15]	114,5	0,17
Тригліцериди	1,2 [0,96-2,33]	2,57 [2,25-2,97]	47,5	0,02
ІА	4,4 [2,95-4,85]	4,23 [3,07-5,5]	147,5	0,54

Вміст загального холестерину крові був достовірно вищим у пацієнтів з загальним тижневим $Kt/V < 1,7$ (6,2 [4,2-6,4] проти 4,9 [4,1-5,5] ммоль/л, $p = 0,003$), тоді як рівень ХС ЛПВЩ мав прямий кореляційний зв'язок з Kt/V ($r = 0,4$; $p = 0,003$) (рис. 3) та $CrCl$ ($r = 0,52$; $p < 0,0001$).

Середні рівні інтраперитонеальної продукції IL-10, TNF- α та MCP-1 склали 7 [5,9-23], 7,1 [5,1-11,7] та $21 \pm 10,1$ пг/мл, відповідно. Аналіз

взаємозв'язку зазначених про- та протизапальних медіаторів з ліпідним профілем ПД-пацієнтів продемонстрував помірний зворотній кореляційний зв'язок ХС ЛПВЩ з TNF- α ($r = -0,53$; $p = 0,001$) (рис. 4) та сильний зворотній зв'язок з IL-10 ($r = -0,783$; $p < 0,0001$). Чим вищими були рівні ХС ЛПДНЩ та ТГ у крові, тим вищою була концентрація MCP-1 у ексфудаті ($r = 0,6$; $p = 0,0003$ та $r = 0,55$; $p = 0,002$, відповідно).

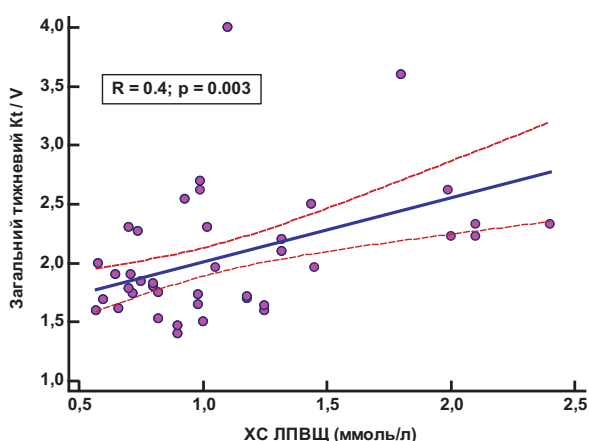


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між вмістом ХС ЛПВЩ та рівнем загального тижневого Kt/V .

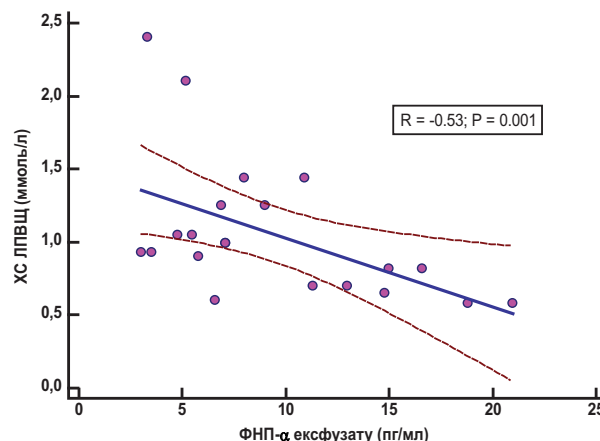


Рис. 4. Кореляційний зв'язок ХС ЛПВЩ крові з інтраперитонеальною продукцією ФНП- α .

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса нами встановлено достовірний вплив ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ й ІА на тривалість виживання методики ПД за рівнем тижневого кліренсу креатиніну ($CrCl$). Загаль-

ний холестерин, ХС ЛПВЩ та ТГ були виключені з моделі. Критичним (пороговим) значенням $CrCl$ вважали 60 л/тиждень. Результати проведеного аналізу представлені у таблиці 5.

Таблиця 5

Показник ліпідограми	$b \pm SE$	Wald	p	Exp (b)	95% ДІ Exp (b)
ХС ЛПНЩ	$-1,25 \pm 0,49$	6,4	0,01	0,28	0,1-0,76
ХС ЛПДНЩ	$-1,12 \pm 0,56$	3,9	0,048	3,06	1,01-9,3
ІА	$-2,6 \pm 0,65$	16,2	0,0001	0,07	0,02-0,2

$b \pm SE$: лог-правдоподібність моделі $\pm$ стандартна похибка

Wald: індекс Вальда

Exp (b): показник ступеню b

Розрахункове значення χ^2 склало 24,8 ($p < 0,0001$), що свідчить про адекватність регресійної моделі Кокса у досліджуваній групі ПД-пацієнтів, тобто достовірний зв'язок між включеними показниками ліпідограми та тривалістю виживання ПД (рис. 5).

На графіку продемонстровано, що найбільш інтенсивна втрата адекватності ПД спостерігалась після 50 тижнів (4 років) лікування (див. рис. 5). Оцінюючи індекс Вальда можна стверджувати, що усі три показники ліпідограми, які включені до ре-

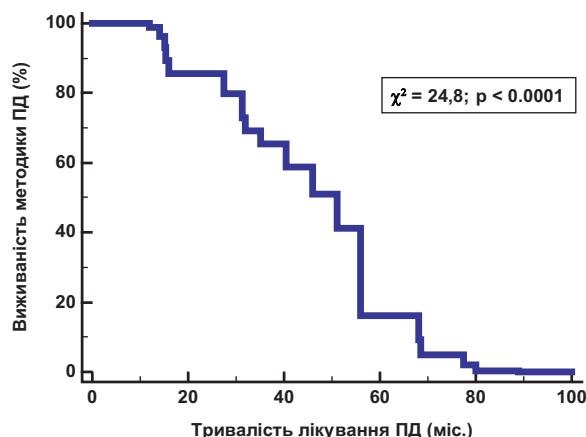


Рис. 5. Функція виживання техніки ПД.

гресійної моделі, впливають на тривалість виживання техніки ПД, але найбільш значимим предиктором для функції виживання є ІА (Wald – 16,2; $p = 0,0001$) (див. табл. 5);

Аналіз впливу порушень ліпідного обміну на виживаність методики ПД продемонстрував достовірний вищу тривалість лікування ПД у пацієнтів з рівнем ІА крові $\leq 3,5$ ($\chi^2 = 19,8$; $p < 0,0001$) (рис. 6). Відношення шансів втрати техніки ПД у пацієнтів з ІА $\leq 3,5$ дорівнює 3,1 (95% ДІ 1,4-6,65).

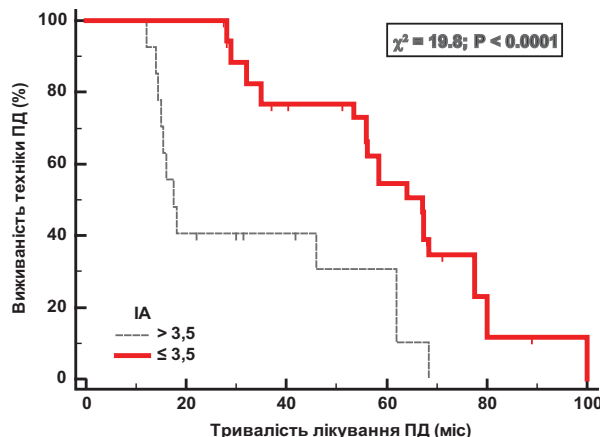


Рис. 6. Криві виживаності техніки ПД залежно від значення ІА.

ВИСНОВКИ:

1. Дисліпідемія у вигляді збільшення вмісту атерогенних фракцій ліпопротеїдів та пригнічення ХС ЛПВЩ визначається у 70% ПД-пацієнтів; вміст ХС ЛПНЩ і, відповідно, ІА достовірно залежить від тривалості лікування ПД;
2. За наявності цукрового діабету діагностуються достовірно вищі рівні загального холестерину крові, ХС ЛПНЩ та ТГ;
3. Зниження ХС ЛПВЩ асоційоване з високою інтраперитонеальною продукцією прозапального медіатора TNF- та протизапального ІЛ-10, тоді як гіпертригліцеридемія та високий рівень ХС ЛПДНЩ асоційовані з підвищенням МСР-1 у ексфузаті ПД-пацієнтів.
4. ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ й ІА є незалежними предикторами виживання методу ПД; достовірно вища тривалість лікування ПД визначена за значення ІА крові $\leq 3,5$;
5. Отримані дані дозволяють розглядати дисліпідемію у ПД-хворих не тільки як традиційний фактор ризику КВУ, але і у якості предиктору хронічного інтраперитонеального запалення та зниження виживання методики ПД.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Ama Moor V. J. Assessment of the 10-year risk of cardiovascular disease among a group of patients on maintenance hemodialysis: A cross-sectional study

from Cameroon (Electronic resource) / Ama Moor V. J., Nansseu J. R. N., Azingni D. B. T., Kaze F. F. // JRSMD Cardiovascular Disease – 2017. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5406155/>

2. Association of inflammatory cytokines with mortality in peritoneal dialysis patients (Electronic resource) / Yao-Lung Liu, Jiung-Hsiun Liu, I-Kuan Wang // BioMedicine 2017. – V. 7, No 1 – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439334/>
3. Association of Serum Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients / Chang T., Streja E., Soohoo M., Kim T. W. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2017. – V. 3; 12 (4). – P. 591-602.
4. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55, 000 vascular deaths / Lewington S., Whitlock G., Clarke R., [et al.] // Lancet. – 2007. – V. – 370. – P. 1829-1839.
5. Chen H. Y. Association between dyslipidemia and residual renal function in patients on chronic peritoneal dialysis / Chen H. Y., Kao T. W., Huang J. W., Tsai T. J., Wu K. D. // Clin. Nephrol. – 2008. – V. 70 (3). – P. 233-239.

6. Comparison of risk factors for cardiovascular disease in hemodialysis and peritoneal dialysis patients / Harmankaya O., Akalin N., Akay H., [et al.] // Clinics. – 2015. – V. – 70 (9). – P. 601-605.
7. Dialysis Modalities and HDL Composition and Function / Holzer M., Schilcher G., Curcic S., [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology : JASN. – 2015. – V. – 26 (9). – P. 2267-2276.
8. Different effect of hypercholesterolemia on mortality in hemodialysis patients based on coronary artery disease or myocardial infarction (Electronic resource) / Lin Y-C., Lin Y-C., Chen H-H., [et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2016. – V. – 15 (211). – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5143465/>
9. Effects of icodextrin on glycemic and lipid profiles in diabetic patients undergoing peritoneal dialysis / Babazono T., Nakamoto H., Kasai K., [et al.] // J Nephrol. – 2007. – V. – 27 (4). – P. 409-415.
10. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients / Moradi H., Streja E., Kashyap M. L., Vaziri N. D., [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2014. – V. – 29 (8). – P. 1554-1562.
11. Galkina E. Immune and Inflammatory Mechanisms of Atherosclerosis / Galkina E., Ley K. // Annual review of immunology. – 2009. – V. – 27. – P. 165-197.
12. HDL Cholesterol Is Not Associated with Lower Mortality in Patients with Kidney Dysfunction / Zewinger S., Speer T., Kleber M. E., [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology : JASN. – 2014. – V. – 25 (5). – P. 1073-1082.
13. HDL Cholesterol, Apolipoproteins, and Cardiovascular Risk in Hemodialysis Patients / Silbernagel G., Genser B., Drechsler C., [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology : JASN. – 2015. – V. 26 (2). – P. 484-492.
14. HDL in innate and adaptive immunity / A. Catapano, A. Pirillo, Fabrizia Bonacina, [et al.] // Cardiovasc Res. – 2014. – V. 103 (3). – P. 372-383.
15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease // Kidney International Supplements. – 2013. – V. 3. – P. 271-279.
16. Kusters P. J. Cytokines and Immune Responses in Murine Atherosclerosis / Kusters P. J., Lutgens E. // Methods Mol Biol. – 2015. – V. – 1339. – P. 17-40.
17. Mikolasevic I. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management / Mikolasevic I., Žutelija M., Mavrinac V., Orlic L. // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2017. – V. – 10. – P. 35-45.
18. Modified Lipids and Lipoproteins in Chronic Kidney Disease: A New Class of Uremic Toxins (Electronic resource) / Vanholder R., Florens N., Calzada C., [et al.] // ed Toxins. – 2016. – V. 8 (12) : 376. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198570/>
19. Norata G. D. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system / Norata G. D., Pirillo A., Ammirati E., Catapano A. L. // Atherosclerosis. – 2012. – V. – 220. – P. 11-21.
20. Pennell P. Managing metabolic complications of peritoneal dialysis / Pennell P., Rojas C., Asif A., Rossini E. // Clin Nephrol. – 2004. – V. – 62 (1). – P. 35-43.
21. Phukan R. R. Unusual Dyslipidemia in Patients with Chronic Kidney Diseases / Phukan R. R., Goswami R. K. // Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR. – 2017. – V. – 11(1). – P. BC01-BC04.
22. Protein Oxidative Stress and Dyslipidemia in Dialysis Patients / A. Marques de Mattos, L.Vieira Marino, P. Payão Ovidio // Therapeutic Apheresis and Dialysis. – 2012. – V. – 16 (1). – P. 68-74.
23. Ronco C. Peritoneal Dialysis: From Basic Concepts to Clinical Excellence / Ronco C., Crepaldi C., Cruz Dinna N. / Karger Medical and Scientific Publishers. – 2009 – 328 c.
24. The versatility of HDL: A crucial anti-inflammatory regulator / Säemann M. D., Poglitsch M., Kopecky C., Haidinger M., [et al.] // Eur J Clin Invest. – 2010. – V. – 40. – P. 1131-1143.
25. Tsimihodimos V. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease / Tsimihodimos V., Mitrogianni Z., Elisaf M. // Open Cardiovasc Med J. – 2011. – V. – 5. – P. 41-48.
26. Upadhyay R. K. Emerging Risk Biomarkers in Cardiovascular Diseases and Disorders (Electronic resource) / Upadhyay R. K. // Journal of Lipids. – 2015 : 971453. – Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407625/>

Надійшла до редакції 25.04.2017
Прийнята до друку 29.05.2017

© Русин О. І., Цюп'як А. О., 2017

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.14-089.819.1]-058

РУСИН О.І., ЦЮП'ЯК А.О.

**ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ
З ЗАСТОСУВАННЯМ АРТЕРІОВЕНОЗНОЇ ФІСТУЛИ**

RUSYN O.I., TSIUPIAK A.O.

**QUALITY OF LIFE OF HEMODIALYSIS PATIENTS
WITH ARTERIOVENOUS FISTULA**

Львівська обласна клінічна лікарня, місто Львів

Lviv Regional Hospital, Lviv

Ключові слова: якість життя, замісна ниркова терапія, гемодіаліз, фістула, статистичний аналіз.**Keywords:** quality of life, renal replacement therapy, hemodialysis, fistula, statistical analysis.**Резюме.** Мета дослідження: вивчити основні показники якості життя у пацієнтів із хронічною хворобою нирок, їх взаємозв'язок з різною кількістю сформованих артеріовенозних фістул.**Матеріали та методи.** Опитано 56 пацієнтів, що знаходяться на лікуванні у відділенні хронічного гемодіалізу. Для дослідження якості життя (ЯЖ) використано (KDQOL-SF™). Також застосовано опитувальник, який дає можливість визначити вплив наявності фістули на якість життя пацієнтів.**Результати.** За допомогою статистичного методу кластерного аналізу здійснено розподіл досліджуваних пацієнтів на три групи — кластери, які відрізняються між собою за різним рівнем значень показників ЯЖ, а саме «Пацієнти із середнім рівнем прояву фізичних та психологічних показників ЯЖ» — 40% опитаних, «Пацієнти із низьким рівнем прояву фізичних та психологічних показників ЯЖ» — 25% досліджуваних та «Пацієнти із високим рівнем прояву фізичних та психологічних показників ЯЖ» — 35% хворих.

На основі статистичного порівняльного аналізу виявлено відмінності між оцінками показників якості життя у чоловіків та жінок. Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом, у жінок є дещо знижене, ніж у чоловіків. У жінок спостерігається більший рівень відчуття болю, ніж у чоловіків. Чоловіки вище оцінюють загальний стан свого здоров'я ніж жінки. Для чоловіків характерним є вищий рівень соціального функціонування, ніж у жінок.

Висновки. Пацієнти хронічного гемодіалізу із віком відчують труднощі у фізичному функціонуванні, та виконанні щоденних справ. Психічне здоров'я при збільшенні біологічного віку стає міцнішим та витривалішим.

Своє ставлення до наявності фістули на верхній кінцівці чоловіки та жінки проявляють однаково, тобто вони відчують дискомфорт та обмеження у виконанні повсякденних справ. Чим більше проведено оперативних втручань для формування судинного доступу у пацієнтів, тим характерніше виникнення дискомфортних відчуттів у всіх аспектах життя.

Summary. Objective: to study the basic quality of life in patients with chronic kidney disease and their relationship, with different numbers formed arteriovenous fistula.**Materials and methods.** Interviewed 56 patients, who are treated with chronic hemodialysis department. To study the quality of life used (KDQOL-SF™). Also used a questionnaire that enables presence fistula determine the impact on quality of life of patients.**Results.** Using statistical method cluster analysis, made differentiation studied three groups - clusters, which differ in different levels of the indicators of QOL, namely «Patients middle-manifestation of physical and psychological indicators of QOL» — 40%, «Patients with low the manifestation of physical and psychological QOL parameters» — 25% of subjects, and «Patients with high level of physical and psychological manifestations of QOL performance» — 35% sample of the patients.

Based on statistical comparative analysis revealed differences between the estimated quality of life in men and women. Role functioning due to physical condition in women is slightly lowered than men. In women, there is a greater level of pain than men. Men overall higher rate their health than women. Men are characterized by a higher level of social functioning than women.

Conclusions. Patients with chronic hemodialysis age have difficulties in physical functioning and performance of daily affairs. Mental health by increasing the biological age becomes stronger and fitter.

His attitude to the presence of fistula in upper limb showing men and women equally, that they feel discomfort and limitations in performing daily routine. The more surgeries performed to form vascular access in patients, the occurrence characteristically uncomfortable sensations in all aspects of life.

Русин Оксана Ігорівна
rusynok1@gmail.com

ВСТУП. За останніми даними ВООЗ, у світі щороку отримують лікування понад 1 млн. пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), та виявляють понад 250 тис. нових випадків цього захворювання. У світі понад 500 млн. осіб хворіють на патологію нирок, яка становить міждисциплінарну медичну проблему. Основними захворюваннями, що спричиняють розвиток ХХН є хронічний гломерулонефрит, гіпертензивна нефропатія, хронічний пієлонефрит, полікістоз нирок, діабетична нефропатія I та II типу, подагра тощо. Для надання медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок 5 стадії застосовують ниркову замісну терапію методом гемодіалізу або перитонеального діалізу або трансплантацією донорської нирки. Інтегрована терапія дає змогу продовжити життя хворим з недіабетичним ураженням нирок у середньому на 20-25 років, з діабетичною нефропатією – на 12-15 років. Середній вік пацієнтів на діалізі в Європі становить 64 роки, до 20% таких хворих – віком понад 75 років [4].

Успішність та адекватність процедури гемодіалізу для пацієнта багато в чому залежить від якості функціонування судинного доступу, «золотим стандартом» якого є артеріо-венозна фістула (АВФ) [7]. Недостатній кровоплин АВФ не дозволяє забезпечити адекватний ПГД (до 10% хворих), а надлишковий (до 20 % пацієнтів) прискорює прогресування серцево-судинних уражень.

Проте, створення та підтримання діяльності судинного доступу може супроводжуватись певними проблемами, через погану переносимість наслідків оперативного втручання та виникненням різноманітних ускладнень [3]. Для того, щоб сформований судинний доступ добре функціонував, його потрібно належним чином оберігати. В повсякденному житті пацієнтів виникають певні труднощі та обмеження при здійсненні побутових справ. Людям не можна підіймати важкого, не варто займатись силовими видами спорту. Також протипоказано спати на руці, носити різні аксесуари, які можуть перетискати або пошкодити фістулу. Обов'язково потрібно дуже уважно слідкувати за чистотою кінцівки, на якій сформований судинний доступ. Як наслідок, така особлива увага до руки призводить до підвищеної уважності до стану свого здоров'я, до роботи сформованої фістули. Судинний доступ є важливим фактором, що може впливати на смертність пацієнтів, на частоту захворюваності та якість життя загалом [8].

Пожиттєва терапія, залежність від апарату «штучна нирка», важливість проведення тривалого часу на сеансах ГД, обмеження свободи, зміна зовнішності – все це потужні стресогенні фактори [1].

Останніми роками, враховуючи загальну тенденцію особливості ЯЖ пацієнтів, які лікуються ГД, для підвищення ефективності лікування, проводився порівняльний аналіз, що включав суб'єктивні та об'єктивні показники якості життя діалітичних хво-

рих [2]. Об'єктивними показниками ЯЖ пацієнта варто визначити параметри його матеріального становища, фізичної активності та працездатності. Суб'єктивні показники ЯЖ відображають емоційний стан людини, її задоволення життям, благополуччя, психологічну ефективність [6].

Варто визначити різні аспекти, що пов'язані із здоров'ям та ЯЖ пацієнта. Це оцінка самопочуття хворого, а також розуміння його функціонального статусу – щоденна фізична, трудова та соціальна активність, успішність виконання ролевих зобов'язань [5].

Актуальне для сьогодення питання ЯЖ діалітичних пацієнтів, розглянуто в нашому дослідженні.

МЕТОЮ дослідження було визначити аспекти сприйняття свого хронічного захворювання, щоб визначити їхні глибинні переживання, цінності та потреби, які важливі для перспективи покращення лікування та надання соціально-психологічної підтримки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Нами було досліджено 56 хворих на ХХН V ГД, які перебували на лікуванні у відділенні хронічного гемодіалізу Львівської обласної клінічної лікарні, яких 33 (59%) жінки та 23 (41%) чоловіки. Вік опитаних становив від 20 до 77 років.

Пацієнти лікувались ГД 3 рази на тиждень, з тривалістю одного сеансу 4 години. Надана доза діалізу за Kt/V склала $1,21 \pm 0,2$, а міждіалізна надбавка ваги $2,1 \pm 0,1$ кг, що свідчило про адекватний діаліз. Всім хворим проводили гемодіалізацію на апараті “Fresenius 5008S”, з допомогою постійного судинного доступу, у вигляді артеріовенозної фістули.

Тривалість лікування гемодіалізом варіювала від півроку до 20 років та у середньому складала $6,05 \pm 0,3$ роки: до 1 року – 6 пацієнтів (10%), до 5 років – 27 (49%), до 10 років – 12 (21%), до 20 років – 11 пацієнтів (20%). Варто зазначити, що 3 пацієнтів мали в анамнезі трансплантацію нирки.

За нозологічною основою ХХН пацієнти розподілялись наступним чином: гломерулонефрит – 46%, діабетична нефропатія – 12%, полікістоз нирок – 8%, хронічний пієлонефрит – 12%, гіпертензивна нефропатія – 2%, інші – 20%.

Сформовано одну фістулу у 24 досліджуваних осіб (47%), потребували повторного формування фістули – 12 хворих (19%), 3-ої фістули – 7 пацієнтів (12%), 4 фістули сформовано у 7 опитаних (12%) і 5 фістул є наявними у 3 (10%).

Для нашого дослідження ми використали одну із версій Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™). Також було розроблено власний варіант опитувальника, який дає можливість визначити вплив наявності фістули на якість життя пацієнтів.

Статистичне опрацювання даних проводились з допомогою параметричного критерію Стюдента, критерію Шеффе, кластерного аналізу (алгоритм К-середніх) та кореляційного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Нами встановлено зворотний зв'язок між фізичним функціонуванням пацієнта та віком ($r = -0,32$; $p < 0,05$). Тобто, чим старшого віку був пацієнт, тим його фізична активність була зменшеною. Крім того, визначено взаємозв'язок між показниками віку та психічним здоров'ям ($r = 0,4$; $p < 0,05$). Із віком людина почуває себе впевненіше, у неї зберігається добрий настрій та оптимістичні прагнення для майбутнього тривалого життя.

Доведено прямий кореляційний зв'язок між шкалою статі та кількістю наявних фістул у пацієнтів ($r = 0,36$; $p < 0,05$). Можна зазначити, що і жінки, і чоловіки однаково переживають дискомфорт, коли відбувалось кількаразове хірургічне втручання для формування та корегування судинного доступу.

Якщо говорити про вплив на життя пацієнтів різної кількості фістул, тоді на основі результатів кореляційного аналізу визначається зворотній зв'язок між фізичним функціонуванням та наявних операцій із формування фістул ($r = -0,4$; $p < 0,05$). Тобто, пацієнти більше переживають про свій стан здоров'я, менше виконують побутові справи, рідше подорожують на далекі відстані, більше оберегають свою руку із сформованим судинним доступом, щоб в майбутньому не виникало потреби проводити чергове оперативне втручання по формуванню фістули.

Наявний зворотній кореляційний зв'язок між кількістю сформованих фістул та відчуттям болю під час її пункції ($r = -0,27$; $p < 0,05$). Чим довше працює наявна фістула, тим стійкішою є хворий до відчуття болю, адже шкіра на ділянці кінцівки, де працює судинний доступ, стає більш «жорсткою» та менш чутливою. І навпаки, при черговому формуванні АВФ, ділянка шкіри є «новою», тобто на ній ще не відбувалась пункція, і тому пацієнт відчуває біль, який із часом зменшується, і менше турбує людину.

Доведено зворотний кореляційний зв'язок між загальним станом здоров'я та наявністю фістул ($r = -0,27$; $p < 0,05$). Пацієнти відділення, у яких сформовано кілька фістул, нижче оцінюють стан свого здоров'я, вони відчувають фізичний та моральний дискомфорт через перенесені хірургічні втручання,

та песимістичніше оцінюють перспективи лікування в майбутньому.

Варто зазначити, про ще одні зворотні взаємозв'язки між кількістю наявних фістул у пацієнтів та рольовим функціонуванням, що обумовлене емоційним станом ($r = -0,33$; $p < 0,05$). Тобто, у таких пацієнтів емоційний стан заважає виконанню роботи, або іншої повсякденної діяльності, через знижений настрій, дискомфорт та переживання стосовно власного самопочуття.

В результаті кластерного аналізу (алгоритм К-середніх) було визначено III групи пацієнтів, які відрізняються між собою за показниками ЯЖ, а саме :

- фізичне функціонування;
- рольове функціонування, на основі фізичного здоров'я,
- інтенсивність болю;
- фізичне здоров'я загалом,
- життєва активність,
- соціальне функціонування,
- рольове функціонування, на основі емоційного здоров'я;
- психічне здоров'я.

До I кластеру увійшла найбільша кількість пацієнтів – 40%. Це пацієнти із середнім рівнем прояву фізичних та психологічних показників ЯЖ. Тобто наявна сформована фістула, та певні соматичні захворювання частково впливають на задоволення своїм життям, та можливість повноцінно функціонувати в соціумі.

До II кластеру увійшло 25% хворих. Пацієнти з низьким рівнем показників ЯЖ. Тобто їм важко вдається адаптуватись до нормального способу життя, наявна фістула приносить їм незручності та дискомфорт, щоб добре функціонувати у всіх життєвих ситуаціях.

У III кластері представленні 35% досліджуваних. У них всі аспекти ЯЖ представленні на високому рівні. Їм вдалось найбільше адаптуватись до вимушеного нового способу життя, який вимагає обережного та уважного ставлення до своєї руки із фістулою, та до здоров'я в цілому (рис. 1).

