



# Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

1 (57) '2018

## ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

КЛАСИФІКАЦІЯ ХВОРОБ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ ..... 4

## ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

**НУТРИЦІЙНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ВД СТАДІЇ,  
ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПОСТІЙНИМ АМБУЛАТОРНИМ ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ  
ДІАЛІЗОМ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ГІДРАТАЦІЙНИМ СТАТУСОМ**  
І.О. Дудар, А.Ю. Шимова, І.М. Шіфріс, Е.К. Красюк, Х. Я. Абрагамович ..... 24

**ПРЕДИКТОРИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ, ІНФІКОВАНИХ  
ВІРУСОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ**  
М.О. Андрущак ..... 32

**ЕТИОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІВЧАТОК**  
Л.І. Вакуленко ..... 38

**ФАКТОР РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ 23 ЯК РАННІЙ МАРКЕР РОЗВИТКУ  
МІНЕРАЛЬНО-КІСТКОВИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ  
ХВОРОБУ НИРОК**  
М. І. Чайковська, Л. П. Мартинюк ..... 44

## ШКОЛА НЕФРОЛОГА

**ПРАКТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ  
ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ**  
Л.В. Король, І.О. Дудар, Л.Я. Мигаль, Ю.І. Гончар, І. М. Шіфріс ..... 48

**ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ РЕАКЦІЇ ВІДТОРГНЕННЯ НИРКОВОГО  
АЛОТРАНСПЛАНТАТУ**  
В.В. Шелест, Р.О. Зограб'ян ..... 57

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ ..... 63

ПОВІДОМЛЕННЯ ..... 65



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

## УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (57) 2018

Заснований 04.2004.

**ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК**

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

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

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

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

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

**Журнал реферується та індексується у міжнародних наукометричних базах даних:**

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

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

**Рекомендовано до друку** Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 3 від 22.03.2018 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** 26.03.2018. **Підписано до друку** 29.03.2018  
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 240917

**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) 466-14-42  
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською або англійською).  
За достовірність і орфографію рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.  
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

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

## UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

*№ 1 (57) 2018*

*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  
N. Kozlyuk  
F. Kostev  
V. Lisovyi  
V. Maydannik  
G. Nikulina  
A. Romanenko  
A. Rudenko  
N. Saydakova  
I. Topchiy  
B. Sheyman

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

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

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

***Abstracting systems and journal databases:***

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

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

***Recommended for publication*** by Academic Council SI “Institute of nephrology NAMS of Ukraine” (protocol № 3 from 22.03.2018)

***Edition*** 500 copies

***Adress:***

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

**Put in a set** 24.03.2018. **Signed to print** 29.03.2018.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 9,75. Order № 290318

**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) 466-14-42  
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

## КЛАСИФІКАЦІЯ ХВОРОБ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

Уперше в Україні класифікація хвороб сечової системи та морфологічна класифікація хвороб нирок була створена співробітниками ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та затверджена II з'їздом нефрологів у 2005 році. Перегляд цієї класифікації був здійснений у 2009 році (III з'їзд нефрологів України).

Ми усвідомлюємо, що класифікація має відповідати, щонайменше, на наступні питання.

Чи відображає вона увесь спектр хвороб/уражень сечової системи?

Чи відповідає класифікація сучасному рівню знань стосовно хвороб сечової системи та МКХ-10?

Чи дозволяє класифікація визначити мету скринінгу/скринінгів?

Чи можна на її основі створити та використовувати клінічні настанови та протоколи з метою досягнення найкращих результатів лікування?

Окрім цього, за останні роки накопичились нові дані, які суттєво змінили парадигму класифікації, яка має визначатися на положеннями концептуальної моделі хвороб сечової системи (KDIGO 2012).

Хвороби сечової системи загалом можуть бути гострими (ГХСС) або хронічними (ХХСС), так само хвороби нирок (ГХН або ХХН).

Гостре пошкодження нирок (ГПН) є частиною ГХН.

Дефініція ГХН повинна включати критерії визначення ГПН та інші маркери патологічних змін сечової системи.

ГХН та ГПН можуть виникнути у хворих на ХХН; відповідно визначення ГПН або ГХН повинні включати критерії діагностики передіснуючої ХХН.

З вище перелічених причин виникла необхідність перегляду діючої класифікації.

Зміни до класифікації хвороб сечової системи та морфологічна класифікація хвороб нирок, подані у цьому номері, були прийняті V з'їздом нефрологів України (Вінниця, 21-22 вересня 2017 р.).

Ми вважаємо, що на основі класифікації можуть створюватись медико-технологічні документи стосовно скринінгу, діагностики, лікування та профілактики хвороб сечової системи. Вона забезпечить функціонування Національного та регіональних реєстрів, інформація з яких допоможе приймати адекватні фінансово-організаційні рішення для покращення організації та якості надання медико-профілактичної допомоги пацієнтам з хворобами сечової системи, як на регіональному, так і на загальнодержавному рівні.

P.S. Ми сподіваємось, що читачі журналу приймуть наші вибачення щодо помилкового (з чисто технічних причин) опублікування у попередньому номері незавершеної версії класифікації, що і стало причиною необхідності повторної публікації.

## КЛАСИФІКАЦІЯ ХВОРОБ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

Оновлена класифікація хвороб сечової системи була запропонована співробітниками ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (М. Колесник, І. Дудар, Н. Степанова, С. Фоміна, М. Величко, І. Шіфріс, О. Лобода, К. Законь, Л. Лебідь) та затверджена V з'їздом нефрологів України (м. Вінниця, вересень 2017 року).

Класифікації хвороб сечової системи узгоджується з міжнародною статистичною класифікацією хвороб МКХ-10 та складається з класів (нумеруються римськими цифрами I-VIII), рубрик, позначених арабськими цифрами (1-10), та підрубрик, позначених малими літерами кирилиці (а-к).

### I. Гостра хвороба нирок

#### 1. Швидкопрогресуючий гломерулонефрит

- 1.1. Первинний (N01)
- 1.2. Вторинний, обумовлений (N08.0)
  - а) інфекційними хворобами (N08.0)
  - б) системними хворобами сполучної тканини, системними васкулітами (N08.5)
  - в) злоякісними новоутвореннями (N08.1)
  - г) гіперчутливістю до медикаментів (N14)
  - д) іншими причинами (N15)

#### 2. Гострий гломерулонефрит (N00)

#### 3. Гострий тубулоінтерстиційний нефрит (N10)

- а) неінфекційний
- б) інфекційний в т.ч. гострий пієлонефрит

#### 4. Тромботична мікроангіопатія

- 4.1. Типовий гемолітико-уремічний синдром
- 4.2. Атиповий гемолітико-уремічний синдром
- 4.3. Тромботична тромбоцитопенічна пурпура

#### 5. Гостре пошкодження нирок (N17)

- 5.1. Об'єм залежне гостре пошкодження нирок
- 5.2. Гепаторенальний синдром (K.76.7)
  - а) першого типу
  - б) другого типу
- 5.3. Кардіоренальний синдром (I42.8)
  - а) першого типу
  - б) п'ятого типу

### II. Гострі інфекції сечовивідної системи

#### 1. Гострі інфекції неуточної локалізації (N39.0)

2. Гострий цистит (N30.0)
3. Гострий уретрит (N34.1)
4. Гостра катетер-асоційована інфекція

### III. Хронічна хвороба нирок

#### 1. Хронічний гломерулонефрит первинний (N03)

#### 2. Хронічний гломерулонефрит вторинний (N08), обумовлений

а) системними хворобами сполучної тканини (N08.5)

б) «вовчаковий нефрит» (M32.1)

в) системними васкулітами: вузликовий поліартеріт (M30.8), ювенільний поліартеріт (M30.2), інші некротизуючі васкулопатії (M31), геморагічним васкулітом (хвороба Шенлейн-Геноха) (D69.0)

г) хворобами крові та імунними порушеннями (N08.2), іншими

#### 3. Нефропатії вторинні, обумовлені

а) цукровим діабетом (N08.3, E11.2; E10.2, E14)

б) гіпертонічною хворобою (I12.9)

в) первинним або вторинним амілоїдозом (E85.3, E85.8)

г) вірусами гепатиту В або С, ВІЛ, мікобактеріями туберкульозу (N08.0)

д) неопластичними процесами (N08.1)

е) іншими причинами (N08.8)

#### 4. Спадкові та вроджені нефропатії

4.1. З переважно гломерулярними пошкодженнями

а) спадковий нефрит без порушення слуху та з тугоухістю (синдром Альпорта) (Q87.8)

б) доброякісна сімейна гематурія (N02)

в) сімейний ФСГС (N03.1)

г) генетично обумовлений нефротичний синдром (вроджений, інфантильний, синдром-асоційований, інші)

д) дифузний мезангіальний склероз та інші (N07)

е) олігомеганефронія

4.2. З переважно тубулярними пошкодженнями

а) проксимальними (проксимальний нирковий тубулярний ацидоз 2 типу (N25.8), гіпофосфатемічний діабет (N25.0), синдром Дента (N25.0), хвороба де Тоні-Дебре-Фанконі, ниркова глюкозурія, інші порушення амінокислотного транспорту (E72.0); цистінурія, лізінурія; хвороба Хартнупа, метіонінурія, імміногліцинурія, гліцинурія

б) петльовими (синдром Бартера)

- в) дистальними (синдром Гітельмана, дистальний нирковий тубулярний ацидоз I типу (синдром Батлера-Олбрайта), псевдогіпоальдостеронізм, нефрогенний нецукровий діабет (N25.1), синдром Ліддла, первинна гіпероксалурія I типу, сімейна гіпомагніємія з гіперкальціурією
- г) інші (N25.8-9)
- 4.3. Нефропатії, обумовлені генними синдромами та спадковою патологією обміну речовин (нігтьонадколінний синдром, Деніс-Драша синдром, сімейна середземноморська лихоманка (E85.8), галактоземія, цистіноз, подагра, хвороба Фабрі, інші)
- 4.4. Вроджена ниркова недостатність (P96.0)
- а) неуточнена (P96.9)
- 5. Дисплазія нирок**
- 5.1. Дисплазія нирки (Q61.4)
- 5.2. Кістозна дисплазія
- а) полікістозна хвороба нирок, аутосомно-домінантний тип успадкування («дорослого типу») (Q61.2)
- б) полікістозна хвороба нирок, аутосомно-рецесивний тип успадкування («дитячого типу») (Q61.1)
- в) полікістоз нирок не уточнений (Q61.3)
- г) нефронофтіз Фанконі (медулярний кістоз) (Q61.5)
- д) мікрокістоз нирок (вроджений нефротичний синдром фінського типу)
- е) кіста нирки вроджена (Q61.0)
- ж) мультікістоз нирки
- з) губчаста нирка
- і) туберозний склероз (Q85.1)
- й) інші уточнені (синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля, синдром Зольвегера, тощо) (Q61.8)
- к) інші не уточнені (Q61.9)
- 5.3. Редукційні та інші анатомічні дефекти нирки
- а) агенезія одностороння (Q60.0)
- б) гіпоплазія одностороння (Q60.3)
- в) гіпоплазія двостороння (Q60.4)
- г) фібромускулярна дисплазія
- д) сегментарна гіпоплазія (хвороба Аска-Упмарка)
- е) аплазія нирки
- ж) додаткова нирка (Q63.0)
- з) аномалія форми (підковоподібна, S-подібна, L-подібна нирка) (Q63.1)
- і) гідронефроз вроджений (Q62.0)
- й) інші (Q63.8-9)
- 6. Хронічний тубулоінтерстиційний нефрит**
- 6.1. Неінфекційний (N14-N14.2), спричинений лікарськими засобами та важкими металами (N14.3)
- 6.2. Інфекційний, у т.ч. піелонефрит (N11)
- 6.3. У разі хвороб, класифікованих в інших рубриках (N16- N16.8)
- 6.4. Неуточнений (N11.9)
- IV. Хронічні інфекції сечовивідної системи**
- 1. Хронічний уретрит**
- 2. Хронічний цистит (N30.1-2)**
- 3. Хронічна катетер-асоційована інфекція сечовивідної системи**
- V. Гіпертензивні розлади у вагітних, роділь або породіль**
- 1. АГ, що передувала вагітності (хронічна АГ) (O10)**
- 1.1. Первинна АГ або гіпертонічна хвороба
- 1.2. Вторинна АГ (ГН, ЦД і т.д.)
- 2. АГ, обумовлена вагітністю**
- 2.1. Гестаційна гіпертензія (O13)
- 2.2. Помірна прееклампсія (O14.0)
- 2.3. Тяжка прееклампсія (O14.1)
- 3. Поєднана прееклампсія (O11)**
- 4. Еклампсія (O15)**
- 5. Гіпертензія неуточнена (O16)**
- VI. Пошкодження (хвороби) трансплантованої нирки\***
- VII. Сечокам'яна хвороба (N20)**
- 1. Камінь або камені з локалізацією в:**
- а) паренхімі нирок (N20.0)
- б) чашечках, мисці (N20.0)
- в) сечоводі (N20.1)
- г) сечовому міхурі (N21.1)
- д) уретрі (N21.1)
- е) коралоподібний камінь (N20.0)
- VIII. Некласифіковані зміни**
- 1. Бактеріурія безсимптомна (R82.7)**
- 2. Протеїурія безсимптомна (ізолювана) (R80), ортостатична (N39.2)**
- 3. Ізолювана лейкоцитурія (R82)**
- 4. Ізолювана еритроцитурія (R31), гемоглобінурія (R82.3), рецидивуюча або стійка гематурія (N02)**
- 5. Пульмоноренальний синдром (J99.8)**
- 6. Кристалурія уратна (E79.0), фосфатна, оксалатна, змішана (R82.6)**
- 7. Набуті кісти нирок (N28.1)**

\* Класифікація VI розділу: Пошкодження (хвороби) трансплантованої нирки буде надрукована у наступному номері журналу.

## МОРФОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ХВОРОБ НИРОК

(для нефрологічної практики)

к.мед.н., с.н.с. Непомнящий Валентин Миколайович  
д.мед.н., проф. Траїлін Андрій В'ячеславович  
к.мед.н., доц. Никоненко Тамара Миколаївна  
к.мед.н., с.н.с. Законь Костянтин Миколайович  
к.мед.н., доц. Багрії Микола Миколайович

### ГЛОМЕРУЛЯРНІ ХВОРОБИ

#### Первинні гломерулярні хвороби.

##### *Гострий постінфекційний гломерулонефрит.*

Ексудативний ГН.  
Дифузний ендокапілярний ГН.  
Дифузний ендокапілярний ГН з півмісяцями.  
Дифузний ендокапілярний ГН, стадія розв'язування.  
IgA-домінуючий постінфекційний ГН.

##### *Нефропатія з мінімальними змінами (НМЗ).*

НМЗ.  
НМЗ з дифузною мезангіальною гіперцелюлярністю.  
НМЗ: IgM-нефропатія.  
НМЗ: C1q-нефропатія.  
НМЗ із гострим пошкодженням нирок.  
НМЗ та IgA-нефропатія.

##### *Фокальний сегментарний гломерулосклероз (ФСГС)<sup>1</sup>.*

ФСГС, варіант „NOS”.  
ФСГС, верхівковий варіант.  
ФСГС, перихілярний варіант.  
ФСГС, клітинний варіант.  
ФСГС, колапсивний варіант.

##### *Мембранозна нефропатія (МН).*

МН<sup>2</sup>.  
Сегментарна МН.  
МН із півмісяцями.  
МН з анти-ГБМ-нефритом.  
МН з ANCA-асоційованим фокальним ГН з півмісяцями.  
МН із півмісяцями без анти-ГБМ-антитіл та ANCA.  
МН та IgA-нефропатія.  
МН з анти-ГБМ-нефритом.  
МН та діабетична нефропатія.  
МН та амілоїдоз.  
МН з тромбозом ниркової вени (гострим або хронічним).

##### *Мембранопроліферативний (МБПГН) ГН.*

МБПГН, тип I / мезангіокапілярний ГН.  
МБПГН, тип III / мезангіокапілярний і мембранозний ГН.

C3-гломерулопатія.  
Хвороба щільних депозитів.  
C3-гломерулонефрит.

##### *IgA-нефропатія<sup>3</sup>.*

##### *Гломерулонефрит із півмісяцями (ГНП).*

Анти-ГБМ-нефрит (ГНП, тип I).  
Імунокомплексний ГНП (тип II).  
Раусі-імуний/ANCA-асоційований ГНП, (тип III).  
Анти-ГБМ-ANCA-асоційований (тип IV).  
Анти-ГБМ-нефрит та МН.  
Анти-ГБМ-нефрит та діабетичний гломерулосклероз.

##### *Фібрілярний ГН та імунотактоїдна гломерулопатія.*

##### *Хронічний (склерозивний) гломерулонефрит.*

#### Вторинні гломерулярні хвороби.

##### *Системні хвороби сполучної тканини.*

Люпус-нефрит (ЛН).  
ЛН<sup>4</sup>.  
ЛН з гострими або хронічними тубулоінтерстиційними змінами.  
ЛН з судинними змінами.  
ЛН з судинними імунними депозитами.  
ЛН з артеріо-артеріолосклерозом.  
ЛН з некротизуючою васкулопатією (люпус-васкулопатією).  
ЛН з тромботичною мікроангіопатією.  
ЛН з некротизуючим васкулітом.

Системний склероз.  
Синдром Шарпа.  
Ревматоїдний артрит.

##### *Системні васкуліти.*

Синдром Гудпасчера.  
Пурпура Шенляйна-Геноха (IgA-васкуліт).  
Гранулематоз Вегенера<sup>5</sup>.  
Мікроскопічний поліангіїт<sup>5</sup>.  
Синдром Чарга-Стросса<sup>5</sup>.  
Анти-ГБМ-ANCA-асоційований ГН.

##### *Системні інфекції та паразитарні інвазії.*

Інфекційний ендокардит.  
Шунт-нефрит.

<sup>1</sup> Згідно Колумбійської класифікації (2004)

<sup>2</sup> Характеризується за класифікацією Ehrenreich T. та Churg J. (1968)

<sup>3</sup> Характеризується за Оксфордською класифікацією IgA-нефропатії (2009 з оновленням)

<sup>4</sup> Характеризується за класифікацією люпус-нефриту ISN/RPS (2003 з оновленням)

<sup>5</sup> Характеризується за класифікацією ANCA-асоційованого ГН (Berden A. et al., 2010)

Септицемія та ГН, асоційований з абсцесами та остеомієлітом.

Сифіліс, СНІД, гепатити В і С та інші.

Паразитарні інвазії (малярійна нефропатія, шистосомоз та інші).

#### **Спадкові нефропатії.**

Спадковий нефрит та синдром Альпорта.

Хвороба стоншеної базальної мембрани.

Вроджений та інфантильний НС.

Вроджений НС фінського типу.

Ізольований дифузний мезангіальний склероз.

Дифузний мезангіальний склероз, асоційований з синдромом Деніса-Дреша.

Фокальний сегментарний гломерулосклероз.

Нігтьонадколінний синдром.

Хвороба Фабрі та інші ліпідози.

Колагенофібротична гломерулопатія.

Фібронектинова гломерулопатія.

Сімейна ІgА-нефропатія.

#### **Діабетична нефропатія<sup>6</sup>.**

#### **Гіпертензивна нефропатія.**

#### **Амілоїдоз<sup>7</sup>.**

#### **Хвороба легких та/або важких ланцюгів.**

#### **Кріоглобулінемічна гломерулопатія.**

#### **Тромботична мікроангіопатія та коагулопатії.**

Гемолітико-уремічний синдром.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура.

ДВЗ-синдром.

Антифосфоліпідний синдром.

Прееклампсія/еклампсія.

Радіаційний нефрит.

Злоякісна гіпертензія.

HELLP-синдром.

#### **Нефропатія при хворобах печінки.**

#### **Нефропатія при фальциформноклітинній хворобі.**

#### **Нефропатія при вроджених ціанотичних хворобах серця та легеневої гіпертензії.**

#### **Паранеопластична нефропатія.**

#### **Хвороба нирок при масивному ожирінні.**

### **Тубулоінтерстиційні та судинні хвороби нирок**

#### **Гострий пієлонефрит.**

Гострі бактеріальні інфекції нирок.

Інші інфекції, які зустрічаються зрідка

Лептоспіроз.

Мікобактеріоз.

Мікози.

Рикетсіози.

Вірусні інфекції (цитомегало-, адено-, полііома-, герпес-, ентеровірусна інфекції).

#### **Гострий тубулоінтерстиційний нефрит, асоційований із системною інфекцією.**

Стрептококова інфекція.

Бруцельоз.

Легіонельоз.

Вірусні інфекції, в т.ч. вірус Епштейна-Барр та ВІЛ.

Лейшманіоз.

Токсоплазмоз.

Інші варіанти.

#### **Хронічний пієлонефрит**

Необструктивний рефлюкс-асоційований хронічний пієлонефрит.

Хронічний обструктивний пієлонефрит.

Ксантогранулематозний пієлонефрит.

Малакоплакія.

Мегалоцитарний інтерстиційний нефрит.

#### **Обструктивна уропатія.**

Гідронефроз.

Піонефроз.

#### **Специфічні інфекції нирок та паразитарні інвазії.**

Туберкульоз.

Лепра.

Сифіліс.

Епідемічна геморагічна лихоманка.

Геморагічна лихоманка Денге.

Паразитарні інвазії.

Інші.

#### **Тубулоінтерстиційний нефрит, зумовлений дією ліків.**

Гострий медикаментозно-індукований ТІН гіперчутливого типу.

Хронічний медикаментозно-індукований ТІН.

Анальгетична нефропатія.

Літєва нефропатія.

Цисплатинова нефропатія.

Інші.

#### **Тубулоінтерстиційний нефрит із сосочковим некрозом.**

Анальгетична нефропатія.

Цукровий діабет.

Обструктивна уропатія.

Фальциформноклітинна нефропатія.

Геморагічний некроз сосочків у немовлят.

Інші.

#### **Гостре вазомоторне тубулярне ураження.**

Ішемічне.

Краш-синдром.

Шок.

Септицемія.

Первинна дисфункція трансплантата нирок.

Інші причини гострої ниркової недостатності.

<sup>6</sup> Характеризується за класифікацією діабетичної нефропатії (Tervaert T. et al., 2010)

<sup>7</sup> Тип амілоїду визначається при імунофлюоресцентному або імунопероксидазному дослідженні (АА-протеїн, легкі та важкі ланцюги імуноглобулінів, транстретин, лізоцим, фібриноген тощо); стадія – за класифікацією Sen S. and Sarsik B., 2010

**Токсичний тубулярний некроз.**

Гемоглобінурія і міоглобінурія.  
Гостра ртутна нефропатія.  
Інші токсичні агенти.  
Ліки (аміноглікозиди, бета-лактамі антибіотики, рентгеноконтрастні речовини, цисплатина).

**Тубулярні й тубулоінтерстиційні ураження важкими металами.**

Свинцем.  
Ртуттю.  
Кадмієм.  
Золотом.  
Сріблом.  
Міддю.  
Іншими металами.

**Гранулематозна нефропатія при саркоїдозі.**

**Ідіопатичний тубулоінтерстиційний нефрит.**

Гострий тубулоінтерстиційний нефрит з увеїтом.  
Ідіопатичний гранулематозний тубулоінтерстиційний нефрит.  
Хронічний ідіопатичний тубулоінтерстиційний нефрит.

**Спадкові і первинні тубулоінтерстиційні хвороби.**

Медулярна кістозна хвороба.  
Сімейний ювенільний нефронофтіз.

**Порушення тубулярного транспорту.**

Синдром Фанконі.  
Цистиноз.  
Мітохондріальні хвороби.  
Окулоцереброренальний синдром.

**Кістозні хвороби нирок.**

Аутосомна рецесивна полікістозна хвороба нирок.  
Аутосомна домінантна полікістозна хвороба нирок.  
Гломерулокістозна хвороба.  
Локалізована і сегментарна кістозна хвороба нирок.  
Медулярна спонгіозна нирка.  
Набута кістозна хвороба нирок („діалізна” нирка).  
Прості кісти.

**Тубулоінтерстиційні і судинні зміни при хворобах нирок.**

Асоційовані з імунними порушеннями.  
Індуковані антитілами до тубулярних антигенів.  
Анти-ГБМ-гломерулонефрит.  
Імунокомплексний гломерулонефрит.  
Медикаментозно-індукований нефрит.  
Індуковані імунними комплексами (з аутологічним або екзогенним антигеном).  
Системний червоний вовчак.

Змішана криоглобулінемія.  
Бактеріальний імунокомплексний гломерулонефрит  
Синдром Шогрена  
Гіпокомплементемічний гломерулонефрит з васкулітом.  
Інші.

Індукований або асоційований із клітинно-опосередкованою гіперчутливістю.  
Індукований гіперчутливістю негайного типу (IgE-тип).

Асоційовані з метаболічними порушеннями.

Гіперкальціємічна нефропатія.  
Уратна нефропатія.  
Оксалатна нефропатія.  
Цистиноз.  
Гіпокаліємічна нефропатія.  
Вакуольні зміни (осмотична нефропатія).  
Відкладення депозитів глікогену.  
Ліпоїдні зміни.  
Гіаліново-крапельні зміни.  
Відкладення жовчних пігментів (жовчний нефроз).  
Відкладення депозитів міді (хвороба Вільсона).  
Відкладення депозитів заліза.  
Гіперліпідемія.  
Амілоїдоз.  
Хвороба Фабрі.  
Ліпопротеїнова нефропатія.  
Охроноз.

Асоційовані з неоплазіями.

Мієломна хвороба.  
Хвороба легких та/або важких ланцюгів.  
Амілоїдоз.  
Макроглобулінемія Вальденстрема.  
Криоглобулінемія.  
Синдром Фанконі.  
Лейкемічна та лімфоматозна інфільтрація.  
Лізоцим-індукована нефропатія.  
Метастатичний рак.  
Злоякісна меланома.  
Саркома Капоші.

Асоційовані з радіаційною нефропатією.

**Тубулоінтерстиційні зміни при гломерулярних і судинних хворобах.**

Гломерулярні хвороби.  
Хронічні судинні хвороби.  
Ішемічна атрофія.  
Термінальна стадія хвороб нирок.

**Судинні хвороби.**

Первинна гіпертензія.  
Вторинна гіпертензія.  
Дифузні паренхіматозні хвороби нирок з гіпертензією.  
Неренальна гіпертензія.  
Тромбоз, емболія, інфаркт.  
Тромбоз ниркової артерії.  
Тромбоз ниркової вени.  
Емболія.

Інфаркт.  
Кортикальний некроз.  
Геморагічний медулярний некроз у немовлят.  
Антифосфоліпідний синдром.  
Стеноз ниркової артерії.  
Атеросклероз.  
Фібромускулярна дисплазія ниркової артерії.  
Інші (в т.ч. нейрофіброматоз).  
Ренальна проліферативна артеріопатія та тромботичні мікроангіопатії.  
Тромботична мікроангіопатія.  
Гемолітико-уремічний синдром.  
Тромботична тромбоцитопенічна пурпура.  
Післяпологова гостра ниркова недостатність.  
Преєклампсія/еклампсія.  
Системні хвороби сполучної тканини.

Ренальні васкуліти.  
Васкуліти судин великого калібру.  
Гігантоклітинний артеріїт.  
Артеріїт Такаюсу.  
Васкуліти судин середнього калібру.  
Вузликосий периартеріїт.  
Хвороба Кавасакі.  
Васкуліти дрібних судин.  
Гранулематоз Вегенера.  
Синдром Чарга-Стросса.  
Мікроскопічний поліангіїт.  
Пурпура Шенляйна-Геноха.  
Есенціальна криоглобулінемія.

***Балканська ендемічна нефропатія.***

***Синдром Бартера.***

***Постдіалізний судинний склероз.***

## **ХВОРОБИ ТРАНСПЛАНТОВАНОЇ НИРКИ (BANFF-КЛАСИФІКАЦІЯ, 2009 З ОНОВЛЕННЯМ)**

### **Діагностичні категорії класифікації**

1. Норма: мінімальні зміни, або інтерстиціальний інфільтрат без тубуліту.
2. Антитіло-опосередковані зміни
  - 2.1 С4d-фарбування без ознак відторгнення
  - 2.2 Гостре/активне антитіло-опосередковане відторгнення.
  - 2.3 Хронічне, активне антитіло-опосередковане відторгнення.
3. Пограничні зміни.
4. Т-клітинно-опосередковане відторгнення.
  - 4.1 Гостре Т-клітинно-опосередковане відторгнення.
  - 4.2 Хронічне активне Т-клітинно-опосередковане відторгнення.
5. Інтерстиційний фіброз і тубулярна атрофія без ознак будь-яких специфічних ушкоджень.
6. Інші зміни: не пов'язані з відторгненням гострі і/або хронічні зміни
  - 6.1 Хронічна гіпертензія.
  - 6.2 Нефротоксичність інгібіторів кальциневіну.
  - 6.3 Хронічна обструкція.
  - 6.4 Бактеріальний пієлонефрит.
  - 6.5 Гострий тубулоінтерстиційний нефрит.
  - 6.6 Посттрансплантаційне лімфопроліферативне захворювання.
  - 6.7 Неспецифічні зміни.
  - 6.8 Гострий каналцевий некроз.
  - 6.9 Субкапсулярне пошкодження (ятрогенне).
  - 6.10 Претрансплантаційне гостре ендотеліальне пошкодження.
  - 6.11 Папілярний некроз.
  - 6.12 De novo гломерулонефрит.
  - 6.13 Поворотна патологія.
  - 6.14 Передіснуюча патологія.
  - 6.15 Інші.

### **Основні патерни гломерулярних, тубулярних, інтерстиційних та судинних змін**

#### ***Основні патерни гломерулярних ушкоджень.***

Світлооптичне дослідження:

- світлооптичні зміни не визначаються; фокальний сегментарний гломерулосклероз;
- мембранозний гломерулонефрит;
- фокальний/дифузний ендокапілярний проліферативний гломерулонефрит;
- ексудативний гломерулонефрит;
- фокальний/дифузний мезангіальний проліферативний гломерулонефрит;
- фокальний проліферативний і некротизуючий гломерулонефрит;
- гломерулонефрит з півмісяцями (екстракапілярний гломерулонефрит);
- мембранопроліферативний гломерулонефрит;
- тромботична мікроангіопатія та гломерулярний тромбоз/емболія;
- аномальної ГБМ;
- фокальний глобальний гломерулосклероз;
- дифузний глобальний гломерулосклероз.

Імуноморфологічне дослідження:

- мезангіальний патерн;
- лінійне забарвлення (світіння) вздовж ГБМ;
- гранулярне забарвлення (світіння) капілярної стінки;
- стрічкоподібне забарвлення (світіння) капілярної стінки;
- малоімунний патерн.

Електронно-мікроскопічне дослідження:

- потовщення/стоншення/розшарування ГБМ;

- електронно-щільні (мезангіальні, субендотеліальні, інтрамембранозні, субепітеліальні) депозити;
- організовані депозити (фібрили, щільні гранули, мікротрубочки).

**Патерни тубулярних змін.**

- Світлооптичні зміни відсутні.
- Гострий тубулярний некроз.
- Тубуліт.
- Тубулярна атрофія.
- Тубулярна симпліфікація.
- Гіаліново-крапельні зміни.
- Вакуольні зміни.
- Гідропічні (осмотичний нефроз).
- Гіпокаліємічні (гіпокаліємічна нефропатія).
- Ліпоїдні.
- Пінисті клітини.
- Пігментні зміни.
- Внутрішньоядерні включення.
- Циліндри в просвіті каналців.
- Зміни тубулярної базальної мембрани.

**Патерни інтерстиційних змін.**

- Світлооптичні зміни відсутні.
- Набряк.
- Клітинна інфільтрація (інфільтрація лейкоцитами).
- Гострий інтерстиційний/тубулоінтерстиційний нефрит.
- Гострий піелонефрит.
- Колонії бактерій, мікроскопічні гриби.
- Розширення інтерстицію з накопиченням екстрацелюлярного еозинофільного матеріалу.

- Амілоїдоз.
- Інтерстиційний фіброз.
- Хронічний інтерстиційний/тубулоінтерстиційний нефрит.
- Хронічний піелонефрит.
- Гранулеми.
- Інтерстиційні пінисті клітини.
- Крововиливи.
- Кальцифікація.
- Кристали.
- Інвазія неопластичних клітин.

**Патерни судинних змін.**

- Світлооптичні зміни відсутні.
- Артеріїт.
- Поліморфноядерний.
- Мононуклеарний.
- Гранулематозний.
- Некротизуючий артеріоліт.
- Гіаліноз артеріол (гіаліновий артеріолосклероз).
- Стовщення інтими артерій та артеріол.
- Стовщення/гіпертрофія медії артерій та артеріол.
- Фібриноїдний некроз стінки артеріол та дрібних артерій.
- Мультиплікація внутрішньої еластичної мембрани артерій.
- Артеріосклероз.
- Капілярит.
- Тромбоз.
- Тромботична мікроангіопатія.
- Інфаркт.
- Амілоїдоз.