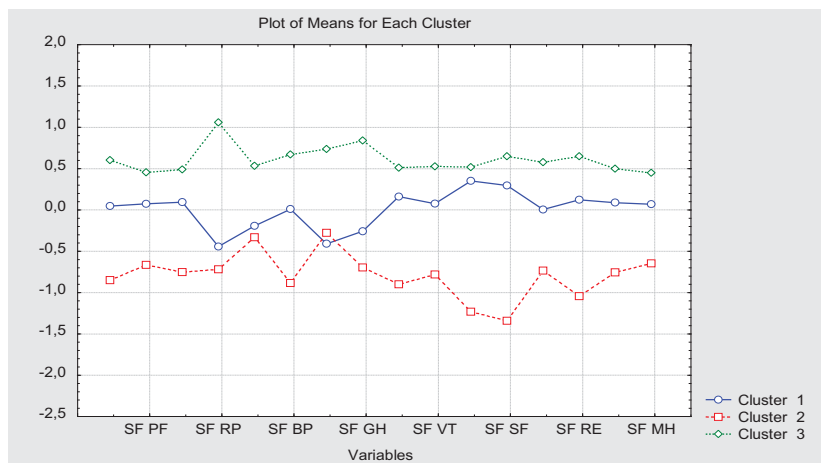


Рис. 1. Кластерний розподіл включених у дослідження пацієнтів за різними рівнями показників якості життя.

У пацієнтів, віднесених до I кластеру інтегральний показник психічного здоров'я прямо корелює із рольовим функціонуванням, яке обумовлене емоційним станом ($r = 0,473$; $p < 0,05$) та із приналежністю до статі ($r = 0,586$). Тобто чоловіки із наявною фістулою, краще ніж жінки, адаптуються до виконання повсякденних потреб, не зважаючи на власний емоційний стан, у них рідше проявляються депресивні чи тривожні тенденції, позитивніше розвивається психологічне благополуччя.

Показник психічного здоров'я, який свідчить про загальне самопочуття обернено корелює із значенням відчуття болю при пункції фістули ($r = -0,501$; $p < 0,05$) та рольовим функціонуванням, що обумовлене емоційним фоном ($r = -0,478$; $p < 0,05$). Тобто, пацієнти почувають дискомфорт при частому підключенню до апарату, через цей стан у них часто знижений настрій, та низькі прагнення до спілкування із оточуючими.

У пацієнтів II кластеру інтегральний показник відчуття болю від пункції фістули обернено корелює із значеннями загального стану здоров'я, на який впливає функціонування фістули ($r = -0,649$; $p < 0,05$) та соціального функціонування ($r = -0,702$; $p < 0,05$). Було визначено, що чим менше хворий відчуває біль під час функціонування фістули, тим рідше виникають труднощі у спілкуванні із оточуючими і тим краще загальне самопочуття.

Показник загального стану здоров'я, на який впливає функціонування фістули, обернено корелює із значенням, що характеризує кількість фістул ($r = -0,572$). Тобто пацієнти зазначають негативний

вплив великої кількості перенесених операцій на власне самопочуття, та обмежене функціонування рук, де були сформовані фістули.

У пацієнтів III кластеру інтегральний показник, рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, прямо корелює із соціальним функціонуванням ($r = 0,773$; $p < 0,05$) та обернено корелює із відчуттям болю, під час пункції фістули ($r = -0,449$; $p < 0,05$). Тобто, виконання повсякденної рольової діяльності пацієнтів, сприяє розвитку їхніх соціальних контактів у різних сферах свого функціонування. Відчуття болю, яке інколи виникає під час пункції фістули, може обмежувати бажання пацієнта до соціальної активності та комунікації.

Аналіз впливу фістули на ЯЖ залежно від статі продемонстрував, що чоловіки краще справляються із своїми рольовими обов'язками на роботі, та в повсякденному житті, ніж жінки і наявна фістула не заважає їм виконувати справи. Тоді, як жінок турботами. У жінок спостерігається більший рівень відчуття болю, ніж у чоловіків. Тобто інтенсивність болю здатна перешкоджати виконанню щоденних справ та обов'язків. Ці неприємні відчуття знижують фізичну активність жінок, від чого знижується рівень ЯЖ.

Чоловіки вище оцінюють загальний стан свого здоров'я ніж жінки. Вони розглядають, що перспективи лікування позитивно впливають на самопочуття та сприяють тривалому життю (рис. 2).

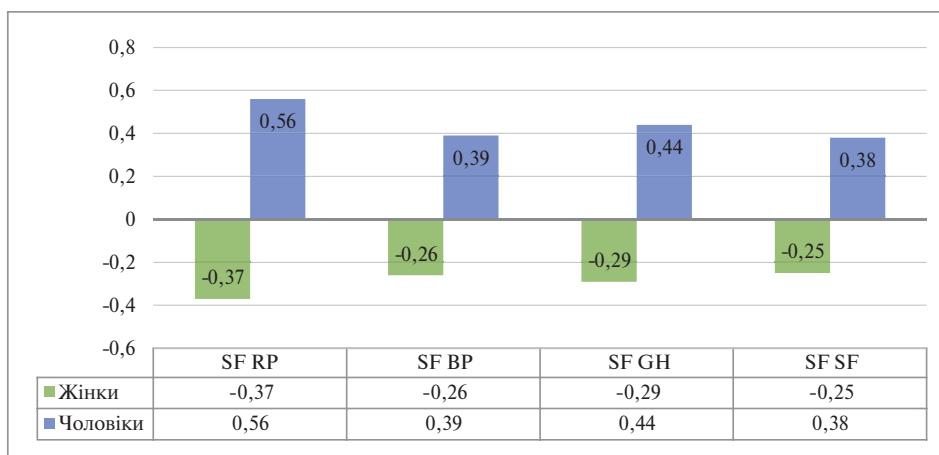


Рис. 2 Показники якості життя залежно від статі.

Для чоловіків характерним є вищий рівень соціального функціонування ніж у жінок. Тобто, фізичний та емоційний стан не обмежують соціальну комунікацію чоловіків, не перешкоджають їхньому спілкуванню із близькими людьми, на відміну від жінок, які прагнуть обмежувати коло свого спілкування, через наявне хронічне захворювання.

Аналіз відмінностей між групами пацієнтів із різною кількістю сформованих фістул продемонстрував найбільш значущу різницю за шести показниками ЯЖ (рис. 3).

Фізичне функціонування, обумовлене наявністю фістули, для пацієнтів із 1-2 фістулами не обмежує їх виконувати різні фізичні навантаження у повсякденному житті. Вони легко справляються із домашніми справами, без проблем можуть себе обслуговувати. У разі 3-5 фістул пацієнти відчувають певний дискомфорт від наявності судинного доступу на руці, тому вони намагаються більше себе обмежувати під час виконання різноманітних щоденних справ.

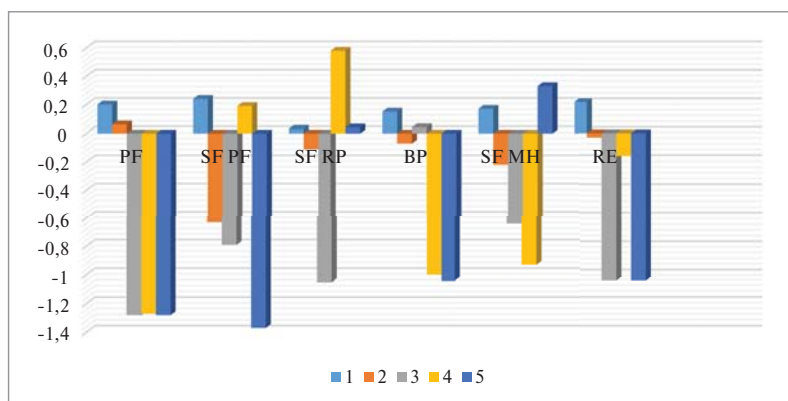


Рис. 3 Відмінність показників ЯЖ у пацієнтів із різною кількістю сформованих фістул.

Рольове функціонування, що обмежене фізичним станом, найбільш значуще для осіб, у яких було сформовано 4 фістули. Тобто такі пацієнти адаптувались до стану власного здоров'я та можуть повноцінно виконувати свої життєві рольові зобов'язання. Опитувані хворі із 1 та 5 фістулами дещо менше ніж попередні особи, але також починають звикати до свого самопочуття, та здійснюють власні справи залежно від своїх соціальних ролей. Пацієнти, яким формувалась фістула 2 - 3 рази, фізично відчувають певні обмеження у виконанні своїх щоденних справ, та відчувають інші соматичні проблеми у своєму здоров'ї.

Відчуття болю під час пункції фістули більш відчувають ті пацієнти, у яких сформовано 2, 4 та 5 фістул. Варто зауважити, що було проведено відповідну кількість оперативних втручань для формування фістули, які теж мають свій вплив на відчуття болю та постійний дискомфорт на місцях утворених шрамів. Для людей, які мають 1 та 3 проведених операції відчуття болю від пункції фістули дещо менше, тобто на початку здійснення сеансів гемодіалізу ділянка шкіри на руці у пацієнтів менш травмована, тому людина легше переживає відчуття болю. І так само, ті особи, яким довелося здійснювати 3 операції для формування судинного доступу, швидше адаптуються до відчуття болю, із сподіваннями, що фістула їм справді необхідна, та допоможе ефективно продовжувати життєдіяльність. А в подальшому пацієнтам із цією проблемою впоратись важко, і тоді чим частіше їм доводиться переживати операції для формування фістули (4, 5 і т.д.), тим більшим є відчуття болю, та важче змиритись із станом свого здоров'я.

Показники загального стану психічного здоров'я знаходяться на вищому рівні у пацієнтів, які мають сформовану 1 фістулу. Тобто у них рідше проявляються негативні емоції, вони оптимістично налаштовані на те, що стан здоров'я не буде погіршуватись, а вони себе будуть добре почувати протягом тривалого часу. У кого сформовано 5 фістул, вже не так переживають про свій стан здоров'я, вони змирились із власними проблемами, стараються не впадати у депресію, а сподіваються на стабільний стан свого здоров'я. Коли хворим доводиться переживати

нові 2, 3 чи 4 операції для формування фістул, вони спочатку проявляють небажання здійснювати хірургічне втручання, через страх відчувати знову біль, хвилюються, проявляють тривожні та песимістичні думки, що їхній стан здоров'я може погіршитись.

ВИСНОВКИ. Таким чином, пацієнти, які лікуються гемодіалізом відчувають труднощі у фізичному функціонуванні, та виконанні щоденних справ. Психічне здоров'я при збільшенні біологічного віку стає міцнішим, витривалішим, із оптимістичним налаштуванням на стабільне самопочуття. Своє ставлення до наявності фістули на верхній кінцівці чоловіки та жінки проявляють однаково.

У пацієнтів, які мають кілька проведених операцій для формування фістули, спостерігається зниження оцінки загального стану власного здоров'я, виникають негативні емоційні переживання та труднощі при виконанні повсякденних рольових зобов'язань.

Кластерний аналіз ЯЖ дозволив визначити III основні групи пацієнтів: до I увійшли хворі із середнім рівнем прояву фізичних та психологічних показників ЯЖ (40%), до другої - пацієнти із низьким рівнем прояву фізичних та психологічних показників ЯЖ (25%) опитаних, у третю групу увійшли пацієнти із високим рівнем прояву фізичних та психологічних показників ЯЖ (35%).

Порівняльний аналіз оцінки ЯЖ залежно від продемонстрував, що чоловіки швидше звикають до наявності фістули та ефективніше виконують свої рольові зобов'язання на роботі, ніж жінки. У осіб жіночої статі спостерігаються сильніші больові відчуття, ніж у чоловіків.

Загальний стан психічного здоров'я є найкращим у хворих з перенесеними 1 чи 5 оперативних втручань з формування артеріовенозної фістули. У разі 2, 3 та 4 втручань пацієнти більше переживають про самопочуття, для них характернішими є тривожність та песимістичні переживання стосовно майбутнього.

Отже, моніторинг ЯЖ ГД-пацієнтів дозволить зрозуміти їх переживання та рівень адаптації до власної хвороби та надати вчасну адекватну психологічну підтримку.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Васильева И.А.* Особенности качества жизни больных с хронической почечной недостаточностью при лечении гемодиализом // Изв. Рос. гос. пед. ун-та им. А.И. Герцена. Обществ. и гуманитар. науки. — 2008. — №10 (57). — С. 75-86. 0,9 п.л.
2. *Горин А. А.* Комплексный подход к оценке качества жизни больных, находящихся на программном гемодиализе / Горин А. А., Денисов А. Ю., Шило В. Ю. // Нефрология и диализ. — 2001. — Т.3, № 2. — С. 128-131.
3. *Ethier J.* Vascular access use and out comes: An international perspective from the dialysis outcomes and practice patterns study / Ethier J., Mendelssohn D. C., Elder S. J., [et al.] // Nephrol Dial Transplant. — 2008. — V. — 23. — P. 3219-3226.
4. *Kaven Kian.* Status of research in vascular access for dialysis / Kaven Kian, Afir Asif // Nephrology Dialysis Transplantation. — November 2010 — volume 25 — number 11 — P. 358-368.
5. *Kimmel P. L.* Survival in hemodialysis patients: the role of depression / Kimmel P. L., Weihs K., Peterson R. A. // Journal of American Society Nephrology — 1993. — V. — 4 (1). — P. 12-27.
6. *Kutner N. G.* End-stage renal disease treatment modality and patient` quality of life / Kutner N. G. [et al.] // American Journal of Nephrology. — 1986. — V. 6. — P. 396-402.
7. *Polkinghorne K. R.* Vascular access surveillance: Time to end the controversy / Polkinghorne K. R. // Semin Dial. — 2013. — V. — 26. — P. 257-259.
8. *Roy-Chaudhury P.* Future directions for vascular access for hemodialysis / Roy-Chaudhury P., Kruska L. // Semin Dial. — 2015. — V. — 28. — P. 107-113.

Надійшла до редакції 22.03.2017

Прийнята до друку 02.06.2017

**КЕРІВНИЦТВО ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ УРОЛОГІВ
З ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ**

(Рекомендації оновлені у березні 2017)

**G. BONKAT (CO-CHAIR), R. PICKARD (CO-CHAIR), R. BARTOLETTI, F. BRUYRE,
S.E. GEERLINGS, F. WAGENLEHNER, B. WULLT*****GUIDELINES ASSOCIATES: T. CAI, B. KÖVES, A. PILATZ, B. PRADERE, R. VEERATTERAPILLAY***

Переклад: Л. М. Снісар, Н.М. Степанова

Оригінальна версія керівництва опублікована на: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/#1>

Європейська асоціація урологів (EAU) пропонує оновлені клінічні рекомендації з метою наукового обґрунтування профілактики і лікування інфекцій сечової системи (ІСС), а також вирішення важливих аспектів антибактеріальної терапії та контролю бактеріальної резистентності.

КЛАСИФІКАЦІЯ ІСС

Визначення ІСС	
Неускладнена ІСС	Гостра, спорадична або рецидивуюча ІСС (неускладнений цистит та / або неускладнений пієлонефрит) у не вагітних жінок предменопаузального віку без відомих анатомічних чи функціональних порушень сечової системи або супутніх захворювань.
Ускладнена ІСС (уІСС)	ІСС, яка не визначена як неускладнена. Діагноз уІСС встановлюють пацієнтам з підвищеним ризиком ускладненого перебігу: усім чоловікам, вагітним жінками, пацієнтами з анатомічними або функціональними порушеннями сечовивідних шляхів, пацієнтам з сечовим катетером, нирковими захворюваннями та / або іншими супутніми імунodefіцитними захворюваннями, наприклад, цукровий діабет.
Рецидивуюча ІСС (рІСС)	Рецидиви неускладненої ІСС з частотою не менше 3 епізодів / рік або 2 епізоди ІСС протягом останніх 6 місяців.
Катетер-асоційована ІСС (КА-ІСС)	ІСС, що виникають у пацієнтів з катетеризованими сечовими шляхами протягом останніх 48 годин.
Уросепсис	Системна відповідь організму на ІСС та / або чоловічих статевих органів. Уросепсис супроводжується ознаками системного запалення, наявністю симптомів дисфункції органів і персистуючою гіпотензією.

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ ІСС

Програма антибактеріальної терапії спрямована на оптимізацію результатів профілактики та лікування інфекції, а також на стримування надмірного і неправильного призначення антибактеріальних лікарських засобів (ЛЗ). Найважливішими складовими програм є:

- регулярне навчання персоналу найбільш ефективному використанню антибактеріальних ЛЗ;
- дотримання локальних, уніфікованих протоколів;
- аудит результатів лікування.

Безсимптомна бактеріурія (ББ)

Безсимптомна бактеріурія (ББ) діагностується за відсутності клінічних ознак ураження сечової системи та визначення бактеріурії $\geq 10^5$ КУО/мл в двох послідовних зразках сечі у жінок та в одному зразку у чоловіків.

Безсимптомна бактеріурія	Рівень	Клас
Не потребує скринінгу та лікування ББ в наступних умовах:		
• жінки без факторів ризику;	2a	A*
• пацієнти з добре скорегованим цукровим діабетом;	1b	A
• жінки в пост-менопаузальному періоді;	1a	A
• літні пацієнти;	1a	A
• пацієнти з дисфункцією і/або реконструкцією нижніх сечових шляхів;	2b	B
• пацієнти з катетерами в сечових шляхах;	4	C
• пацієнти з трансплантованою ниркою;	1b	A
• пацієнти перед проведенням артопластики;	1b	A
• пацієнти з pISS.	1b	A
Скринінг та лікування ББ є необхідним перед початком урологічних процедур, що травмують слизову оболонку.	1a	A
Скринінг та лікування ББ у вагітних жінок коротким курсом стандартної терапії.	1a	A
Бакпосів сечі після лікування ББ з метою контролю ефекту лікування.	4	C

* Модернізований на основі визначення.

Неускладнений цистит

Неускладнений цистит визначається як гострий, спорадичний або рецидивуючий цистит у невагітних жінок предменопаузального віку, без відомих анатомічних чи функціональних порушень сечової системи або супутніх захворювань.

Діагностика неускладненого циститу	Рівень	Клас
Діагностика неускладненого циститу ґрунтується на:	2a	B
• наявності симптомів ураження нижніх сечових шляхів (дисурія, частота і терміновість);		
• відсутності гінекологічних проблем та інших факторів ризику для уІСС.		
Використовувати тест-смужки для сечі у якості альтернативи бактеріологічному дослідженню у разі гострого неускладненого циститу.	2a	B
Бакпосів сечі є необхідним за наступних умов:	4	B*
• підозра на гострий пієлонефрит;		
• симптоми, які не зникли або рецидивують протягом 2-4 тижнів після завершення лікування;		
• жінки з атиповими симптомами;		
• вагітність.		

* Модернізований на основі визначення.

Антибактеріальне лікування неускладненого циститу					
Антибактеріальні ЛЗ	Добова доза	Тривалість терапії	Коментарі	Рівень	Клас
Препарати вибору					
Фосфоміціна триметамол	3 г одноразово	1 доба	Рекомендується у жінок, у чоловіків — не рекомендується.	1	A
Нітрофурантоїн	100 мг 2 р/д	5 діб			
Півмецилінам*	400 мг 3 р/д	3–5 діб			
Альтернативна терапія					
Цефалоспорины (наприклад, цефтибутен)	400 мг 1 р/д	3 доби	або аналог	1б	B
За умов локальна резистентності кишкової палички < 20%					
Триметоприм	200 мг 2 р/д	5 діб	не в першому триместрі вагітності.	1б	B
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг 2 р/д	3 доби	не в останньому триместрі вагітності.		

Лікування ІСС у чоловіків без наявності ускладнюючих факторів

Антибактеріальне лікування неускладненого циститу					
Антибактеріальні ЛЗ	Добова доза	Тривалість терапії	Коментарі	Рівень	Клас
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг 2 р/д	7 діб	Фторхінолони також можуть бути призначені відповідно до локальної чутливості.	4	C

Рецидивуюча ІСС

Рецидивуюча ІСС (rІСС) визначається у разі не менше 3 епізодів протягом року або 2 рецидиви протягом останніх 6 місяців.

Діагностика та лікування rІСС	Рівень	Клас
Не виконувати рутинні дослідження у жінок з rІСС без факторів ризику.	1б	B
Надати хворим рекомендації, щодо зниження ризику rІСС.	3	C
Використовувати інтравагінальну естрогензамісну терапію у постменопаузі для профілактики rІСС.	1б	A
Використовувати імунотерапевтичну профілактику для зниження rІСС у всіх вікових групах.	1a	A
Використовувати безперервну або посткоїтальну антибактеріальну профілактику лише за відсутності ефекту від неантибактеріальних ЛЗ, але пацієнти повинні бути проінформовані про можливі побічні ефекти.	2b	B
Для пацієнтів, які безперечно дотримуються рекомендацій лікаря, слід розглянути самостійне призначення короткострокової антибактеріальної терапії.	2b	A*

* Модернізований на основі визначення.

Неускладнений пієлонефрит

Неускладнений пієлонефрит визначається, як пієлонефрит у невагітної, жінки в періоді пременопаузи без відомих урологічних аномалій або супутніх захворювань.

Діагностика неускладненого пієлонефриту	Рівень	Клас
Виконувати аналіз сечі (наприклад, за допомогою тест-смужки) з метою визначення лейкоцитурії, еритроцитурії і нітритів.	4	A*
Виконувати посів сечі з метою визначення антибактеріальної чутливості у хворих з пієлонефритом.	4	A*
Виконувати УЗД верхніх відділів сечової системи з метою виключення обструкції.	4	A*
Додаткові дослідження, такі як спіральна комп'ютерна томографія призначається у разі збереження фебрилітету після 72 годин лікування або у хворих з підозрою на уросепсис.	4	A*

* Модернізований на основі визначення.

Емпірична пероральна антибактеріальна терапія неускладненого пієлонефриту					
Антибактеріальні ЛЗ	Добова доза	Тривалість терапії	Рівень	Клас	Коментарі
Ципрофлоксацин	500-750 мг 2 р/д	7-10 діб	1б	В	Резистентність до фторхінолонів має бути < 10%.
Левовфлоксацин	750 мг/д	5 діб	1б	В	
Триметоприм сильфаметоксазол	160/800 мг 2 р/д	7-14 діб	1б	В	Якщо ці ЛЗ призначаються емпірично, рекомендовано парентеральне введення (наприклад, цефтріаксон).
Цефподоксим	200 мг 2 р/д	10 діб	4	В *	
Цефтибутен	400 мг/д	10 діб	4	В *	

* Модернізований на основі визначення.

Емпірична парентеральна антибактеріальна терапія неускладненого пієлонефриту				
Антибактеріальні ЛЗ	Добова доза	Рівень	Клас	Коментарі
Ципрофлоксацин	400 мг 2 р/д	1б	В	Не вивчений у якості монотерапії гострого неускладненого пієлонефриту.
Левовфлоксацин	750 мг/д	1б	В	
Цефотаксим	2 г 3 р/д	2	A*	
Цефтазидим	1-2 г 3 р/д	2	A*	Не вивчений у якості монотерапії гострого неускладненого пієлонефриту. В основному для грампозитивних патогенних мікроорганізмів.
Ко-амоксиклав	1,5 г 3 р/д	2	С	
Цефтріаксон	1-2 г/д	1б	A*	Вивчили вплив нижчих доз, але рекомендуються більш високі дози. Такий самий протокол для гострого неускладненого пієлонефриту і у ІСС (диференціація не завжди можлива).
Цефепім	1-2 г 2 р/д	1б	В	
Піперацилін/ тазобактам	2,5-4,5 г 3 р/д	1б	A*	
Цефтолозан/ тазобактам	1,5 г 3 р/д	1б	В	
Цефтазидим / авібактан	2,5 г 3 р/д	1б	В	Не вивчений у якості монотерапії гострого неускладненого пієлонефриту.
Гентаміцин	5 мг/д	1б	В	
Амікацин	15 мг/д	1б	В	

Ертапенем	1 г/д	16	В	Такий самий протокол для гострого неускладненого пієлонефриту і уІСС (диференціація не завжди можлива).
Іміпенем/ циластатин	0,5/0,5 г 3 р/д	16	В	
Меропенем	1 г 3р/д	2	В	
Доріпенем	0,5 г 3 р/д	16	В	

* Модернізований на основі визначення.

Ускладнена ІСС

Ускладнена ІСС (уІСС) діагностується у осіб, які мають обтяжуючі фактори (наприклад, що лежать в основі цукрового діабету або імуносупресії), або анатомічні та / або функціональні порушення сечової системи (наприклад, обструкція, м'язова дисфункція детрузора)

Лікування уІСС	Рівень	Клас
Не застосовувати препарат амоксицилін, ко-амоксиклав, триметоприм і триметоприм-сульфаметоксазол для емпіричної терапії уІСС.	2	А
Використовувати комбінацію: амоксицилін + аміноглікозиди; цефалоспорины II покоління + аміноглікозиди; цефалоспорин III покоління доведено у вигляді емпіричної терапії уІСС з системними проявами.	2	А
Використовувати ципрофлоксацин тільки за умов локальної резистентності до нього <10%, у разі: можливості перорального прийому; пацієнти не потребують госпіталізації; у пацієнта анафілактична реакція на бета-лактамі антибактеріальні ЛЗ.	2	А
Не слід використовувати ципрофлоксацин та інші фторхінолони для емпіричної терапії уІСС у пацієнтів з відділення урології або у разі застосування фторхінолонів протягом останніх 6 місяців.	2	А
Використовувати початкові одноразові доведені дози антибактеріальних ЛЗ тривалої дії, такі як цефалоспорины III покоління або аміноглікозиди у разі резистентності до фторхінолонів > 10% та / або очікування на результати культурального дослідження.	2	А
Якщо резистентність до фторхінолонів > 10%, а пацієнт має протипоказання до цефалоспоринів III покоління або аміноглікозидів, ципрофлоксацин можна призначати в якості емпіричної терапії у жінок з неускладненим пієлонефритом.	2	А
У разі підвищеної чутливості до пеніциліну цефалоспорины III покоління можуть бути призначені, за винятком системної анафілактичної реакції в минулому.	2	А
У пацієнтів з ІСС і системними проявами емпіричне лікування повинно включати ESBL* на початковій стадії лікування тільки у пацієнтів, в бакпосіві сечі яких виділено колонії ESBL-продукуючих мікроорганізмів. За умов резистентності до ESBL слід керуватися емпіричної терапією.	2	А

*ESBL = розширений спектр бета-лактамази.

Катетерасоційовані ІСС (КА-ІСС)

Діагностика КА- ІСС	Рівень	Клас
Не проводити рутинний бакпосів сечі у катетеризованих пацієнтів без симптомів.	1a	А
Не використовувати лейкоцитурію як індикатор для КА-ІСС.	2	А
Не слід використовувати наявність, відсутність або ступінь лейкоцитурії з метою дифдіагностики КА-ББ та КА-ІСС.	2	А
Не застосовувати лише наявність або відсутність запаху або помутніння сечі з метою дифдіагностики КА-ББ та КА-ІСС.	3	3

До КА-ІСС відноситься ІСС, яка виникла у особи, сечовивідні шляхи якої в даний час катетеризовані, або катетеризація була протягом останніх 48 годин.