**Класифікація гломерулонефриту (Mayo/RPS, 2015)**

Патогенетичний тип	Специфічне захворювання	Патерн пошкодження: фокальний або дифузний
Імунокомплексний ГН	IgA-нефропатія, IgA-васкуліт, люпус-нефрит, ГН пов'язаний з інфекцією, фібрилярний ГН з поліклональними депозитами імуноглобулінів	Мезангіальний, ендокапілярний, ексудативний, мембранопрліферативний, або поєднання декількох патернів
Малоіmunний ГН	МПО-АНЦА-ГН, ПР3-АНЦА-ГН, АНЦА-негативний ГН	некротизивний, серповидний, склерозивний, або поєднання декількох патернів
Анти-ГБМ ГН	Анти-ГБМ-ГН	некротизивний, серповидний, склерозивний, або поєднання декількох патернів
ГН з депозитами моноклональних імуноглобулінів	Хвороба депозитів моноклональних імуноглобулінів, проліферативний ГН з депозитами моноклональних імуноглобулінів, імунотактоїдна гломерулопатія, фібрилярний ГН з депозитами моноклональних імуноглобулінів	мезангіальний, ендокапілярний, ексудативний, мембранопрліферативний, некротизивний, серповидний, склерозивний, або поєднання декількох патернів
С3-гломерулопатія	С3-ГН, хвороба щільних депозитів	

**Приклади патоморфологічних діагнозів  
(висновків/заключень)****Біопсія нативної нирки.**

1. Пацієнт з гострою нирковою недостатністю, гематурією, протеїнурією, антитілами до протеїнази-3.

*Первинний діагноз:* **протеїназа-3-ANCA-асоційований гломерулонефрит**

*Патерни гломерулярних змін:* **гломерулонефрит з півмісяцями, фокальний склерозивний гломерулонефрит**

*Прогностичний клас:* **серповидний (≥50% клітинних півмісяців)**

*Додаткові характеристики:* гостре тубулярне пошкодження (20%), фокальний глобальний гломерулосклероз – 9/25 (36%), помірна тубулярна атрофія й інтерстиційний фіброз – 50%; помірний артеріосклероз.

2. Пацієнт з макрогематурією, протеїнурією, артеріальною гіпертензією.

*Первинний діагноз:* **IgA-нефропатія**

*Патерни гломерулярного пошкодження:* **мезангіальний проліферативний гломерулонефрит, фокальний ендокпілярний проліферативний гломерулонефрит, фокальний склерозивний гломерулонефрит**

*Оцінка за оксфордською класифікацією:* **M1** (мезангіальна гіперцелюлярність), **E1** (ендотеліальна гіперцелюлярність), **S1** (сегментарний

гломерулосклероз), **T1** (тубулярна атрофія/фіброз інтерстицію), **C1** (півмісяці)

*Додаткові характеристики:* фокальний глобальний гломерулосклероз 3/15 (20%), клітинні півмісяці – 1/12 (8%), помірна тубулярна атрофія й інтерстиційний фіброз – 30%

*Вторинний діагноз:* **діабетична нефропатія, ранні зміни.**

3. Пацієнт з нефротичним синдромом.

*Первинний діагноз:* **мембранозна нефропатія, стадія II (за Ehrenreich-Churg).**

*Додаткові характеристики:* фокальний глобальний гломерулосклероз 1/14 (7%), незначний гіаліновий артеріолосклероз.

*Біопсія трансплантованої нирки.*

4. Дисфункція ниркового алотрансплантата.

*Приклад 1:*

1. Гостра нефротоксичність циклоспорина А.
2. Хронічне активне антитіло-опосередоване відторгнення.
3. Трансмисивна гіпертензивна нефропатія.

*Приклад 2:*

1. Гостре Т-клітинно-опосередковане відторгнення.
2. Гостра нефротоксичність циклоспорина А.
3. Хронічне активне антитіло-опосередковане відторгнення.
4. Гіпертензивна нефропатія.

**РОЗ'ЯСНЕННЯ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ**

Наявність хоча б одного з маркерів патологічних змін сечової системи (таблиця 1) вимагає встановлення їх причин.

Таблиця 1

**Маркери патологічних змін сечової системи (KDIGO 2012, адаптовано)**

№	Маркер	Примітки
1	Протеїнурія/Альбумінурія	Протеїнурія >300 мг/доб, альбумінурія >30 мг/доб, відношення альбумін/креатинін сечі (ВАК) ≥30мг/г; ≥3мг/ммоль
2	Зміни осаду сечі	Еритроцитурія/еритроцитарні циліндри, лейкоцитурія/лейкоцитарні циліндри
3	Лабораторні прояви тубулярних дисфункцій або синдромів	Патологічні зміни концентрації електролітів сироватки та/або сечі, порушення кислотно-лужної рівноваги.
4	Патогістологічні зміни	Ознаки ізольованих пошкоджень клубочків, каналців, інтерстицію або їх поєднання
5	Структурні зміни, встановлені методами візуалізації нирок та сечових шляхів	Камені, гідронефроз, кісти, збільшені або зменшені розміри нирок, асиметрія розмірів нирок, ретроперитонеальний фіброз і т.д.
6	Підвищення креатинемії більше верхньої межі норми або зниження рШКФ <60 мл/хв./1.73 м <sup>2</sup>	Поєднане з маркерами патологічних змін сечової системи або без них

## ІНСТРУМЕНТИ ДІАГНОСТИКИ ХВОРОБ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ (ХСС)

1. Анамнез та клінічні прояви хвороби.
2. Визначення рівнів протеїнурії, альбумінурії, ВАК (таблиці 2,3), еритроцитурії, лейкоцитурії.
3. Визначення концентрації креатиніну крові, екскреції креатиніну з сечею, ШКФ.
4. Виконання УЗД, оглядової рентгенографії нирок, екскреторної урографії, ретроградної пієлографії, цистографії, КТ, МРТ, магнітно-резонансної ангіографії (МРА), радіонуклідних досліджень.
5. Визначення концентрації електролітів сечі, крові, їх осмолярності, порушень кислотно-лужної рівноваги, рН сечі.
6. Пункційна біопсія нирки, шкіри підшкірної клітковини, слизової оболонки ротової порожнини, прямої кишки.

Таблиця 2

### Екскреція білку з сечею

Протеїнурія (мг/доб)		
ДЕБ*	≤150	N
	>150 ≤ 300	сіра зона
	>300	патологічна протеїнурія
* ДЕБ – добова екскреція білку		
Альбумінурія (мг/доб)		
ДЕА**	≤ 10	N
	>10 ≤ 30	сіра зона
	>30	патологічна альбумінурія
**ДЕА – добова екскреція альбуміну		
ВАК (мг/г; ммоль/л)		
ВАК***	≤ 10; <1	N
	>10 ≤ 30; >1<3	сіра зона
	>30; >3	патологічна величина
***ВАК – відношення альбуміну до креатиніну		

Таблиця 3

### Категорії протеїнурії/альбумінурії/ВАК

Категорія	ДЕБ (мг/доб)	ДЕА (мг/добу)	ВАК	
			мг/г	мг/ммоль
A1 висока	>300≤500	>30<300	>30<300	>3<30
A2 дуже висока	>500≤3500	>300≤2000	>300<2000	>30<200
A3 нефротична	>3500	>2000	>2000	>200

Визначення ВАК та або застосування тест-смужок є інструментами скринінгу ХСС. Для встановлення причин хвороби і контролю за лікуванням необхідно використовувати ДЕБ / ДЕА.

**ШКФ** зазвичай визначається розрахунковим методом шляхом застосування методики MDRD

або СКД-ЕРІ (рШКФ: [tps://nephrology.kiev.ua/eGFR/gfr.htm](https://nephrology.kiev.ua/eGFR/gfr.htm)). Однак, у деяких пацієнтів (див. показання) для оцінки функціонального стану нирок слід застосовувати кліренсові методики з наступним обчисленням суми кліренсів сечовини та креатиніну розділених на 2.

Для розрахунку ШКФ у осіб молодше 18-ти років використовують формулу Шварца (Bedside Schwartz). Актуальними он-лайн калькуляторами для розрахунку ШКФ у осіб віком від 1 до 18-ти років є: [http://nephron.com/bedside\\_peds\\_nic.cgi](http://nephron.com/bedside_peds_nic.cgi); з народження до 18-ти років: <https://www.ebmconsult.com/app/medical-calculators/pediatric-gfr-calculator-renal-function>.

Показання до застосування кліренсових методик:

- нестандартні розміри тіла (пацієнти після ампутації нижніх кінцівок, бодібілдери);
- виражене виснаження або ожиріння (індекс маси тіла < 15 або > 40 кг/м<sup>2</sup>);

- вагітність;
- захворювання скелетної мускулатури (міодистрофії);
- параплегія і квадріплегія;
- вегетаріанська дієта;
- швидке зниження функції нирок (гострий або швидкопрогресуючий гломерулонефрит чи гостре пошкодження нирок);
- необхідність призначення токсичних препаратів, які виводяться нирками (наприклад хіміотерапія) – для визначення їх безпечної дози.

### ФОРМУЛЮВАННЯ ДІАГНОЗУ



\*За наявності морфологічної верифікації вказується дата біопсії

\*Див.роз'яснення щодо кожного класу, рубрики чи підрубрики

**КЛАС I. ГОСТРА ХВОРОБА НИРОК (ГХН)** – наявність патологічних рівнів протеїнурії (> 300 мг/доб) або альбумінурії (> 30 мг/доб) чи ВАК (≥ 30 мг/г; 3 мг/ммоль), поєднаних з іншими маркерами патологічних змін сечової системи або без них тривалістю ≤ 12 тижнів. Стадії ГХН представлено в таблиці 4.

Таблиця 4

Стадії ГХН (вік більше 18-ти років)

Стадія	Креатинін крові	Діурез
0	Норма або збільшення < 26,5 мкмоль/л	> 20 мл/год/доб або > 400 мл/доб
I	Збільшення в 1,5–1,9 разів від попереднього або ≥ 26,5 мкмоль/л	< 0,5 мл/кг/год тривалістю 6–12 год
II	Збільшення в 2,0–2,9 разів від попереднього	< 0,5 мл/кг/год тривалістю > 12–24 год
III	Збільшення в 3 рази від попереднього або ≥ 353,6 мкмоль/л, або початок ниркової замісної терапії	< 0,3 мл/кг/год тривалістю > 24 год, або анурія ≥ 12 год

Клас «Гостра хвороба нирок» включає (див. класифікацію) – швидкопрогресуючий гломеруло-нефрит (ШПГН), гострий гломерулонефрит (ГН), гострий тубулоінтерстиційний нефрит (ГТІН), у т. ч. гострий пієлонефрит, тромботичну мікроангіопатію, гостре пошкодження нирок (ГПН).

У пацієнтів віком до 18-ти років клас ГХН не розроблено: використовують безпосередньо клінічний діагноз (ШПГН, ГН, ГТІН, тощо) з уточненням функціонального стану нирок (не поруше-

на або порушена, в останньому разі доцільно зазначити ШКФ).

ШПГН – гостра хвороба нирок, яка діагностується за даними морфологічного дослідження біоптату нирки (наявність напівмісяців >50% клубочків) або клінічно (подвоєння креатиніну крові від вихідного рівня протягом 12 тижнів) поєднаних з іншими маркерами патологічних змін сечової системи (таблиця 5).

Таблиця 5

Серологічна класифікація ШПГН

ШПГН	АТГБМ	АНЦА	Варіант ГН
Обумовлений АТГБМ	+	–	а) первинний ренально-лімітований з напівмісяцями без легневих геморагій; б) первинний ренально-лімітований з легневими геморагіями (синдром Гудпасчера); в) ініційований з іншим первинним ураженням нирок (наприклад: мембранозна нефропатія); г) викликаний пухлинами, вірусами, лікарськими засобами
Імуно-комплексний	–	±	а) первинний ренально-лімітований; б) ініційований іншим первинним ураженням (наприклад: Ig-A нефропатія); в) обумовлений системними хворобами (наприклад: СЧВ, хвороба Шенляйн-Геноха, криоглобунемія); г) вторинно обумовлений (наприклад: інфекція, пухлина, вправ лікарського засобу)
Малоіmunний	–	+	а) первинний ренально-лімітований або ренально-лімітований мікроскопічний поліангіт (МПА); б) обумовлений системними хворобами (МПА, гранулематозом Вегенера); в) медикаментозно-індукований (наприклад: гідралазин, алопуринол)
Ідіопатичний малоіmunний	–	–	
Подвійний антитільний	+	+	

#### Приклади формулювання діагнозу:

*Гостра хвороба нирок II ст., первинний швидкопрогресуючий гломерулонефрит (АТГБМ «+», АНЦА «-»). Анемія.*

*Гостра хвороба нирок III ст., вторинний швидкопрогресуючий гломерулонефрит обумовлений системним васкулітом (АНЦА «+» - PR3+, МРО-, АТГБМ «-»). Анемія. Артеріальна гіпертензія I ст.*

#### Приклади формулювання діагнозу у пацієнтів віком до 18-ти років:

*Вторинний швидкопрогресуючий гломерулонефрит, малоіmunний некротизуючий ГН з напівмісяцями (біопсія 16.02.2017), АНЦА «+», з порушенням функції нирок (ШКФ 50 мл/хв.).*

*Первинний швидкопрогресуючий гломерулонефрит з порушенням функції нирок (ШКФ 65 мл/хв.), синдром артеріальної гіпертензії, вторинна анемія змішаного генезу.*

**Гострий гломерулонефрит** – діагноз встановлюють на підставі даних анамнезу та наявності маркерів пошкодження сечової системи характерних для нього тривалістю менше 12 тижнів та включає гострий постстрептококовий гломерулонефрит. Він може бути верифікований морфологічно (див. морфологічну класифікацію). Якщо, після встановлення діагнозу гостра хвороба нирок на підставі клінічних та лабораторних даних, при подальшому обстеженні будуть отримані результати, які опосередковано свідчать про тривалий перебіг захворювання, чи наявність однієї з морфологічних форм хронічного гломерулонефриту (ФСГС, МКГН і т.д.) діагноз ГХН, ГН має бути змінений на ХХН: ГН.

В дитячій практиці розрізняють ГН залежно від клінічного варіанту, виділяють активність та зазначають функцію нирок (таблиця 6).

Таблиця 6

## Класифікація ГГН у дітей

клінічний варіант	нефритичний синдром (N00)
	ізолювана протеїнурія з відомим морфологічним діагнозом (N06) або неуточнена
	ізолювана еритроцитурія (R31)
	нефротичний синдром (N00)
активність	період розгорнутих проявів
	період зворотного розвитку
	період ремісії (повної, часткової)
функція нирок	збережена
	порушена (уточнення: тотальна, парціальна)

За відсутності нефробиопсії (морфологічної верифікації діагнозу) та тривалості захворювання 12 і більше місяців документують перехід ГГН у хронічний гломерулонефрит (ХГН).

## Приклади формулювання діагнозу:

*Гостра хвороба нирок 0 ст., постстрептоковий гломерулонефрит (нефробиопсія 19.03.18). Артеріальна гіпертензія II ст.*

*Гостра хвороба нирок I ст., гломерулонефрит, нефротичний синдром. Анемія.*

*Гостра хвороба нирок III ст., гломерулонефрит асоційований з інфекційним ендокардитом. Анемія.*

## Приклад формулювання діагнозу у пацієнтів віком до 18-ти років:

*Гострий гломерулонефрит, ізолювана еритроцитурія, період зворотного розвитку зі збереженою функцією нирок.*

*Гострий гломерулонефрит, ізолювана протеїнурія, період часткової ремісії зі збереженою функцією нирок.*

*Гострий постстрептоковий гломерулонефрит (дифузний ендокапілярний гломерулонефрит, біопсія 14.01.2017), нефритичний синдром, період розгорнутих проявів, з порушенням функції нирок (ШКФ 70 мл/хв.), вторинна анемія змішаного генезу.*

**Гострий тубулоінтерстиційний нефрит (ГТІН)** – ураження нирок з наявністю характерних для нього клінічних та лабораторних проявів тривалістю < 12 тижнів; може бути верифікований морфологічно (див. морфологічну класифікацію).

**Гострий пієлонефрит** – перший епізод бактеріально-обумовленого ураження інтерстицію нирки тривалістю < 12 тижнів. До додаткових характеристик відносять наявність ускладнень та уточнення ступеню активності (таблиці 7, 8).

Таблиця 7

## Характеристика пієлонефриту

<b>Неускладнений</b>	у не вагітних жінок передменопаузального віку без відомих анатомічних чи функціональних порушень сечової системи або супутніх захворювань
<b>Ускладнений</b>	у чоловіків, вагітних жінок, за наявності анатомічних або функціональних порушень сечової системи та/або сечового катетеру, у разі інших супутніх захворювань (наприклад: цукровий діабет)

Таблиця 8

## Ступінь активності пієлонефриту

<b>Легкий (I)</b>	відсутність ознак обструкції сечової системи, бактеріурія, субфебрильна температура тіла, біль в костовертебральній ділянці; ± ознаки циститу (дизурія, часте сечовипускання, біль в надлобковій зоні)
<b>Середній (II)</b>	відсутність ознак обструкції сечової системи, бактеріурія, субфебрильна температура тіла, нудота, блювота, лейкоцитоз, підвищення СРП* (> 10 < 30 мг/л); ± ознаки циститу, ± порушення уродинаміки,
<b>Тяжкий (III)</b>	температура тіла > 38°C, остуда, ПКТ > 2,0 нг/мл < 10 нг/мл, бактеріурія; ± порушення уродинаміки
<b>Уросепсис</b>	температура тіла > 38°C або < 36°C, ПКТ > 10 нг/мл, частота пульсу > 90/хв., частота дихання > 20/хв. або РаСО <sub>2</sub> < 32 мм рт. ст., лейкоцити крові > 12 000/мкл або < 4 000/мкл, або > 10% незрілих форм нейтрофілів; ± порушення уродинаміки

Примітка. \*СРП – С-реактивний протеїн.

\*ПКТ - прокальцитонін

Класифікація пієлонефриту у дітей враховує форму захворювання, перебіг, активність, функцію нирок та наслідки (за їх наявності) (таблиця 9).

Таблиця 9

**Класифікація пієлонефриту у дітей**

форма	первинний (без порушень уродинаміки та інших явних причин фіксації мікробних агентів в тканині нирок)
	вторинний (з відомими факторами)
перебіг	гострий (< 6 міс.)
	хронічний рецидивуючий (2 і більше загострень за 6 міс.)
	хронічний латентний (> 6 міс.)
активність	активна стадія (для гострого пієлонефриту - фаза) (уточнення: наявність ознак системного запалення)
	стадія ремісії повної
	стадія ремісії часткової (альтернативні терміни: стадія часткового загострення, стадія нестійкої ремісії)
функція нирок	збережена
	порушена (уточнення: тотальна, парціальна)
наслідки	ХХН (уточнення: стадія)
	синдром артеріальної гіпертензії
	інші (рефлюкс-нефропатія, зморщення нирки тощо)

**Приклади формулювання діагнозу:**

*Гостра хвороба нирок I ст., тубулоінтерстиційний нефрит.*

*Гостра хвороба нирок 0 ст.: неускладнений пієлонефрит, активність I ступеню.*

*СКХ: конкремент лівої нирки. Гостра хвороба нирок I ст.: ускладнений пієлонефрит, активність III. Артеріальна гіпертензія II.*

**Приклад формулювання діагнозу у пацієнтів віком до 18-ти років:**

*Гострий тубулоінтерстиційний нефрит, без порушення функції нирок.*

*Гострий первинний пієлонефрит, активна фаза без ознак системного запалення, зі збереженою функцією нирок.*

**ГПН** – підвищення креатиніну крові  $\geq 26,5$  мкмоль/л тривалістю 48 годин або  $\geq 1,5$  рази порівняно з вихідним рівнем (якщо він відомий або передбачається, що це трапилось протягом попередніх семи днів, або діурез  $< 0,5$  мл/кг/год за 6 годин), поєднане з іншими маркерами патологічних змін або без них.

Об'єм залежне гостре пошкодження нирок – обумовлене гіповолемією підвищення креатиніну крові  $\geq 26,5$  мкмоль/л тривалістю 48 годин або  $\geq 1,5$  рази порівняно з вихідним рівнем (якщо він відомий або передбачається, що це трапилось протягом попередніх семи днів, або діурез  $< 0,5$  мл/кг/год за 6 годин), поєднане з іншими маркерами патологічних змін або без них, яке нормалізується після відновлення еуволемії.

Стадійність ГПН у дітей та підлітків залежить від віку (таблиці 10, 11).

Таблиця 10

**Стадії ГПН (діти: вік від 1 місяця до 18-ти років)**

Стадія	Креатинін крові	Діурез
I	Збільшення в 1,5–1,9 разів від попереднього, або збільшення $\geq 26,5$ мкмоль/л, або зменшення рШКФ на 25%	$< 0,5$ мл/кг/год протягом від 8 до 16-ти годин
II	Збільшення в 2,0–2,9 разів від попереднього, або зменшення рШКФ на 50%	$< 0,5$ мл/кг/год протягом від $\geq 16$ до 24-х годин
III	Збільшення в 3 рази від попереднього, або збільшення $\geq 353,6$ мкмоль/л, або ініціація замісної ниркової терапії, або рШКФ $< 35$ мл/хв./м або зменшення рШКФ на 75%	$< 0,3$ мл/кг/год протягом $\geq 24$ годин або анурія $\geq 12$ годин

Таблиця 11

## Стадії ГПН (новонароджені: 0-4 тижні)

Стадія	Креатинін крові	Діурез
0	Без змін або збільшення < 26,5 мкмоль/л	≥ 1,5 мл/кг/год
I	Збільшення на 26,5 мкмоль/л або збільшення на 150-200% від попереднього	< 1,5 мл/кг/год протягом 24-х годин
II	Збільшення на 200-300% від попереднього	< 1,0 мл/кг/год протягом 24-х годин
III	Збільшення на 300% від попереднього або збільшення ≥ 221 мкмоль/л, або ініціація замісної ниркової терапії	< 0,7 мл/кг/год протягом 24 годин або анурія 12 годин

**Контрастіндуковане гостре пошкодження нирок** – гостре порушення функції нирок після застоювання рентген-контрасту та за відсутності інших причин ураження нирок.

**Приклади формулювання діагнозу:**

*Гостра хвороба нирок II ст., кардіоренальний синдром I тип.*

*Гостра хвороба нирок III ст., контрастіндуковане гостре пошкодження нирок.*

**Приклад формулювання діагнозу у пацієнтів віком до 18-ти років:**

*Гостре пошкодження нирок III ст.: гемолітико-уремічний синдром, асоційований з гострою кишковою інфекцією (STEC-ГУС).*

*Гостре пошкодження нирок III ст.: гостра гемолітична неімунна анемія, стадія олігурії.*

*Гостре пошкодження нирок I ст.: сепсис, стадія відновлення діурезу.*

**КЛАС II. ГОСТРІ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИВІДНОЇ СИСТЕМИ (ІСС)** – клінічні та лабораторні прояви інфікованості органів сечової системи без уточнення рівня ураження.

Уретрит – клінічні та лабораторні прояви запалення слизової оболонки сечовипускного каналу.

Цистит – клінічні та лабораторні прояви запалення слизового шару сечового міхура.

Катетер-асоційована ІСС – ІСС, яка виникає протягом 48 годин після катетеризації сечових шляхів.

Діагноз ІСС за відсутності можливості її топічної верифікації.

В дитячій практиці виділяють **рецидивуючу ІСС** (два чи більше епізодів ПН, або один епізод ГП та один чи більше епізодів циститу, або три чи більше епізодів циститу) та **атипову ІСС**, для якої характерна хоча б одна з ознак:

- тяжкохвора дитина (синонімічно з наявністю ознак системного запалення);
- порушення сечопуску, в т. ч. слабкий сечопуск;
- пальпація додаткового об'єму в животі чи в зоні сечового міхура;
- уповільнення ШКФ;
- септицемія;
- відсутність клінічного покращення протягом 48 годин антибактеріальної терапії;
- визначення нетипового збудника (не *E. coli*).

ІСС у дітей розрізняють за видом, локалізацією, перебігом та клінічними проявами (таблиця 12).

Таблиця 12

## Класифікація ІСС у дітей

<b>вид</b>	неускладнена
	ускладнена (уточнення: анатомічні дефекти, функціональні порушення, супутні захворювання – сечокам'яна хвороба, цукровий діабет тощо)
<b>локалізація</b>	нижні сечові шляхи (уточнення: цистит, уретрит)
	верхні сечові шляхи (пієлонефрит)
<b>перебіг</b>	перший епізод (уточнення: гостра, персистуюча/латентна)
	повторний епізод (уточнення: рецидив (той же збудник), реінфекція (інший збудник))
<b>клінічні прояви</b>	симптоматична (уточнення: типова, атипова)
	асимптоматична (уточнення: типова, атипова)

**Приклади формулювання діагнозу:**

*Гострий неспецифічний уретрит.*

*Гострий ускладнений цистит.*

*Вагітність II, 18 тижнів, гострий ускладнений цистит.*

**Приклад формулювання діагнозу у пацієнтів віком до 18-ти років:**

*Інфекція сечової системи, перший епізод, симптоматична, типова, неускладнена.*

*Гострий цистит, активна фаза, нейрогенний сечовий міхур, енурез;*

**КЛАС III. ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК (ХХН)** – наявність маркерів патологічних змін сечової системи тривалістю понад 12-ти тижнів незалежно від їх причини (див. табл. 1) або ШКФ < 60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> без інших маркерів патологічних змін ХСС.

Основним показником стадії ХХН (таблиця 13) є рівень ШКФ, яка точно та просто (одне число значення) характеризує функціональний стан нирок.

Таблиця 13

**Характеристика стадій ХХН за рівнем ШКФ**

Стадія	Опис стадії	ШКФ (мл/хв./1,73 м <sup>2</sup> )
ХХН-I	Ураження нирок з нормальною або збільшеною швидкістю клубочкової фільтрації	≥90
ХХН-II	Ураження нирок з незначним зниженням ШКФ*	60-89
ХХН-IIIa	ШКФ незначно або помірно знижена	45-59
ХХН-IIIб	ШКФ помірно або виражено знижена	30-44
ХХН-IV	Виражено знижена ШКФ.	15-29
ХХН-V	Ниркова недостатність	<15

Примітка. \*знижена порівняно з рівнем у молодих дорослих (в нормі у середньому складає 125 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>).

Якщо у хворого має місце ШКФ, яка відповідає стадіям I або II, але не має маркерів ураження нирок, діагноз ХХН не встановлюють.

Категорії альбумінурії визначаються за величиною добової екскреції альбуміну (див. табл. 3).

**Артеріальна гіпертензія** – підвищення АТ ≥ 130/80 мм рт. ст. (таблиця 14).

Таблиця 14

**Класифікація артеріальної гіпертензії (2017 рік)**

Категорії АТ	Систолічний АТ мм рт. ст.		Діастолічний АТ мм рт. ст.
Нормальний	нижче, ніж 120	i	нижче, ніж 80
Підвищений	120 – 129	i	нижче 80
ВИСОКИЙ АТ АГ стадія 1	130 – 139	чи	80 – 89
ВИСОКИЙ АТ АГ стадія 2	140 чи вище	чи	90 чи вище
Гіпертензивний криз	вище 180	i/чи	вище 120

Примітка. АТ – артеріальний тиск

Категорії та стадії АГ у дітей та підлітків визначають з урахуванням віку, статі хворого та коефіцієнту ваги (<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2017/08/21/peds.2017-1904.full.pdf>) згідно класифікації (таблиця 15).

org/content/pediatrics/early/2017/08/21/peds.2017-1904.full.pdf) згідно класифікації (таблиця 15).

Таблиця 15

## Класифікація артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків

Категорія	Рівень артеріального тиску (АТ)	
	діти (1-13 років)	підлітки (>13-18 років)
Нормальний АТ	<90th перцентилі	<120/80 мм рт. ст.
Підвищений АТ	≥90th перцентилі (або 120/80 мм рт. ст.)* до 95th перцентилі	від 120/<80 до 129/<80 мм рт. ст.
Високий АТ (АГ стадія 1)	≥95th перцентилі до 95th перцентилі+ 12 мм рт. ст. (або від 130/80 до 139/89 мм рт. ст.)*	від 130/80 до 139/89 мм рт. ст.
Високий АТ (АГ стадія 2)	≥95th перцентилі+12 мм рт. ст. (або ≥140/90 мм рт. ст.)*	≥140/90 мм рт. ст.

Примітка. \*нижчий з отриманих.

**Нефротичний синдром** - (N04.0- N04.9) – симптомокомплекс, для якого характерні наявність:

- протеїнурія > 3,5 г на добу,
- гіпопротеїнемія < 60 г/л,
- гіперхолестеринемія.

У віці до 18-ти років нефротичний синдром – це протеїнурія > 40 мг/м<sup>2</sup>/год (у молодшій віковій групі >1 г/м<sup>2</sup>) або співвідношення протеїн/креатинін сечі >2.0 мг/мг (0.2 г/ммоль), або альбумін/креатинін сечі >220 мг/ммоль (2220 мг/г), поєднані з альбумінемією (<25 г/л) і набряками, можлива гіперхолестеринемія.

**Анемія визначається за критеріями KDIGO (2012):**

- дорослі жінки: Hb < 120 г/л,
- дорослі чоловіки: Hb < 130 г/л,
- діти: > 12 років – Hb < 120 г/л, від 5 до 11-ти років – Hb < 115 г/л, від 6 до 59ти місяців – Hb < 110 г/л.

У дітей через меншу кількість пацієнтів з верифікованим морфологічним діагнозом можна використовувати клінічну класифікацію **хронічного гломерулонефриту**, яка включає додаткові характеристики – уточнення клінічного варіанту та активності захворювання (таблиця 16).

Таблиця 16

## Класифікація хронічного гломерулонефриту у дітей

клінічний варіант	нефритичний синдром (N03)
	ізолювана протеїнурія з відомим морфологічним діагнозом (N06) або неуточнена
	ізолювана еритроцитурія (R31)
активність	нефротичний синдром (N04)
	активна стадія
	торпідний перебіг стадія ремісії (повної, часткової)

**Ризик кардіоваскулярних ускладнень**

Згідно з European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (2012) хворі на ХХН III ст. (ШКФ 30-59 мл/хв./1.73 м<sup>2</sup>) мають високий ризик розвитку кардіоваскулярних ускладнень (КВУ), а саме: абсолютний ризик розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років становить 5-10%, хворі на ХХН

IV-V ст. (ШКФ < 30 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>) мають дуже високий ризик розвитку КВУ – абсолютний ризик розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років становить понад 10%.

На сьогодні ризик КВУ у хворих на ХХН ми визначаємо за традиційними факторами ризику (ФР) з наступною градацією (таблиця 17).

Таблиця 17

**Фактори ризику, ураження органів-мішеней і супутні хвороби, які визначають ступені ризику кардіоваскулярних подій (РКВП) протягом 10 років**

Фактори ризику	Ураження органів-мішеней	Супутні хвороби
Вік ч>55; ж>65	Ппертрофія ЛШ	ЦД
Паління	Атеросклеротичні бляшки або потовщення стінок судин	Перенесені ЦВК або ТІА
Дисліпідемія	ІШКФ	Перенесені епізоди ГКС, реваскуляризація
ССЗ у молодому віці в сім'ї	МА	
Абдомінальне ожиріння ч> 102 см; ж>88 см		ХСН ДН Ураження периферичних судин Ретинопотія

Визначення ступенів ризику кардіоваскулярних подій (РКВП) здійснюється з використанням наступних даних (таблиця 18).

Таблиця 18

**Визначення ступенів РКВП залежно від наявності факторів ризику, ураження органів-мішеней, супутніх хвороб та ступеню АГ**

ФР, УОМ, СХ	Артеріальний тиск, мм рт. ст.		
	140-159/90-99	160-179/100-109	≥180/110
Відсутні	1 (низький)	2 (помірний)	3 (високий)
1-2 ФР	2	2	4 (дуже високий)
≥3 ФР або 1 УОМ або ЦД	3	3	4
СХ	4	4	4

Примітка. ФР – фактор ризику  
ЦД – цукровий діабет  
УОМ – ураження органів-мішеней  
СХ – супутні хвороби

Для хворих на ХХН 5Д стадії пропонується бальна оцінка факторів ризику/супутніх хвороб (таблиці 19, 20).

Таблиця 19

**Бальна оцінка факторів ризику/супутніх хвороб.**

Фактор ризику/супутній стан	Оцінка в балах
Цукровий діабет	2
Ішемічна хвороба серця та /або КВ подія в анамнезі (інсульт, інфаркт міокарду, серцева недостатність тощо) (для осіб старших за 65 років)	2
Хронічне обструктивне захворювання легень	1
Синдром обструктивного апное	1
МІА-синдром, II тип	1
Депресія	1
Стать Чоловіча	1
ІМТ	
Низький (< 18,5)	2
Ожиріння (> 30)	1
Гемоглобін	
< 90 г/л	1
> 120 г/л#	1

Продовження таблиці 19

Фактор ризику/супутній стан	Оцінка в балах
Використання ЕПО в дозах, які більше ніж на 25% перевищують рекомендовані виробником	1
Фосфор	
< 0,87 ммоль/л	1
> 1,78 ммоль/л	1
Кальцій	
< 2,1 ммоль/л	1
> 2,65 ммоль/л	1
Паратгормон	
< 100 пг/мл	1
> 600 пг/мл	1
Систолічний АТ*	
< 120 мм рт. ст. **	1
> 130 мм рт. ст. ***	1
Діастолічний АТ*	
< 60 мм рт. ст. **	1
> 80 мм рт. ст. ***	1

Примітки: \* АТ вимірюється у середині тижня, у недіалізний день, досвідченим персоналом (лікарем або медичною сестрою), після 5 хвилин відпочинку, в зручному положенні сидячи, з інтервалом в 2 хвилини тричі; для оцінки використовують середнє значення з трьох вимірювань.