Лікування та профілактика КА-ІСС	Рівень	Клас
Виконати бакпосів сечі після видалення катетеру перед початком антибактеріальної терапії.	3	A*
Не лікувати КА-ББ.	1a	A
Лікувати КА-ББ тільки перед травматичними втручаннями на сечових шляхах (наприклад, трансуретральна резекція простати).	1a	A
Замінити або видалити постійний катетер перед початком антибактеріальної терапії.	4	B *
Не застосовувати місцеві антисептики або антибактеріальні ЛЗ для обробки катетера, уретри або місця виходу уретри.	1a	A
Не використовувати антибактеріальні ЛЗ для профілактики КА-ІСС.	1a	A
Тривалість катетеризації повинна бути мінімальною.	2a	B
Видалити постійний катетер після урологічної операції у той же день.	1b	B
Заміна довгострокових катетерів з інтервалами, які адаптовані до конкретного пацієнта.	3	C

* Модернізований на основі визначення.

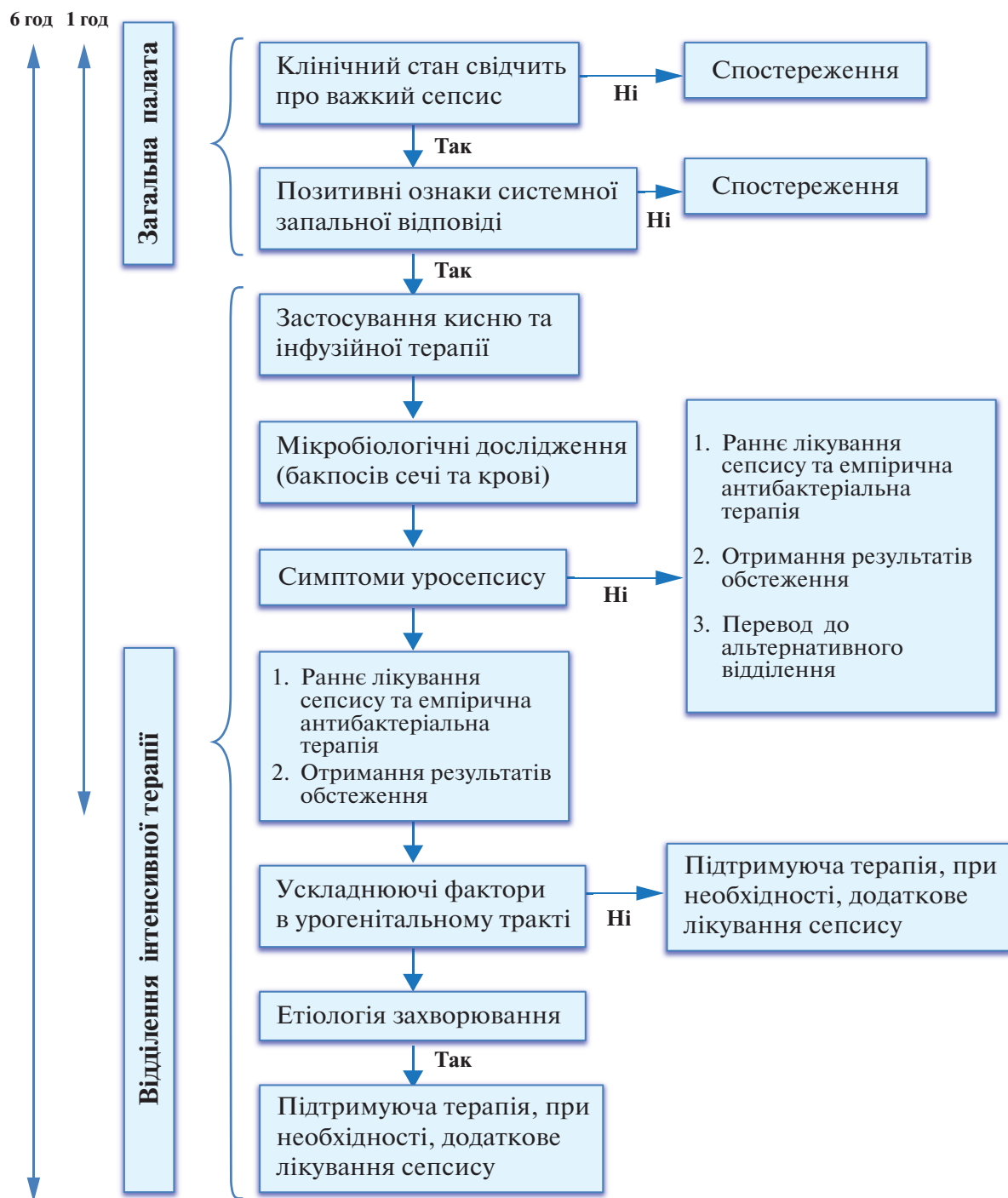
Уросепсис

Уросепсис - це системна відповідь організму на ІСС та / або інфекції чоловічих статевих органів. Уросепсис супроводжується ознаками системного запалення, наявністю симптомів дисфункції органів і персистуючою гіпотензією.

Антибактеріальна терапія уросепсису				
Антибактеріальні ЛЗ	Добова доза	Рівень	Клас	Коментарі
Цефотаксим	2 г 3 р/д	2	A*	Не вивчений у якості монотерапії гострого неускладненого пієлонефриту.
Цефтазидим	1-2 г 3 р/д	2	A*	
Цефтріаксон	1-2 г/д	1b	A*	Вивчений вплив нижчих доз, але рекомендується більш високі дози. Такий самий протокол для гострого неускладненого пієлонефриту і уІСС (диференціація не завжди можлива).
Цефепім	1-2 г 2 р/д	1b	B	
Піперацилін/тазобактам	2,5-4,5 г 3 р/д	1b	A*	
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г 3 р/д	1b	B	
Цефтазидим/авібактам	2,5 г 3 р/д	1b	B	Не вивчений у якості монотерапії гострого неускладненого пієлонефриту.
Гентаміцин	5 мг/кг/д	1b	B	
Амікацин	15 мг/кг/д	1b	B	Такий самий протокол для гострого неускладненого пієлонефриту і уІСС (диференціація не завжди можлива).
Ертапенем	1 г/д	1b	B	
Іміпенем/циластатин	0,5/0,5 г 3 р/д	1b	B	
Меропенем	1 г 3 р/д	2	B	
Доріпенем	0,5 г 3 р/д	1b	B	

* Модернізований на основі визначення.

Клінічний алгоритм лікування уросепсису



КЛІНІЧНІ ПРАКТИЧНІ КЕРІВНИЦТВА З ВЕДЕННЯ ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ЗБ СТАДІЇ АБО ВИЩЕ (РШКФ <45 МЛ/ХВ/1.73 М²)

Переклад з англійської: Лобода О.М., Шимова А.Ю.

Disclaimer:

This document is written on behalf of ERBP which is an official body of the ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) and is based on the official Publication in Nephrology, Dialysis and Transplantation. ERBP only takes full responsibility for the original full guideline in English as published in

http://ndt.oxfordjournals.org/content/31/suppl_2/ii1.long

Група з розробки керівництва

Ken Farrington, Co-chair. Consultant Nephrologist, Renal Unit, Lister Hospital, Stevenage, Hertfordshire, UK.

Adrian Covic, Co-Chair. Consultant nephrologist, Clinic of Nephrology, C. I. Parhon University Hospital, Gr T. Popa, University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania.

Ionut Nistor. Consultant nephrologist, Gr. T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania.

Filippo Aucella. Consultant nephrologist, Nephrology and Dialysis Unit at the Research Hospital “Casa Sollievo della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo, Italy.

Naomi Clyne. Consultant nephrologist, Skåne University Hospital, Lund, Sweden.

Leen De Vos. Resident Nephrologist, Department of Nephrology, Ghent University Hospital, Ghent Belgium.

Andrew Findlay. Consultant nephrologist, Lister Hospital, Stevenage UK.

Denis Fouque. Consultant nephrologist, Division of nephrology, Université de Lyon, UCBL, INSERM, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Benite, France.

Tomasz Grodzicki. Consultant Geriatrician, Department of Internal Medicine and Geriatrics, University Hospital of Krakow, Poland.

Osasuyi Iyasere. Specialist registrar, Renal Unit, Leicester Royal Infirmary, UK.

Kitty J. Jager. Epidemiologist, director of the ERA-EDTA registry, Department of Medical Informatics, Amsterdam Medical Center, Amsterdam, the Netherlands.

Hanneke Joosten. Consultant nephrologist and geriatrician, Department of internal medicine, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands.

Juan Florencio Macias. Consultant geriatrician Faculty of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain.

Andrew Mooney. Consultant nephrologist, Renal Unit, St James's University Hospital, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK.

Evi Nagler. Consultant Nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Dorothea Nitsch. London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, United Kingdom UCL Centre for Nephrology, Royal Free Hospital, University College London Medical School, London, United Kingdom.

Maarten Taal. Consultant Nephrologist, Department of Renal Medicine, Royal Derby Hospital, Derby, UK Division of Medical Sciences and Graduate Entry Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK.

James Tattersall. Consultant nephrologist, Leeds Teaching Hospitals Trust, Leeds, UK.

Marijke Stryckers. Resident nephrologist, department of nephrology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Dieneke van Asselt. Consultant geriatrician, Department of Geriatric Medicine of the Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands.

Nele Van den Noortgate. Consultant geriatrician, Department of Geriatric Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

Sabine van der Veer. Implementation Specialist, Centre for Health Informatics, University of Manchester, Manchester, United Kingdom.

Wim van Biesen (ERBP Chair). Consultant nephrologist, Renal Division, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

ВСТУП

Незважаючи на зростаючу кількість виснажених і літніх пацієнтів з рШКФ < 45 мл/хв/1.73 м², більшість досліджень, як і раніше, виключають цю популяцію. Таким чином розробка керівництва з належної практики в цих умовах залишається проблематичною. Проте існує нагальна необхідність в підтримці пацієнтів, їх сімей та фахівців в області охорони здоров'я шляхом видання керівництва, заснованого на доказах, з метою підвищення рівня знань лікарів та якості обслуговування пацієнтів, а також створення прозорої основи для надання по-

слуг. Була створена спільна ініціатива Європейської ниркової асоціації — асоціації діалізу і трансплантації (ERA-EDTA) та товариства з геріатричної медицини Європейського Союзу (EUGMS) для вирішення цієї проблеми. Були створені експертні групи для охоплення проекту, визначення пріоритетних тем, пошуку літератури, критичного аналізу доказів і вироблення рекомендацій. Використані методи повністю описані [1-3]. У цьому документі коротко викладаються основні рекомендації і обґрунтування, які були використані. Повне керівництво знаходиться у вільному доступі в Інтернеті і на сайті ERBP (www.european-renal-best-practice.org) [1].

Відмова від відповідальності: це керівництво було переведено зі схваленням ERBP, офіційного керівництва ERA-EDTA. Проте, ERBP бере на себе повну відповідальність тільки за оригінальне повне керівництво на англійській мові, опубліковане в Nephrol. Dial. Transplant.

http://ndt.oxfordjournals.org/content/31/suppl_2/ii1.long

<http://www.european-renal-best-practice.org/>

ЗАПРОПОНОВАНИЙ АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ЛІТНІХ ПАЦІЄНТІВ З ВИРАЖЕНОЮ ХХН (рШКФ < 45 мл/хв/1.73 м²): (блок-схема 1)

Не всі літні пацієнти з рШКФ < 45 мл/хв/1.73 м² повинні розглядатися як такі, що мають захворювання нирок, бо це може бути проявом фізіологічного старіння. Однак для таких пацієнтів оцінка рШКФ має важливе значення для коригування дози ліків. Вимірювання функції нирок у літніх людей було розглянуто в **Питанні 1**. Рекомендується оцінка за допомогою формул, враховуючи потенційні джерела відхилення, н/п наявність саркопенії та/або недостатності харчування.

Рішення, що літні пацієнти з вираженими стадіями ХХН можуть отримати користь від нефрологічного спостереження, вимагає врахування чинників, зокрема ймовірність прогресування ХХН (розглянуто в **Питанні 2**) і можливість доживання до термінальної стадії (розглянуто в **Питанні 3**).

Група з розробки рекомендацій вважає, що шкала з оцінки ризику ниркової недостатності (the Kidney Failure Risk Equation) [4, 5] дає обґрунтова-

не прогнозування ризику прогресування ниркової недостатності у літніх пацієнтів. Заходи для осіб з прогнозованим низьким ризиком прогресування повинні бути зосереджені на нефропротекції, а не на підготовці до діалізу або консервативному догляді. Шкала Bansal [6] була розглянута для забезпечення прийнятного прогнозування ризику смертності в цій ситуації. Для осіб з високою оцінкою по шкалі Bansal, тобто з високим ризиком смерті, заходи слід зосередити на завчасному плануванні розширеного догляду та нефропротекції, якщо це буде визнано доцільним. Оскільки шкала Bansal була розроблена в когортах з низьким рівнем дряхлості (виснаження), у пацієнтів з низькими оцінками Bansal, дряхлість (виснаження) повинна бути офіційно оцінена, і якщо це явище наявне, пацієнт повинен розглядатися як з більш високим ризиком і відповідні заходи слід проводити.

Для пацієнтів з прогнозованим високим ризиком прогресування і з прогнозованим низьким ризиком смертності, а також у всіх випадках клінічної врівноваженості, слід розглянути варіанти замісної ниркової терапії та консервативного лікування (розглянуто в **Питанні 6**). Шкала REIN [7] забезпечує обґрунтовану оцінку короткострокового ризику смертності у осіб, які розпочали діаліз.

Літні пацієнти з вираженими стадіями ХХН (рШКФ < 45 мл/хв/1.73 м²) повинні регулярно проходити скринінг для виявлення функціональних порушень (розглянуто в **Питанні 4**) та недостатності харчування (розглянуто в **Питанні 5**) для виявлення тих, хто може отримати переваги від більш глибокого аналізу стану і медичного втручання. Заходи, спрямовані на поліпшення харчового статусу і функціонального стану, були оцінені і сформульовані у рекомендаціях.