\*\* Без застосування антигіпертензивних засобів

\*\*\* За застосування антигіпертензивних засобів

Таблиця 20

#### Класифікація ступенів ризику розвитку кардіоваскулярних подій у хворих на ХХН VД ст.

	1 ступінь (низький)	2 ступінь (помірний)	3 ступінь (високий)	4 ступінь (дуже високий)
Усього балів	4	5-6	7-8	>8

#### ПОРЯДОК ФОРМУЛЮВАННЯ ДІАГНОЗУ.

У разі первинного хронічного ураження нирок у діагнозі вказують стадію ХХН, її нозологічну основу (морфологічний діагноз з датою нефробиопсії), рівень протеїнурії (А1-А3) (за наявності нефротичного синдрому це вноситься у діагноз), стадію артеріальної гіпертензії, наявність анемії, ступінь кардіоваскулярного ризику, ускладнення та супутню патологію.

У разі вторинного хронічного ураження нирок спочатку вказується нозологічна основа виникнення ХХН, далі стадія ХХН, дані морфологічної верифікації за їх наявності, рівень протеїнурії (А1-А3) (за наявності нефротичного синдрому це вноситься у діагноз), стадію артеріальної гіпертензії, наявність анемії, ступінь кардіоваскулярного ризику, ускладнення та супутню патологію.

У випадках, коли визначити нозологічну основу первинного чи вторинного хронічного ураження нирок неможливо, встановлюється діагноз хронічної хвороби нирок; її стадія, рівень протеїнурії (А1-А3) (нефротичний синдром за його наявності), стадія артеріальної гіпертензії та ступінь кардіоваскулярного ризику, анемія, ускладнення та супутня патологія.

У разі, якщо хворий отримує лікування методом ниркової замісної терапії (НЗТ), у діагнозі за-

значається її модальність: ХХН V ст.: ГД, або ПД, або Т.

#### Приклад формулювання діагнозу:

*ХХН V ст., ПД (2011 р): гломерулонефрит, артеріальна гіпертензія 2, анемія, РКВУ 4.*

*Гіпертонічна хвороба 2. ХХН V ст., ГД (2009 р): гіпертензивна нефропатія, анемія, ГПМК (05.2012)*

Відповідність стадій ХХН кодуванню МКХ-10 (згідно 2017 ICD-10-CM Codes. 2017/2018 (URL: <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/N00-N99/N17-N19/N18->) подано у таблиці 21.

Таблиця 21

#### Відповідність стадій ХХН кодуванню МКХ-10

Стадії ХХН	Код
1	N18.1
2	N18.2
3	N18.3
4	N18.4
5	N18.5

Примітка. Для позначення етіології ХХН використовують коди відповідних захворювань; кодом N18.9 позначають випадки ХХН з неуточною стадією.

## 1. Хронічний гломерулонефрит первинний.

### Приклади формулювання діагнозу:

*ХХН II: ФСГС (дата нефробиопсії), А3, нефротичний синдром, АГ I ст., РКВУ 2.*

*ХХН IIIa: гломерулонефрит, А3, АГ- II ст., РКВУ 3. ІХС: стабільна стенокардія напруги, II ФК. Атеросклероз правої коронарної артерії (дата коронарографії), СН 0.*

### Приклад формулювання діагнозу у пацієнтів віком до 18-ти років:

*ХХН I ст.: хронічний гломерулонефрит, ізольована еритроцитурія, стадія часткової ремісії.*

*ХХН II ст.: хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, еритроцитурія, АГ стадія 2, А3, торпідний перебіг.*

## 2. Хронічний гломерулонефрит вторинний (N08)

### Приклади формулювання діагнозу:

*СЧВ, ХХН V: люпус-нефрит, нефротичний синдром, АГ 2 ст., анемія, вторинний гіперпаратиреоз, гіперфосфатемія, РКВУ-4. ІХС: постінфарктний кардіосклероз (дата), хронічна аневризма передньоперетинкової області лівого шлуночка. СН IIa з систолічною дисфункцією лівого шлуночка, III ФК.*

*СЧВ, ХХН IIIa: люпус-нефрит IV-G (A/C) клас (дата нефробиопсії), А3, АГ I ст. анемія, РКВУ 3. Негоспітальна пневмонія, нижньої долі правої легені (D8-9), II групи. ДН I ст.*

*Геморагічний васкуліт, ХХН II: фокальний проліферативний ГН, клас III, (дата нефробиопсії), А3, АГ I ст., анемія, РКВУ 3. Жовчнокам'яна хвороба, стадія латентного безсимптомного камененосійства.*

*Мікроскопічний поліангіт, ХХН II: фокальний некротизуючий ГН (дата нефробиопсії), А3, нефротичний синдром. АГ 2 ст., Анемія, РКВУ 3. Інтерстиційне ураження легень. Двобічний гідроторакс. ДН I ст. Легенева кровотеча.*

*Вузликівий поліартеріт. ХХН II ст.: гломероло-нефрит, А1, АГ 2 ст., РКВУ 2.*

### Приклад формулювання діагнозу у пацієнтів віком до 18-ти років:

*ХХН III ст.: люпус-нефрит, стадія часткової ремісії, синдром артеріальної гіпертензії, вторинна анемія, тромбоцитопенія.*

*ХХН II ст.: вторинний гломерулонефрит (після геморагічного васкуліту), мезангіокапілярний гломерулонефрит (нефробиопсія 5.10.2017), торпідний перебіг, синдром артеріальної гіпертензії.*

## 3. Нефропатії вторинні:

### Приклади формулювання діагнозу:

*Цукровий діабет I типу, тяжка форма, стадія декомпенсації. ХХН IIIa: діабетична нефропатія, А3, АГ 2 ст., РКВУ 4. Проліферативна ретинопатія. Первинний гіпотиреоз внаслідок аутоімунного тиреоїдиту, середньої важкості в стані медикаментозної компенсації.*

*Цукровий діабет II типу, інсулін потребуєчий. ХХН II ст.: діабетична нефропатія, А3, АГ I ст., анемія; РКВУ 3, синдром діабетичної стопи (трофічна виразка). Хронічний панкреатит у стадії ремісії з секреторною недостатністю середнього ступеня та ендокринною.*

*Гіпертонічна хвороба II ст., ХХН IIIa: гіпертензивна нефропатія, А1, анемія, РКВУ 4. Гіпертензивна ангіопатія сітківки обох очей. Хронічний, Н. pylori негативний, атрофічний гастрит тіла шлунку, фаза загострення, I ступень активності запалення, I стадія, зі зниженою функцією кислотоутворення.*

*Системний AL амілоїдоз, ХХН IIIb: амілоїдоз нирок, А3, анемія РКВУ 4. Амілоїдоз кишківника.*

*Хронічний вірусний гепатит С (anti-HCV Ig G), IIa генотип, з низькою активністю. ХХН III: гломерулонефрит, А2, АГ 2 ст., РКВУ 3. Синдром подразненого кишечника з перевагою діареї, фаза загострення, астено-невротичний синдром.*

*Хронічний вірусний гепатит В HBeAg-негативний, (HBeAg+, anti HBe+, HBV ДНК +) з помірною активністю, ХХН II: мембранозна нефропатія, стадія за Ehrenreich-Churg – II (дата нефробиопсії), А3, АГ 2 ст., анемія. РКВУ 3. Цироз печінки, асоційований з вірусом гепатиту В, помірна активність, компенсована стадія (клас А за Чайлд-Пью), портальна гіпертензія II ст., печінкова енцефалопатія I ст.*

*Підгострий бактеріальний ендокардит, ХХН III: гломерулонефрит, А2, АГ 2 ст., РКВУ 3. ІХС: стабільна стенокардія напруги, III ФК, постінфарктний кардіосклероз (дата), СН I стадії із збереженою ФВ лівого шлуночка. NYHA ФК II.*

## 4. Спадкові нефропатії

### Приклади формулювання діагнозу:

*Синдром Альпорта, ХХН V: ГН, А1, АГ 2 ст., вторинний гіперпаратиреоз, гіпокальціємія, гіперфосфатемія. Анемія. Двобічна нейросенсорна тугоухість 2 ст.*

*Сімейний ФСГС, ХХН III: ФСГС (дата нефробиопсії), А2, некротичний синдром, АГ II ст., анемія, РКВУ 3. Вторинний глюкокортикоїд-індукований остеопороз середнього ступеня.*

*Вроджені вади сечової системи. ХХН II ст.: Полікістоз нирок, аутосомно-домінантний тип (дорослий тип). А1, АГ 2 ст., РКВУ 3. Вегето-судинна дистонія за кардіальним типом, шлуночкова екстра-систолія, СН 0 ст.*

*Вроджена вада розвитку сечової системи. ХХН V Д ст.: кістозно-медулярна дисплазія нирок, ПД з (дата), ускладнений пієлонефрит, рецидивуючий перебіг, А1, АГ 2 ст., анемія, РКВУ 4, гіперурикемія.*

*Синдром де Тоні-Дебре-Фанконі. ХХН IV ст. А1, АГ 2 ст., РКВУ 3. Вторинний гіперпаратиреоз. Системний остеопороз.*

*Хвороба Фабрі. ХХН V ГД (дата), А1, АГ II ст., анемія, РКВУ 4.*

*Сімейна Середземноморська Лихоманка. ХХН*

Ша ст.: спадкова амілоїдна нефропатія, А3, АГ 2 ст., анемія, РКВУ 4.

**Приклади формулювання діагнозу у пацієнтів віком до 18-ти років:**

*ХХН II ст.: доброякісна сімейна гематурія, А1.*

*ХХН III ст.: ренальний тубулярний ацидоз 2 типу, А1.*

*ХХН II ст.: нефрогенний нецукровий діабет, А1.*

*ХХН I ст.: фосфат-діабет, А1.*

*ХХН I ст.: вроджений нефротичний синдром, А3.*

*ХХН II ст.: первинна гіпероксалурія I типу, сечокам'яна хвороба, вторинний пієлонефрит, латентний перебіг.*

*ХХН III ст.: вроджена ниркова недостатність, А3, АГ стадія 2.*

*ХХН IV ст.: полікістозна хвороба нирок, ауто-сомно-домінантний тип успадкування; А1, АГ стадія 2.*

*ХХН V ПД ст.: губчаста нирка (початок ПД 04.01.2017), вторинний пієлонефрит, рецидивуючий перебіг, анемія, РКВУ 4.*

*ХХН IIIа ст.: нефронофтіз Фанконі, А1, АГ I, гіперурикемія.*

*ХХН I ст.: гіпоплазія двостороння, А1.*

**5. Хронічний тубулоінтерстиційний нефрит у т.ч. інфекційний**

Під час формулювання діагнозу хронічного пієлонефриту слід вказувати наявність ускладнюючих факторів (ускладнений/неускладнений), ступінь активності (див. табл. 7-8) та перебіг (спорадичний/рецидивуючий).

Під спорадичним перебігом пієлонефриту розуміють наявність до 2 епізодів захворювання протягом року. Наявність 2 рецидивів за 6 місяців або 3 та більше за рік – вважають рецидивуючим перебігом пієлонефриту.

**Приклади формулювання діагнозу:**

*ХХН IV: тубулоінтерстиційний нефрит (анальгетична нефропатія), А1, АГ I ст., анемія, РКВУ 2. ІХС: стабільна стенокардія напруги, II ФК. Атеросклероз лівої коронарної артерії (дата коронарографії).*

*Токсоплазмоз. ХХН III б: тубулоінтерстиційний нефрит, А1, АГ 2 ст., РКВУ 3, вторинний гіпернатиреоз.*

*ХХН I ст.: неускладнений пієлонефрит, середнього ступеню активності, рецидивуючий перебіг, АГ 2 ст.*

*Коралоподібний конкремент єдиної лівої нирки, стент лівої нирки. ХХН IV ст.: ускладнений пієлонефрит, активність III, АГ 2.*

**Приклади формулювання діагнозу у пацієнтів віком до 18-ти років:**

*ХХН I ст.: необструктивний пієлонефрит, рецидивуючий перебіг, стадія часткової ремісії.*

*ХХН II ст.: вторинний пієлонефрит, стадія ремісії, міхурові-сечовідний рефлекс III ст. зліва анамнестично (ендоскопічна корекція 10.2015), рефлюкс-нефропатія, синдром артеріальної гіпертензії.*

**IV. ХРОНІЧНІ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИВІДНОЇ СИСТЕМИ**

Формулюючи діагноз хронічних інфекцій сечовивідної системи (хронічного уретриту, циститу, катетер-асоційованої ІСС) необхідно вказувати наявність ускладнюючих факторів (ускладнений, неускладнений) та перебіг захворювання (спорадичний/рецидивуючий).

**Приклади формулювання діагнозу:**

*Хронічний неускладнений цистит, рецидивуючий перебіг.*

*Стан після надпівкової ампутації матки (дата оперативного втручання), ускладнений цистит, рецидивуючий перебіг.*

**Приклад формулювання діагнозу у пацієнтів віком до 18-ти років:**

*Повторна інфекція нижніх сечових шляхів (цистит), асимптоматична, типова, ускладнена (супутній діагноз: цукровий діабет II типу, стадія медикоментозної компенсації).*

**VIII. НЕКЛАСИФІКОВАНІ ЗМІНИ**

**Приклади формулювання діагнозу:**

*Кристалурія змішана (уратно-оксалатна).*

*Цукровий діабет, II типу. АГ 2, безсимптомна бактеріурія*

© Дудар І.О., Шимова А.Ю., Шіфріс І.М., Красюк Е.К., Абрагамович Х. Я., 2018

УДК: 616.61:616.381-089.819:612.395.2

І.О. ДУДАР<sup>1</sup>, А.Ю. ШИМОВА<sup>1</sup>, І.М. ШІФРІС<sup>1</sup>, Е.К. КРАСЮК<sup>2</sup>, Х. Я. АБРАГАМОВИЧ<sup>3</sup>

**НУТРИЦІЙНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ВД СТАДІЇ,  
ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПОСТІЙНИМ АМБУЛАТОРНИМ ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДІАЛІЗОМ  
ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З ГІДРАТАЦІЙНИМ СТАТУСОМ**

*I. DUDAR<sup>1</sup>, A.SHYMOVA<sup>1</sup>, I. SHIFRIS<sup>1</sup>, E. KRASIUK<sup>2</sup>, CH. ABRAHAMOVICH<sup>3</sup>*

***NUTRITIONAL DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES STAGE 5 D  
WHO ARE TREATED BY PERITONEAL DIALYSIS AND ITS RELATIONSHIPS  
WITH HYDRATION STATUS***

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу, м. Київ,

<sup>3</sup>Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького

<sup>1</sup>SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Scientific and Practical Center of nephrology and dialysis

<sup>3</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, нирково-замісна терапія, перитонеальний діаліз, нутритивний статус, суб'єктивна глобальна оцінка, дієтарні щоденники, гідратація.

**Keywords:** chronic kidney disease, renal replacement therapy, peritoneal dialysis, nutritional status, subjective global assesment, dietary diaries, hydration.

**Резюме.** Цель исследования: Оценить нутритивный статус больных с ХБП V Д ст., которые лечатся ПАПД, распространенность его нарушений по данным функциональных методов. Изучить взаимосвязь между нутритивным статусом и гидратацией.

**Материалы и методы:** В обсервационное одномоментное исследование были включены 105 больных с ХБП VД ст., которые лечились ПАПД. Для оценки НС определялись уровень сывороточного альбумина и индекс массы тела, использовались функциональные методы, а именно СГО и анализ диетарных дневников. Статус гидратации оценивался по данным клинического осмотра и биоимпедансного анализа. Исследование проведено в два этапа. На первом выполнено определение лабораторных и функциональных показателей НС, оценка баланса водных секторов. На втором – для дальнейшего анализа больные были разделены на четыре группы в соответствии с состоянием НС, определенного на основании СГО: первую группу (n=54) составили больные без нарушения питания, вторую (n=27) – с легкой степенью нарушения питания, третью (n=13) – со средней степенью, и четвертую (n=11) – с тяжелой степенью нарушения питания.

**Результаты:** Потеря веса и подкожно-жировой массы тела за последние 6 месяцев констатированы у 43,8% и 37,14% больных, соответственно. Гастроинтестинальные расстройства и потеря мышечной массы выявлены у 58,1% и 74,3% пациентов, соответственно. Согласно СГО нарушения пищевого статуса выявлены у 51 (48,6%) больного. Легкая степень недостаточности питания диагностирована у 25,71% больных, средняя и тяжелая – у 12,38% и 10,48% больных, соответственно. Сравнение полученных при обследовании данных по составу водных секторов с референтными значениями, позволяет утверждать о наличии гипергидратации в обследованной популяции. Статистически достоверной разницы достигают показатели объема внеклеточной жидкости, объема циркулирующей крови и плазмы, Указанные показатели достоверно увеличиваются в зависимости от степени нарушения НС (p<0,001).

Выявлена сильная прямая достоверная корреляция между СГО и уровнем сывороточного альбумина (r=0,74; p<0,0001), ИМТ (r=0,55; p<0,0001) и обратная с объемом внеклеточной жидкости (r=-0,71; p<0,0001). Периферические отеки, как признак гипергидратации, были выявлены у 31 пациента, достоверное большинство которых принадлежали к третьей (10/37,03% против 11/84,6%;  $\chi^2 = 7,965, p = 0,005$ ) и четвертой (10/37,03% против 10/90,9%;  $\chi^2 = 9,098, p = 0,003$ ) группе. Суточное потребление белка, так же, было достоверно ниже у пациентов третьей и четвертой групп (p<0,001).

**Заключение.** Таким образом, нормальный нутритивный статус определялся более, чем у 50% обследованных пациентов. Уровень гидратации у больных с нарушением питания выше, чем у больных с нормальным нутритивным статусом. Полученные данные свидетельствуют о необходимости постоянного мониторинга лабораторных и функциональных показателей НС, целесообразности рутинного использования биоимпедансного анализа для оценки гидратации.

**Шіфріс Ірина Михайлівна**  
shifris777@gmail.com

**Summary:** *The aim of the study was to estimate the nutritional status of patients with chronic kidney disease who are treated by CAPD, the prevalence of its disorders according to functional methods. To study the relationship between nutritional status and hydration.*

**Materials and Methods:** *During the observational one-stage study, 105 patients with CKD 5D stage who were treated by CAPD were included. To assess the NS, serum albumin and body mass index were determined, functional methods were used, namely, SGA and dietary diary analysis. The status of hydration was assessed by clinical examination and bioimpedance analysis. The study was carried out in two stages. At the first, the definition of laboratory and functional indicators of the National Assembly, assessment of the balance of water sectors was carried out. At the second stage, for further analysis, the patients were divided into four groups according to the condition of the NS, determined on the basis of the SGA: the first group (n = 54) consisted of patients without disturbance of nutrition, the second (n = 27) with mild disruption of nutrition, the third (n = 13) – with an average degree, and the fourth (n = 11) – with a severe degree of malnutrition.*

**Results:** *Weight loss and subcutaneous fat mass for the past 6 months were detected in 43.8% and 37.14% of patients, respectively. Gastrointestinal disorders and loss of muscle mass were detected in 58.1% and 74.3% of patients, respectively. According to the SGA, nutritional disorders were detected in 51 (48.6%) patients. An easy degree of malnutrition was diagnosed in 25.71% of patients, medium and severe – in 12.38% and 10.48% of patients, respectively. For compare of the data obtained from the survey on the composition of water sectors with reference values allows one to assert the presence of hyperhydration in the examined population. A statistically significant difference is achieved by the volume of extracellular fluid, the volume of circulating blood and plasma. These parameters significantly increase depending on the degree of disturbance of the NS (p < 0.001).*

*A direct, reliable correlation was obtained between the SGA and serum albumin level (r = 0.74, p < 0.0001), BMI (r = 0.55, p < 0.0001) and the inverse volume of extracellular fluid (r = -0, 71; p < 0.0001). Peripheral edema as a sign of hyperhydration was detected in 31 patients, the significant majority of whom belonged to the third (10 / 37.03% versus 11 / 84.6%,  $\chi^2 = 7.965$ , p = 0.005) and the fourth (10 / 37.03% against 10 / 90,9%,  $\chi^2 = 9,098$ , p = 0,003) to the group. Daily protein intake, also, was significantly lower in patients of the third and fourth groups (p < 0.001).*

**Conclusions:** *Thus, the normal nutritional status was determined in more than 50% of the patients examined. The level of hydration in patients with nutritional disorders is higher than in patients with normal nutritional status. The received data testify to the necessity of constant monitoring of laboratory and functional indices of NS, expediency of routine use of bioimpedance analysis for hydration estimation.*

**ВСТУП.** В Україні, як і в усьому світі, перитонеальному діалізу (ПД) відводиться важлива роль у вирішенні проблеми забезпечення хворих на хронічну хворобу нирок V стадії (ХХН) нирковою замісною терапією (НЗТ) [1]. Станом на 01.01.2016 року, за даними національного реєстру хворих на ХХН, методом ПД лікуються 927 хворих, що становить 12,2% у структурі НЗТ в Україні [1]. За даними чисельних досліджень виживання методики майже у половини хворих обмежується лише 5 роками та, відповідно, потребує зміни модальності НЗТ [6]. Так, виживаність методу ПД в США в перші 3 роки складає 86,8 %, наступні 6-10 років - 11,3 % [6]. Зазначене свідчить про актуальність проблеми покращення виживаності методики ПД, тобто ймовірності збереження його адекватності протягом більш тривалого часу після ініціації.

Не менш актуальною є і проблема виживаності хворих на ХХН ВД ст., які лікуються постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД). Однією з причин, що погіршують виживаність зазначеної категорії хворих, є розвиток білково-енергетичної недостатності (БЕН). За даними літератури БЕН наявна в 18-56 % хворих, які лікуються ПАПД, в тому числі легкого ступеня в 30-35 %, важкого - 8-17 % хворих. [13] За даними Fouque and Guerb – Egziabeg стан харчування є одним із незалежних прогностичних факторів захворюваності, коморбідності та смертності у ПД хворих.

Оптимальний моніторинг стану білково-енергетичного стану хворих на ХХН ВД ст. вимагає

оцінки багатьох параметрів, що оцінюють різні аспекти нутриційного статусу [10]. Набір нутриційних параметрів для хворих, які лікуються ПАПД складається з дослідження альбуміну сироватки, преальбуміну сироватки, креатиніну сироватки та індексу креатиніну, холестерину сироватки, дієтарних інтерв'ю й щоденників, білкового еквівалента виведення азоту (БВА), суб'єктивної глобальної (нутриційної) оцінки — СГО, антропометрії, двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA), скорегованої безнабрякової маси тіла (aBWef). У дослідженні CANUSA (Канада—США) показано, що сироватковий альбумін і СГО можуть бути незалежними факторами ризику смерті й неефективності перитонеального діалізу [3]. Суб'єктивна глобальна оцінка (СГО) по Detsky вперше була розроблена в 1987 році як показник клінічної нутриційної оцінки хворих перед оперативним втручанням. У 1991 році Enia зі співавторами модифікували систему СГО для використання її в діалізній популяції хворих з метою оцінки БЕН. Остання являє собою суму бальної оцінки 4-х наступних параметрів:

- втрата ваги;
- дієта та гастроінтестинальні симптоми;
- втрата підшкірно-жирової клітковини;
- втрата м'язової маси.

Показник СГО дозволяє кількісно оцінити харчовий статус хворого та здійснювати моніторинг його динаміки [12]. За умови значення показника 6-7 балів констатують відсутність порушень харчування, 4-5 балів - помірне зниження харчу-

вання, 1-3 балів - виражене зниження харчування. На сьогодні є доведеним, що СГО є достовірним і клінічно корисним параметром оцінки БЕН у ПД хворих [4]. Зокрема, за результатами дослідження Giga K. констатовано наявність достовірного прямого кореляційного зв'язку між СГО та індексом маси тіла, що ще раз наочно продемонструвало корисність застосування СГО для оцінки нутриційного статусу [7].

Оцінка водних секторів вважається додатковим методом при аналізі нутриційних розладів у хворих на ХХН VД ст., які лікуються ПАПД [2]. Відповідно до наявних літературних даних хворі, які лікуються ПАПД понад 2 роки, більш схильні до гіпергідратації, ніж хворі, які лікуються впродовж такого ж часу гемодіалізом [5]. Michel Y.Jaffrin зі співавторами в своїй роботі описали наявність зв'язку між гіпергідратацією та нутриційними розладами. Згідно даних, отриманих в цьому дослідженні, хворі з більш вираженою гіпергідратацією мали вищий ступінь БЕН. Аналогічні дані були отримані Wang X [13]. Результати іншого дослідження продемонстрували, що корекція гіпергідратації у хворих, які лікуються ПАПД сприяє покращенню їх нутриційного статусу [8]. І нарешті, найбільш цікавими є результати отриманні в 2010 році дослідниками з Туреччини, які продемонстрували наявність істотного зв'язку між гіпергідратацією, хронічним запаленням, атеросклерозом та порушенням харчування [9]. Вищезазначені дані свідчать про доцільність співставлення показників нутриційного статусу та стану гідратації хворих. Аналіз дієтарних щоденників хворих, які лікуються ПАПД дозволяє оцінити добове споживання поживних речовин - білків, жирів, вуглеводів, загальної калорійності їжі, оскільки низька енергозабезпеченість підвищує потребу в білках [11]. Загальноновизнаним, для діагностики та контролю корекції недостатності живлення, є аналіз харчових щоденників впродовж декількох (не менш ніж 5-7) днів [4].

За норми вживання основних поживних речовин прийняті показники практичних рекомендацій DOQI, присвячених харчуванню хворих в умовах діалізного лікування, а саме :

- вживання білка – 1,2 – 1,4 (50% білок високої біологічної цінності) г/кг/добу;
- вживання калорій – 35ккал/кг/добу до 60 років і 30-35ккал/кг/добу після 60 років;
- вживання жирів – 30-35% від калорій в цілому.

Таким чином, БЕН є важливою складовою стану здоров'я хворих на ХХН VД ст., тісно пов'язана з якістю життя, їх захворюваністю та смертністю. Оцінка НС в зазначеній категорії хворих має суттєву роль в щоденній нефрологічній практиці з огляду на необхідність своєчасної діагностики порушень, їх корекції з метою попередження негативних впливів, як на перебіг основного захворювання, так і розвиток ускладнюючих станів.

**МЕТА РОБОТИ:** оцінити нутриційний статус хворих на ХХН V Д ст., які лікуються на ПАПД та розповсюдженість його порушень за даними функціональних методів, дослідити взаємозв'язок між нутриційним статусом та гіпергідратацією.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** До обсерваційного одномоментного дослідження було включено 105 хворих на ХХН V Д ст., які отримували лікування ПАПД в Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою Державної установи «Інститут нефрології НАМН України» з вересня 2014 р. по квітень 2017 року. Середній вік хворих склав  $52,9 \pm 3,5$  років, чоловіки становили 50,5% (53 хворих). В структурі ХХН V ст. більшість становили пацієнти з гломерулонефритом – 63 особи. Питома вага хворих в залежності від причини ХХН подано на рис. 1.

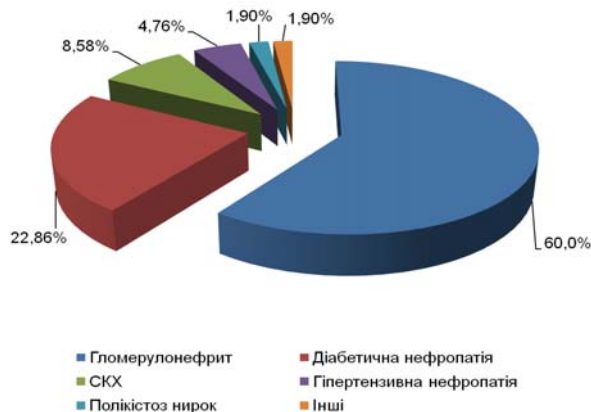


Рис.1. Характеристика пацієнтів за причиною ураження нирок.

Замісна ниркова терапія ПАПД проводилась з використанням комплектуючих і діалізуючого розчину (1, 5%, 2, 5%, 4, 25 % «Діаніл» з вмістом лактату 40 мекв/л).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: лікування ПАПД понад шість місяців, вік понад 18 років, надання інформованої згоди пацієнта на участь в дослідженні, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критеріями виключення пацієнта із дослідження були: відмова пацієнта, наявність гострих або загострення хронічних інфекційних захворювань бактеріального та вірусного генеза (ПД-асоційований перитоніт, інфекція місця виходу катетера, пневмонія) впродовж місяця до моменту включення хворого в дослідження, наявність симптомів мальдігестії і мальабсорбції, психічні розлади.

При виконанні дослідження дотримані правила безпеки пацієнтів, збережені права та канони людської гідності, а також морально-етичні норми у відповідності до основних положень GSP (1996 р.), конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні

принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р.), етичного кодексу ученого України (2009 р.). Комісією з біоетики ДУ «Інститут нефрології НАМН України» порушень морально-етичних норм при проведенні досліджень не виявлено.

Залишкова функція нирок (добовий діурез  $\geq 500$  мл) була збереженою у 45 (43%) хворих, середній тижневий Kt/V urea становив  $1,98 \pm 0,56$ . Середньовисокі та високі транспортні характеристики очеревини, на момент проведення дослідження, мали 80 (76,4%) хворих. Середня тривалість лікування хворих становила  $24,7 \pm 2,7$  міс.. Для оцінки нутриційного статусу хворого визначався рівень сироваткового альбуміну та індекс маси тіла, використовувались функціональні методи, а саме СГО та аналіз діетарних щоденників. Статус гідратації оцінювався за даними клінічного огляду та біоімпедансного аналізу (БІА). Для виконання останнього в нашій практиці використовувалася пристрій для біоімпедансного аналізу «Body Composition Monitor», версія 3.3.0.1637, Fresenius Medical Care. Зважаючи на різний вік та конституцію хворих, та з метою отримання репрезентативних результатів визначили належні значення об'ємів загальної рідини організму, внутрішньоклітинного та позаклітинного просторів, циркулюючої внутрішньосудинної рідини та інтерстиціального сектора в літрах з наступним розрахунком значення відповідних величин у відсотках від належного.

Дослідження проведене в два етапи, на першому проведено визначення лабораторних та функціональних показників харчового статусу в обстеженій популяції, в тому числі визначення індексу маси тіла, оцінка харчового статусу за даними СГО, та оцінка балансу водних секторів, як показника стану гідратації. На другому етапі роботи для подальшого аналізу хворі були розподілені на чотири групи відповідно стану харчового статусу, визначеного на підставі обчислення СГО: першу групу ( $n = 54$ ) становили хворі без порушення харчування, до другої групи ( $n = 27$ ) були включені хворі з легким ступенем порушення харчування, до третьої ( $n = 13$ ) – з середнім ступенем порушення харчування, та четверту групу ( $n = 11$ ) склали хворі з важким ступенем порушення харчування.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці критерій Ст'юдента (за умов нормального розподілу), непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (за умов розподілу показників, відмінного від нормального),  $\chi^2$ . Різниця вважалася достовірною при рівні значимості  $p < 0,05$ . Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом кореляції Пірсона ( $r$ ).

Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTIKA for Windows 10,0.

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Загальноновизнані параметри харчового статусу в обстеженій популяції хворих подані у таблиці 1.

Таблиця 1

**Лабораторно-функціональні показники нутритивного статусу обстежених хворих**

Показник	Рекомендовані значення	Хворі на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД ( $n=105$ ) $M \pm SD$
Сироватковий альбумін (г/л)	$\geq 40$	$32,97 \pm 5,7$
СГО (бали)	6-7	$5,39 \pm 1,82$
ІМТ ( $кг/м^2$ )	18,5-24,99	$21,99 \pm 6,11$

Як демонструють дані таблиці, середні показники нутритивного статусу обстежених хворих є зниженими в зрівнянні з цільовими значеннями, за виключенням ІМТ. Вміст сироваткового альбуміну, сурогатного маркера харчового статусу, у обстежених хворих коливалися в діапазоні від 39,8 до 20,7 г/л. Рівень альбуміну сироватки крові при лікуванні ПАПД не мав вірогідної різниці в залеж-

ності від статі, та становив  $33,08 \pm 5,71$  та  $32,78 \pm 5,75$  г/л у чоловіків та жінок, відповідно ( $p=0,86$ ). Не встановлені також відмінності в вмісті сироваткового альбуміну в залежності від причини виникнення ХХН.

В таблиці 2 відображені результати складових СГО в обстеженій групі хворих.