III. Який параметр слід використовувати у літніх пацієнтів щоб (а) оцінити функцію нирок (б) з метою корекції дози?

- 1.1 Ми рекомендуємо використовувати оціночні (розрахункові) формули, які враховують різницю в продукції креатиніну, а не прості вимірювання рівнів креатиніну сироватки для оцінки функції нирок у літніх пацієнтів (1A).
- 1.2 Ми говоримо, що немає достатніх доказів, щоб віддати перевагу одній оціночній формулі перед іншими, бо всі вони працюють однаково і значна помилка у визначенні стадії може статися при використанні будь-якої з оціночних формул у літніх пацієнтів з різною будовою тіла (1B).
- 1.3 Ми рекомендуємо пряме вимірювання функції нирок, якщо потрібна більш точна і чітка оцінка ШКФ (1B). Ми пропонуємо використання формули СКД-EPICr-Cys як розумну альтернативу (2C).
- 1.4 Ми рекомендуємо оцінювати функцію нирок при призначенні препаратів, активні форми або метаболіти яких виводяться нирками (1A).
- 1.5 Ми вважаємо, що при використанні препаратів з вузьким токсичним/терапевтичним діапазоном, регулярне вимірювання їхньої концентрації в сироватці крові може дати корисну інформацію. Різниця в зв'язуванні з білком залежно від вираженості уремії може вимагати використання різних цільових рівнів загальної концентрації лікарського засобу (2C).

Поради для клінічної практики

1. Функція нирок може змінюватися з часом і повинна періодично контролюватися з використанням однієї й тієї ж формули.

2. Оціночні формули не є надійними при використанні у пацієнтів з гострими змінами функції нирок.

3. Використання різних формул може привести до визначення різних стадій ХХН при однаковому значенні креатиніну у того ж самого пацієнта.

4. Сироваткові рівні лікарських засобів залежать скоріше від абсолютного, а не коригованого до поверхні тіла, кліренсу.

5. Формули, окрім формули Cockcroft-Gault, розраховують рШКФ вже з поправкою на площу поверхні тіла (ППТ) в одиницях мл/хв/1.73 м². Дозування ліків вимагає коригування в пропорції до абсолютного кліренсу в одиницях мл/хв. Щоб перерахувати рШКФ у абсолютний кліренс, слід помножити рШКФ на ППТ/1,73.

Обґрунтування

Методи точної оцінки справжньої ШКФ (⁵¹Cr-ЕДТА, кліренс інуліну або ^{99m}TcДТПА) є непрактичними для використання в повсякденній клінічній практиці. Різноманітні формули, на основі креатиніну і/або цистатину, мають широке застосування, але немає єдиної думки про те, яку формулу слід використовувати у літніх пацієнтів з вираженою ХХН. Старіння пов'язане як зі зниженням ШКФ, так і зі зменшеною продукцією креатиніну через втрату м'язової маси, зниження фізичної активності та зниження споживання їжі, тому рекомендації для населення в цілому не

обов'язково можуть бути екстрапольовані на цю підгрупу. Крім того, є тенденція до високого рівня використання рецептурних препаратів у літніх пацієнтів з вираженими стадіями ХХН. Контроль ХХН, спрямованість заходів і безпечно використання лікарських засобів, які виводяться нирками, може бути неправильні, якщо функція нирок неправильно оцінена.

Дані свідчать, що, хоча тільки визначення концентрації сироваткового креатиніну без будь-якої корекції на продукцію креатиніну є недостатнім для забезпечення правильної оцінки ШКФ у літніх людей, жодна з існуючих формул немає переваг перед іншими. Суттєва рекласифікація по стадіях ХХН була продемонстрована при використанні різних формул для коректної оцінки сироваткового креатиніну одного і того ж пацієнта. Порівняльна ефективність залежить від методології вимірювання креатиніну і показників когорти (вік, стадія ХХН і поширеності дряхлості). Якщо потрібне більш точне значення функції нирок, прямий вимір ШКФ слід розглянути, хоча таке тестування може бути трудомістким і дорогим. Використання формули CKD-EPI_{Cr-Cys} може бути розумною альтернативою через поліпшення оцінки рШКФ. Якщо лікарські засоби або їх активні метаболіти виводяться нирками, доза їх повинна бути скоригована відповідно до функції нирок. Пов'язана з недостатністю харчування/запаленням гіпоальбумінемія та зміни у зв'язуванні з білками, зумовлені уремією, можуть збільшити сироваткові рівні незв'язаної (активної) форми деяких лікарських засобів. Це може вимагати більш низьких загальних концентрацій лікарських засобів як цільових.

П2. Що є найбільш надійною моделлю ризику оцінки прогнозування прогресування хронічної хвороби нирок у літніх пацієнтів з вираженою ХХН (рШКФ <45 мл/хв/1.73 м²)?

Ми вважаємо розумним використання шкали з оцінки ризику ниркової недостатності (Kidney Failure Risk Equation) за 4 показниками у літніх пацієнтів з вираженими стадіями ХХН та ШКФ < 45 мл/хв/1.73 м² (1В).

Обґрунтування

Значення цього питання полягає в наданні рекомендацій лікареві щодо найкращої оцінки ризику прогресування ХХН до кінцевої стадії захворювання нирок (ESKD) у літніх пацієнтів. Це важливо, оскільки поширеність ХХН різко зростає з віком [8], та майже 50% людей у віці старше 70 років мають ХХН стадії 3-5. Однак прогресування до ESKD буває у меншості таких пацієнтів [9-11]. Тому нам необхідні надійні методи для виявлення осіб з високим ризиком прогресування для забезпечення їм оптимальної нефропротективної терапії і своєчасної підготовки до ниркової замісної терапії (НЗТ). Підготовка до НЗТ у літніх людей може бути подовжена мультиморбідністю і виснаженням. Прогнозування ризику є складним завданням, оскільки зниження ШКФ може бути нелінійним [12] і швидке падіння ШКФ може відбутися через

непередбачувані епізоди гострого пошкодження нирок (АКІ) [13], до чого літні люди мають більшу схильність. Крім того, важливо розглянути питання про ризик смерті у літніх людей. У осіб у віці 65 років і більше, ризик розвитку термінальної ниркової недостатності перевищує ризик смерті у випадку, коли ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² [14]. Отже, виявлення осіб, які мають низький ризик прогресування, допомогло б уникнути захворюваності та стресу, пов'язаних з непотрібними втручаннями в рамках підготовки до НЗТ. Літні пацієнти часто виключені з досліджень оцінки нефропротективного втручання або розробки шкал прогнозування ризику прогресування ХХН. Тому невідомо, чи будуть шкали, розроблені в популяції більш молодих осіб адекватно добре працювати у літніх людей.

Ми виявили, що шкала з оцінки ризику ниркової недостатності (Kidney Failure Risk Equation) за 4 показниками, розроблена Tangri та ін. [4, 5] добре зарекомендувала себе в осіб молодого і старшого віку, є валідною, і ми рекомендуємо її для клінічного використання. Коефіцієнт корекції слід використовувати у не-північноамериканської

популяції. Шкала з використанням 8 показників виявилася лише незначно точнішою, ніж шкала з використанням 4 показників. Тільки основні демографічні та лабораторні дані необхідні для шкали з використанням 4 показників, що дозволяє автоматично розраховувати оцінку ризику за допомогою лабораторних комп'ютерних систем.

ПЗ. Що є найбільш надійною моделлю прогнозування ризику смертності у літніх та/або виснажених пацієнтів з вираженою ХХН (рШКФ <45 мл/хв/1.73 м²)?

3.1 Ми вважаємо, що слід використовувати шкалу Bansal для прогнозування індивідуального п'ятирічного ризику смерті до розвитку термінальної ниркової недостатності у літніх осіб з ХХН стадії 3-5 (2С).

3.2 Ми вважаємо, що у пацієнтів з низьким ризиком за шкалою Bansal, формальну оцінку виснаженості можна проводити як зазначено в П4.а. Виснажені пацієнти повинні вестися як такі, що мають високий ризик (2С).

3.3 Ми вважаємо, що шкала REIN може використовуватися для прогнозування короткострокової перспективи/6-місячного ризику смертності у літніх пацієнтів з ХХН 5 стадії (2В).

Обґрунтування

Для консультування літніх осіб з вираженими стадіями ХХН щодо варіантів лікування необхідні надійні оцінки абсолютного ризику смерті індивідуума протягом певного періоду часу, як з початком, так і без початку діалізу терапії. Коректне визначення осіб з високою ймовірністю смерті протягом найближчих декількох місяців, незалежно від того, чи розпочато ниркову замісну терапію, допоможе уникнути зайвих утручань в рамках підготовки та початку НЗТ. З іншого боку, виявлення тих, хто ймовірно буде жити довше, допоможе прийняти спільні рішення, балансуючи між якістю та тривалістю життя. Існує невелика кількість доступних моделей прогнозування ризику смерті для літніх осіб з вираженою ХХН. Ще менша кількість цих моделей були протестовані не в межах популяцій, які використовувалися для їх розробки. Тому неясно, чи будуть існуючі моделі надійно допомагати оцінити ризик смерті у літніх пацієнтів з вираженими стадіями ХХН.

Ми виявили, що шкала Bansal для прогнозування ризику смерті є найкращою, та може бути рекомендована для прогнозування ймовірності смерті протягом п'яти років для літніх пацієнтів з ХХН стадії 3-5, які не отримують лікування діалізом [6]. Шкала включає в себе дев'ять легко доступних демографічних, клінічних та біохімічних показників: вік, стать, етнічна приналежність, рШКФ, співвідношення альбумін-креатиніну сечі, наявність цукрового діабету, куріння, наявність серцевої недостатності та інсульту. Шкала має помірну дис-

кримінацію в когортах, як при розробці, так і при валідації (с-статистика 0,72 і 0,69, відповідно). Зовнішня валідація недостатня в когортах, які включали значну частку виснажених пацієнтів літнього віку. Враховуючи, що дряхлість (виснаження) є незалежним чинником ризику смертності [15], ми не можемо рекомендувати шкалу Bansal як єдиний метод прогнозування смертності в цій групі населення. Висока оцінка за шкалою Bansal є надійною в прогнозуванні смерті незалежно від наявності дряхлості (виснаженості). Однак в осіб з низькою оцінкою за шкалою Bansal, перевірка оцінки дряхлості (виснаженості) може дати додаткову корисну інформацію для прогнозування смертності.

Ми виявили ще одну перевірену модель прогнозування ризику, розроблену з реєстру REIN, яка оцінювала ризик смерті через три місяці після початку діалізу у літніх осіб з термінальною нирковою недостатністю (шкала REIN) [7]. Модель включала дев'ять демографічних, клінічних та біохімічних показників: вік, стать, наявність застійної серцевої недостатності, захворювання периферичних судин, аритмії, раку, важких поведінкових розладів, оцінка рухливості і вихідної концентрації сироваткового альбуміну. Дискримінація моделі була помірною (с-статистика в когорті внутрішньої валідації була 0,75). Друга модель щодо прогнозування ризику смерті протягом шести місяців після початку діалізу у літніх осіб [16], розроблена і внутрішньо валідизована в невеликих когортах з того ж реєстру, мала дещо меншу дискримінацію (с-статистика 0,7).

П4 (а). Який найкращий альтернативний метод для оцінки падіння функції нирок у літніх та/або виснажених пацієнтів з вираженою ХХН?

4а.1 Ми пропонуємо регулярне використання простих тестів для оцінки функціонального стану у літніх пацієнтів з ХХН 3Б-5Д стадіями з метою виявлення тих, хто має переваги від більш поглибленого геріатричного обстеження та реабілітації (1С).

4а.2 Ми вважаємо, що більшість простих тестів, зокрема самозвітів і простих випробувань (сидіти-стояти, швидкість ходи або 6-хвилинний покроковий тест) мають порівнянну і достатню дискримінаційну потужність для виявлення пацієнтів із зниженим функціональним станом (1С).

Поради для клінічної практики

- Частота використання простих тестів становить кожні 6-8 тижнів для діалітичних пацієнтів і принаймні на кожному відвідуванні клініки для пацієнтів з ХХН стадії 3Б-5, які не отримують лікування діалізом.
- Оцінки дряхлості (виснаження) взаємопов'язані з оцінкою функціонального стану і можуть надати додаткову інформацію в ході оцінювання і вироблення спільних рішень щодо подальшого ведення пацієнта.

Обґрунтування

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є незалежним фактором ризику розвитку функціональних порушень й дряхлості (виснаження) та функціонального зниження, що пов'язане з несприятливими наслідками, зокрема з підвищеною смертністю та госпіталізацією [17]. Існують також докази, що є заходи, які можуть призвести до зменшення функціональних порушень [18]. Були розроблені деякі методи для оцінки фізичної функції у пацієнтів з ХХН [19]. Усі методи розділені на лабораторні, засновані на оцінці фізіологічних порушень, методи вимірювання мобільності і методи оцінки працездатності, які оцінюються або простими тестами або методами самозвітів, а також методи вимірювання фізичної активності. Однак немає єдиної думки щодо найбільш точного методу для оцінки фізич-

ної функції літніх пацієнтів з вираженими стадіями ХХН.

Наявні дані свідчать, що функціональне зниження у літніх пацієнтів з ХХН реально можна оцінити, використовуючи комбінацію самозвітів і простих тестів. Такий скринінг може допомогти виявити пацієнтів з підвищеним ризиком, які повинні бути додатково оглянуті досвідченим лікарем та/або мультидисциплінарною командою. Дані свідчать, що всі прості оцінки і тести виконують досить добре. Жоден з цих тестів не виділяється як самий основний для цієї конкретної групи. Самозвіти з оцінки фізичної працездатності прості, легкі у використанні, надійні та мають прогностичну цінність щодо несприятливих наслідків, зокрема щодо смертності і госпіталізації. Проте незрозуміло, наскільки чутливі вони до змін з плином часу. Прості тести оцінки рухливості і фізичної працездатності, такі як сидіти-стояти, швидкість ходи або 6-хвилинний покроковий тест, були підтверджені в когортах, які включали й літніх пацієнтів з ХХН. Було показано, що вони мають надійну відтворюваність результатів, та в той же час є предиктором несприятливих наслідків. Також вони змінюються під впливом заходів, спрямованих на поліпшення функціонального стану. Фізіологічні вимірювання, такі як максимальне споживання кисню ($VO_2 \max$), важко впровадити в практику, тому вони мають обмежену роль в цій ситуації.