Таблиця 2

**Показники складові СГО у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ПАПД**

№	Показник	% хворих, які лікуються ПАПД n (%)	Бали M ± SD
<b>1.</b>	<b>Втрата ваги:</b>		
	а) <5% - збільшення маси тіла ( відсутні порушення)	59 (56,2)	6,5± 0,32
	б) 5% - 9 % втрати ваги (легкий ступінь)	26 (24,76)	4,72 ± 0,54
	в) 10 % - 12% - втрата ваги ( середній ступінь)	8 (7,61)	3,25± 0,89
	г) >12 % -втрати ваги ( важкий ступінь)	12 (11,43)	1,22± 0,71
<b>2.</b>	<b>Гастроінтестинальні порушення</b>		
	а) відсутні	44 (41,9)	6,31± 0,24
	б) легкого ступеня ( періодично відсутність апетиту)	25 (23,8)	4,29 ± 0,38
	в) середнього ступеня ( нудота, блювання)	14 (13,34)	3,41± 0,72
	г) важкого ступеня ( анорексія)	22 (20,96)	1,74± 0,62
<b>3.</b>	<b>Втрата шкірно-жирової маси</b>		
	а) <5% - відсутність втрати маси ( відсутні порушення)	66 (62,86)	6,12± 0,27
	б) 5% - 9 % (легкий ступінь)	26 (24,76)	4,31 ± 0,33
	в) 10 % - 12% - ( середній ступінь)	3 (2,86)	3,91± 0,6
	г) >12 % - (важкий ступінь)	10 (9,52)	1,69± 0,52
<b>4.</b>	<b>Втрата м'язової маси</b>		
	а) <5% - відсутність втрати маси ( відсутні порушення)	27 (25,71)	6,27± 0,23
	б) 5% - 9 % (легкий ступінь)	29 (27,62)	4,31 ± 0,35
	в) 10 % - 12% - ( середній ступінь)	20 (19,05)	3,39± 0,64
	г) >12 % - (важкий ступінь)	29 (27,62)	1,81± 0,93

Аналіз отриманих даних дозволив констатувати, що втрата ваги та підшкірно-жирової маси тіла за останні 6 місяців мали місце у 43,8% та 37,14% хворих відповідно, в той час як гастроінтестинальні розлади та втрата м'язової маси, були констатовані значно частіше, та становили 58,1% та 74,3%, відповідно. Разом з тим, звертає увагу, що середній та важкий ступінь втрати ваги та підшкірно-жиро-

вої маси тіла мали місце у 20 (19,05%) та 13 (12,39%) хворих, відповідно. В той час як середній та важкий ступінь гастроінтестинальних порушень та втрата м'язової маси, була та була діагностована у 26 (34,3%) та 49 (46,7%) хворих.

Аналіз характеристик харчового статусу залежно від показника СГО подано в табл. 3.

Таблиця 3

**Показники харчового статусу хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ПАПД за даними СГО**

Тип харчування	Сума балів	Кількість хворих (n)	% хворих
Нормальне харчування	6,2±0,72	54	51,43
Легка недостатність харчування	4,44±1,31	27	25,71
Середня недостатність харчування	3,45±1,21	13	12,38
Важка недостатність харчування	1,3±0,56	11	10,48

Отримані результати дозволили встановити, що порушення харчового статусу було виявлене у 51 (48,6%) хворого. Легка ступень недостатності харчування, за даними СГО, діагностована у 25,71 % хворих, середня та важка - у 12,38% та 10,48 % хворих, відповідно.

Дані кореляційного аналізу констатують наявність достовірного сильного позитивного зв'язку між харчовим статусом, визначеним за СГО, рівнем сироваткового альбуміну (рис. 2) та індексом маси тіла (рис. 3).

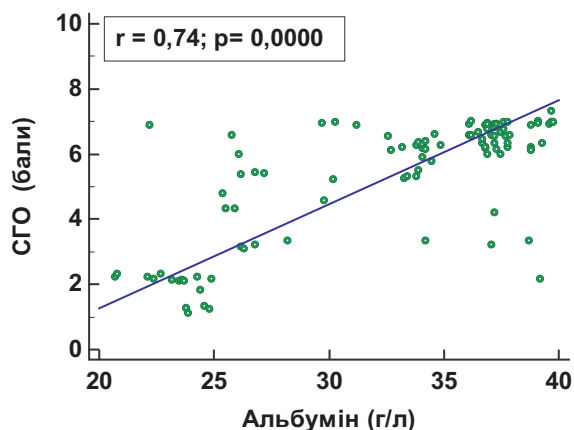


Рис. 2. Взаємозв'язок між СГО та рівнем сироваткового альбуміну.

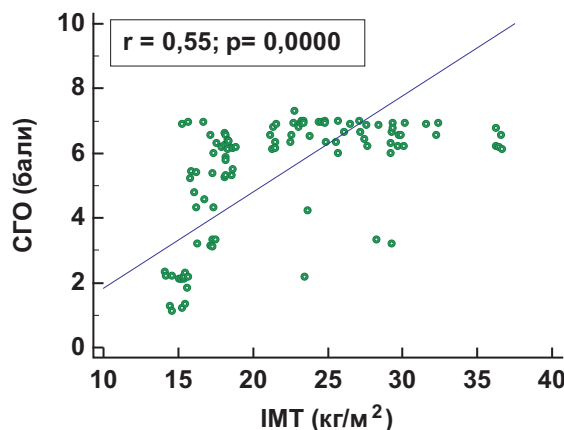


Рис. 3. Взаємозв'язок між СГО та індексом маси тіла.

Як наочно демонструє графік (див. рис 2.), чим вищим був вміст альбуміну в сироватці крові, тим вищою була СГО ( $p < 0,001$ ).

Аналогічні результати отримані і за аналізом зв'язку між показником СГО та індексом маси тіла обстежених хворих (див. рис. 3) ( $p < 0,001$ ).

Оцінка водних секторів і складу тіла у хворих, які лікуються ПАПД представлена у табл. 4.

Таблиця 4

**Склад водних секторів та складу тіла у хворих на ХХН VД ст., які лікуються ПАПД**

Показники водних секторів	Референтні значення	літри	% від належного
Загальний об'єм рідини (ЗОР)	35	39,2±1,9	112,2±2,4
Об'єм позаклітинної рідини (ОПР)	10	12,1±0,3	118,5±3,2
Об'єм внутрішньоклітинної рідини (ОВР)	24,5	27,1±2,1	107,2±2,7
Об'єм інтерстиціальної рідини (ОІР)	5,8	7,1±0,67	122,6±4,2
Об'єм циркулюючої крові (ОЦК)	3,5	3,9±0,2	117,4±3,6
Об'єм циркулюючої плазми (ОЦП)	4,0	4,7±0,2	121,8±2,9
<b>Склад тіла по імпедансу</b>	<b>кг</b>	<b>кг</b>	<b>% від належного</b>
Скелетно-м'язова маса	38,5	31,6±2,3	82,2±2,5
Жирова маса тіла	14,5	12,8±2,6	86,9±5,8

Порівняння отриманих при обстеженні хворих на ХХН VД стадії, які лікуються ПАПД, даних щодо складу водних секторів з референтними значеннями, дозволяє стверджувати про наявність гіпергідратації в обстеженій популяції. Водночас, проведення обстеження дозволяє констатувати, що кількість

скелетно-м'язової маси тіла та рівня жирової маси були істотно меншим за референтні значення.

Порівняльні зміни балансу водних секторів у пацієнтів без БЕН і з ознаками БЕН в залежності від ступеня важкості представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

**Порівняльна характеристика балансу водних секторів в групах в залежності від стану харчового статусу**

Показники водних секторів	Група 1 n = 54	Група 2 n = 27	Група 3 n = 13	Група 4 n = 11	P1-2=	P2-3=	P3-4=	P2-4=
	% від належного	% від належного	% від належного	% від належного				
ЗОР	105,8±2,9	111,6±4,0	114,7±3,4	122,9± 4,1	0,0673011	0,0584951	0,0584952	0,0801343
ОПР	109,15±6,2	115,4±2,36	124,07±2,98	134,4±3,54	0,0000027	0,0000003	0,0000002	0,0000000
ОВР	107[104;109]	107[105;110]	106[104;118]	110[104;118]	0,1051935	0,4795006	0,4795006	0,15730017
ОІР	108[106;117]	121[118;121]	124[118;125]	122[118;136]	0,1051935	0,2330389	0,456057	0,13763924
ОЦП	107,1±5,3	112,96±3,39	125,85±2,64	131,5±2,5	0,0000066	0,0000003	0,0000202	0,0000001
ОЦК	107,5±4,72	114,67±2,36	121,38±3,93	125,55 ±11,4	0,00000001	0,0000006	0,1794436	0,00632417
Скелетно-м'язова маса	85,2±2,7	82,3±1,3	80,15±1,4	79,7±2,24	0,00000074	0,0001585	0,5954052	0,0031809
Жирова маса	87,5±0,84	87,3±0,89	86,2±1,18	86,8±0,74	0,157944	0,0623412	0,157944	0,121711

Аналіз таблиці наочно демонструє, що за показниками загального об'єму рідини, об'єму внутрішньоклітинної рідини та об'єму інтерстиціальної рідини не має істотної різниці між групами порівняння. Статистично достовірної різниці досягають показники об'єму позаклітинної рідини, об'єму циркулюючої крові та плазми, що свідчить про наявність гіпергідратації навіть у хворих з легким ступенем харчових розладів. Слід наголосити і на тому, що зазначені показники достовірно збільшуються в залежності від ступеня порушення БЕН, та досягають свого максимуму у хворих з важким ступенем. На наш погляд цей факт говорить про більш суттєві порушення харчового статусу і свідчить про правильний поділ хворих на групи за ознаками наявності БЕН.

Статистичної достовірності між групою хворих без БЕН і хворими груп з ознаками порушення харчового статусу досягали і значення скелетно-м'язової маси, вірогідні відмінності встановлені невідь при наявності легкого ступеню порушень харчування. Однак, при цьому не було виявлено статистично ймовірних відмінностей у значеннях відсотку жирової маси тіла між усіма групами ( $p > 0,05$ ).

За даним кореляційного аналізу встановлено наявність достовірного сильного негативного зв'язку між показником СГО та об'ємом позаклітинної рідини, найбільш інформативним показником гіпергідратації (рис. 4).

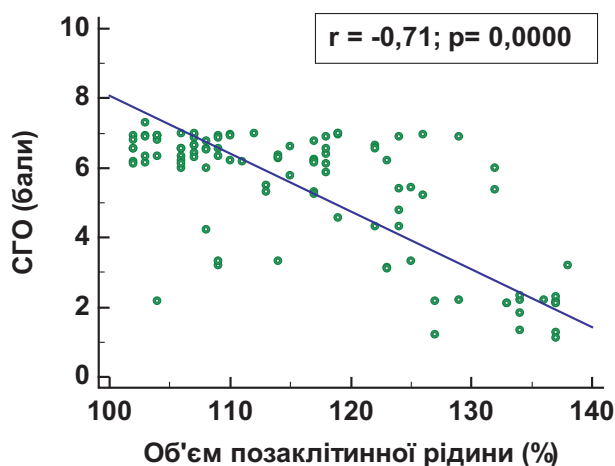


Рис. 4. Взаємозв'язок між СГО та об'ємом позаклітинної рідини.

Вивчення стану гідrataції за даними об'єктивного статусу хворих, дозволило констатувати, що периферійні набряки, як ознака гіпергідратації, були наявні у 31 обстеженого хворого: у 10 хворих з легким ступенем порушення харчового статусу, 11 - з середнім та 10 хворих, які мали важкий ступень порушення БЕН. Незалежно від статі, віку, причини виникнення ХХН, транспортної характеристики очеревини, вірогідна більшість хворих з набряками належали до третьої (10/37,03% проти 11/84,6%;  $\chi^2 = 7,965$ ,  $p = 0,005$ ) та четвертої (10/37,03% проти 10/90,9%;  $\chi^2 = 9,098$ ,  $p = 0,003$ ) групи.

Результати вивчення діетарних щоденників обстежених хворих дозволив встановити, що до-

бове споживання білку в межах цільових значень мало місце лише у 61,8% хворих (табл. 6). Аналіз в залежності від ступеня недостатності харчування дозволив встановити, що вірогідні відмінності в дієті хворих, притаманні лише для кількості добового споживання білка. При аналізі констатовано, що добовий вміст білків в раціоні пацієнтів з ХХН VD ст., які лікуються ПАПД, достовірно різнився в залежності від вираженості порушень харчового статусу, та був мінімальним в групі хворих з важкою недостатністю харчування.

Діетарне вживання жирів та вуглеводів, а також енергетична цінність добового раціону знаходилась в межах рекомендованих значень.

Таблиця 6

**Порівняльна оцінка дієти у хворих на ХХН VD ст., які лікуються ПАПД в залежності від харчового статусу**

Параметри	Цільові значення	Група 1 n = 54	Група 2 n = 27	Група 3 n = 13	Група 4 n = 11	P1-2 =	P2-3 =	P3-4 =	P2-4 =
Білки, г/кг/добу	>1,1	1,12±0,103	1,05±0,054	0,9±0,034	0,86±0,047	0,000508	0,001227	0,000345	0,000110
Жири, г/кг/добу	1,1-1,3	1,3±0,04	1,28±0,05	1,27 ± 0,09	1,3 ± 0,03	0,222171	0,266553	0,265621	0,342605
Вуглеводи, г/кг/добу	4,2-4,5	4,35 ± 0,194	4,39± 0,21	4,36±0,163	4,4±0,254	0,465091	0,432112	0,124904	0,542113
Калорійність раціону, ккал/кг/добу	30-35	32,7 ± 1,24	32,6± 1,12	32,9±1,07	32,3±1,64	0,951936	0,256123	0,078811	0,385114

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, за результатами дослідження встановлено, що більш ніж половина (51,43 %) хворих на ХХН VD ст., які лікуються ПАПД мають нормальний харчовий статус. Легкий ступень недостатності харчування, за даними СГО, виявлений в понад чверті обстежених хворих, середня та важка недостатність харчування констатована в у 12,38% та 10,48 % хворих, відповідно.

Констатовано, що втрата ваги та підшкірно-жирової маси тіла за останні 6 місяців були відсутні у 56,2% та 62,86 % хворих, відповідно. Проте гастроінтестинальні розлади та втрата м'язової маси були відсутні лише у 41,9 та 25,7% хворих, відповідно.

Проведення біоімпедансного аналізу дозволило виявити наявність гіпергідратації, зменшення кількості скелетно-м'язової та жирової маси в обстеженій популяції в порівнянні з референтними значеннями.

Порівняльна характеристика балансу водних секторів в залежності від харчового статусу хворих дозволила встановити вірогідні відмінності лише в

об'ємах позаклітинної рідини, циркулюючої крові та плазми ( $p < 0,001$ ). Виявлено, що скелетно-м'язова маса тіла достовірно зменшується в залежності від ступеня важкості БЕН, та становить, відповідно,  $82,3 \pm 1,3$  % та  $79,7 \pm 2,24$  % від належного при легкому та важкому ступені недостатності харчування ( $p = 0,0031809$ ).

Встановлені вірогідні статистичні кореляції між СГО та клініко-функціональними показниками нутриційного статусу пацієнтів з ХХН Д ст., які лікуються ПАПД, а саме рівнем альбуміну ( $r = 0,74$ ;  $p < 0,0001$ ), ІМТ ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,0001$ ) та об'ємом позаклітинної рідини ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,0001$ ).

Достовірні відмінності в раціоні хворих виявлені лише для добового споживання білка. Констатовано, що у 38,2 % обстежених хворих добуве споживання білку є нижче рекомендованих значень. Встановлено, що добуве споживання білку у хворих з середнім та важким ступенем недостатності харчування є достовірно нижчим, ніж у хворих з легким ступенем ( $p = 0,001227$  та  $p = 0,000110$ , відповідно).

**ЛІТЕРАТУРА:**

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2015 рік; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. Колесник М.О. – К., 2016. – 200 с.
2. *Строков А.Г.* Показатель относительного объема крови у пациентов на программном гемодиализе / Строков А.Г., Терехов В.А. // Нефрология и диализ. 2010 – Т. 12. С. 101-105.
3. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes: Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group / J. Am. Soc. Nephrol. – 1996. – Vol. 7. – P. 198-207.
4. *Blumenkrantz M. J.* Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure / Blumenkrantz M.J., Kopple J.D., Gutman R.A. // Am. J. Clin. Nutr. – 2012. – Vol. 33. – P. 1567-1585.
5. *Devolder I. P.* Body composition, hydration, and related parameters in hemodialysis versus peritoneal dialysis patients / Devolder I., Verleysen A., Vijt D., Vanholder R., Van Biesen W. // Am. Soc. Nephrol. – 2012. – Vol. 8. – P. 219-220.
6. *Garosi G.* Encapsulating peritoneal sclerosis / Garosi G., Mancianti N., Corciulo R., La Milia V., Virga G. // J. Nephrol. – 2013. – V. 26 (21). – P. 177-187.
7. *Girija K.* Correlation between subjective global assessment and serum albumin in hemodialysis patients / Girija K., Radha R. // International Journal of Recent Scientific Research Research – 2015. – Vol. 6. – P. 147-154.
8. *Li-Tao W.* Strong Association Between Volume Status and Nutritional Status in Peritoneal Dialysis Patients / Li-Tao W., Cheng T. // Am J Kidney Dis – 2015. – Vol. 4. – P. 891-902.
9. National Kidney Foundation – K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure // Am. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 35. – P. 1–140.
10. *Slomowitz L.* Effect of energy intake on nutritional status in maintenance dialysis patients / L. A. Slomowitz, F. J. Monteon, M. Grosvenor // Kidney Int. – 2009. – Vol. 35. – P. 704-711.
11. *Enia G.* Subjective global assessment nutrition in dialysis patients / Enia G., Sicuso C., Alati G., Zoccali C. // J. Am. Soc. Nephrol. – 1991. – Vol. 1. – P. 323.
12. *Wang A.* Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis / Wang A., Sea M., Wang M., Lam C. // Am J Clin. Nutr. – 2003. – Vol. 77. – P. 834-841.

Надійшла до редакції 28.02.2018

Прийнята до друку 09.03.2018

©Андрущак М.О., 2018

УДК616.61-036.12-02:616.98:578.828

**М.О. АНДРУЩАК**

**ПРЕДИКТОРИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ, ІНФІКОВАНИХ ВІРУСОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ**

*M.O. ANDRUSHCHAK*

**PREDICTORS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS PATIENTS**

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет»

*HSEI «Bukovinian state medical university»*

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, хронічна хвороба нирок, вірусне навантаження, CD4+-лімфоцити, рівень протеїнурії, швидкість клубочкової фільтрації.

**Key words:** HIV infection, chronic kidney disease, viral load, CD4+ lymphocytes, proteinuria, glomerular filtration rate.

**Резюме.** Мета роботи: встановити частоту діагностики та предиктори хронічної хвороби нирок у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

**Андрущак Маргарита Олександрівна**  
**margaritaassistent@gmail.com**

*Пацієнти та методи.* Обстежено 292 хворих на ВІЛ-інфекцією, які перебували на амбулаторному спостереженні в Чернівецькому обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом.

*Результати.* ХХН діагностовано у 153 з 292 (52,4%) обстежених пацієнтів. серед яких у 105 (36,0%) хворих визначалась ізольована альбумінурія/

протеїнурія, 48 (16,4%) пацієнтів мали альбумінурію/протеїнурію у поєднанні зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

Встановили, що наявність протеїнурії при ВІЛ-інфекції супроводжується достовірно вищим рівнем РНК ВІЛ порівняно з хворими без цього симптому ( $p < 0,01$ ). Водночас середня кількість CD4+-лімфоцитів у сироватці крові пацієнтів з протеїнурією достовірно менша, ніж у ВІЛ-інфікованих осіб, в яких пошкодження нирок не виявляли.

Достовірно вагомою є й відмінність між значеннями співвідношень CD4+/CD8+-лімфоцитів в аналізованих групах ( $p < 0,05$ ).

У більшості хворих, які перебували у III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції, здійснювана антиретровірусна терапія (АРТ) була ефективною і приводила до зниження вірусного навантаження. Тому очевидно, що кількість РНК ВІЛ у крові зазначених осіб була значно нижчою порівняно з пацієнтами, які такого лікування не отримували. Водночас рівень навантаження ВІЛ, а також кількість CD4+-лімфоцитів у представників порівнюваних груп не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Заключення. До основних предикторів ураження нирок у ВІЛ-інфікованих відносять: високе вірусне навантаження, зниження абсолютного числа CD4+-лімфоцитів менше 200 кл./мкл. Коінфекція вірусами гепатиту В та/або С не впливає на рівень протеїнурії та ШКФ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

**Summary.** Purpose: to determine the frequency of diagnosis and predictors of renal disease in HIV-infected patients.

Patients and methods. 292 HIV-infected patients, who were on an outpatient screening at the Chernivtsi Regional AIDS Center, were screened.

Results CKD was diagnosed in 153 out of 292 (52.4%) of the examined patients. among which 105 (36.0%) patients were diagnosed with isolated albuminuria/proteinuria, 48 (16.4%) patients had albuminuria /proteinuria, in combination with a decrease in glomerular filtration rate. It has been established that the presence of proteinuria in HIV infection is accompanied by a significantly higher level of HIV RNA compared to patients without this symptom ( $p < 0.01$ ). At the same time, the average amount of CD4+-lymphocytes in blood serum in patients with proteinuria is significantly lower than in HIV-infected individuals who did not show kidney damage.

The difference between the values of the ratios of CD4+/CD8+-lymphocytes in the analyzed groups ( $p < 0,05$ ) is also significant.

In most patients who were in the III-IV clinical stage of HIV infection, antiretroviral therapy (ART) was effective and reduced the viral load. Therefore, it is obvious that the amount of HIV-RNA in the blood of these individuals was significantly lower compared to patients who did not receive such treatment. At the same time, the burden of HIV, as well as the number of CD4+-lymphocytes in the representatives of the comparable groups did not differ ( $p > 0.05$ ).

Conclusion. The main predictors of kidney damage in HIV-infected are: high viral load, decrease in absolute numbers. CD4+-lymphocytes less than 200. Co-infection with hepatitis B and / or C viruses does not affect the level of proteinuria and GFR in HIV-infected patients.

**ВСТУП.** Сучасна епідемічна ситуація в Україні свідчить про зростання тягаря епідемії ВІЛ-інфекції. Так, за оперативними даними ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України» за період 1987-2016 рр. в країні офіційно зареєстровано 297 424 випадки ВІЛ-інфекції серед громадян України, у тому числі 92 897 випадків СНІД і 41 710 випадків смерті від захворювань, зумовлених СНІД; станом на 01.01.2017 р. під медичним наглядом перебуває майже 133 тис ВІЛ-інфікованих осіб, з них кожен третій має діагноз СНІД [1]. У 2016 р. в Україні спостерігалось збільшення кількості зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб – 17 066 проти 15 869 у 2015 р., темп приросту становив + 7,5 %, показник захворюваності досяг 40,0 на 100 тис. населення проти 37,0 на 100 тис. у попередньому році [2].

Ураження нирок може істотно впливати на прогноз життя ВІЛ-інфікованих [3, 4]. Зростання числа ВІЛ-інфікованих у світі та збільшення їх тривалості життя призводить до підвищення кількості ВІЛ-інфікованих осіб, які потребують лікування нирковою замісною терапією. Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених цій темі,

питання ураження нирок у ВІЛ-інфікованих осіб залишається недостатньо висвітленим.

**МЕТА** роботи: встановити частоту діагностики та предиктори хронічної хвороби нирок у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

**ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Обстежено 292 хворих на ВІЛ-інфекцію, які перебували на амбулаторному спостереженні в Чернівецькому обласному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом.

Середній вік пацієнтів становив  $(29,3 \pm 8,2)$  років (діапазон від 19 до 55 років). Серед пацієнтів було 188 (64,4 %) чоловіків і 104 (35,6 %) жінки. У дослідження переважно були включені хворі молодого віку (25-44 роки).

Серед пацієнтів, які були включені в дослідження, I клінічна стадія ВІЛ-інфекції виявлена у 26 (8,9 %) осіб, II – у 40 (13,7 %), III – у 108 (37,0 %) і IV клінічна стадія – у 118 (40,4 %) хворих.

Всі пацієнти обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [7].

Під час встановлення діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані, результати серологічного та імунологічного (у т.ч. визначення вмісту CD4+-лімфоцитів) досліджень. Первинне обстеження ВІЛ-інфікованих проводили під час взяття їх на диспансерний облік згідно з КП № 551 від 12.07.2010 р.

Хронічну хворобу нирок (ХХН) діагностували за визначення альбумінурії або протеїнурії або протеїнурії, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) протягом 3 і більше місяців.

Скринінг альбумінурії/протеїнурії здійснювали за допомогою сечових смужок (AutionSticks-2EA). Результати, отримані за допомогою тест-смужок, розглядали як орієнтовні. За наявності у скринінговому тесті протеїнурії  $\geq 1+$ , що відповідає градації 30 мг/л, здійснювали повторні аналізи сечі з кількісним визначенням білка на спектрофотометрі МІКРОЛАБ-600 з використанням реагентів „ЮНІ-ТЕСТ-БМ”, розділені в часі від 3 діб до одного тижня.

Функціональний стан нирок оцінювали за ШКФ. Критерієм порушення функції нирок було зниження ШКФ  $< 60$  мл/хв на  $1,73 \text{ м}^2$  [5, 6].

Антиретровірусну терапію (АРТ) проводили хворим у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції за наявності CD4+ менше 350 в  $1 \text{ мм}^3$  крові, а також усім пацієнтам у IV клінічній стадії незалежно від рівня лімфоцитів після підписання ними інформованої згоди про проведення АРТ [7]. АРТ була рекомендована 14 хворим віком від 22 до 42 років.

Статистична обробка отриманих даних була проведена з використанням пакету прикладних програм STATISTICA 6.1 (StatSoft, США) і програми Microsoft Excel 2007.

Нормальність розподілу ознак визначали за графічним методом, критерієм Ліллієфорса і W-критерієм Шапіро-Уїлка. Дисперсії розподілів

ознак оцінювали за допомогою F-критерію в процедурі дисперсійного аналізу ANOVA. Для описання вибіркового нормального розподілу кількісних ознак розраховували середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення (m). Якщо розподіл ознаки відрізнявся від нормального, для його описання використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах з межами відрізу [Q25; Q75].

При порівнянні декількох незалежних груп застосовували дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса (для уникнення проблеми множинних порівнянь). Для порівняння двох незалежних груп використовували непараметричні методи – U-критерій Манна-Уїтні й тест Колмогорова-Смірнова, а двох залежних груп – критерій Вілкоксона.

Порівняння груп за якісними ознаками здійснювали непараметричним методом шляхом аналізу таблиць спряженості 2 2 з використанням двостороннього точного критерію Фішера або 2 для незв'язаних груп.

Для виявлення предикторів ураження нирок використовували багатофакторний логістичний регресійний аналіз. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ , дуже значущими при  $p < 0,01$ , максимально значущими при  $p < 0,001$  і незначущими при  $p > 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

ХХН діагностовано у 153 з 292 (52,4%) обстежених пацієнтів. Серед зазначених 153 осіб з ХХН у 105 (36,0%) хворих визначалась ізольована альбумінурія/протеїнурія, у 48 (16,4%) – альбумінурія/протеїнурія у поєднанні зі зниженням ШКФ. У таблиці 1 наведені показники вірусного навантаження та імунного статусу ВІЛ-інфікованих пацієнтів, залежно від наявності протеїнурії.

Таблиця 1

### Вірусне навантаження й імунологічні показники ВІЛ-інфікованих пацієнтів, залежно від наявності протеїнурії

Критерій	Протеїнурія		p
	є (n=48)	немає (n=40)	
Вірусне навантаження (РНК ВІЛ), копій/мл (Me [Q25; Q75])	135 000 [14 027; 460 000]	18 523 [416; 196 880]	<0,01
РНК ВІЛ не виявлено, n (%)	4 (8,3%)	8 (20,0%)	<0,05
$\leq 100 000$ , n (%)	18 (37,5%)	(47,5%)	<0,05
$>100 000$ , n (%)	26 (54,2%)	13 (32,5%)	<0,05
CD4+, кл/мкл (Me [Q25; Q75])	185,5 [60,9; 318,0]	312,0 [175,5; 469,0]	<0,05
$\leq 200$ , n (%)	25 (52,1%)	(30,0%)	<0,05
201-350, n (%)	13 (27,1%)	12 (30,0%)	<0,05
$>350$ , n (%)	10 (20,8%)	16 (40,0%)	<0,05
Співвідношення CD4+/CD8+ (Me [Q25; Q75])	0,2 [0,1; 0,4]	0,4 [0,2; 0,6]	<0,05

Як видно із зазначеної таблиці, у пацієнтів з протеїнурією був статистично значимо вищим рівень РНК ВІЛ, тоді як середня кількість CD4+-лімфоцитів у сироватці крові достовірно нижча порівняно з хворими без протеїнурії.

Для оцінки і порівняння глибини імунодефіциту ми використовували два критичні рівні абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів – 200 кл/мкл і 350 кл/мкл. Зниження рівня CD4+-лімфоцитів менше 200 кл/мкл значно частіше спостерігалось у пацієнтів з протеїнурією, ніж за її відсутності – 52,1 і 30,0 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Рівень CD4+-лімфоцитів більше 350 кл/мкл встановлений у 10 із 48 – 20,8% представників основної групи і у 16 із 40 – 40,0% хворих з групи порівняння. Достовірно

вагомою є й відмінність між значеннями співвідношень CD4+/CD8+-лімфоцитів в аналізованих групах ( $p < 0,05$ ).

Наступним етапом нашої роботи був аналіз показників, що характеризують перебіг ВІЛ-інфекції залежно від рівня протеїнурії. Як продемонстровано у таблиці 2, ми не встановили статистично значущі відмінності у рівнях РНК ВІЛ. Проте слід зазначити, що зі збільшенням протеїнурії понад 1 г/д, спостерігається тенденція до збільшення числа хворих з вищим вірусним навантаженням – 93 500,0 проти 157 500,0 копій/мл, а також до вищої частки пацієнтів з рівнем РНК ВІЛ понад 100 000 копій/мл – 48,1 і 61,9% відповідно ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2

**Кількість РНК ВІЛ, CD4+-лімфоцитів і співвідношення CD4+/CD8+ у групах пацієнтів з різним рівнем протеїнурії**

Критерій	Рівень протеїнурії		p
	≤1 г/добу (n=27)	>1 г/добу (n=21)	
Вірусне навантаження (РНК ВІЛ), копій/мл (Me [Q25; Q75])	93 500,0 [38 230,0; 328 140,0]	157 500,0 [69 420,0; 387 330,0]	>0,05
РНК ВІЛ не виявлено, n (%)	3 (11,1%)	0 (0,0%)	>0,05
≤100 000, n (%)	11 (40,7%)	8 (38,1%)	>0,05
>100 000, n (%)	13 (48,1%)	13 (61,9%)	>0,05
CD4+, кл/мкл (Me [Q25 ; Q75])	192,0 [68,0; 332,5]	179,0 [54,5; 314,0]	>0,05
≤200, n (%)	14 (51,9%)	11 (52,4%)	>0,05
201-350, n (%)	7 (25,9%)	6 (28,6%)	>0,05
>350, n (%)	6 (22,2%)	4 (19,0%)	>0,05
Співвідношення CD4+/CD8+ (Me [Q25; 75])	0,2 [0,1; 0,4]	0,2 [0,1; 0,5]	>0,05

У половини пацієнтів з ХХН незалежно від рівня протеїнурії відзначалося зниження абсолютного числа CD4+-лімфоцитів ≤ 200 кл/мкл – 51,9 і 52,4% ( $p > 0,05$ ), а в інтервалі 201-350 кл/мкл і більше 350 – у приблизно однаковій кількості з них – 19,0-28,6% ( $p > 0,05$ ).

Як видно з таблиці 3, при аналізі рівнів протеїнурії та ШКФ, частоти артеріальної гіпертензії й гематурії достовірних відмінностей залежно від стадії ВІЛ-інфекції не встановлено ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3

**Маркери ураження нирок залежно від клінічних стадій ВІЛ-інфекції**

Показник	Стадія ВІЛ-інфекції		p
	I-II (n=31)	III-IV (n=17)	
Протеїнурія, г/добу (Me[Q25; Q75 ])	0,9 [0,4; 2,0]	1,7 [0,2; 2,6]	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	78,0 [39,5; 110,0]	50,0 [30,0; 73,5]	>0,05
≥90, n (%)	15 (48,4%)	4 (23,5%)	>0,05
60-89, n (%)	10 (32,3%)	4 (23,5%)	>0,05
30-59, n (%)	6 (19,4%)	7 (41,2%)	>0,05
15-29, n (%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)	>0,05
<15, n (%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)	>0,05
Артеріальна гіпертензія, n (%)	10 (32,3%)	5 (29,4%)	>0,05
Гематурія, n (%)	20 (64,5%)	13 (76,5%)	>0,05

Багатофакторний логістичний регресійний аналіз визначив, що предикторами ураження нирок у ВІЛ-інфікованих хворих є високе вірусне навантаження (РНК ВІЛ > 100 000 копій/мл) (OR=4,2; 95% CI: 2,1-14,6, p < 0,05) і зниження абсолютного числа CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів менше 200 кл/мкл (OR=1,4; 95% CI: 1,2-8,8, p < 0,05). В аналізовану модель входили такі показники, як стать і вік пацієнтів, коінфікування вірусами гепатиту В та/або С, шлях інфікування і тривалість ВІЛ-інфекції. Проте для перерахованих критеріїв результати не були значущими.

Отримані дані дозволяють вважати, що високе вірусне навантаження і депресія імунної системи можуть бути сприяючими факторами розвитку уражень нирок у ВІЛ-інфікованих хворих, що збігається з даними інших досліджень. Так, L. Szczechзі співавторами продемонстрував, що рівень CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів < 200 кл/мкл (відношення шансів – OR=1,41) і високі показники РНК ВІЛ (OR=1,05) були предикторами розвитку протеїнурії у 671 ВІЛ-інфікованого з нефропатією [8]. У дослідженні, проведеному Н. Janakiraman і співавт. продемонстровано сильний зворотний зв'язок між

альбумінурією і кількістю CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів (p < 0,01) [9]. При цьому у пацієнтів з рівнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів ≤ 350 кл/мкл ризик розвитку альбумінурії був у 3,5 рази вищим, ніж у пацієнтів з кількістю CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів > 350 кл/мкл.

Слід відзначити той факт, що достовірний взаємозв'язок між високим рівнем вірусного навантаження і ураженням нирок виявлений у тих дослідженнях, де більшість пацієнтів становили афроамериканці з морфологічно підтвердженим діагнозом ВІЛ-асоційованої нефропатії [10].

І, навпаки, в дослідженні, проведеному в Іспанії, між високим рівнем РНК ВІЛ і протеїнурією (більше 300 мг/добу) достовірний зв'язок не встановлений. За даними S. T. Crowley і співавт., в амбулаторних пацієнтів з ВІЛ-інфекцією виявлена персистуюча протеїнурія не корелювала з рівнем вірусного навантаження [11].

Порівняльний аналіз пацієнтів з протеїнурією і коінфекцією вірусами гепатиту В і/або С представлений в таблиці 4. Встановлено, що ШКФ і рівень білка в сечі достовірно не відрізнялися у хворих з хронічними вірусними гепатитами і за їх відсутності (p < 0,05).

Таблиця 4

**Рівні протеїнурії, ШКФ і гемоглобіну у хворих залежно від наявності або відсутності супутнього вірусного гепатиту, Me [Q25; Q75]**

Показник	Коінфекція вірусами гепатиту В і/або С		
	є (n=31)	немає (n=17)	p
Протеїнурія, г/добу	1,1 [0,3; 1,9]	0,6 [0,4; 2,4]	>0,05
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	58,0 [35,0; 94,0]	74,5 [30,5; 102,3]	>0,05
Гемоглобін, г/л	104,0 [82,0; 129,5]	126,0 [115,0; 138,5]	<0,05

Таким чином, аналіз отриманих результатів дозволяє стверджувати, що з отриманих результатів також можна зробити висновок, що у пацієнтів в яких наявні предиктори пошкодження нирок вираженість протеїнурії і тяжкість порушення функції нирок не залежали від стадії ВІЛ-інфекції.

**ВИСНОВКИ:**

1. ХХН діагностується у 52,4% ВІЛ-інфікованих хворих.
2. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з наявними маркерами ХХН достовірно частіше визначається глибокий імунodefіцит і високе вірусне навантаження; найбільше клінічне значення має відмінність між співвідношеннями CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів в аналізованих групах (p < 0,05). Коінфекція вірусами гепатиту В та/або не впливає на рівень протеїнурії та ШКФ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.
3. Предикторами ураження нирок у ВІЛ-інфікованих хворих є високе вірусне навантаження (РНК ВІЛ >100 000 копій/мл) (OR=4,2; 95 % CI: 2,1-14,6, p < 0,05) і зниження аб-

солютного числа CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів менше 200 кл/мкл (OR=1,4; 95% CI: 1,2-8,8, p < 0,05).

**ЛІТЕРАТУРА:**

1. Інформація про епідемічну ситуацію з ВІЛ-інфекції в Україні станом на 01.01.2017 р. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.google.com.ua/> <http://phc.org.ua/uploads/documents/83da57/>
2. Андрейчин М. А. Небезпечна динаміка інфекційної захворюваності в Україні / М. А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2017. – № 2(88). – С. 4-8.
3. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский, Т. Н. Ермак, В. В. Беляева, О. Г. Юрин – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 488 с.
4. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America / [S. K. Gupta, J. A. Eustace, J. A. Winstonetal.]// Clinical Infectious Diseases. – 2005. – N 80 (11). – P. 1559-1585.

5. *Шилов Е. М.* Нефрология / Е. М. Шилов – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 696 с.
6. National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. NKF [online] // Am. J. KidneyDis. – 2002. – N 39. – P. 251-266.
7. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Затверджено наказом МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. (зі змінами № 776 від 10.09.2010 р.): <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>
8. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV-infection / [L. A. Szczech, S. J. Gange, C. VanDerHorstetal.] // KidneyInternational. – 2012. – N 61. – P. 195-202.
9. Correlation of CD4 counts with renal disease in HIVpositive patients / [H. Janakiraman, G. Abraham, M. Matthevetal.] // J. KidneyDis. Transpl. – 2008. – N 19(4). – P. 603-607.
10. High levels of HTV-1 RNA Associated with Early-on set Glomerulopathy in patients with HIV Infection / H. M. Madrigal-Jimenez, L. Flores-Flores, F. CarrilloEstrada, M. A. Zuniga-Silva // MayoClin. Proc. – 2007. – N 82 (9). – P. 1103-1116.
11. Prevalence of persistanta symptomatic proteinuria in HIV-infected out patients and lack of correlation with viral load / S. T. Crowley, B. Cantwell, A. Abu-Alfa, M. O. Rigsby // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – N 1(4). – P. 655-667.

*Надійшла до редакції 29.01.2018*

*Прийнята до друку 24.03.201*

© Вакуленко Л.І., 2018

УДК: 616.61-002-036.1: - 055.25

Л.І. ВАКУЛЕНКО

## ЕТИОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІВЧАТОК

L.I. VAKULENKO

### PYLONEPHRITIS IN GIRLS: FEATURES AT THE MODERN STAGE

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

SI "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine", Dnipro

**Ключові слова:** дівчатка, пієлонефрит, етіологія, особливості перебігу, уrogenітальні інфекції.

**Key words:** girls, pyelonephritis, urogenital infections, etiology, peculiarities of course.

**Резюме.** Переважну кількість хворих з інфекцією сечової системи становлять дівчатка. Поширеність гострих і питома вага хронічних захворювань нирок збільшуються з віком пацієнтів, що досить часто залежить від супутньої урологічної, гінекологічної і статевої патології.

Метою роботи було визначення етіологічних і клінічних передумов рецидивування і хронічного перебігу пієлонефриту у дівчаток.

Матеріали і методи. Проведено аналіз клінічного перебігу 187 випадків пієлонефриту в дівчаток у віці від 1 до 18 років, з 2010 по 2018 роки, з них 60 пацієнток з гострим і 127 - з хронічним перебігом захворювання.

Результати дослідження. Основним етіологічним чинником запального процесу в нирках була *E.coli*, склавши при гострому та хронічному пієлонефриті 63,5% та 44,2% випадків відповідно. У випадку хронічного перебігу пієлонефриту збільшується питома вага грам-позитивної флори. У 56,7% усіх дівчаток з пієлонефритом було виявлено інфекції, що передаються статевим шляхом, вірогідно частіше у пацієнток з хронічним (69,3% та 30,0%, відповідно ( $p < 0,01$ )). В структурі збудників переважала хламідійна інфекція, яка реєструвалась в цілому у 29,2% обстежених дівчаток з пієлонефритом. Мікоплазменна інфекція зустрічалась у 22,1%, трихомоніаз - у 11,5%, кандидоз - 19,5%, 24,8% дівчаток мали клінічні ознаки вульвіту без визначення етіологічного фактору.

Висновки. Серед етіологічних чинників пієлонефриту у дівчаток переважає *E. Coli*. Більшість дівчат з пієлонефритом, що має рецидивуючий та хронічний перебіг, мають уrogenітальні інфекції. Асоціація бактеріальної мікрофлори та інфекцій, що передаються статевим шляхом, ускладнює перебіг хронічного пієлонефриту у дівчаток, сприяє розвитку і збереженню уродинамічних порушень, частим рецидивам і прогресуванню хронічного запального процесу в нирках. Обстеження дівчаток з пієлонефритом на предмет уrogenітальної інфекції повинне бути обов'язковим.

**Summary.** Girls performed the vast majority of patients with urinary system infections. The prevalence of acute disease and specific gravity of chronic kidney impartments have been increasing with the age and were often accompanied with concomitant urological, gynecological and sexual pathologies.

The purpose of the work was to determine the etiological and clinical preconditions of relapse and chronic pyelonephritis in girls.

Materials and methods. An analysis of the clinical course of 187 cases of pyelonephritis in girls of the age of 1 - 18 years had been performing in period from 2008 to 2018 years. The 60 patients in observed group had acute process and 127 ones were with the chronic course of the disease.

Results. *E. coli* was the main etiological factor of the inflammatory process in kidneys. Thus, cases of acute and chronic pyelonephritis composed 63,5% and 44,2% in observed group appropriately. Furthermore, the proportion of gram-positive flora increased in the cases of chronic pyelonephritis. In addition, almost 56,7% of all girls with pyelonephritis had sexually transmitted infections, more likely the patients with chronic forms of the disease (69,3% and 30,0%, respectively ( $p < 0,01$ )). There was domination of the *Chlamydia* infection in the structure of these pathogens. The research revealed *Chlamydia* pathogen in the majority of cases - in 29,2% of the examined for urogenital infections girls with pyelonephritis. The presence of mycoplasma infection - 22.1%, trichomonas - 11.5%, candidiasis - 19.5% was less common. 24.8% of girls had clinical signs of vulvitis without identifying the etiological factor

Conclusions. *E. coli* prevails among the etiological factors of pyelonephritis in girls. Most of the girls with pyelonephritis with the recurrent and chronic course have urogenital infections. Moreover, association of bacterial microflora and sexually transmitted infections complicates the course of chronic pyelonephritis in girls; promotes the development and maintenance of urodynamic disorders, frequent relapses and progression of chronic inflammatory process in kidneys. In conclusion, urogenital infection examination should be mandatory for the girls with pyelonephritis.

Вакуленко Людмила Іванівна  
vakulenkol@ukr.net

**ВСТУП.** Епідеміологічні дані свідчать, що захворюваність інфекцією сечової системи (ІСС) залежить від статі та віку [7, 16]. Переважну кількість хворих з інфекцією сечової системи (ІСС), за статистикою, становлять дівчатка [4, 6, 8]. Виняток складають лише діти першого року життя, коли ІСС частіше зустрічається у хлопчиків (3,7%), ніж у дівчаток (2%) [16]. Серед дітей грудного віку дівчатка хворіють в 5 разів частіше, а у 6-10 років співвідношення дівчаток до хлопчиків складає 13:1. При цьому до 6-річного віку 3-7% дівчаток і 1-2% хлопчиків мають, як мінімум, один епізод ІСС, підтверджений бактеріологічними дослідженнями, а у 12-30% цих дітей розвивається рецидивуюча ІСС [9]. За іншими даними, 30-50% дітей мають рецидиви ІСС [15]. За даними Майданника В.Г., серед пацієнтів з пієлонефритом дівчатка складають 90,5%, при цьому співвідношення між хлопчиками та дівчатками становить 1:10 [5].

Поширеність гострих і питома вага хронічних захворювань нирок збільшуються з віком пацієнтів, що досить часто залежить від супутньої урологічної, гінекологічної і статевої патології [2, 7, 8, 12]. Вульвовагініти у дівчаток, з одного боку, можуть бути причиною висхідної інфекції і пієлонефриту (ПН), з іншого - стимулювати рецидиви ПН через потрапляння в сечу інфекції із зовнішніх статевих органів. Анатомічні особливості уретри також є предикторами частого виникнення ПН у дівчаток [2].

Установлено, що уrogenітальні хламідіози і мікоплазмоз є супутніми захворюваннями, що обтяжують перебіг ПН та можуть призводити до його хронізації у дівчаток. В той же час, цим захворюванням належить провідне місце серед причин порушення генеративної функції і безпліддя в шлюбі, що є серйозною медичною, соціальною і демографічною проблемою в усьому світі [2, 7, 8, 13]. Питома вага *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* і *Trichomonas vaginalis* серед дівчаток-підлітків, що страждають на запальні захворювання, складає від 5 до 26% [2, 6, 12]. При цьому частота хламідіозу серед дівчаток 13-19 років, які страждають запальними захворюваннями, становить, за даними різних авторів, 13-80%, причому 30-40% дівчаток-підлітків переносять приховану інфекцію протягом 2-5 років після зараження [2]. Уrogenітальна хламідійна інфекція (УГХІ) ускладнює перебіг запального процесу в сечовидільній системі, сприяючи формуванню поєднаних уражень різних відділів, розвитку і збереженню уродинамічних порушень, частим рецидивам і хронізації захворювання [2, 6, 10, 12]. За даними ВООЗ, в 35-50% випадків хламідійна інфекція перебігає під маскою інших захворювань, що не дозволяє вчасно застосувати адекватну терапію і зупинити поширення інфекції [18]. Питома вага хламідіозу серед дівчаток 13-19 років, які страждають запальними захворюваннями, становить, за даними різних авторів, 13-80%, причому 30-40% дівчаток-підлітків переносять приховану

інфекцію протягом 2-5 років після зараження [2]. Складність терапії хламідійної інфекції обумовлена тим, що неадекватне застосування антибактеріальних препаратів може призвести до хронізації інфекції, появи L-форм збудника, спровокувати загострення запального процесу. Монохламідійна інфекція зустрічається в 17-30% випадків, у інших виділяється хламідійно-бактеріальна і хламідійно-вірусна флора [10]. Найбільш частими асоціантами хламідій у дівчаток є уреapлазми (40-45%), золотистий стафілокок (21%), мікоплазми і гриби роду *Candida* (21%), гонокок (6-7%) [3, 6]. У хворих з ІСС часто виділяється *U. urealyticum* в поєднанні з *M. Hominis* (30-45 %) [6]. При цьому важливо те, що хламідіоз відноситься до кофакторів прогресування СНІДу.

Продовжуються пошуки причинно значимих факторів, що призводять до формування ниркових рубців і не пов'язані з аномаліями розвитку сечової системи та розробка заходів запобігання рецидивування ІСС, [1, 8, 15, 17]. Ерадикація збудників попереджає розвиток рецидивів, отже, і подальші негативні наслідки у вигляді склерозування ниркової тканини, розвитку ниркової недостатності та інвалідації дітей.

**МЕТА РОБОТИ:** визначення етіологічних і клінічних передумов рецидивування і хронічного перебігу ПН у дівчаток.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Нами проведено аналіз клінічного перебігу 187 випадків ПН у дівчаток у віці від 1 до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні нефрології КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», з 2010 по 2018 роки, з них 60 пацієнток були з гострим (ГПН) і 127 - з хронічним перебігом захворювання (ХрПН).

За віком обстежені розподілялися наступним чином: до року - 24 (12,8%) дівчаток, від 2 до 6 років - 54 (28,9%), від 7 до 10 років - 42 (22,5%), від 11 до 18 років - 67 (35,8%). Всім хворим в умовах стаціонару проводилося клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження у відповідності до «Протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом та інфекціями сечової системи» (Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008). Ступінь активності ПН визначали за критеріями активності ПН у дітей (Возіанов О.Ф., Майданник В.Г., Багдасарова І.В., 2004). Лабораторна діагностика збудників ПН й уrogenітальних інфекцій здійснювалась культуральним, методом імуноферментного аналізу (ІФА) - виявлення антитіл класу G та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Всім хворим проводили посів сечі на флору з кількісною оцінкою ступеню бактеріурії і антибіотикограмою сечі. Наявність клінічно значущої бактеріурії враховували у випадку лейкоцитурії в загальному аналізі сечі (більше 10 лейкоцитів в полі зору) та колоній-утворюючих одиниць при проведенні посіву сечі більше 10<sup>4</sup>/мл. Посів сечі проводили до початку антибактеріальної терапії.

Визначення чутливості та антибіотикорезистентності проводили в бактеріологічній лабораторії диско-дифузійним методом на середовищі АГВ.

Математичний аналіз та статистичне опрацювання цифрового матеріалу проводилися на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel 7.0 із використанням альтернативного, варіаційного і кореляційного статистичного аналізу. Вірогідність відмінності оцінювалась за допомогою параметричного критерію Фішера-Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ.** Діагностично значуща бактеріурія визначалась у 59,2% всіх випадків, у дівчаток з ГПН вірогідно частіше в порівнянні з хворими на ХрПН- 78,3% та 40,9%, відповідно ( $p < 0,01$ ). Відомо, що складнощі з верифікацією збудника викликані цілою низкою факторів, в тому числі й

формуванням біоплівки, особливо у випадку хронічного перебігу ПН [11, 14]. Як при ГПН, так і при ХрПН, основним етіологічним чинником запального процесу в нирках, за нашими даними, була *E.coli*, склавши 63,5% та 44,2% випадків відповідно,  $p < 0,01$  (рис. 1, 2). Така тенденція відзначається й іншими дослідниками - не зважаючи на те, що головним збудником ПН є *E.coli*, в останні роки питома вага її в структурі уропатогенів зменшилась до 45—50%, навпаки, відбувається збільшення грампозитивної флори [1, 5, 14]. Так, стафілокок реєструвався в нашому дослідженні у 12,8% дівчаток з ГПН та майже в два рази частіше - у 23,1% пацієнток з ХрПН. Третє місце при ГПН розподіляли з однаковою частотою *Klebsiella pn.* та *Proteus mirabilis*, які зустрічались в 10,6% та 8,5% випадків відповідно, а при ХрПН- *Proteus mirabilis* (9,7%). В поодиноких випадках у дівчаток з ПН реєструвались *Enterococcus faecalis*, *Ps. Aeruginosa*.

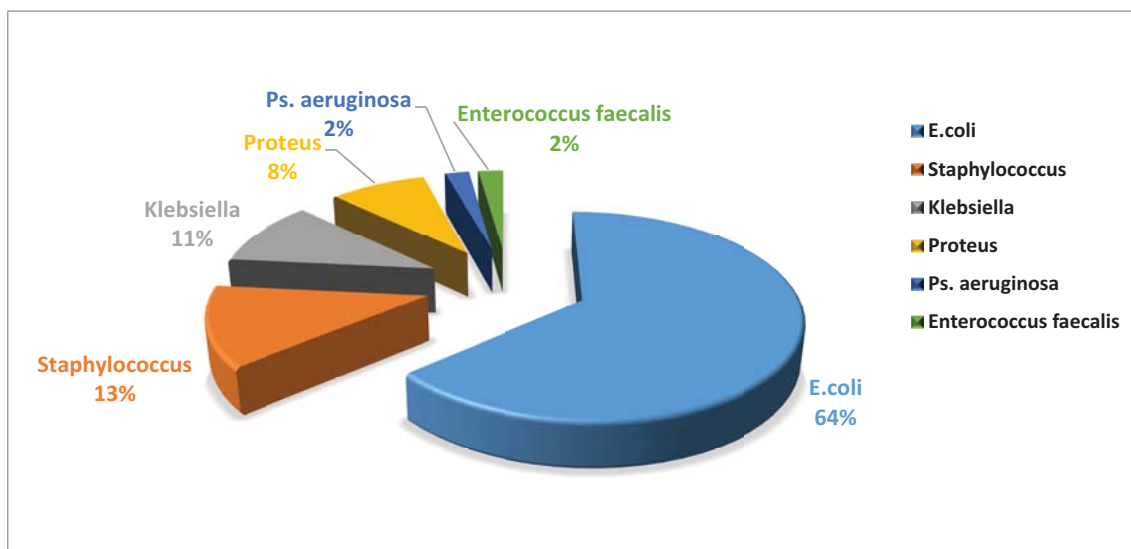


Рис. 1. Етіологічна структура гострого пієлонефриту у дівчаток

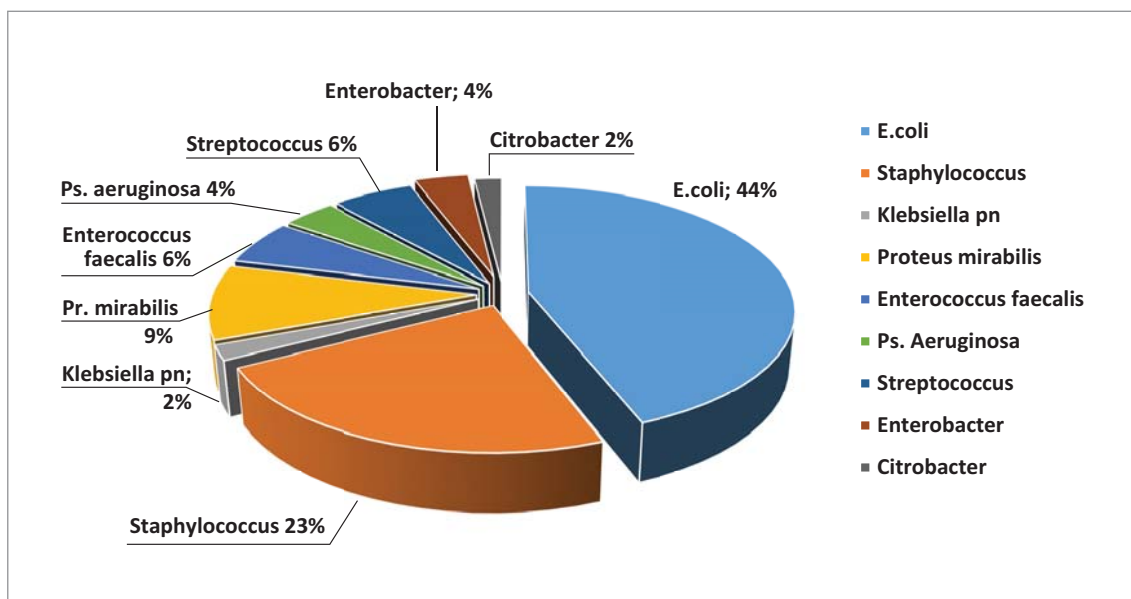


Рис. 2. Етіологічна структура хронічного пієлонефриту у дівчаток

У 56,7% усіх дівчаток з ПН було виявлено супутні захворювання статеві системи, вірогідно частіше у пацієнток з ХрПН в порівнянні з дівчатками, що мали ГПН (69,3% та 30,0%, відповідно ( $p < 0,01$ ). Частково таку відмінність можна було пояснити тим, що обстеження дівчаток з ГПН проводилось тільки у випадках наявності клініки вульвіту або вульвовагініту. На противагу, дівчатка, що мали ХрПН, проходили обстеження на ІПСШ незалежно від присутності клінічних симптомів генітальної патології, що сприяло кращій діагностиці.

В структурі збудників ІПСШ домінувала хламідійна інфекція, яка реєструвалась в цілому у 29,2% обстежених на урогенітальні інфекції дівчаток з ПН. В порівнянні з хламідійною, рідше зустрічались: мікоплазменна інфекція - у 22,1%, трихомоніаз - у 11,5%, кандидоз - у 19,5% хворих. 24,8% дівчаток мали клінічні ознаки вульвіту без визначення етіологічного фактору. Поєднання кількох інфекцій мало місце у 7,1% пацієнток. Ймовірним шляхом потрапляння інфекції у дівчаток раннього віку був трансплацентарний та інтранатальний, дошкільного віку - контактно-побутовий (через постільну білизну, предмети туалету), у 19,7% дівчат 12-18 років – статевий.

Порівнюючи питому вагу причинно значимих збудників при різному перебігу ПН, ми отримали наступні результати. У дівчаток з ГПН переважав неспецифічний вульвіт без визначення етіологічного фактору (41,2%), який вірогідно рідше реєструвався у пацієнток з ХрПН -21,9%,  $p < 0,01$ . Навпаки, у дівчаток з ХрПН в переважній більшості реєструвався вульвіт хламідійної етіології, в 30,2% випадків - майже втричі частіше, ніж у дівчаток з ГПН (11,8%). На другому місці серед збудників в групі пацієнток з ХрПН була мікоплазма - 20,8%, з незначним переважанням в порівнянні з дівчатками, які мали ГПН -17,6%. З такою ж частотою

в цій групі реєструвався кандидозний вульвіт або вульвовагініт, без вірогідної відмінності з хворими на ХрПН -17,7%. Трихомоніаз переважав в групі дівчаток з ХрПН (12,5%) і зустрічався в поодиноких випадках у пацієнток з ГПН - 5,9% (рис. 3).

Аналіз клінічного перебігу захворювання показав, що 20,9% дівчаток з ГПН в поєднанні з УГІ та 23,5% - без неї, мали II ступінь активності ПН, без вірогідної відмінності ( $p > 0,1$ ). У 79,1% та 76,5% пацієнток відповідно, ПН перебігав з III ступенем активності ( $p > 0,1$ ). Інтоксикаційний та сечовий синдроми реєструвались в групах у 100% як і у дівчаток з ГПН, так і без УГІ. На противагу, симптоми дизурії у дівчаток з ГПН, що мали УГІ, реєструвались майже в 2 рази частіше, ніж в групі без УГІ (рис. 4).

Клінічна картина ХрПН з терміном захворювання більше 3 років, який асоціювався з УГІ, мала свої особливості: у переважній більшості випадків (85,9%) ПН мав рецидивуючий перебіг з частим рецидивами (рис. 5). В той же час ХрПН без сполучення з УГІ рецидивував майже в 3 рази рідше ( $p < 0,01$ ).

Аналіз взаємозв'язку між наявністю ІПСШ та кількістю рецидивів визначив сильний прямий кореляційний зв'язок  $r = 0,62$ ,  $p < 0,01$ . Тобто, рецидиви пієлонефриту за умови наявності УГІ відбувались достовірно частіше.

Переважна більшість - 51,6% дівчаток з ХрПН без УГІ мали II ступінь активності ПН, вірогідно рідше, у 12,5% пацієнток, реєструвалась III ступінь активності і у 35,9% активність запального процесу була I ступеню.

Більшість дівчаток з ХрПН та УГІ (63,8%) мали мінімальну ступінь активності ПН, вірогідно рідше, у 11,4% зустрічалась III ступінь активності ( $p > 0,1$ ). II ступінь активності мали 24,8% пацієнток.

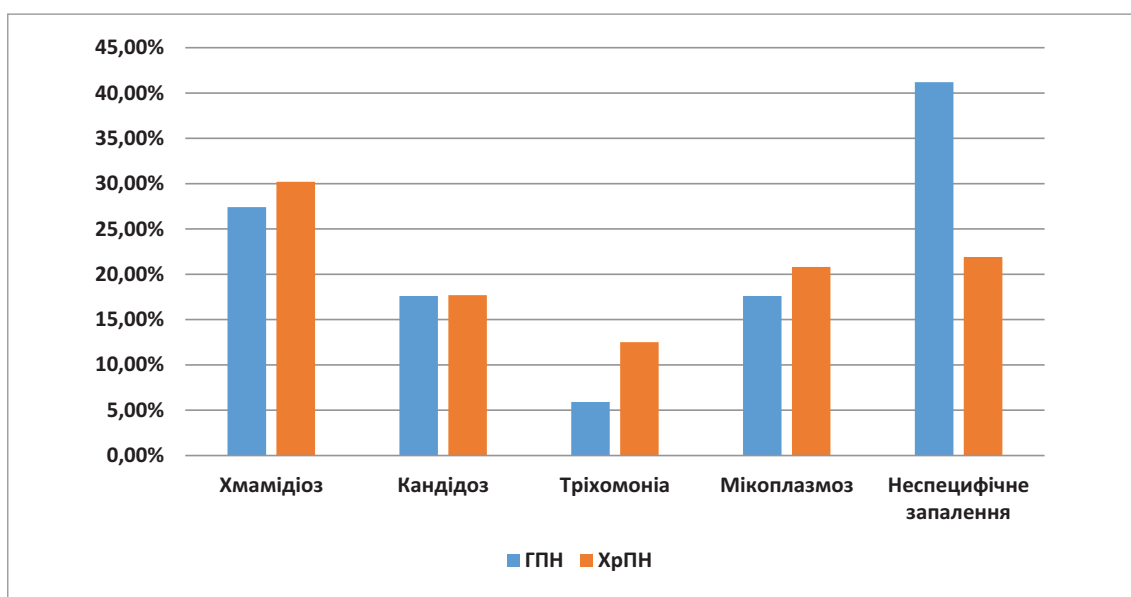


Рис. 3. Супутня урогенітальна патологія у дівчаток з пієлонефритом.

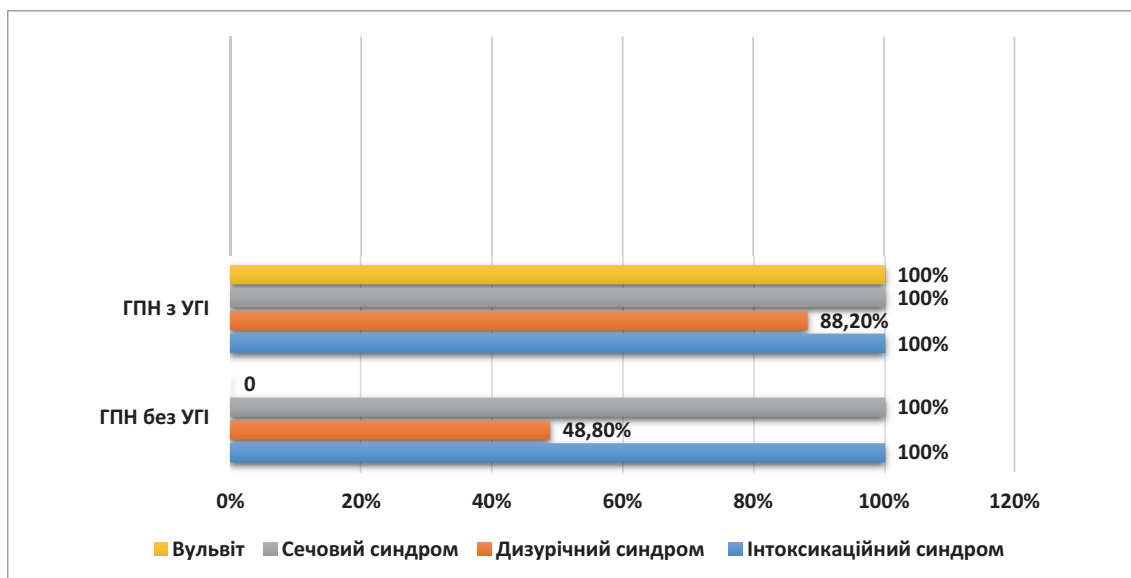


Рис. 4 Особливості клінічного перебігу ГПН у дівчаток.

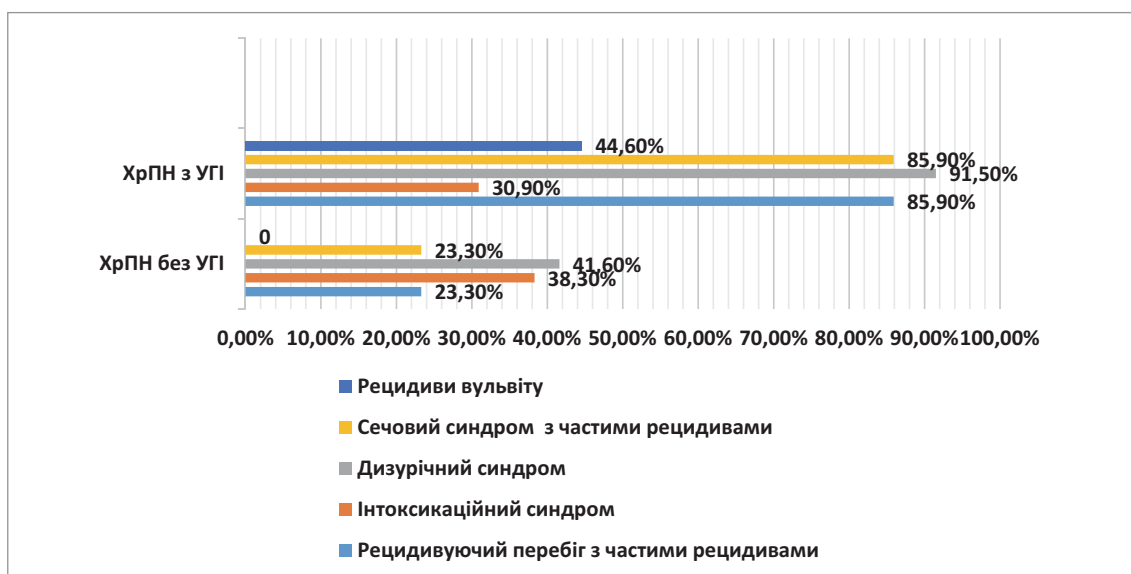


Рис. 5. Особливості клінічного перебігу ХрПН у дівчаток

Найчастішим клінічним синдромом у дівчаток з ХрПН, що мали УГІ, був дизурічний, який реєструвався у більшості пацієнток - 91,5% ( $p < 0,01$ ). Сечовий синдром також значно частіше виявлявся при ХрПН з УГІ. Симптоми інтоксикації реєструвались вірогідно рідше в цілому у дівчаток з ХрПН, ніж у пацієнток з ГПН (34,6% та 100% відповідно,  $p < 0,01$ ). При цьому вираженість інтоксикації у дівчаток з ХрПН не була пов'язана з наявністю супутньої УГІ. В той же час, у 44,6% дівчаток з ХрПН на тлі УГІ відзначалось рецидивування вульвіту і вагініту.

#### ВИСНОВКИ.

1. Серед етіологічних чинників пієлонефриту у дівчаток переважає *E. Coli*.
2. Більшість дівчаток та дівчат з пієлонефритом, що має рецидивуючий та хронічний перебіг, мають урогенітальні інфекції.
3. Асоціація бактеріальної флори та супутньої генітальної інфекції ускладнює перебіг хро-

нічного пієлонефриту у дівчаток, сприяє розвитку і збереженню уродинамічних порушень, частим рецидивам і прогресуванню хронічного запального процесу в нирках.