П4б. Чи існують заходи, націлені на підвищення функціонального стану у літніх та/або виснажених пацієнтів з нирковою недостатністю ($rPKF < 45$ мл/хв/1.73 м² або лікування діалізом)?

4б.1 Ми вважаємо, що фізичні вправи позитивно впливають на функціональний стан літніх пацієнтів з ХХН стадії 3Б або вище (1С).

4б.2 Ми вважаємо, що тренувальні вправи будуть запропоновані структуровано та індивідуально для уникнення побічних ефектів (2С).

Поради для клінічної практики

- «Індивідуалізувати» означає, що рекомендації даються з урахуванням потреб і можливостей пацієнта. Це може бути досягнуто в ідеалі з залученням клінічного фізіотерапевта, з призначенням поєднання силових вправ та вправ на витривалість на регулярній основі в рамках фізичних можливостей

пацієнта.

- Поєднання силових вправ та вправ на витривалість повинні здійснюватися на регулярній основі.
- У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, тренувальні вправи можна запроваджувати протягом перших двох годин діалітичної сесії.
- Регулярне спостереження має важливе значення.

чення для того, щоб оптимізувати дотримання виконання вправ та регулювати їхню інтенсивність.

- Фактичні дані про позитивні результати вправ, як правило, походять із програм, в яких показані переваги від інтенсивного залучення мотивованих фізіотерапевтичних команд.
- Існує мало свідчень, що посилений діаліз покращує функціональний стан при відсутності мультидисциплінарної фізіотерапії та харчових втручань.

Обґрунтування

Через старіння популяції з ХХН і пов'язане з ним збільшення дряхлості (виснаження) в цій групі, важливо сформулювати рекомендації, як зберегти або поліпшити функціональний стан в популяції літніх осіб з ХХН. В цьому розділі представлені докази щодо заходів, які ефективно покращують функціональний стан виснажених літніх осіб з вираженими стадіями ХНН стадії ЗБ або вище (ШКФ < 45 мл/хв/1.73 м²) або тих, які отримують лікування діалізом.

П5а. Який існує найкращий метод оцінки нутриційного статусу у літніх пацієнтів з ХХН ЗБ стадії і вище (ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) або при лікуванні діалізом?

5а.1. Ми рекомендуємо Суб'єктивну Глобальну Оцінку (СГО) як золотий стандарт оцінки нутриційного статусу у літніх пацієнтів з ХХН ЗБ стадії і вище (ШКФ < 45 мл/хв) (1С).

5а.2. Ми вважаємо можливим для літніх пацієнтів на гемодіалізі використання таких показників як рівень сироваткового альбуміну, індекс маси тіла, сироватковий креатинін/площа поверхні тіла і нормалізований білковий еквівалент виведення азоту (БВА) з метою оцінки нутриційного статусу (2D).

Обґрунтування

Серйозний дефіцит харчування виникає у пацієнтів з ХХН ЗБ стадії і вище (ШКФ < 45 мл/хв), як результат метаболічних порушень, хронічного запалення, втрати апетиту, частих хірургічних втручань або інфекційних процесів [20]. Це може призвести до стійкої білково-енергетичної недостатності, яка є актуальною і у хворих, яким невдовзі потрібен буде діаліз [21]. Подальше погіршення може тривати і після ініціації діалізу, а нутриційний статус є серйозним предиктором виживаємості у діалітичних хворих. У літніх пацієнтів вищий ризик недостатності харчування внаслідок зниженого апетиту і більша схильність до коморбідних хвороб, соціальної ізоляції і депресії. Діалізна популяція літніх пацієнтів потребує надійних і водночас простих методів, що допоможуть рутинно оцінити нутриційний статус, ось чому хворі з групи ризику мають бути під контролем лікарів.

Наявні дані говорять про позитивний вплив на фізичний, функціональний і психологічний стан пацієнтів з ХХН при виконанні вправ. Літні пацієнти з ХХН були здатні відповідати підвищенням фізичної функції на тренувальні вправи. Жодне з досліджень не показало побічних ефектів або негативних наслідків, що підкреслює безпеку і можливість застосування тренувальних вправ в цій ситуації. Однак всі пацієнти були ретельно відібрані лікарем перед участю. Крім того, дослідження, як правило, малі, і існує високий ризик в виборі критеріїв включення. Крім того слід зазначити, що програми тренувань були під пильним наглядом команди, яка включала фізіотерапевта, і інтенсивність вправ була найбільш адаптована до індивідуальних можливостей пацієнта. Це може пояснити деякі з описаних переваг і відсутність побічних ефектів. У зв'язку з цим група з розробки рекомендацій вважає, що тренувальні вправи повинні здійснюватися під наглядом фізіотерапевта в рамках структурованої мультидисциплінарної програми.

Ми виявили високий ступінь консенсусу серед досліджень, що СГО забезпечує точну оцінку нутриційного статусу, пов'язана з відповідними наслідками для пацієнта (захворюваність і смертність), тому що СГО є достатньо чутливим методом, який фіксує зміни у нутриційному статусі. СГО достатньо легка для виконання, відносно швидка і тому може бути використана як рутинний метод обстеження. Група з розробки рекомендацій пропонує використовувати СГО як золотий стандарт для рутинної оцінки нутриційного статусу. У літніх пацієнтів, які перебувають на діалізі, показники, що включають рівень сироваткового альбуміну, індекс маси тіла, рівень сироваткового креатиніну, нормалізований до площі поверхні тіла та нормалізований БВА можуть бути використані для оцінки нутриційного статусу [22]. Було показано, існування прогностичної значимості для смертності даних показників, а також те, що покращення цих показників пов'язано з кращими наслідками. Хоча зовнішня валідація відсутня.

П56. Які заходи є ефективними для корекції нутриційного статусу у літніх та/або виснажених пацієнтів з вираженою ХХН (рШКФ <45 мл/хв/1.73 м²) або при лікуванні діалізом?

56.1. Ми рекомендуємо перегляд дієтичних рекомендацій з метою покращення нутриційного статусу (2С).

Поради для клінічної практики:

- Збереження харчового статусу має переважувати над усіма іншими дієтичними обмеженнями.
- Немає доказів, що застосування внутрішньовенних (інтрадіалізних) нутриційних засобів має переваги перед пероральною нутриційною підтримкою.
- Корекція метаболічного ацидозу за допомогою пероральних добавок є безпечним і дешевим.

Обґрунтування

Недостатність харчування і білково-енергетична недостатність широко розповсюджені у літніх пацієнтів з вираженою ХХН (ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) та асоціюються з підвищеною смертністю [20–22]. Покращення нутриційного статусу призводить до поліпшення клінічних наслідків, але у зв'язку з великою кількістю нутриційних, фармакологічних та діалізних заходів, що пропонуються, жоден з них не має великомасштабних рандомізованих досліджень. Пацієнти з ХХН (ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²) часто дотримуються суворої дієти. Для літніх осіб ці суворі обмеження часто поєднуються з таким факторами, як соціальна депривація, функціональні і когнітивні порушення, мультиморбідність, стоматологічні проблеми, депресія та прийом великої кількості медикаментів. З усіх цих причин зберігається невизначеність по відношенню до оптимального харчування літніх пацієнтів з вираженою ХХН, а також існує необхідність створення керівництв, заснованих на доказах, з профілактики і корекції порушення харчування у цій ситуації.

Більшість досліджень щодо застосування пероральних добавок показали статистично значуще

покращення показників харчового статусу, зокрема рівнів сироваткового альбуміну і СГО. Аналогічні результати були продемонстровані при використанні інтрадіалізного парентерального харчування, однак в одному рандомізованому клінічному дослідженні цієї терапії не було виявлено додаткових переваг порівняно з пероральними добавками [23]. Корекція метаболічного ацидозу за допомогою орального бікарбонату натрію підвищує рівень альбуміну і СГО та є безпечною [24, 25]. Дослідження інших фармакологічних втручань, зокрема застосування рекомбінантного гормону росту і нандролону деканоату носили в основному епізодичний характер. Було лише одне дослідження ефективності догляду дієтологами, яке показало незалежний зв'язок між тривалим, більш ніж 12 місяців до початку діалізу терапії, доглядом дієтолога і покращенням виживаності протягом першого року на діалізі [26]. В цілому якість доказів була поганою, представлені дослідження в основному були одноцентровими, обсерваційними, з малою кількістю пацієнтів та нетривалим часом спостереження. Було проведено кілька рандомізованих контрольованих досліджень. Але там не було досягнуто консенсусу щодо визначення харчового статусу, критеріїв включення, або того, які сурогатні кінцеві точки мають суттєве значення в цій популяції. Ніякі дослідження не розглядалися питання впливу харчового втручання на смертність. Всі ці фактори роблять його важко оцінити ефективність цих заходів. В жодному дослідженні не розглядалися питання впливу харчового втручання на смертність. Всі ці фактори роблять складною оцінку ефективності цих заходів.

П6. Які переваги діалізу у виснажених та літніх пацієнтів?

6.1 Ми рекомендуємо використовувати перевірені методи, які описані у П2 і П3 для прогнозування ймовірних наслідків та допомоги у вирішенні доцільності обговорення варіантів ниркової замісної терапії (див блок-схема 1).

6.2. Ми вважаємо, що варіант консервативного лікування повинен обговорюватися в ході загального процесу прийняття рішення щодо різних варіантів ведення термінальної стадії ниркової недостатності (1D).

6.3 Ми вважаємо, що використання шкали REIN може бути корисним для визначення короткострокової перспективи/6-місячного ризику смертності пацієнтів, які мають намір розпочати ниркову замісну терапію (1C).

Поради для клінічної практики:

- Докази цього розділу базуються лише на обсерваційних дослідженнях.
- Для виснажених хворих та літніх з ХХН 5 стадії перевага діалізу над консервативним лікуванням стосовно виживання є сумнівною.
- Ймовірно, очікувана тривалість життя, вплив на якість життя та досвід перебування на діалізі є складними поняттями для пацієнта. Використання зрозумілих пацієнту інструментів, щоб допомогти візуалізувати ці поняття, може бути корисним для кращого розуміння пацієнтом наслідків різних варіантів лікування.
- Мультидисциплінарна оцінка для літніх пацієнтів з ХХН 5 стадії повинна включати оцінку когнітивної функції, виснаження, коморбідності, та нутриційних, функціональних та психологічних факторів.

*Обґрунтування**Чому виникло це питання ?*

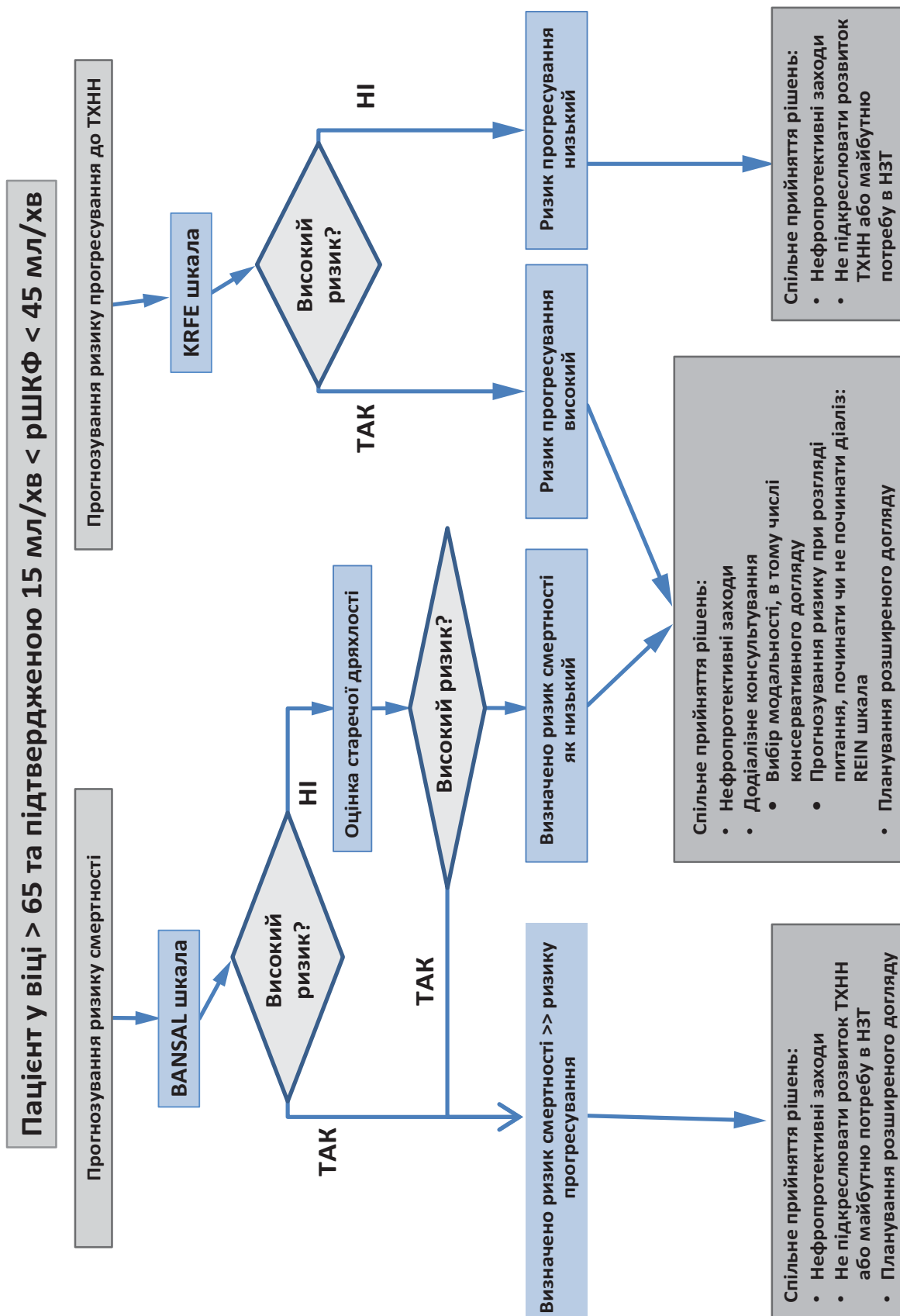
Кількість літніх хворих, що отримують лікування діалізом, прогресивно збільшується протягом останніх років. Смертність особливо висока в цій групі, і значна частина смертей зумовлена відмовою від діалізу [27]. До цього часу неясно, чи допомагає діаліз пролонгувати тривалість життя більше, ніж консервативна терапія у виснажених літніх пацієнтів [28,29]. Проведення діалізу також впливає на якість життя. Надання певної симптоматичної допомоги відбувається за рахунок значного навантаження для пацієнта, членів його сім'ї та осіб, які здійснюють догляд. Тому слід прийняти складне рішення про те, чи будь-які потенційні вигоди виживання для конкретної людини є прийнятними для неї, враховуючи важкість лікування. Роботи по визначенню необхідності ініціації діалізу у літніх

виснажених пацієнтів, з високою коморбідністю продемонстрували суттєві розбіжності серед клініцистів, пацієнтів та осіб, які здійснюють підтримку. Отже, це питання було поставлено як розділ керівництва, щоб спробувати підтримати лікарів в наданні допомоги пацієнтам, які зіткнулись з цим загальною, комплексною і складною проблемою.