4. Обстеження дівчаток з пієлонефритом на предмет урогенітальної інфекції повинне бути обов'язковим.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Вялкова А.А. О лечении и профилактике рецидивов инфекции мочевой системы у детей /А.А. Вялкова, В.А. Гриценко, И.В. Зорин, Л.М. Гордиенко// Рос. Вестн. Перинатол. и педиат.- 2010.-№6.-С.77-80
2. Коколина В.Ф. Урогенитальные инфекции у детей и подростков. Диагностика и лечение. Пособие для врачей. М.: ИД «Медпрактика-М», М.-2014.-92 с.

3. *Лавренчук О. В.* Оцінка мікробного профілю та антибактеріальної резистентності збудників інфекції сечової системи у дітей міста Києва і області / О. В. Лавренчук, І. В. Багдасарова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2016. – № 3(51). – С.43-49.
4. *Лавренчук О. В.* Предиکتори прогресування хронічного пієлонефриту у дітей / О. В. Лавренчук, І. В. Багдасарова, В. Э. Дряньська, Л. В. Король, Г.Д. Суслора // Український журнал нефрології та діалізу. – 2016. – № 4(52). – С. 59-66.
5. *Майданник В.Г.* Современные аспекты пиелонефрита у детей / В.Г. Майданник, И.В. Ковальчук // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 3. – С. 17-40.
6. *Плешков П.В.* Инфекции мочевыводящих путей у девочек-подростков на фоне выделения потенциальных возбудителей инфекций, передающихся половым путем / П.В. Плешков // Научно- практический журнал: Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2008. – Т. 10. –№ 4. – С. 31-39.
7. *Романенко О.А.* Особливості мікробного спектру сечостатевої системи жінок з рецидивуючим пієлонефритом / О.А. Романенко, Н.М. Степанова, А.В. Руденко, В.Т. Кругліков, Л.О. Лебідь, М.О. Колесник // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 1(37). – С. 25-31.
8. *Сафина А.И.* Пиелонефрит у детей раннего возраста: современные подходы к диагностике и лечению. /А.И. Сафина //Практическая медицина. – 2012. – 7 (62). – С. 50-56.
9. *Becknell B.* The Diagnosis, Evaluation and Treatment of Acute and Recurrent Pediatric Urinary Tract Infections / B. Becknell, M. Schober, L. Korbel, J.D. Spencer // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2015. – V. – 13(1). – P. 81-90.
10. *Cheung KK.* Prevalence of Sexually Transmitted Infections Among Adolescents Entering Child Protective Services / K.K. Cheung, D. Montgomery, L.J. Benjamins // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2015. – V. 28 (5). – P. 324-326.
11. *Eberly A. R.* Biofilm Formation by Uropathogenic Escherichia coli Is Favored under Oxygen Conditions That Mimic the Bladder Environment /A.R. Eberly, K. A. Floyd, C. J. Beebout, S. J. Colling et all. // Int J Mol Sci. 2017. – V. 18(10). – P. 2077
12. *Frej-Mądrzak M.* Diagnosing Chlamydia Trachomatis Urinary Tract Infections- Preliminary Report / M. Frej-Mądrzak, D. Teryks-Wołyniec, A. Jama-Kmieciak, J. Sarowska et all. // Adv Clin Exp Med. – 2015. – V. 24 (3). – P. 441-445.
13. *Minardi D.* Urinary tract infections in women: etiology and treatment options / D. Minardi, G. d’Anzeo, D. Cantoro et all. // Int. J. Gen. Med. – 2011. – V. 4. – P. 333-343.
14. *Mishyna M.* Etiology characteristics of pyelonephritis in young children and sensitivity to antibiotics of causative agents in form of biofilms./ M. Mishyna, Y. Mozgova, N. Makieieva, V. Golovachova et all. // Cambridge Journal of Education and Science. – 2016. – No.1. (15).– P.212- 219.
15. *Paintsil E.* Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. / E. Paintsil // Curr Opin Pediatr. – 2013. – V. 25. – P. 88-94.
16. *Stein R.* Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. R. Stein, H.S. Dogan, P. Hoebeke et all. // Eur Urol. – 2015. – V.67- 546.
17. *Tewary K.* Recurrent urinary tract infections in children: Preventive interventions other than prophylactic antibiotics / K.Tewary, H. Narchi // World J Methodol. – 2015. – V. 5 (2). – P. 13-19.
18. *World Health Organization.* Guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis. Epidemiology, burden and clinical considerations. Laboratory diagnosis // World Health Organization. – 2016. – P. 10-15.

Надійшла до редакції 03.03.2018

Прийнята до друку 12.03.2018

© Чайковська М. І., Мартинюк Л. П., 2018

УДК 616.61-06:616.7-007.234-02:577.17

М. І. ЧАЙКОВСЬКА, Л. П. МАРТИНЮК

## ФАКТОР РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ 23 ЯК РАННІЙ МАРКЕР РОЗВИТКУ МІНЕРАЛЬНО-КІСТКОВИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

М. І. CHAIKOVSKA, L. P. MARTYNYUK

### FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 AS EARLY MARKER OF MINERAL AND BONE DISORDER IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського  
I. Horbachevsky Ternopil state medical university

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, хронічна ниркова недостатність, мінерально-кісткові порушення, фактор росту фібробластів 23, паратгормон, кальцій, фосфор.

**Key words:** chronic kidney disease, chronic renal failure, mineral bone disorders, fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, calcium, phosphorus.

**Резюме.** Целью работы было изучить состояние регуляции минерального обмена при ХБП путем оценки концентрации в сыворотке крови с-концевого фрагмента ФРФ-23, ПТГ, Са, Р, а также исследовать связь между ФРФ-23 и ПТГ при ХБП.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 106 человек с ХБП, 47 женщин (44%) и 59 мужчин (56%) в возрасте ( $49,6 \pm 13,9$ ) лет. С-концевой фрагмент ФРФ-23 определялся с помощью набора реактивов для иммуноферментного анализа «Biomedica». Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД EPI (KDIGO 2012).

**Результаты.** У пациентов с ХБП выявлено прогрессивное повышение уровня ПТГ параллельно с развитием почечной недостаточности. Начиная с третьей стадии ХБП прослеживалось существенное повышение уровня ПТГ ( $(85,79 \pm 29,3)$  пг / мл) сверх нормы ( $p < 0,05$ ). Выявлено прогрессивный рост концентрации в сыворотке крови с-концевого фрагмента ФРФ-23 у пациентов с ХБП параллельно с падением СКФ. Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение концентрации ФРФ-23 наблюдалось уже на второй стадии ХБП ( $(1,29 \pm 0,08)$  пмоль / л) по сравнению с ХБП I ( $(0,76 \pm 0,07)$  пмоль / л). Выявлено достоверную сильную негативную связь между ФРФ-23 и СКФ ( $r = -0,87, p < 0,05$ ) при ХБП. Установлено существование сильной прямой достоверной связи ( $r = 0,84, p < 0,05$ ) между уровнем ПТГ и ФРФ-23 при ХБП.

**Выводы.** Рост уровня ФРФ-23 опережает повышение показателя ПТГ во временном промежутке на I стадию ХБП. Таким образом, С-концевой ФРФ-23 может быть использован как ранний маркер развития нарушений минерального обмена у пациентов с ХБП.

**Summary.** The aim: to study the state of regulation of mineral metabolism in CKD by evaluating the serum concentration of c-terminal FGF-23, PTH, Ca, P, and to investigate the relationship between FGF-23 and PTH in CKD.

**Materials and methods.** The study involved 106 people with CKD, 47 women (44%) and 59 men (56%) aged ( $49.6 \pm 13.9$ ) years. The C-terminal FGF-23 fragment was determined using a set of reagents for the enzyme immunoassay «Biomedica». The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD EPI formula (KDIGO 2012).

**Results.** A progressive increase in PTH levels was observed in parallel with the development of renal insufficiency in patients with CKD. Beginning with the CKD stage III, a significant increase above the norm ( $p < 0.05$ ) in the level of PTH ( $(85.79 \pm 29.3)$  pg / ml) was observed. A progressive increase in the serum concentration of the c-terminal fragment of FGF-23 in patients with CKD was observed along with the GFR decrease. Statistically significant ( $p < 0.05$ ) increase in the concentration of FGF-23 was observed in CKD stage II ( $(1.29 \pm 0.08)$  pmol / L) compared with CKD I ( $(0.76 \pm 0.07)$  pmol / L). A strong negative association was found between FGF-23 and GFR ( $r = -0.87, p < 0.05$ ) in CKD. The existence of a strong direct association ( $r = 0.84, p < 0.05$ ) between the level of PTH and FGF-23 in CKD was established.

**Conclusions.** Growth of the level of FGF-23 outstrips the increase in PTH in the time interval by 1 stage of CKD. C-terminal FGF-23 can be used as an early marker of the development of mineral disturbances in patients with CKD.

Чайковська Мар'яна Ігорівна  
mari.chaikovska@gmail.com

**ВСТУП.** Хронічна хвороба нирок є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я оскільки являється ключовим фактором ризику термінальної ниркової недостатності, серцево-судинних захворювань та передчасної смерті [7, 2]. Кожен десятий на землі має патологію нирок [6]. Смертність внаслідок хронічної хвороби нирок стрімко зростає [5]. Більше 2 млн людей отримують постійно заміс-

ну ниркову терапію, проте ця кількість правдоподібно складає лише 10% від числа реально потребує ючих її осіб [7].

Розвиток серцево-судинних ускладнень при ХХН тісно пов'язаний з порушенням обміну кальцію та фосфору при ХХН. Системний гомеостаз фосфату регулюється рядом факторів, включаючи харчове споживання, кишкову абсорбцію, кістковий обмін, ниркову екскрецію та системний кислотно-основний статус, а також великою кількістю гормонів. Серед них – паратгормон (ПТГ), вітамін Д3 та фактор росту фіброblastів 23 (ФРФ-23), що діють спільно на різних рівнях системного гомеостазу фосфату.

ФРФ-23 є ендокринним гормоном, фосфатоніном, одним з найменш вивчених членом родини факторів росту фіброblastів, що секретується головним чином остеоцитами та остеобlastами і, в меншій мірі, у селезінці та мозку [8]. ФРФ-23 має величезний вплив на розвиток мінеральних порушень при ХХН, а також пов'язаний із серцево-судинними захворюваннями та смертністю від усіх причин при ХХН [3,1]. ФРФ-23 володіє безпосередньою токсичною дією на гладком'язові клітини серця та судин, спричиняючи ГЛШ навіть при відсутності артеріальної гіпертензії [4, 9]. Декілька досліджень продемонстрували підвищений рівень ФРФ 23 у дорослих та дітей із ХХН порівняно зі здоровою популяцією. Інформація щодо точної стадії ХХН, коли рівень ФРФ 23 зростає, відрізняється серед досліджень. Існують дані про підвищення рівня ФРФ-23 при полікістозній хворобі нирок (ПХН) у щурів навіть в умовах збереженої швидкості клубочкової фільтрації. При цьому експресія та активність ниркових транспортерів фосфору (Р), вітамін-Д3-метаболізуючих ферментів та ко-ліганда-ФРФ-23 – Клото у нирках щурів із ПХН та в контрольній групі залишались на одному рівні, що свідчить про можливість розвитку резистентності до ФРФ-23.

**МЕТОЮ** дослідження було вивчити стан регуляції мінерального обміну при ХХН шляхом оцінки сироваткової концентрації с-кінцевого фрагменту ФРФ-23, ПТГ, Са, Р, а також дослідити зв'язок між ФРФ-23 та ПТГ на кожній із стадій ХХН.

**ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ.** Нами обстежено 106 осіб, 47 жінок (44%) та 59 чоловіків (56%), віком  $(49,6 \pm 13,9)$  років із ХХН, які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні в нефрологічному відділенні КЗ ГОР «Тернопільської університетської лікарні». Обстежених хворих було поділено на 5 груп: першу групу склали пацієнти із ШКФ  $\geq 90$  мл/(хв $\cdot$ 1,73м $^2$ ) (ХХН I, n = 9), другу групу – пацієнти із ШКФ 60-89 мл/(хв $\cdot$ 1,73м $^2$ ) (ХХН II, n = 6), третю – пацієнти із ШКФ 30-59 мл/(хв $\cdot$ 1,73м $^2$ ) (ХХН III, n = 23), четверту – пацієнти із ШКФ 15-29 мл/(хв $\cdot$ 1,73м $^2$ ) (ХХН IV, n = 29), п'яту – хворі із ШКФ < 15 мл/(хв $\cdot$ 1,73м $^2$ ) (ХХН V, n = 39). Визначення рівня с-кінцевого фрагменту ФРФ-23 проводили пацієнтам із ХХН I-V стадій та контрольній

групі, що включала 9 здорових осіб віком  $(41,9 \pm 13,6)$  років.

ШКФ розраховували за формулою СКД ЕРІ (KDIGO 2012).

Лабораторні дослідження включали визначення сироваткового рівня ПТГ за допомогою твердофазного хемілюмінесцентного імуноаналізу, загального кальцію та фосфору за допомогою біохімічного аналізатора Cobas Integra 400 Plus. С-кінцевий фрагмент ФРФ-23 визначався за допомогою набору реактивів для імуноферментного аналізу «Biomedica» на апараті STAT FAX 303 Plus.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою програм Microsoft Excell 2010, Statistica 10.0. дані представлені як середнє значення (М) та стандартна похибка ( $\pm m$ ). Статистичну достовірність відмінностей між кількісними показниками оцінювали за показником Манна-Уїтні (U). Зв'язок між показниками визначали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (R).

**РЕЗУЛЬТАТИ.** При вивченні рівня сироваткової концентрації ПТГ у пацієнтів із ХХН виявлено прогресивне зростання рівня ПТГ паралельно з розвитком ниркової недостатності. При чому, на першій стадії ХХН концентрація ПТГ ( $(39,52 \pm 22,8)$  пг/мл) не виходила за рамки нормативної. На другій стадії ХХН спостерігалася тенденція до зростання рівня ПТГ ( $(42,45 \pm 19,08)$  пг/мл), проте вона не досягнула рівня статистичної достовірності. І лише починаючи з третьої стадії ХХН прослідковувалося суттєве підвищення рівня ПТГ ( $(85,79 \pm 29,3)$  пг/мл) понад норму ( $p < 0,05$ ), що співзвучно з даними світових досліджень.

Нами виявлена тенденція до зростання сироваткового рівня Са у хворих починаючи із II стадії ХХН ( $(2,27 \pm 0,05)$  ммоль/л), проте статистичної достовірності вона набувала лише на III стадії ХХН, де концентрація кальцію у сироватці крові ( $(2,31 \pm 0,14)$  ммоль/л) зростала достовірно ( $p < 0,05$ ) порівняно із даним показником у пацієнтів I стадії ХХН ( $(2,21 \pm 0,10)$  ммоль/л), що є проявом глибоких порушень мінерального обміну, а саме – наслідком суттєвого підвищення продукції паратгормону на III стадії ХХН. ХХН IV демонструє повернення середнього значення Са у цій групі пацієнтів ( $(2,21 \pm 0,12)$  ммоль/л) до початкового, що свідчить про виражену недостатність вітаміну Д3 та є першим проявом неспроможності паразитовидних залоз підтримувати нормальний обмін Са в умовах прогресуючої ниркової недостатності. Згідно з даними нашого дослідження, при ХХН V сироватковий рівень кальцію ( $(2,05 \pm 0,10)$  ммоль/л) досягав найнижчих значень, порівняно із ХХН I ( $p < 0,001$ ).

Концентрація фосфору у сироватці крові хворих із ХХН починала знижуватись на II стадії ХХН ( $(1,13 \pm 0,12)$  ммоль/л) і досягала статистично значущого ( $p < 0,001$ ) падіння на III стадії ХХН ( $(1,14 \pm 0,15)$  ммоль/л) порівняно з відповідним показником при ХХН I ( $(1,17 \pm 0,19)$  ммоль/л), що є про-

явом підвищення продукції ФРФ-23 починаючи з другої стадії ХХН. На IV та V стадіях ХХН спостерігалось значне ( $p < 0,001$ ) підвищення сироваткового рівня Р ( $(1,22 \pm 0,16)$  ммоль/л та  $(2,34 \pm 0,40)$  ммоль/л відповідно) порівняно з ХХН I, що

свідчить про неспроможність підвищеного рівня ФРФ-23 забезпечити нормальний гомеостаз фосфатів при важкій нирковій недостатності. Лабораторна характеристика обстежених груп пацієнтів представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Лабораторна характеристика обстежених груп пацієнтів

Показник		Група пацієнтів				
		ХХН I, n = 9	ХХН II, n = 6	ХХН III, n = 23	ХХН IV, n = 29	ХХН V, n = 39
Са, ммоль/л	M ± m	2,21 ± 0,10	2,27 ± 0,05	2,31 ± 0,14*	2,21 ± 0,12	2,05 ± 0,10**
Р, ммоль/л	M ± m	1,17 ± 0,19	1,13 ± 0,12	1,14 ± 0,15**	1,22 ± 0,16**	2,34 ± 0,40**
ПТГ, пг/мл	M ± m	39,52 ± 22,8	42,56 ± 19,09	85,79 ± 29,30*	164,46 ± 55,28*	515,42 ± 249,97*
ФРФ-23, пмоль/л	M ± m	0,76 ± 0,07	1,29 ± 0,08*	1,71 ± 0,22**	1,90 ± 0,30**	17,51 ± 7,08**

Примітка: \* -  $p < 0,05$ , порівняно з групою хворих із ШКФ  $\geq 90$  мл/(хв $\cdot$ 1,73м $^2$ ); \*\* -  $p < 0,001$ , порівняно з групою хворих із ШКФ  $\geq 90$  мл/(хв $\cdot$ 1,73м $^2$ )

Наступним етапом нашої роботи було визначення рівня с-кінцевого фрагмента ФРФ-23 на кожній із стадій ХХН та дослідження його зв'язку із ШКФ.

При вивченні рівня сироваткової концентрації с-кінцевого фрагмента ФРФ-23 у пацієнтів із ХХН виявлено прогресивне зростання його рівня паралельно з розвитком ниркової недостатності (рис. 1).

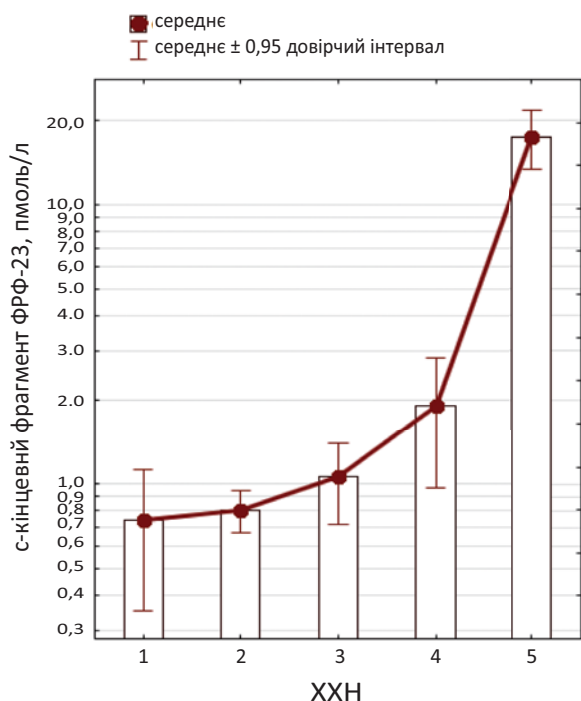


Рис. 1. Концентрація ФРФ-23 залежно від стадії ХХН.

При чому, статистично значуще ( $p < 0,05$ ) підвищення концентрації ФРФ-23 спостерігалось вже на другій стадії ХХН ( $(1,29 \pm 0,08)$  пмоль/л) порівняно із ХХН I ( $(0,76 \pm 0,07)$  пмоль/л). При зниженні ШКФ рівень ФРФ-23 продовжував зростати, до-

сягаючи рівня  $(1,71 \pm 0,22)$  пмоль/л,  $(1,90 \pm 0,30)$  пмоль/л,  $(17,51 \pm 7,08)$  пмоль/л на III, IV та V стадіях ХХН відповідно, що суттєво відрізнялося від даного показника при ХХН I ( $p < 0,001$ ).

При обстеженні контрольної групи пацієнтів виявлено суттєву відмінність ( $p < 0,05$ ) між рівнем ФРФ-23 у здорових осіб ( $(0,44 \pm 0,05)$  пмоль/л) та у пацієнтів із ХХН як із зниженою ШКФ, так і з збереженою функцією нирок.

При аналізі залежності концентрації ФРФ-23 від ШКФ в обстеженій групі пацієнтів із ХХН (106 осіб) виявлено достовірний сильний негативний зв'язок між ФРФ-23 та ШКФ ( $r = -0,87$ ,  $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХХН (рис. 2).

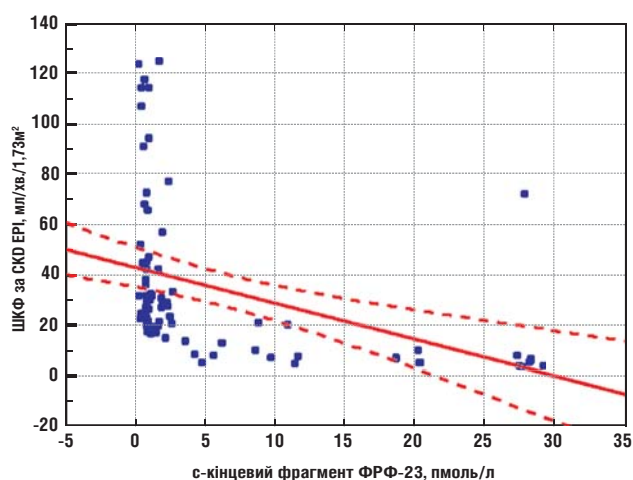


Рис. 2. Залежність ФРФ-23 від ШКФ у хворих на ХХН.

При дослідженні зв'язку між ФРФ-23 та ПТГ в обстеженій групі пацієнтів із ХХН (106 осіб) встановлено існування сильного прямого достовірного зв'язку ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,05$ ) між рівнем ПТГ та ФРФ-23 у хворих на ХХН (рис. 3).

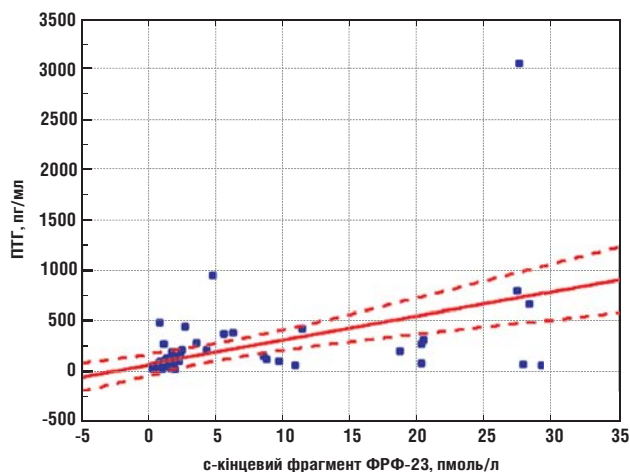


Рис. 3. Зв'язок між ПТГ та ФРФ-23 у хворих на ХХН

**ОБГОВОРЕННЯ.** Рівень ФРФ-23, за даними нашого дослідження, зростає, порівняно з особами зі збереженою ШКФ, вже на 2 стадії ХХН, де рівень фосфору відповідає нормі, що заперечує роль фосфору як пускового чинника у підвищенні секреції ФРФ-23. Це залишає відкритим питання деталізації механізмів регулювання продукції та впливу цього фосфатоніну при захворюваннях нирок.

При ХХН рівень с-кінцевого фрагменту ФРФ-23 негативно корелює із ШКФ.

Сироваткова концентрація с-кінцевого фрагменту ФРФ-23 володіє прямим сильним достовірним зв'язком із рівнем ПТГ у сироватці пацієнтів із ХХН.

Зростання рівня ФРФ-23 випереджує підвищення показника ПТГ в часовому проміжку на 1 стадію ХХН.

#### ВИСНОВКИ:

Виявлено сильний достовірний негативний зв'язок між ФРФ-23 та ШКФ ( $r = -0,87$ ,  $p < 0,05$ ) в умовах хронічної хвороби нирок.

Сироваткова концентрація ПТГ у пацієнтів із захворюваннями нирок зростає суттєво на 3 стадії ХХН порівняно із ХХН I.

Рівень с-кінцевого ФРФ-23 зростає суттєво на 2 стадії ХХН, порівняно із ХХН I, випереджуючи підвищення концентрації ПТГ, що з'являється на 3 стадії ХХН.

Існує достовірний сильний прямий зв'язок між рівнем с-кінцевого ФРФ-23 та ПТГ ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,05$ ) у пацієнтів із ХХН, що свідчить про вагомий роль ФРФ-23 у регулюванні обміну фосфатів починаючи з ранніх етапів мінерально-кісткових порушень.

С-кінцевий ФРФ-23 може бути використаний як ранній маркер розвитку порушень мінерально-

го обміну у пацієнтів із ХХН, а отже включений в перелік скринінгових досліджень для пацієнтів цієї когорти з метою виявлення осіб з високим ризиком раннього розвитку МКП та застосування диференційованих підходів лікування певних підгруп хворих із ХХН.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Associations between fibroblast growth factor 23 and cardiac characteristics in pediatric heart failure / Isakova T, Houston J, Santacruz L, et al. // *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany). – 2013. – Vol. 28. – P. 2035–2042.
2. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. K. T. Mills, Y. Xu, W. Zhang [et al.] // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 88. – P. 950–957.
3. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis / Gutierrez O. M., Mannstadt M., Isakova T., [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 584–592.
4. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. C. Faul, A. P. Amaral, B. Oskouei [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation.* – November 2011. – Vol. 121. – Number 11. – P. 4393–4408.
5. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 2095–2128.
6. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis [Electronic resource] / N. R. Hill, S. T. Fatoba, J. L. Oke [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(7). – Mode of access: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
7. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases / W. G. Couser, G. Remuzzi, S. Mendis, M. Tonelli // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80 (12). – P. 1258–1270.
8. Wolf M. Update on Fibroblast Growth Factor 23 in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82(7). – P. 737–747.
9. Wyatt C. M. Fibroblast growth factor receptor 4: the missing link between chronic kidney disease and FGF23-induced left ventricular hypertrophy / C. M. Wyatt, T. B. Drüeke // *Kidney Int.* – January 2016. - Volume 89. – Issue 1. - P. 7–9.

Надійшла до редакції 12.02.2018

Прийнята до друку 23.02.2018

© Король Л.В., І.О. Дудар, Л.Я. Мигаль, Ю.І. Гончар, І. М. Шіфріс

УДК: 577. 1: 616.61-085.38-063.7-036.8-053

Л.В. КОРОЛЬ, І.О. ДУДАР, Л.Я. МИГАЛЬ, Ю.І. ГОНЧАР, І. М. ШІФРІС

**ПРАКТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ МЕТОДОМ ГЕМОДІАЛІЗУ**

L.V. KOROL, I.O. DUDAR, L.YA. MIGAL, YU.I. GONCHAR, I.M. SHIFRIS

**THE PRACTICAL VALUE OF OXIDANT-ANTIOXIDANT PARAMETERS IN PATIENTS TREATED WITH HEMODIALYSIS**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

**Ключові слова:** оксидативний стрес, маркери, хронічна хвороба нирок V стадії, гемодіаліз.

**Key words:** oxidative stress, markers, chronic kidney disease V stage, hemodialysis.

**Резюме.** Робота присвячена практичному застосуванню оксидантно-антиоксидантних показників в клінічній практиці та використанню їх для моніторингу та оптимізації лікування хворих на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом.

**Summary.** The work is dedicated to the practical application of oxidant-antioxidant parameters and the possibility of using them for monitoring and optimize the treatment of patients with chronic kidney disease V stage treated with hemodialysis.

Актуальним питанням сьогодення є використання наукових розробок в практичній медицині. Хоча лікарі все більше усвідомлюють важливість оксидативного стресу (ОС) у прогресуванні захворювань, скринінг і моніторинг інтенсивності ОС у пацієнтів ще не стали звичайними тестами. Парадоксальним чином, пацієнтам часто рекомендують до застосування антиоксиданти і дієтичні добавки з підвищеним вмістом антиоксидантів, для корекції окисно-стресових станів, при цьому здебільшого без визначення маркерів ОС у пацієнта або недостатності антиоксидантної здатності (АЗ) в крові [9,35].

Моніторинг ОС включає аналіз продуктів окисного пошкодження або дослідження потенціалу організму, тканин або рідин організму, щоб протидіяти подальшому окисненню [8, 9, 28]. На жаль, досі не знайдено консенсусу щодо вибору параметрів ОС або АЗ для визначення у пацієнтів за певних захворювань. Це обумовлено не тільки через невизначеність, який з параметрів є більш діагностичним та значимим, але й тому, що методи визначення мають дуже різні рівні аналітичної практичності, витрат і якості. Також досі відсутні загальноприйняті еталонні діапазони, інтерпретації патологічних ситуацій і контрольні матеріали.

ОС – це термін, який використовується для позначення дисбалансу між концентраціями продуктів окиснення і складовими антиоксидантної

системи (АОС) організму [8,16]. Хоча загально-визнано, що такий дисбаланс відіграє вирішальну роль при багатьох патологіях, здебільшого параметри, які використовуються для оцінки ОС, діляться на наступні три категорії: (1) аналізи, засновані на вимірюванні концентрацій продуктів окислення ліпідів, білків і ДНК, а також концентрації антиоксидантів, (2) аналізи, які використовуються для оцінки окисної та відновної здатності біологічних рідин, і (3) аналізи, які використовуються для оцінки сприйнятливості до окислення *in vivo* ліпідів при їх впливі на джерело вільних радикалів.

Найчастіше для характеристики активності оксидативних процесів (ОП) в організмі хворого використовують: концентрації продуктів окиснення ліпідів (малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати, ліпідні пероксидази) [1, 8, 9, 16, 28, 32], протеїнів (окисно модифіковані протеїни (ОМП) і карбонільні групи (КГП)) [8, 25, 28, 30, 34, 39], показники активності ліпоксигенази, мієлопероксидази, аконітази [8], ксантинооксидази [50], параксонази [36, 41], пролідази [42], індексів ОС [3, 4, 10, 41, 49, 52, 53]. Для розрахунку індексів найчастіше використовується формула, що враховує співвідношення продукції МДА/ до показників АОС. Для характеристики АЗ крові використовують показники активності каталази (КАТ), супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміну (ЦП), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), а також показники концентрації трансферину (ТР), глутатіону, SH, цитрату, аскорбату, альбуміну, показник загальної антиоксидантної активності та ємності крові [3, 8, 9, 32]. В лабораторній практиці для оцінки тотального (загального) оксидантного статусу (ТОС) та сумарної антиоксидантної ємності (АОЄ) крові та антиоксидантного статусу активно застосовуються автоматизовані методи та тест системи [41,43, 49, 52, 53].

Король Леся Вікторівна  
lesyakorol@meta.ua

Останнім часом зростає кількість досліджень з оцінкою комплексу показників Тгохолеквівалентної антиоксидантної здатності сироватки крові (ТАС), індексу ОС (ІОС), концентрації цитокінів чи маркерів ушкодження нирок. Так, досліджуючи у хворих на діабетичну нефропатію (ДН) і з термінальною стадією ниркової недостатності активність пролідази, ТОС, ІОС, ТАС; авторами визначено кореляції цих показників з концентрацією глюкози і креатиніну та запропоновано визначення активності пролідази, ТАС і ІОС як біомаркерів для діагностики ураження нирок [43].

Зростає і кількість досліджень, щодо визначення селективних маркерів органоспецифічного ОС та використання маркерів ОС як предикторів ускладнень хвороб. За допомогою показників ОС на сьогодні розроблено ряд способів прогнозування виживання діалітичних пацієнтів. Відомий спосіб прогнозування виживання хворих, які лікуються гемодіалізом (ГД) шляхом визначення концентрації МДА у крові пацієнтів [29] та за його рівня  $\geq 2,345$  нмоль/л прогнозують підвищений ризик смертності.

Розширюється й діапазон досліджень з використанням маркерів, які можуть бути як антиоксидантами, так і прооксидантами або маркерами запалення. Серед таких біомаркерів чільне місце посідає ЦП (ЕС 1.16.3.1), що є одним з ключових позаклітинних антиоксидантів, який містить  $\text{Cu}^{2+}$ , бере участь у окисно-відновних реакціях, окислює ароматичні аміни, аскорбінову кислоту та інші сполуки, перехоплює супероксидний радикал [2, 17, 31, 44, 48]. Відомо, що ЦП бере участь в окисненні  $\text{Fe}^{2+}$  в плазмі крові, а утворене  $\text{Fe}^{3+}$  потім вбудовується в молекулу апо-ТР [2, 21, 37]. Однак в умовах підвищеного ОС ЦП може діяти як прооксидант шляхом донорства вільних іонів міді, що індукують утворення активних метаболітів кисню (АМК) і окислення ліпопротеїнів низької щільності [40].

Lee M. J. et al. [40] продемонстрували, що вихідний рівень ЦП в сироватці є незалежним прогностичним фактором для розвитку діабетичної нефропатії (ДН) у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. В іншому дослідженні [48] показано, що ЦП є фактором прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН). За даними авторів [51] було визначено значущі маркери для ДН, серед яких ЦП, IgG і ТР в сечі, що прогнозують початок нефропатії. Показано роль ЦП в розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) при ХХН [48] та описані серцево-судинні ефекти дефіциту  $\text{Cu}^{2+}$  і вплив на активність СОД в крові хворих на ДН [20]. Відомий також спосіб прогнозування високого ризику 5-річної смертності у хворих з серцевою недостатністю [38], що включає визначення рівня ЦП сироватки крові та за його рівня  $\leq 21,5$  мг/дл прогнозують високий ризик смертності.

Зважаючи на досить широку розповсюдженість ХХН, прогресуюче зниження функції нирок

у цих хворих, несприятливий прогноз та високу смертність пацієнтів, які лікуються методами діалітичної ниркової замісної терапії (ДНЗТ), актуальним є пошук та розробка нових тестів як для оцінки метаболічних порушень та ризику розвитку ускладнень перебігу хвороби, так і для оцінки ефективності її лікування у цих пацієнтів з метою уповільнення прогресування захворювання та для корекції метаболічних порушень, в тому числі спричиненим розвитком ОС в організмі хворого.

Впродовж останніх десятиріч чимала кількість робіт присвячена вивченню змін оксидантно-антиоксидантного (О/А) балансу в крові у хворих на ХХН, які лікуються методами ДНЗТ [26, 30, 45, 46, 47, 49, 52], та пов'язаними з ними ускладненнями [34, 50, 53], із розвитком супутніх синдромів [7, 19, 24,]. Саме для цієї когорти пацієнтів характерні як універсальні для ХХН чинники ініціації ОС, так і розвиток у цих пацієнтів метаболічних порушень, супутніх синдромів, станів під впливом діалітичних процедур, що спричинять посилення ОС.

Серед основних цільових напрямків досліджень ОС у діалітичних пацієнтів є визначення особливостей змін О/А показників залежно від процедури діалізу та типу діалітичних мембран; дослідження впливу модальності ДНЗТ на О/А показники; дослідження змін О/А показників за умов розвитку ССУ у таких пацієнтів [33, 34, 37], за наявності у них гіпертензії [24], порушень нутриційного статусу [19, 50], розвитку хронічного запалення [19, 47, 52] та за наявності анемії, яка теж є прооксидантним станом [12].

Досліджуючи зміни О/А показників до та після процедури ГД К. Albarello et al. [25] намагалися оцінити вплив ГД на модифікований ішемією альбумін (ІМА) і КГП та дослідити роль ІМА в якості маркера протеїнового окислення, вимірюючи їх рівні безпосередньо перед ГД і після закінчення ГД, та показали, що концентрації ІМА та КГП були значно вищими після ГД, ніж до сеансу, що, на думку авторів, може бути пов'язано зі збільшенням інтенсивності ОС, пов'язаного з ГД, а КГП і ІМА, є важливими біомаркерами для оцінки окислення протеїнів після ГД. В іншому дослідженні G. Yildiz et al. [52] визначали ТОС, ІОС і ТАС до і після ГД і показали, що маркери ТОС і ТАС значно знижуються після ГД в порівнянні з пред-ГД. Інші автори вимірювали активність СОД, КАТ, вміст тіобарбітуроактивних продуктів (ТБКАП), ГП і ТАС і припустили, що втрата та інактивація антиоксидантних факторів в поєднанні з підвищеним активності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) під час процедури ГД зумовлені мембраною діалізоторів [53].

Досліджуючи вплив діалітичних мембран на О/А автори [49] встановили, що концентрація МДА та активність КАТ еритроцитів збільшилися, рівні ТАС та активність СОД еритроцитів зменшилися як у користувачів целюлозних, так і полісульфонових мембран, проте з різною виразністю, що дало змогу

авторам стверджувати, що тип діалізної мембрани впливає на ОС після ГД з можливими наслідками для захворюваності та смертності пацієнтів. P. Ramakrishna et al. [23] при використанні полісульфонової діалізної мембрани відмітили збільшення МДА та КАТ еритроцитів поряд зі зменшенням рівнів вітаміну Е в плазмі. Визначаючи концентрацію ТБКАП, КГП та вимірюючи активність КАТ, СОД та ГП автори [18] підтвердили, що ступінь зв'язаного з ГД зростання інтенсивності ОС залежить від типу діалізної мембрани. Застосування купрофанових мембран викликало більш високе зростання продукції ОП, поряд з більш низьким компенсаторним збільшенням антиоксидантів у порівнянні з полісульфоновими мембранами. Автори вважають, що ГД-хворі стикаються з виразним порушенням у позаклітинній окисно-відновній системі в умовах уремії, що посилюється процедурою ГД. Тому варто враховувати той факт, що підвищений ОС є важливою терапевтичною мішенню для фармакологічної терапії і ослаблення сумісності діалізної системи у ГД-пацієнтів [18].

Чимало досліджень пов'язано з вивченням О/А показників у пацієнтів залежно від модальностей ДНЗТ [26, 30, 45, 46, 47, 49, 52]. Так, оцінюючи ОС у пацієнтів з пре-діалізом, ГД і перитонеальним діалізом (ПД) для перевірки впливу антигіпертензивних препаратів та контролю за інтенсивністю ОС автори показали, що для ГД-пацієнтів з контролем об'єму були характерні більш низькі показники МДА, ніж у інших груп пацієнтів ( $p < 0,001$ ), а величини активності КАТ і СОД мали вищі рівні у ПД-пацієнтів ( $p < 0,001$ ) [24]. Інші автори [46] відмітили, що група ПД показала нижчий окислювальний баланс та нижчий вміст мітохондріального 8-оксодГ у порівнянні з контрольною групою. На думку авторів кращий контроль за ОС у ПД-пацієнтів можна пояснити тим, що цей метод більш біосумісний, і це може допомогти знизити ризик ССУ. Дещо аналогічну думку висловили інші дослідники продемонструвавши дані про більш високий рівень ОМП у ГД-хворих порівняно з групою ПД хворих і підтвердивши, що модальність діалізу впливає на процеси окиснення протеїнів та ОС, але не впливає на рівень вітамінів та антиоксидантний статус або запалення. H. F. Tbahriti et al. [22] встановили, що вміст ТБКАП був вищим у ГД-хворих, тоді як вміст КГП був більш підвищений у ПД-хворих.

Відома роль ОС у фізіологічних реакціях на шляху формування ССУ у хворих на ХХН. Пацієнти з ХХН, особливо в умовах тривалого ГД, мають високу частоту передчасних ССУ. Z. Hambali et al. [33] порівнюючи у групах пацієнтів з ХНН з і без ССУ показали, що рівень СОД був значно нижче у пацієнтів з ССУ ( $P < 0,05$ ). Аналіз логістичної регресії показав значний взаємозв'язок випадків ССУ з віком, чоловічою статтю, діабетом, рівнем СОД і ліпідним профілем у пацієнтів з ХНН.

Не дивлячись на чисельні дослідження на сьогодні залишається актуальним пошук діагнос-

тичних критеріїв оцінки ОС та встановлення діагностичної значимості показників ОС та АОЗ як критеріїв прогресування хвороб нирок або оцінки ефективності лікування. Необхідним є створення стандартизованих лабораторних критеріїв для подальшого використання в клініці з метою призначення фармакологічних препаратів для корекції О/А дисбалансу крові у хворих на ХХН.

Серед переваг використання розрахункових коефіцієнтів та індексів ОС є багаторівнева оцінка функціонування ключових ензимів АОС з одночасним визначенням їх ролі у розвитку ОС, використання як критеріїв виразності ОС декількох параметрів; пріоритетний підхід до диференційної оцінки внеску кожної складової формули шляхом розрахунку співвідношення з нормою. Серед чисельних переваг використання автоматизованих методів дослідження з використанням біохімічних наборів реактивів для визначення ТАС чи ІОС, є і недоліки. Так, для оцінки ТАС використовується один єдиний параметр (Трохол-еквівалентна антиоксидантна здатність сироватки крові) без урахування внеску показників АОС і діагностики порушень інших ланок АОС.

Раніше нами було запропоновано використання визначення концентрації ЦПс та ТРс ГД-пацієнтів з метою прогнозування адекватності ГД [5,13]. Запропоновано визначення співвідношення ЦП/ТР (КЦП/ТР і КЦП/ТР (%)) [5, 6,13] та АОс сироватки крові (АОсс) [14], ІОС [5, 11].

Методи дослідження. Для математичного розрахунку коефіцієнтів ми попередньо визначали концентрацію в крові МДА за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, рівень КГП за реакцією з 2-4-днітро-фенілгідразіном, ЦПс- за реакцією з п-фенілендіаміном гідрохлоридом, ТРс за реакцією з залізо-амоній-цитратом, SH групи [5, 27]. Для розрахунку ІОС можливо використання даних показників визначених за допомогою інших методів чи із застосування готових тест-систем. Оскільки у формулах більшості індексів використовується відношення до середнього показника в контрольній групі вплив різних методик майже не впливає на їх величини. Запропоновані показники є достатньо чутливими та інформативними, дозволяють охарактеризувати стан О/А системи у хворих на ХХН та використовувати їх для поліпшення діагностики метаболічних розладів у даної когорти пацієнтів, оцінки ефективності лікування, попередження ризику розвитку ускладнень та уточнення адекватності ГД.

Методика прогнозування адекватності програмного гемодіалізу у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії. На сьогодні залишається актуальною розробка нових тестів прогнозування адекватності ГД. Оцінку адекватності ГД здійснюють за діалізною дозою, яка визначається на основі оцінки усунення низькомолекулярних уремичних токсинів, найбільш придатним маркером з яких є сечовина (розраховується до та після сеансу ГД). Для

прогнозування адекватності ГД додатково нами запропоновано визначення до початку сеансу ГД коефіцієнта КЦП/ТР(%) [5, 13]

$$\text{КЦП/ТР(\%)} = \left[ \frac{\text{ЦП/ТР хворого} - \text{ЦП/ТР норми}}{\text{ЦП/ТР норми}} \right] \times 100\%$$

В табл.1. продемонстровано, як змінюються концентрації ЦП та ТР у сироватці крові (ЦПс і ТРс) хворих у міру погіршення адекватності ГД, що характеризується помірним зростанням концентрацій ЦПс, значущим зниженням концентрації ТРс ( $p < 0,02$ ), вірогідним зростанням співвідношення ЦП/ТР ( $p < 0,001$ ) та статистично вірогідним підвищенням коефіцієнту КЦП/ТР (%) ( $p < 0,001$ ). Це свідчить про виснаження сироваткової ланки АОС, про значно зростаючу виразність метаболічних зсувів у цих пацієнтів та про можливість використання показника КЦП/ТР (%) як прогностич-

ного критерію для оцінки адекватності ГД для своєчасного корегування на цій підставі лікувальних заходів щодо збереження якомога довше залишкової функції нирок, подовження тривалості життя та поліпшення його якості у цих хворих. Аналіз результатів дослідження розрахунку співвідношення ЦП/ТР у сироватці крові хворих на ХХН V стадії та КЦП/ТР (%) ще до початку сеансу ГД окремо у кожній із досліджуваних груп, що формувалися на підставі співставлення з адекватністю проведеного у цих пацієнтів програмного ГД (за величиною Кt/V та комплексом об'єктивних та суб'єктивних ознак), показав, що, якщо величина КЦП/ТР (%) не перевищує 100%, прогнозують, що ГД буде адекватним, якщо реєструється у межах 100-190% – частково адекватним, а, якщо буде вищою за 190%, – неадекватним.

Таблиця 1

**Концентрація в крові ЦПс, ТРс, їх співвідношення КЦП/ТР та КЦП/ТР(%) залежно від адекватності (за величиною Кt/V та комплексом об'єктивних та суб'єктивних ознак) проведеного ГД (M ± m)**

Хворі на ХХН V ст.	ЦПс (г/л)	ТРс (г/л)	КЦП/ТР	КЦП/ТР (%)
1 група (адекватний ГД, n = 21)	0,223 ± 0,015	2,70 ± 0,171 p < 0,05	0,082 ± 0,0031 p < 0,001	85,0 ± 5,71 p < 0,001
2 група (частково адекватний ГД, n = 29)	0,260 ± 0,0131 p < 0,02	2,10 ± 0,181,2 p < 0,01; p < 0,05	0,122 ± 0,0051,2 p < 0,001; p < 0,001	173,0 ± 11,41,2 p < 0,001; p < 0,001
3 група (неадекватний ГД, n = 17)	0,264 ± 0,0161 p < 0,02	1,92 ± 0,271,3 p < 0,01; p < 0,02	0,139 0,0071,3,4 p < 0,001; p < 0,001, p < 0,05	218,0 ± 17,21,3,4 p < 0,001; p < 0,001, p < 0,05
Контроль, n = 30	0,218 ± 0,011	5,0 ± 1,0	0,044 ± 0,001	

Примітка: статистично достовірна різниця у порівнянні з контролем – 1; статистично достовірна різниця у порівнянні між 1-ю та 2-ю групами – 2; між 1-ю та 3-ю групами – 3; між 2-ю та 3-ю групами – 4.

Згідно даного методу точність прогнозування адекватності ГД у хворих на ХХН VГД стадії за КЦП/ТР (%) не перебільшує ± 6,7% у двох паралельних визначеннях, тобто цей показник доцільно використовувати як додатковий прогностичний біомаркер адекватності ГД у хворих на ХХН V стадії.

Методика оцінки ризику розвитку ускладнень перебігу хронічної хвороби нирок VД стадії: за співвідношенням ЦП/ТР. На сьогодні оцінку прогнозу перебігу хвороби у пацієнтів з ХХН VД ст здебільшого здійснюють за індексом коморбідності

(ІК) за Charlson та співав. але за допомогою тільки визначення прогностичного ІК здійснити оцінку ризику розвитку ускладнень перебігу хвороби з урахуванням метаболічних порушень ініційованих ОС та суттєвого зниження АЗ у цих пацієнтів не завжди можливо. Нами встановлено, що ще до початку сеансу ГД, у міру зростання ІК вірогідно зростає співвідношення ЦП/ТР - КЦП/ТР (табл. 2), що свідчить про зростаючу виразність метаболічних зсувів у цих пацієнтів та про можливість використання перелічених показників для оцінки ризику розвитку ускладнень хвороби [6].

Таблиця 2

**Концентрація ЦПс, ТРс та КЦП/ТР у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії (ХХН-VДст.) залежно від індексу коморбідності (ІК) (M ± m)**

№	Групи, що досліджувалися	Показники, що визначалися		
		ЦПс, (г/л)	ТРс, (г/л)	КЦП/ТР
1	ХХН – VД ст, ІК = 3 бали, n = 24	0,223 ± 0,015	2,70 ± 0,181 p < 0,05	0,082 ± 0,0031 p < 0,001

Продовження табл. 2

№	Групи, що досліджувалися	Показники, що визначалися		
		ЦПс, (г/л)	ТРс, (г/л)	КЦП/ТР
2	ХХН – ВД ст, ІК = 4 бали, n = 21	0,261 ± 0,0141 p < 0,02	2,20 ± 0,181,2 p < 0,01; p < 0,05	0,119 ± 0,0041,2 p < 0,001; p < 0,001
3	ХХН – ВД ст, ІК = 5 балів, n = 15	0,260 ± 0,0141 p < 0,02	2,03 ± 0,221,3 p < 0,01; p < 0,02	0,128 ± 0,0071,3 p < 0,001; p < 0,001
4	ХХН – ВД ст, ІК = 6 балів, n = 13	0,266 ± 0,0191 p < 0,05	1,90 ± 0,341,4 p < 0,01; p < 0,05	0,140 ± 0,0091,4,5 p < 0,001; p < 0,001; p < 0,05
5	Контроль, n = 30	0,218 ± 0,011	5,0 ± 1,0	0,044 ± 0,001

Примітка: статистично достовірні різниці у порівнянні з контролем – 1; статистично достовірні різниці у порівнянні між 1-ю та 2-ю групами – 2; між 1-ю та 3-ю групами – 3; між 1-ю та 4-ю групами – 4; між 2-ю та 4-ю групами – 5

Індивідуальний аналіз показав, що при збільшенні величини КЦП/ТР за його середнє контрольне значення у 1,5-2,0 рази, що відповідає ІК у 3 бали, ризик розвитку ускладнень перебігу ХХН ВД ст оцінюють як низький; у 2,1-2,7 рази, що відповідає ІК у 4 бали, – як помірний; у 2,8-3,0 рази, що відповідає ІК у 5 балів, – як високий; у 3,1 та більше разів, що відповідає ІК у 6 та більше балів – як дуже високий. Згідно методу, що нами рекомендується [5, 6], точність оцінки ризику розвитку ускладнень перебігу ХХН у ГД-хворих за КЦП/ТР у сироватці крові не перебільшує ± 6,9 % у двох паралельних визначеннях, тобто КЦП/ТР об'єктивно та інформативно відбиває стан системи ЦП-ТР, доцільно використовувати як прогностичний біомаркер у хворих на ХХН ВД стадії.

Методика оцінки ефективності корекції О/А дисбалансу за показником АОЄ сироватки крові у хворих на ХХН ВД стадії. Як вже зазначалося, продукти пероксидації мають цитотоксичну дію. Це спонукає до постійного пошуку нових та оптимізації існуючих методів лікування пацієнтів з ХХН ВД ст. У зв'язку з цим раціональний вибір препаратів набуває важливого значення з точки зору ефективності, безпечності та необхідності їх застосування. На сьогодні переконливо доведено позитивний

вплив чисельних лікарських засобів з антиоксидантним механізмом дії на загальну неспецифічну систему біохімічного захисту клітин від ушкоджуючої дії АМК. Але й досі не впроваджено в практику єдиного лабораторного критерію щодо оцінки ефективності застосування препаратів для корекції ОС.

На прикладі застосування мембрано-стабілізуючого ліпосомного препарату у хворих на ХХН ВД стадії (табл. 3) нами запропонована методика лабораторної оцінки ефективності препарату за змінами рівнів АОЄс, що математично розраховується за формулою [14]:

$$АОЄс = (ЦПх/ЦПк + ТРх/ТРк + SHx/SHк) : 3$$

АОЄс – антиоксидантна ємність сироватки крові, ЦПх – вміст ЦП у хворого; ЦПк – вміст ЦП контролю (середнє значення); ТРх – вміст ТР у хворого; ТРк – вміст ТР контролю (середнє значення); SHx – вміст SH у хворого; SHк – вміст SH контролю (середнє значення); 3 – кількість доданків.

Так до лікування для цієї групи пацієнтів характерне вірогідне зниження величини АОЄс порівняно з контролем (p < 0,01), що свідчить про зниження АЗ організму та про порушення балансу О/А реакцій у бік розвитку ОС.

Таблиця 3

**Антиоксидантна ємність сироватки крові (АОЄс) хворих на ХХН ВД ст до та після курсу застосування Ліпіну (M ± m)**

№ за/п	Групи, що досліджувалися		Антиоксидантна ємність крові (од.)	Статистичний показник
1.	Група ХХНВД (n = 22)	до лікування,	0,66 ± 0,027	p1-3 < 0,01
2.		після лікування	0,86 ± 0,031	p1-2 < 0,001
3.	Група контролю (n = 30)		1,0 ± 0,1	p2-3 > 0,05

Після лікування показник АОЄс статистично підвищився порівняно з аналогічним показником до лікування (p < 0,001) майже досягаючи рівнів контролю, що свідчить про позитивний вплив даного препарату на стан О/А балансу у цих хворих.

Індивідуальний аналіз динаміки змін рівнів АОЄс засвідчив позитивний вплив даного препарату у 82% хворих на ХХН ВД стадії. Метод [15], що рекомендується, потребує невеликої кількості біологічного матеріалу, є необтяжливим для хворого,

інформативним, дає об'єктивну оцінку отриманим результатам завдяки обчисленню показника АОЄ у відносних одиницях, не має обмежень у практичному застосуванні, дозволяє підвищити точність діагностики – коефіцієнт варіабельності методу не перевищує  $\pm 6,3\%$ .

Методика розрахунку індексу оксидативного стресу. Для оцінки інтенсивності ОС нами запропоновано розрахунок індексу оксидатії (ІО) або ІОС [5, 12, 27] і залежно від його кількісних величин діагностувати ОС і прогнозувати на цій підставі перебіг хвороби та ефективність лікування.

$$IO = MDAx/MDAk : [AO\epsilon],$$

де ІО – індекс оксидатії; АОЄс – антиоксидантна ємність крові

Або більш розширену формулу

$$IO\epsilon = [(MDAx/MDAk + KГПx/KГПн):2]:AO\epsilon\epsilon,$$

де ІОС – індекс ОС; МДАх – вміст МДА у хворого; МДАк – вміст МДА контролю (середнє значення) КГПх – вміст КГП у хворого; КГПк – вміст КГП контролю (середнє значення); АОЄс – антиоксидантна ємність крові

Запропоновані методики [5, 12, 27] оцінки ОС у крові є доступними, інформативними, нескладними у виконанні, необтяжливими для хворого, потребують невеликої кількості біологічного матеріалу та дають об'єктивну оцінку отриманих результатів за рахунок обчислення ІО та ІОС у відносних одиницях, що дозволяє підвищити точність діагностики – коефіцієнт варіабельності способу не перевищує  $\pm 6\%$ .

Методика оцінки ефективності корекції О/А статусу у хворих на ХХН VГД стадії з анемією. Анемія є найбільш частим коморбідним станом у пацієнтів з ХХН та однією з причин порушення балансу О/А реакцій та розвитку ОС. З огляду на вищезазначене для вибору оптимальної схеми лікування анемічних станів у кожного пацієнта важливо мати не тільки об'єктивні критерії оцінки ефективності їх лікування (основний – це стабілізація рівня гемоглобіну)[7], але важливо також мати об'єктивні критерії корекції О/А статусу у цих хворих. Нами запропоновано методику [12] оцінки ефективності застосування сахарату заліза у хворих на ХХН VГД стадії з анемією та його вплив на інтенсивність ОС за змінами рівнів ІОС до та після курсу лікування (табл. 4).

Таблиця 4

#### Індекс оксидативного стресу (ІОС) у сироватці крові хворих на ХХН VГД стадії з анемією до та після застосування сахарату заліза ( $M \pm m$ )

№ а/п	Групи, що досліджувалися		ІОС (од.)	Статистичний показник
1.	Група ХХН VГД (n = 18)	до лікування	6,15 $\pm$ 0,7	p1-3 < 0,001
2.		після лікування	2,51 $\pm$ 0,67	p1-2 < 0,02
3.	Група контролю (n = 30)		1,036 $\pm$ 0,04	p2-3 < 0,01

Аналіз отриманих результатів показав, що після застосування препарату рівень ІОС статистично значно зменшився порівняно з аналогічним показником до лікування ( $p < 0,02$ ), хоча і залишився вищим за показник контролю, що свідчить про позитивний вплив антианемічного препарату, що застосовувався, на стан О/А балансу у цих хворих.

Така позитивна динаміка величин ІОС під впливом сахарату заліза обумовлена позитивними змінами всіх показників, що є складовими формули розрахунку ІОС. Результати індивідуального аналізу засвідчили, що у всіх без винятку пацієнтів (у 100%) після закінчення курсу лікування мало місце зниження у середньому на 59% (у 2,45 рази) рівня ІОС, що, в свою чергу, обумовлено підвищенням у 83% хворих концентрацій ТРс та ЦПс (у середньому у 2 рази) та помірним підвищенням концентрації SH-груп (у середньому на 16%), а також зниженням концентрації МДА (у середньому на 46%). Згідно даних індивідуального аналізу ІОС засвідчив у 100% хворих на ХХН VГД стадії з анемією позитивний вплив сахарату заліза на О/А стан щодо корекції О/А статусу. Згідно методу [12], що рекомендується, точність оцінки ефективності О/А статусу у хворих на ХХН VГД стадії з анемією

за рівнем ІОС не перебільшує  $\pm 5,9\%$  у двох паралельних визначеннях, тобто ІОС доцільно використовувати для своєчасної корекції протоколу терапії. Використання відносного показника (ІОС) дозволяє усунути залежність кінцевого результату від методів його визначення, одиниць виміру тощо. Доступність устаткування та реактивів дозволяє використовувати його неодноразово у кожній клініко-діагностичній лабораторії.

#### ВИСНОВКИ:

1. Для оцінки стану О/А системи та для стандартизації лабораторного процесу запропоновано розрахунок коефіцієнтів: ЦП/ТР, АОЄ та ІОС сироватки крові.
2. Доведена доцільність оцінки ризику розвитку ускладнень перебігу ХХН VГД стадії, а також можливість прогнозування адекватності програмного ГД у хворих на ХХН V стадії за допомогою визначення індивідуально у кожного пацієнта співвідношення та КЦП/ТР (%) у сироватці крові ще до початку сеансу ГД.
3. Позитивна динаміка змін компонентів О/А балансу крові у хворих на ХХН VГД стадії після проведення курсу медикаментозної терапії

підтверджує доцільність використання цих показників для оцінки ефективності корекції О/А статусу та свідчить про позитивний ефект лікувальних заходів, що застосовувалися.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Бубликов Д. С. Концентрация тиобарбитуратреактивных продуктов в сыворотке крови – золотой стандарт диагностики оксидативного стресса / Д. С. Бубликов, Е. Н. Воробьева // Клин. лаб. диаг. – 2012. - № 9. – С. 31-34.
2. Василец И. М. Церулоплазмины. Их молекулярная структура и биологические функции / И. М. Василец // Успехи биол. химии. – 2004. – № 14. – С. 172-200.
3. Интегральная оценка оксидантно-антиоксидантного статуса у больных в отделении нейрореанимации нормализованный коэффициент оксидации / Н. Н. Епифанцева, Т. И. Борщикова, Ю. А. Чурляев [и др.] // Клин. лаб. диаг. – 2013. – №11. – С. 31-34.
4. Кашкалда Д. А. Гендерные особенности изменений про- и антиоксидантных процессов у детей, рожденных в семьях отцов-ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / Д. А. Кашкалда, Г. А. Бориско // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2011. – № 1(5). – С. 27-31.
- Король Л. В. Біохімічні методи оцінки оксидативного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок / Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, Г. Г. Нікуліна, М. О. Колесник // Методичні рекомендації. – Київ, 2013. – 30 с.
5. Король Л. В. Прогностичне значення визначення церулоплазміну, трансферину та їх співвідношення у крові хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії / Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, І. О. Дудар, Ю. І. Гончар // Лабораторна діагностика. – 2014. – № 2 (68). – С. 9-14.
6. Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією / Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги // Наказ МОЗ України № 89 від 11.02.2016.
7. Мхітарян Л. С. Окислювальний стрес: механізми розвитку і роль в патології. – Київ, 2004. – 223 с.
8. Нагорная Н. В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2(23). – С. 31-35.
9. Окислительный дистресс у пострадавших сочетанной травмой [Electronic resource] / М. Ш. Хубутія, А. К. Шабанов, Г. В. Булава [и др.] //Общая реаниматология. – 2014. – №10(2). – С. 23-30. – Access mode: DOI:10.15360/1813-9779-2014-2-23-30.
10. Пат. № 102192, UA, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб інтегральної оцінки оксидантно-антиоксидантного балансу у сироватці крові / Л.В. Король, Л.Я. Мигаль; ДУ “ІН НАМН України”; № а 2012 05647, 08.05.2012. Опубл. 10.06. 2013, Бюл. № 11.– 4 с.
11. Пат. № 102456, UA, МПК A61P 13/12 (2006.01), B01D 61/24 (2006.01), G 01N 33/49 (2006.01). Спосіб оцінки ефективності корекції оксидантно-антиоксидантного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок VГД стадії з анемією / Л.В. Король, І.О. Дудар, Л.Я. Мигаль, Ю.І. Гончар; ДУ “ІН НАМН України”; № u 2015 05238, 28.05.2015. Опубл. 26.05.2015, Бюл. № 20.– 5 с.
12. Пат. № 62757, UA, МПК G 01 N 33/49 (2006.01). Спосіб прогнозування адекватності програмного гемодіалізу у хворих на хронічну хворобу нирок V стадії / І.О. Дудар, Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, Ю.І. Гончар; ДУ “ІН АМН України”; № u 2011 02786, 10.03.2011. Опубл. 12.09. 2011, Бюл. № 17.– 5 с.
13. Патент на КМ № 113602 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб інтегральної оцінки антиоксидантної ємності сироватки крові / Л.В. Король, Л.Я. Мигаль; ДУ “ІН НАМН України”; № u 2016 06863, 23.06.2016. Опубл. 10.02.2017, Бюл №3. – 4 с.
14. Патент на КМ № 119038 UA, МПК G01N 33/49 (2006.01), B01D 61/24 (2006.01) Спосіб оцінки ефективності корекції антиоксидантної ємності сироватки крові у хворих на хронічну хворобу нирок VД стадії / Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, І.О. Дудар, І. М. Шіфріс; ДУ “ІН НАМН України”; № u 2017 02231, 10.03.2017. Опубл. 10.09.2017, Бюл №17. – 5 с.
15. Проантиоксидантна система організму людини, оксидативний стрес, його наслідки і шляхи подолання. I Оксидативний стрес. / М. О. Полумбрик. О. М. Полумбрик, Я. Г. Бальон, О. Г. Резніков // Наукові праці НУХТ. – 2014. – Том 20, №4. – С. 19-29.
16. Уровень церулоплазмينا при трансплантации печени связан с напряженностью оксидативного стресса / Н. В. Кунцевич, Л. В. Макарова, Г. А. Олефиренко [и др.] // Клин.лаб. диаг. – 2012. – № 9. – С. 87-88.
17. Acute effects of hemodiaysis on oxidative stress parametrs in chronic uremic patients: comparison of two dialysis membranes / Н. I. Varan, B. Dursun, E. Dursun [etal.] // Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis. – 2010. – № 3. – P. 39–45.
18. Ahmadi A. Effect of alpha-lipoic acid and vitamin E supplementation on oxidative stress, inflammation, and malnutrition in hemodialysis patients. [Electronic resource] / A. Ahmadi, N. Mazooji, J. Roozbeh, Z. Mazloom, J.Hasanzade // Iran J Kidney Dis. – 2013. – Vol. 7, № 6. – P. 461-467. – Access mode: PMID:24241092.

19. *Al-Bayati M. A.* Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy [Electronic resource] / M. A. Al-Bayati, D. A. Jamil, H. A. Al-Aubaidy. // *N Am J Med Sci.* - 2015. - Vol. 7, №2. - P.41-46. - Access mode: doi: 10.4103/1947-2714.152077.
20. Diagnostic Value of Ceruloplasmin in the Diagnosis of Pediatric Wilson's Disease [Electronic resource] / J. A. Kim, H. J. Kim, J. M. Cho [et al.] // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* - 2015. - Vol. 18, №3. - P. 187-192. - Access mode: doi: 10.5223/pghn.2015.18.3.187.
21. Effect of different stages of chronic kidney disease and renal replacement therapies on oxidant-antioxidant balance in uremic patients [Electronic resource] / H. F. Tbahriti, A. Kaddous, M. Bouchenak, K. Mekki // *BiochemResInt.* - 2013. - Article ID358985. URL: doi: 10.1155/2013/358985.
22. Effect of reuse of polysulfone membrane on oxidative stress during hemodialysis [Electronic resource] / P. Ramakrishna, E. P. Reddy, M. M. Suchitra [et al.] // *Indian J. Nephrol.* - 2012. - Vol. 22, N3. - P. 200-205. - Access mode: doi: 10.4103/0971-4065.98758.
23. *Günel S. Y.* The assessment of oxidative stress on patients with chronic renal failure at different stages and on dialysis patients receiving different hypertensive treatment [Electronic resource] / S. Y. Günel, B. Ustündağ, A. İ. Günel // *Indian J ClinBiochem.* - 2013. - Vol. 28, № 4. - P. 390-395. - Access mode: doi: 10.1007/s12291-013-0316-1.
24. Ischemia modified albumin and carbonyl protein as potential biomarkers of protein oxidation in hemodialysis / K. Albarello, G. A. dosSantos, G. V. Bochi [et al.] // *ClinBiochem.* - 2012. - Vol. 45(6). - P. 450-454.
25. *Kolesnyk M.* Oxidative stress markers in CKD V patients / M. Kolesnyk, N. Stepanova, L. Korol, M. Kulizkyi, O. Ablogina, L. Migal // *Nephrology Dialysis Transplantation.* - 2014. - (Supplement). - P. 251
26. *Korol L. V. N. M.* Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis / L. V. Korol, L. Ya. Migal, N. M. Stepanova // *Ukr. Biochem. J.* - 2017. - 89(2). - P. 99-105. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.02.099>
27. *Lushak V. I.* Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification / V. I. Lushak // *Chem. Biol. Interact.* - 2014. - Vol. 224. - P.164-175.
28. Malondialdehyde can predict survival in hemodialysis patients / C. C. Rusu, S. Racasan, I. M. Kacsó [etal] // *ClujulMedical.* - 2016. - V. 89 (2). - P. 250-256.
29. Markers of inflammation and oxidative stress in peritoneal dialysis: a comparison between high and low peritoneal transporters / D. N. Cruz [et al.] // *J. Nephrol.* - 2010. - Vol. 23, №4. - P. 453-458.
30. *Nikolic A.* Ceruloplasmin and antioxidative enzymes in pre-eclampsia / A. Nikolic, V. Cabarkapa, A. Novakov-Mikic [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2015. - Vol. 23. - P.1-7.
31. Oxidative Stress and Chronic Renal Disease – Clinical Aspects [Electronic resource] / L. DelVecchio, M. Canarini, A. Cavalli, F. Localetti // *System Biology of free Radicals and Antioxidants* - 2014. Editors: Laher, Ismail (Ed.) P. 2625-2644. Access mode: <http://www.springer.com/us/book/9783642300172>.
32. Oxidative stress and its association with cardiovascular disease in chronic renal failure patients [Electronic resource] / Z. Hambali, Z. Ahmad, S. Arab, H. Khazaai // *Indian J Nephrol.* 2011. Vol. 21, №1. P. 21-25. URL: doi: 10.4103/0971-4065.75218.
33. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure [Electronic resource] / A. Popolo, G. Autore, A. Pinto, S. Marzocco // *Free Radic Res.* - 2013. - Vol. 47, № 5. - P. 346-356. URL: doi: 10.3109/10715762.2013.779373
34. *Palmeri B.* Oxidative stress tests: overview, reliability and use / B. Palmeri, V. Sblendorio // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2007. - Vol. 11. - P. 309-342.
35. Paraoxonase-1 activity and oxidative stress in patients with anterior ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with and without no-reflow [Electronic resource] / M. Gür, C. Türkoğlu, A. Taşkın [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2014. - Vol. 234, №2. - P. 415-20. - Access mode: doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.005. Epub 2014 Apr 3. PMID:24763406
36. Plasma ceruloplasmin, a regulator of nitric oxide activity, and incident cardiovascular risk in patients with CKD [Electronic resource] / D. J. Kennedy, Y. Fan, Y. Wu [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2014. - Vol. 9, № 3. - P. 462-467. - Access mode: doi: 0.2215/CJN.07720713.
37. Prognostic Value of Elevated Serum Ceruloplasmin Levels in Patients with Heart Failure / M. Hammad, Y. Fan, Y. Wu, S. Hazen L., W. H. Wilson Tang // *Journal of cardiac failure.* - 2014. - V. 20 (12). - P. 946-952.
38. Protein oxidation in chronic kidney disease [Electronic resource] / G. Caimi, C. Carollo, E. Hopps [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* - 2013. - Vol. 54, №4. - P.409-413. - Access mode: doi: 10.3233/CH-131739. PMID:23719419.
39. Serum Ceruloplasmin Levels as a Predictor for the Progression of Diabetic Nephropathy in Korean Men with Type 2 Diabetes Mellitus [Electronic resource] / M. J. Lee, C. H. Jung, Y. M. Kang [et al.] // *Diabetes Metab J.* - 2015. - Vol. 39, № 3. - P. 230-239. URL: doi: 10.4093/dmj.2015.39.3.230.