Група з розробки рекомендацій вважає, що є достатньо даних, щоб вказати, що консервативне лікування може бути прийнятним варіантом лікування для літніх, та/або коморбідних пацієнтів, та/або осіб з поганим функціональним станом, без негативного впливу на виживання або ЯЖ. Вибір на користь консервативного лікування перед діалізом може допомогти уникнути госпіталізації і поліпшити доступ до паліативної допомоги. Однак ці докази отримані тільки з обсерваційних досліджень, які мали різну кількість спостережень та якість. Популяції були відібрані за різними критеріями, вимірювалися різні показники в різні періоди часу в різні епохи. Не було чіткого консенсусу з визначення консервативної терапії.

До того ж більшість обстежень включали лише вік як критерій відбору. Виснаження оцінювалося лише в одному дослідженні [30]. Питання, який сам метод має бути обраний для лікування — діаліз або консервативна терапія, має бути узгоджено задовго до того, коли діаліз стане життєво необхідним. Існує ряд обстежень, які допоможуть у виборі правильного методу. Шкали Kidney Failure Risk Equation [4] та Bansal [6] (див. питання 2 і 3) розповідають про всі можливі ризики прогресування ниркової недостатності і смерті у пацієнтів з ХХН (блок-схема 1). Шкала REIN [7] (див. Питання 3) оцінює короткостроковий ризик смертності у тих, хто розпочав лікування діалізом. Обстеження, що допоможуть у виборі оптимального методу мають бути проведено. Це допоможе хворим зрозуміти ризик від вибору кожного з методів лікування [31].

БЛОК-СХЕМА 1



Запропонований алгоритм ведення літніх пацієнтів з вираженою ХХН. Шкала KRFE (Kidney Failure Risk Equation) оцінюється за 4-ма показниками (див. Питання 2). Про шкалу Bansal and Rein див. розділ Питання 3.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ERBP: Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45ml/min) / K. Farrington, A. Covic, F. Aucella [et al.] // *Nephrology. Dialysis. Transplantation*. – 2016. – Vol. 31 (suppl. 2). – P. 1-66.
2. Priority topics for European multidisciplinary guidelines on the management of chronic kidney disease in older adults / S.N. van der Veer, W. van Biesen, P. Bernaert [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* – 2016. – Vol. 48. – P. 859-869.
3. European Renal Best Practice (ERBP) Guideline development methodology: towards the best possible guidelines / E.V. Nagler, A.C. Webster, D. Bolignano [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 731-738.
4. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis / N. Tangri, M.E. Grams, A.S. Levey [et al.] // *JAMA*. – 2016. – Vol. 315. – P. 164-174.
5. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure / N. Tangri, L.A. Stevens, J. Griffith [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – P. 1553-1559.
6. Development and validation of a model to predict 5-year risk of death without ESRD among older adults with CKD / N. Bansal, R. Katz, I.H. De Boer // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 363-371.
7. Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease / C.G. Couchoud, J.B. Beuscart, J.C. Aldigier // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 88. – P. 1178-1186.
8. Prevalence of chronic kidney disease in the United States / J. Coresh, E. Selvin, L.A. Stevens [et al.] // *JAMA*. – 2007. – Vol. 298. – P. 2038-2047.
9. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: followup of cross sectional health survey / S.I. Hallan, K. Dahl, C.M. Oien [et al.] // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333. – P. 1047.
10. Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study / E.S. Johnson, M.L. Thorp, R.W. Platt, D.H. Smith // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52. – P. 653-660.
11. Predicting renal replacement therapy and mortality in CKD / E.S. Johnson, M.L. Thorp, X. Yang, O.L. Charansonney [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 50. – P. 559-565.
12. Longitudinal progression trajectory of GFR among patients with CKD / L. Li, B.C. Astor, J. Lewis [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 59. – P. 504-512.
13. Coca S.G. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / S.G. Coca, S. Singanamala, C.R. Parikh // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 81. – P. 442-448.
14. Age affects outcomes in chronic kidney disease / A.M. O'Hare, A.I. Choi, D. Bertenthal [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 2758-2765.
15. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people / K. Rockwood, X. Song, C. MacKnight [et al.] // *CMAJ*. – 2005. – Vol. 173. – P. 489-495.
16. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease / C. Couchoud, M. Labeeuw, O. Moranne [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1553-1561.
17. Painter P. The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic kidney disease / P. Painter, B. Roshanravan // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2013. – Vol. 22. – P. 615-623.
18. Heiwe S. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis / S. Heiwe, S.H. Jacobson // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 64. – P. 383-393.
19. Painter P. Assessing physical function and physical activity in patients with CKD / P. Painter, R.L. Marcus // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8. – P. 861-872.
20. As we grow old: nutritional considerations for older patients on dialysis / L. Johansson, D. Fouque, V. Bellizzi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant* – 2016, doi: 10.1093/ndt/gfw201.
21. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism / T.A. Ikizler, N.J. Cano, H. Franch [et al.] // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 84. – P. 1096-1107.
22. A simple protein-energy wasting score predicts survival in maintenance hemodialysis patients / X. Moreau-Gaudry, G. Jean, L. Genet [et al.] // *J. Ren. Nutr.* – 2014. – Vol. 24. – P. 395-400.
23. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study / N.J. Cano, D. Fouque, H. Roth [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 2583-2591.
24. Effect of the correction of metabolic acidosis on nutritional status in elderly patients with chronic renal failure / C. Verove, N. Maisonneuve, A.A. El [et al.] // *J. Ren. Nutr.* – 2002. – Vol. 12. – P. 224-228.
25. Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebo-control trial / C.C. Szeto, T.Y. Wong, K.M. Chow [et al.] // *J. Am. Soc.*

- Nephrol. – 2003. – Vol. 14. – P. 2119-2126.
26. Prehemodialysis care by dietitians and first-year mortality after initiation of hemodialysis / Y. Slinin, H. Guo, D.T. Gilbertson [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58. – P. 583-590.
27. Nephrologists' perceptions regarding dialysis withdrawal and palliative care in Europe: lessons from a European Renal Best Practice survey / W. Van Biesen, M.W. van de Luijckgaarden, E.A. Brown [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1951-1958.
28. O'Connor N.R. Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review / N.R. O'Connor, P. Kumar // *J. Palliat. Med.* – 2012. – Vol. 15. – P. 228-235.
29. Survival outcomes of supportive care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis / C. Foote, S. Kotwal, M. Gallagher [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2016. – Vol. 21. – P. 241-253.
30. Geriatric assessment for therapeutic decision-making regarding renal replacement in elderly patients with advanced chronic kidney disease / V.I. Rodriguez, O. Ortega, J. Hinostroza // *Nephron. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 128. – P. 73-78.
31. External Validation of a risk stratification model to assist shared decision making for patients starting renal replacement therapy / P. Peeters, W. Van Biesen, N. Veys [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2016. – Vol.17. – P. 41.

Шановні колеги!

Маємо честь запросити Вас взяти участь у роботі V З'їзду нефрологів України.

Захід буде проходити 21-22 вересня 2017 р. у м. Вінниці.

З'їзд внесено в «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2017 році», затверджений МОЗ і НАМН України.

Під час роботи з'їзду планується розгляд наступних питань:

- Звіт про роботу та перевибори керівництва Української асоціації нефрологів.
- Внесення змін до класифікації хвороб сечової системи та морфологічної класифікації для нефрологічної практики (з проектом можна ознайомитись на сайті www.inephrology.kiev.ua з 15.07.2017 р.).
- Організація спеціалізованої медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю та пацієнтам дитячого віку.
- Проблемні питання загальної нефрології, ниркової замісної терапії (ГД, ПД,ТН) у дорослих та дітей.

Організатори проведення заходу:

ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ НЕФРОЛОГІВ

«НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ ФОНД УКРАЇНИ»

ФОРМИ УЧАСТІ У З'ЇЗДІ:

- доповідь; стендова доповідь;
- участь без доповіді;
- публікація статті, тез.

У програмі з'їзду передбачені пленарні засідання, сателітні симпозіуми, виставка лікарських препаратів, виробів медичного призначення, медичної апаратури.

Робочі мови з'їзду: українська, англійська.

До участі в з'їзді запрошуються нефрологи, дитячі нефрологи, терапевти, ревматологи, кардіологи, ендокринологи, лікарі-загальної практики-сімейної медицини, реаніматологи, урологи, трансплантологи та інші зацікавлені фахівці. Після закінчення роботи з'їзду учасники отримають сертифікати.

Матеріали з'їзду будуть опубліковані у фаховому науково-практичному Українському журналі нефрології та діалізу (внесений до переліку офіційних фахових видань України, затверджених ДАК МОН України)

ВИМОГИ ДО ПУБЛІКАЦІЙ:

1. Статті (тези), направлені для участі в конференції, не повинні бути раніше опубліковані.
2. Мова – українська, російська
3. Назва файлу – за прізвищем першого автора повністю. Формат “Microsoft Word”, через півтора інтервали, гарнітурою “TimesNewRoman”, 14 пунктів, без табуляторів, з полями зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху і знизу – по 1,5 см. На окремому аркуші вказати інформацію про авторів, а також адресу для листування та телефони.
4. Структура статей (тез) та послідовність розміщення матеріалу не відрізняються від вимог для оригінальної наукової роботи, що подані в «Українському журналі нефрології та діалізу» (вимоги доступні на веб-сторінці журналу : www.ukrjnd.com.ua)
5. Об'єм тез – до 2 сторінок, статей – 3-10 сторінок.
6. Вартість публікації тез становить 140 грн., статті – 50 грн/стор.(для молодих учених (віком до 35 років) публікація тез- 70 грн., статті -30 грн/ стор.)
7. Статті (тези) та скановану копію квитанції про сплату слід відправити на електронну пошту (e-mail:nephrology@ukr.net); публікації для членів Національного ниркового фонду України безкоштовні.

Тези чи статті без попередньої оплати публікуватись не будуть.

**УВАГА! Здійснюватиметься сліпе (анонімність рецензента та авторів)
рецензування та редагування статей.**

Статті (тези) оформлені без дотримання вищезначених вимог не приймаються, авторам не повертаються.

У разі негативної наукової рецензії статті (тези) не публікуються, автору/авторам електронною поштою буде відправлено текст рецензії.

Увага! Конкурс для молодих вчених (віком до 35 років).

Автори трьох найкращих, за рішенням селекційного комітету, тез або/та статей отримають можливість виступити з відповідною доповіддю на пленарному засіданні.

Тези та статті для публікації необхідно подати до 20 липня 2017 року.

Надіслати тези (статтю) та зареєструватися для участі у з'їзді, можна надіславши заповнену анкету учасника на e-mail: perhrology@ukr.net (відповідальні: к.мед.н., ст.н.сп. Лобода Олена Миколаївна, к.п.н. Козлюк Надія Іванівна)

Термін завершення попередньої реєстрації – до 21 серпня 2017 р.

Контактна особа з реєстрації: Лариса Василівна Кравченко,
телефон: +38 044 225 93 77

Реєстраційний внесок для попередньої реєстрації для членів Національного ниркового фонду України складає 150 грн., для інших – 300 грн.

Реєстрації перед початком або під час роботи з'їзду складає для членів Національного ниркового фонду України 300 грн., для інших – 600 грн.

РЕКВІЗИТИ ДЛЯ СПЛАТИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ВНЕСКУ:

Отримувач: НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ ФОНД УКРАЇНИ
р/рах. 26000060402072
ПАТ КБ «Приватбанк»
Філія «Розрахунковий центр»
МФО 320649
Код ЄДРПОУ 26476541

З більш детальною інформацією щодо проведення заходу Ви зможете ознайомитись на сайті www.inephrology.kiev.ua починаючи з 1 серпня 2017 року.

З повагою, Оргкомітет

АНКЕТА УЧАСНИКА

Прізвище, ім'я, по-батькові	Рік народження	Місце роботи і посада	Інформація для контакту	Член Національного ниркового фонду України	
				так	ні

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, одиниць 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 (Х, ХІ). 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 редагування 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@nephrology.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