40. Serum paraoxonase, TAS, TOS and ceruloplasmin in brucellosis. / Ö. Demirpençe, B. Sevim, M. Yıldırım [et al.] // *Int J ClinlandExpMed.* – 2014. – Vol.7, № 6. – P.1592-1597.
41. Serum prolidase activity and oxidativestatus in patients with diabetic neuropathy [Electronic resource] / E. Uzar, Y. Tamam, O. Evliyaoglu [etal.] // *Neurol Sci.* – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 75-80. – Access mode: doi: 10.1007/s10072-011-0857-0. Epub 2011 Nov 27.
42. Serum Prolidase Activity and Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy and End Stage Renal Disease: A Correlative Study with Glucose and Creatinine [Electronic resource] / A. K. Verma, S. Chandra, R. G. Singh [et al.] // *Biochemistry Research International.* – 2014; ID Article 291458. – Access mode: doi:10.1155/2014/291458.
43. Sokolov A. V. Lactoferrin, myeloperoxidase, and ceruloplasmin: complementary gearwheels cranking physiological and pathological processes [Electronic resource] // A. V. Sokolov, E. T. Zakharova, V. A. Kostevich [et al.] // *Biometals.* - 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 815-828. – Access mode: doi: 10.1007/s10534-014-9755-2. PMID:24966132
44. *St pniewska J.* Oxidative stress and antioxidative enzyme activities in chronic kidney disease and different types of renal replacement therapy [Electronic resource] / J. Stępniewska, E. Gołębiewska, B. Dołęgowska [ et al.] // *Curr Protein Pept Sci.*- 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 243-248. – Access mode : Review.PMID:25707472
45. Study of oxidative stress in patients with advanced renal disease and undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis [Electronic resource] / M. J. Puchades, G. Saez, MC. Muñoz [et al.] // *ClinNephrol.* – 2013. – Vol. 80, №3. – P. 177-186. – Access mode : doi: 10.5414/CN107639 PMID: 23782545
46. Study of Protein Oxidative Stress, Antioxidant Vitamins and Inflammation in Patients Undergoing either Hemodialysis or Peritoneal Dialysis [Electronic resource] / A. Marques de Mattos, A. AfonsoJordão, J. AbrãoCardeal da Costa, P. Garcia Chiarello // *Int J VitamNutr Res.* – 2014. – Vol. 84, № 5-6. – P. 261-268. – Access mode :doi: 10.1024/0300-9831/a000212.
47. *Taal M. W.* Progress in risk prediction for people with chronic kidney disease [Electronic resource] / M. W. Taal // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2014. – Vol. 23(6). – P. 519-524. – Access mode: doi: 10.1097/MNH.0000000000000072.
48. The effect of a membrane dialyzer during hemodialysis on the antioxidant status and lipid peroxidation of patients with end-stage renal disease [Electronic resource] / P. S. Ogunro, F. A. Olujombo, M. O. Ajala, T. T. Oshodi // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2014. – Vol. – 25. №6. – P.1186-1193. – Access mode: PMID:25394434.
- The role of xanthine oxidase in hemodialysis-induced oxidative injury: relationship with nutritional status [Electronic resource] / D. Miric, B. Kusic, R. Stolic [et al.] // *OxidMedCellLongev.* – 2013. – Article ID245253. – Access mode: doi: 10.1155/2013/245253. Epub 2013 Jun 2. PMID:23819009.
49. Validity of biomarkers predicting onset or progression of nephropathy in patients with Type 2 diabetes: a systematic review [Electronic resource] / M. E. Hellemons, J. Kerschbaum, S. J. Bakker [et al.] // *Diabet Med.* – 2012. – Vol. 29, № 5. – P. 567-577. – Access mode: doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03437.
50. *Yildiz G.* Influence of single hemodialysis session on serum paraoxonase-1, arylesterase activity, total oxidant status and total antioxidant status [Electronic resource] / G. Yildiz, H. Aydin, K. Mağden [et al] / *Candan F. Minerva Med.* – 2014. – Vol. 105, № 1. – P.79-87. – Access mode : PMID:24572453.
51. *Zargari M.* Influence of Hemodialysis on Lipid Peroxidation, Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Capacity in Chronic Renal Failure Patients [Electronic resource] / M. Zargari, O. Sedighi // *Nephrourol Mon.* – 2015. – Vol. 29, № 7(4). – e28526. – Access mode: doi: 10.5812/numonthly.28526. eCollection 2015 Jul. PMID:26539417.

Надійшла до редакції 02.03.2018

Прийнята до друку 09.03.2018

© Шелест В.В., Зограб'ян Р.О., 2018

УДК: 616.61-007.285-089.843-085

ШЕЛЕСТ В.В., ЗОГРАБ'ЯН Р.О.

## ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ РЕАКЦІЇ ВІДТОРГНЕННЯ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТУ

SHELEST V.V., ZOGRABIAN R.O.

## TREATMENT OF RENAL ALLOGRAFT CHRONIC REJECTION.

ДУ “Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова” НАМН України

National Institute of Surgery and Transplantology named after A.A. Shalimov

**Ключові слова:** хронічна реакція відторгнення ниркового алотрансплантату, лікування.**Keywords:** renal allograft chronic rejection, treatment.**Резюме.** Робота є оглядом літератури, в якій висвітлюються сучасні стратегії лікування хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантату.**Summary.** The work is a literature review, which demonstrates the current strategies of the treatment of chronic renal allograft rejection.

Термін хронічне антитіло-опосередковане відторгнення (ХАОВ), як одна з основних причин пізньої втрати алотрансплантата, був запропонований вперше в 2001 році [1]. Дослідження показало, що значна частка випадків хронічного відторгнення опосередковується алоантитілами. С4d-позитивне забарвлення в гістологічних зрізах може відокремити ці випадки від неспецифічної хронічної трансплантаційної нефропатії [2]. Ще одне дослідження показало, що активація комплексу в ниркових капілярах може привести до осадження С4d, яка характеризує картину хронічної трансплантаційної артеріопатії, гломерулопатії і багат шаровість в перитубулярних капілярах (ПТК) [3]. З тих пір було припущено, що алогенне антитіло-індуковане хронічне пошкодження ниркового алотрансплантата слід відрізнити від хронічного Т-клітинно-опосередкованого відторгнення (ХТОВ) [4-6]. Таким чином, в оновленій класифікації Banff 2005 додано хронічне антитіло-опосередковане відторгнення як окрему категорію відторгнення опосередкованого саме антитілами [4,7,8]. Останнім часом цьому патологічному стану, який спочатку ідентифікують як неспецифічне хронічне відторгнення, приділяється підвищена увага, як одній з основних причин випадків відторгнення трансплантата.

Крім ХАОВ існує також і хронічне Т-клітинно опосередковане відторгнення. Клітини, що опосередковують антиген неспецифічні реакції, становлять собою домінуючу популяцію в запальних інфільтратах і є основним джерелом цитокінів, що

можуть викликати активацію Т-клітин через незалежні від антигенів механізми. Диференціювання клітин на Т-лімфоцити-хелпери I типу (Тх1) або Т-лімфоцити-хелпери II типу (Тх2) залежить від цитокінів, преобладаючих на місці початкової презентації антигенів, від антигенпрезентуючих клітин, природи коstimулюючих клітин і дози стимулюючих антигенів [5,6]. Було виявлено кореляцію експресії ІФ- $\gamma$  у ниркових трансплантатах із випадками відторгнення. Продукування ІФ- $\gamma$  та ІЛ-5 у клонах Т-клітин, одержаних у реципієнтів, підтвердило, що Тх1 є головними продуцентами цитокінів при відторгненні ниркового трансплантата. Крім того, в біоптатах НАТ у хворих із підтвердженим ХВ виявлене значне підвищення експресії гранзима В, що свідчить про участь цитотоксичних лімфоцитів у розвитку цього ускладнення [5-7]. Дослідниками припускається, що Тх2 в основному через секрецію ІЛ-4 та ІЛ-10 відіграють важливу роль у приживленні трансплантата в організмі реципієнта [8]. Проте існують і протилежні дані. Так, А. Ghafari не виявив різниці в концентрації цитокінів Т-хелперів I та II типів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 та ІФ- $\gamma$ ) у крові реципієнтів із ГВ та без нього [9]. А. Носега показав, що в НАТ, що були видалені внаслідок ХВ, цитокіни Тх2 були експресовані значно більше [10].

Імунодепресанти, які використовуються в рутинній практиці в трансплантаційних центрах, виявляються недовірливими для попередження або лікування хронічної антитіло-опосередкованої реакції відторгнення ниркового алотрансплантата [2,9]. Таким чином пошук нових стратегічних напрямків в лікувальній тактиці даної патології є досить актуальним.

**СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ.** В теперішній час механізм розвитку хронічної реакції відторгнення повністю не з'ясований, тому, встановлених основоположних принципів лікування цього стану не існує [2, 7, 8]. Використання такролімусу та мікофенолату мофетилу в екстремій терапії ХВ не показує значного поліпшення функції ал-

Зограб'ян Рубен Овакимович  
rubenz@mail.ru

лотрансплантата, що дає підстави думати про те, що звичайний режим імуносупресивної терапії не може попередити розвиток або нівелювати її [3]. Деякі дослідники запропонували схеми терапії, спрямовані на гуморальну ланку імунної відповіді, що може знадобитися для успішного лікування ХАОРВ, оскільки пошкодження тканини

трансплантата опосередковується антитілами, а не за рахунок Т-клітинного імунітету [21, 22]. В теперішній час були введені кілька препаратів для пригнічення різних стадій гуморальних імунних реакцій, а також проведено декілька досліджень, в яких вивчався ефект цих препаратів при лікуванні ХВ (рис. 1) [12, 23, 26]

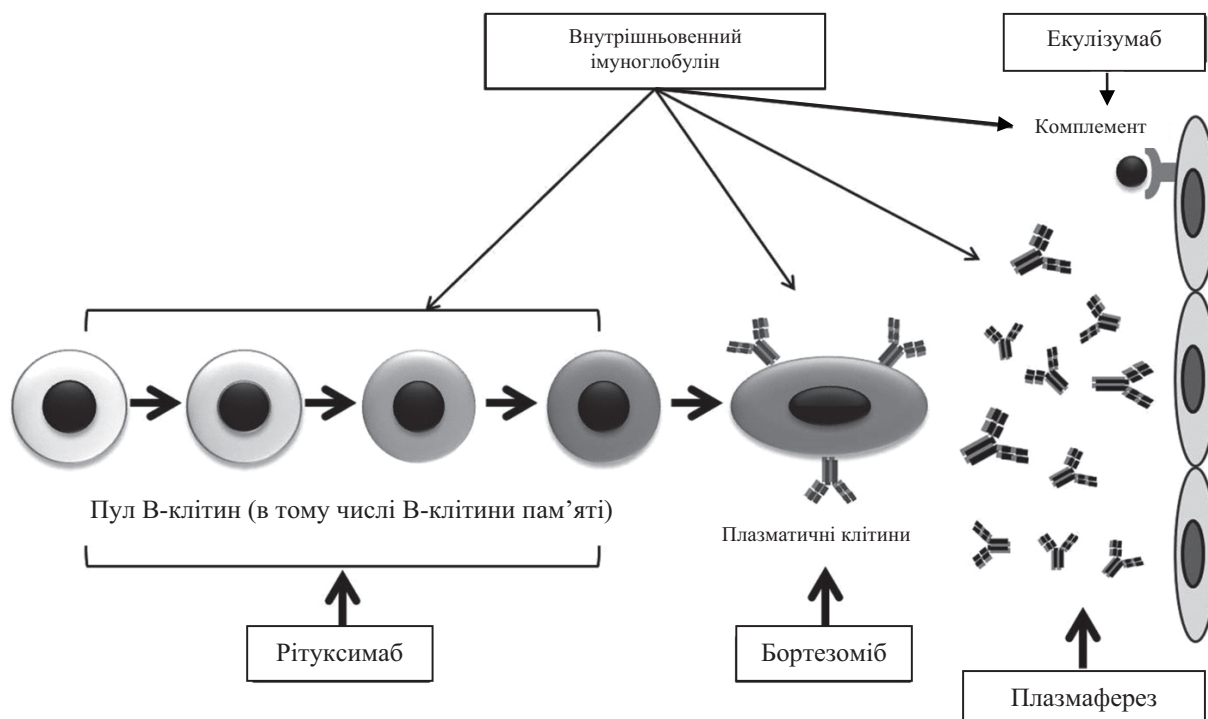


Рис. 1. Сучасні лікарські засоби, які використовуються для пригнічення різних стадій гуморальних імунних реакцій.

Анти-CD20 моноклональні антитіла. Рітуксимаб є химерним анти-CD20 моноклональним антитілом, яке може індукувати антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність, комплемент-залежну загибель клітин та індукцію апоптотичної загибелі клітин, особливо в В-клітинах [27, 28]. Спочатку він застосовувався в гематології для лікування злоякісної лімфоми або лейкемії, проте з часом препарат був запропонований для застосування в галузі трансплантації нирки через його переважну дію на гуморальну ланку імунітету [27]. Як показало дослідження, використання рітуксимабу в періоді індукції імуносупресії ефективно знижує відсоток ХАОРВ після трансплантації нирки. Для прикладу, при АВО-сумісній трансплантації нирки відсоток ХАОРВ склав 28,9% через 2 роки після операції, в той час як у пацієнтів, яким було виконано трансплантацію нирки від АВО-несумісного донора з протоколом десенсибілізації, який включав рітуксимаб, цей відсоток склав всього 3,5% [29]. В іншому дослідженні показано, що виживання аллотрансплантата після постановки діагнозу ХАОРВ було вище в групі із застосуванням для лікування рітуксимабу, ніж у контрольній групі [30]. Всі наведені вище дані свідчать про те, що рі-

туксимаб може бути ефективним засобом для лікування ХАОРВ.

#### ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ ІМУНОГЛОБУЛІН.

Внутрішньовенний імуноглобулін (ВВІГ), як відомо, володіє потужними та різноманітними імуномодельючими ефектами [31,32]. Точний механізм ВВІГ не з'ясований, але він може пригнічувати синтез імуноглобулінів, володіє антиідіотипною активністю по відношенню до донор-специфічних антитіл (ДСА) та нейтралізує HLA-ДСА, блокує Fc-рецептор, пригнічує активацію комплементу, а також володіє антицитокіновою активністю [32]. В трансплантації нирки високі дози ВВІГ (2 г/кг) застосовуються у високо сенсibiliзованих пацієнтів та значно знижує частоту алогенної сенсibiliзації та епізодів гострого відторгнення, що покращує довгострокові результати операції трансплантації нирки [33, 34]. Проте, не дивлячись на доведену ефективність ВВІГ, його використання є не досить ефективним в деяких пацієнтів, і ефект є непередбачуваним в більшості випадків. Таким чином, для терапії ХАОРВ застосовується комбінована терапія з рітуксимабом, а не моно терапія ВВІГ. Дані досліджень застосування комбінованої терапії представлені нижче.

**КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ.** В останні роки рітуксимаб / ВВІГ комбінована терапія була випробувана у хворих з ХАОРВ. Після лікування спостерігалось покращення функції алотрансплантата і, тому, в даний час така комбінація прийнята в якості єдиного варіанту терапії [28,35,36]. По-перше, рітуксимаб / ВВІГ комбінована терапія була випробувана у 6 реципієнтів ниркового трансплантата дитячого віку. Вони отримали 4 тижневі дози ВВІГ (1 г / [кг\* доза]), пізніше - одну дозу рітуксимабу (375 мг/м<sup>2</sup> площі поверхні тіла) через 1 тиждень після останньої інфузії ВВІГ. Протягом лікування функція ниркового алотрансплантата покращилася або стабілізувалася у 4-х із 6-иреципієнтів [28]. У проспективному дослідженні з 2-річного періоду спостереження показано, що така терапія призводить до стабілізації функції трансплантата та значно знижує його прогресуючу втрату функції у реципієнтів дитячого віку [35]. У дорослих реципієнтів з ХАОРВ комбінація рітуксимабу та ВВІГ також показала аналогічні ефекти в покращенні функції алотрансплантата [36].

**ОБМЕЖЕННЯ ЗАСТОСУВАННЯ РІТУКСИМАБ / ВВІГ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ.** Незважаючи на доведену ефективність комбінованої терапії рітуксимабом з ВВІГ в затримці прогресування ХАОРВ, вона показала деякі обмеження в її застосуванні. По-перше, дана комбінація не була повністю ефективною у всіх випадках ХАОРВ, і її дія була обмеженою у пацієнтів із запущеними випадками хронічного відторгнення або високою протеїнурією [28, 37]. Це говорить про те, що рітуксимаб / ВВІГ комбінована терапія може зупинити прогресування ХАОРВ на ранній стадії, проте вона не спричиняє терапевтичного ефекту у пацієнтів з ХАОРВ на пізніх стадіях, при яких розвиваються незворотні фіброзні зміни в тканині алотрансплантата. По-друге, терапевтичний ефект такої комбінованої терапії показав тенденцію до зниження її ефективності з плином часу, особливо протягом 1 року після початку застосування. По-третє, залишається нев'яясненим вплив комбінованої терапії рітуксимабом з ВВІГ на виживання ниркових алотрансплантатів тому, що більшість попередніх досліджень були однонаправленими, які досліджують лише зміни клінічних параметрів функції алотрансплантата до та після лікування. Для доведення ефективності застосування комбінованої терапії рітуксимабом та ВВІГ у реципієнтів з ХАОРВ необхідне рандомізоване проспективне дослідження.

**БОРТЕЗОМІБ.** Бортезоміб є інгібітором протеасоми – білкового комплексу, який у клітинах розщеплює непотрібні або пошкоджені протеїни за допомогою реакцій **протеолізу**. Препарат має переважний ефект на продукцію антитіл плазматичними клітинами, стимулює апоптоз клітин такого типу та призводить до зменшення кількості плазматичних клітин з кісткового мозку [41]. Спочатку він був схвалений Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів для лі-

кування множинної мієломи і в даний час був введений для використання в трансплантації нирки. Очікується, що ефект на пригнічення гуморального імунітету буде сильніший, ніж у рітуксимабу [42, 43]. На тваринній моделі бортезоміб ефективно пом'якшує прояви гломерулярних, тубулоінтерстиційних та судинних змін ХАОРВ за рахунок інгібування клітин, що продукують антитіла [44]. У клінічних умовах дуже мало пацієнтів отримували бортезоміб в якості лікування ХАОРВ, при цьому були отримані суперечливі результати. Таким чином терапевтичний ефект цього препарату до цих пір не доведено [45]. Рандомізоване контрольоване дослідження для вивчення впливу бортезомібу на ХАОРВ (відоме, як дослідження BORJECT) в даний час в стадії розробки та може допомогти визначити ефективність цього препарату.

**ПЕРСПЕКТИВА В ЛІКУВАННІ ХАОРВ – ЕКУЛІЗУМАБ.** Одним з перспективних засобів для лікування ХАОРВ є екулізумаб. Цей агент інгібує розщеплення компонента комплексу С5 на С5а і С5b, тим самим запобігаючи утворенню комплексу мембранної атаки [46]. Екулізумаб був схвалений Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів для лікування пароксизмальної нічної гемоглобінурії. Однак останні дані також показують, що екулізумаб ефективно пригнічує гуморальні імунні реакції у пацієнтів з трансплантованою ниркою. Наприклад, використання екулізумабу після трансплантації значно знижує ризик розвитку гострого антитіло-опосередкованого відторгнення, а також трансплантаційної гломерулопатії протягом першого року після трансплантації нирки [12]. Що стосується лікування ХАОРВ – в даний час ще триває проспективне дослідження [47].

**МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ.** Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) представляють інтерес для трансплантації через їх потенційний імуномодулюючий ефект [48]. Цей терапевтичний потенціал опосередковується кількома механізмами за допомогою секреції регуляторних цитокінів, активації регуляторних клітин імунної системи, а також здатністю підвищувати клітинну репарацію через секрецію антиапоптотичних, антифіброзних і проангіогенних факторів [49]. Множинні функції МСК можуть призвести до багатогранних стратегій в лікуванні різних захворювань, в тому числі в трансплантації нирки. Так, в одному дослідженні, яке включало 159 пацієнтів, що перенесли трансплантацію нирки, використання аутологічних МСК, в порівнянні з індукційною терапією антитілами-блокаторами інтерлейкін-2 рецепторів, призвело до зниження числа випадків гострого відторгнення [48].

**ПЛАЗМАФЕРЕЗ.** Плазмаферез є дуже ефективним методом для редукції антитіл, але його необхідно використовувати в поєднанні з іншими видами терапії, які спрямовані на механізми продукції антитіл. Найбільш поширений тип плазма-

ферезу – це забір плазми з наступним заміщенням її об'єму альбуміном. Такі процедури, як правило, проводяться через день з обробкою 1-1,5 об'єму циркулюючої плазми із заміщенням альбуміном (зазвичай) або свіжозамороженою плазмою. Більшість центрів також застосовували при кожній сесії плазмаферезу низькі дози ВВІГ (100 мг/кг) [45]. При цьому, поряд з функцією трансплантата, контролюється рівень донор-специфічних антитіл (ДСА) для оцінки ефективності проведеної терапії. Лікування триває до тих пір, доки рівень антитіл не знизиться до безпечного, поряд з поліпшенням функції трансплантата. Одним з перших дослідників з використанням цієї комбінації для лікування ХАОРВ був Монтомері та ін. [46]. Та ж група згодом успішно використала цю комбіновану терапію, для редукції передтрансплантаційного титру ДСА у сенсibiliзованих пацієнтів [46].

У ретроспективному дослідженні проаналізовано річні результати трансплантації нирки у 16 пацієнтів з антитіло-опосередкованим відторгненням у яких використовували плазмаферез і ВВІГ та виявили виживання трансплантатів до 81%, що вказує на ефективність цього методу лікування ХАОРВ [47].

Плазмаферез, як правило, добре переноситься. Побічні ефекти відносно рідкісні і пов'язані з використанням судинного доступу (інфекції, кровотеча), зменшенням об'єму циркулюючої плазми, втратою певних білкових фракцій крові та типом заміщуючої рідини, (коагулопатії, гіповолемії, алергічні реакції і невеликий ризик передачі інфекції через кров), гіпокальціємією та застосуванням антикоагулянтів [48].

**ВИСНОВКИ.** В теперішній час не існує єдиної чіткої та ефективної схеми лікування хронічної реакції відторгнення ниркового алотрансплантату, оскільки ще не до кінця вивчені механізми розвитку даної патології. Тому дане питання залишається актуальним та потребує подальшого вивчення.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. *Sellares J., de Freitas D.G., Mengel M., et al.* Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – p. 88-99.
2. *Mauyyedi S., Pelle P.D., Saidman S., et al.* Chronic humoral rejection: identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 12. – p. 74-82.
3. *Regele H., Bohmig G.A., Habicht A., et al.* Capillary deposition of complement split product C4d in renal allografts is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries: a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – p. 71-80.
4. *Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L., et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – p. 26-33.
5. *Vongwiwatana A., Gourishankar S., Campbell P.M., et al.* Peritubular capillary changes and C4d deposits are associated with transplant glomerulopathy but not IgA nephropathy // *Am. J. Transplant.* – 2004. – Vol. 4. – p. 4-9.
6. *Ishii Y., Sawada T., Kubota K., et al.* Injury and progressive loss of peritubular capillaries in the development of chronic allograft nephropathy // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – p. 21-32.
7. *Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C., et al.* Banff'05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN') // *Am. J. Transplant.* – 2007. – Vol. 7. – p. 18-26.
8. *Aita K., Yamaguchi Y., Shimizu T., et al.* Histological analysis of late renal allografts of antidonor antibody positive patients with C4d deposits in peritubular capillaries // *Clin. Transplant.* – 2004. – Vol. 18. – p. 7-12.
9. *Cosio F.G., Gloor J.M., Sethi S., et al.* Transplant glomerulopathy // *Am. J. Transplant.* – 2008. – Vol. 8. – p. 2-6.
10. *Pascual J., Perez-Saez M.J., Mir M., et al.* Chronic renal allograft injury: early detection, accurate diagnosis and management // *Transplant. Rev.* – 2012. – Vol. – 26. – p. 80-90.
11. *Einecke G., Sis B., Reeve J., et al.* Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9. – p. 20-31.
12. *Stegall M.D., Chedid M.F., Cornell L.D.* The role of complement in antibody mediated rejection in kidney transplantation // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2012. – Vol. 8. – p. 6-8.
13. *Lee P.C., Terasaki P.I., Takemoto S.K., et al.* All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies // *Transplantation.* – 2002. – Vol. 74. – p. 2-4.
14. *Everly M.J., Rebellato L.M., Haisch C.E., et al.* Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts // *Transplantation.* – 2013. – Vol. 95. – p. 4-7.
15. *Wiebe C., Gibson I.W., Blydt-Hansen T.D., et al.* Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – p. 57-67.
16. *Husain S., Sis B.* Advances in the understanding of transplant glomerulopathy // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2013. – Vol. 62. – p. 52-63.
17. *Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C., et al.* Banff 07 classification of renal allograft pathology: up-

- dates and future directions // *Am. J. Transplant.* – 2008. – Vol. 8. – p. 53-60.
18. *Gloor J.M., Cosio F.G., Rea D.J., et al.* Histologic findings one year after positive crossmatch or ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – p. 1-7.
19. *Ishida H., Furusawa M., Shimizu T., et al.* Influence of preoperative anti-HLA antibodies on short- and long-term graft survival in recipients with or without rituximab treatment // *Transpl. Int.* – 2014. – Vol. 27. – p. 71-82.
20. *Hirai T., Kohei N., Omoto K., et al.* Significance of low-level DSA detected by solid-phase assay in association with acute and chronic antibody-mediated rejection // *Transpl. Int.* – 2012. – Vol. 25. – p. 25-34.
21. *Pascual J., Perez-Saez M.J., Mir M., et al.* Chronic renal allograft injury: early detection, accurate diagnosis and management // *Transplant. Rev. (Orlando)*. – 2012. – Vol. 26. – p. 80-90.
22. *Colvin R.B.* Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – p. 46-56.
23. *Hong Y.A., Kim H.G., Choi S.R., et al.* Effectiveness of rituximab and intravenous immunoglobulin therapy in renal transplant recipients with chronic active antibody-mediated rejection // *Transplant. Proc.* – 2012. – Vol. 44. – p. 2-4.
24. *Terasaki P.I., Ozawa M.* Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial // *Transplantation.* – 2005. – Vol. 80. – p. 4-7.
25. *Vo A.A., Lukovsky M., Toyoda M., et al.* Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – p. 42-51.
26. *Salama A.D., Pusey C.D.* Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2006. – Vol. 2. – p. 21-30.
27. *Billing H., Rieger S., Ovens J., et al.* Successful treatment of chronic antibody-mediated rejection with IVIG and rituximab in pediatric renal transplant recipients // *Transplantation.* – 2008. – Vol. 86. – p. 14-21.
28. *Kohei N., Hirai T., Omoto K., et al.* Chronic antibody-mediated rejection is reduced by targeting B-cell immunity during an introductory period // *Am. J. Transplant.* – 2012. – Vol. 12. – p. 69-76.
29. *Smith R.N., Malik F., Goes N., et al.* Partial therapeutic response to Rituximab for the treatment of chronic alloantibody mediated rejection of kidney allografts // *Transpl. Immunol.* – 2012. – Vol. 27. – p. 7-13.
30. *Kazatchkine M.D., Kaveri S.V.* Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – p. 47-55.
31. *Jordan S.C., Vo A.A., Peng A., et al.* Intravenous gammaglobulin (IVIG): a novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – p. 59-66.
32. *Jordan S.C., Quartel A.W., Czer L.S., et al.* Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action // *Transplantation.* – 1998. – Vol. 66. – p. 5.
33. *Jordan S.C., Vo A., Bunnapradist S., et al.* Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients // *Transplantation.* – 2003. – Vol. 76. – p. 1-6.
34. *Billing H., Rieger S., Susal C., et al.* IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up // *Transpl. Int.* – 2012. – Vol. 25. – p. 65-73.
35. *Fehr T., Rusi B., Fischer A., et al.* Rituximab and intravenous immunoglobulin treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection // *Transplantation.* – 2009. – Vol. 87. – p. 37-41.
36. *An G.H., Yun J., Hong Y.A., et al.* The effect of combination therapy with Rituximab and Intravenous immunoglobulin on the progression of chronic antibody mediated rejection in renal transplant recipients // *J. Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 20. – p. 32.
37. *Clatworthy M.R.* Targeting B cells and antibody in transplantation // *Am. J. Transplant.* – 2011. – Vol. 11. – p. 59-67.
38. *Everly M.J.* A summary of bortezomib use in transplantation across 29 centers // *Clin. Transplant.* – 2009. – Vol. 3. – p. 23-37.
39. *Schwaiger E., Regele H., Wahrmann M., et al.* Bortezomib for the treatment of chronic antibody-mediated kidney allograft rejection: a case report // *Clin. Transplant.* – 2010. – Vol. 3. – p. 1-6.
40. *Perry D.K., Burns J.M., Pollinger H.S., et al.* Proteasome inhibition causes apoptosis of normal human plasma cells preventing alloantibody production // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9. – p. 1-9.
41. *Everly M.J.* An update on antibody reduction and rejection reversal following bortezomib use: a report of 52 cases across 10 centers // *Clin. Transplant.* – 2010. – Vol. 3. – p. 53-62.

42. *Yang K.S., Jeon H., Park Y., et al.* Use of bortezomib as anti-humoral therapy in kidney transplantation // *J. Korean Med. Sci.* – 2014. – Vol. 29. – p. 48-51.
43. *Vogelbacher R., Meister S., Guckel E., et al.* Bortezomib and sirolimus inhibit the chronic active antibody-mediated rejection in experimental renal transplantation in the rat // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – p. 64-73.
44. *Kim M.G., Kim Y.J., Kwon H.Y., et al.* Outcomes of combination therapy for chronic antibody-mediated rejection in renal transplantation // *Nephrology (Carlton)*. – 2013. – Vol. 18. – p. 6.
45. *Larrea C.F., Cofan F., Oppenheimer F., et al.* Efficacy of eculizumab in the treatment of recurrent atypical hemolytic-uremic syndrome after renal transplantation // *Transplantation*. – 2010. – Vol. 89. – p. 3-4.
46. *Bi B., Schmitt R., Israilova M., et al.* Stromal cells protect against acute tubular injury via an endocrine effect // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – p. 86-96.
47. *Picinich S.C., Mishra P.J., Glod J., et al.* The therapeutic potential of mesenchymal stem cells. Cell- & tissue-based therapy // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2007. – Vol. 7. – p. 65-73.
48. *Hematti P.* Role of mesenchymal stromal cells in solid organ transplantation // *Transplant. Rev. (Orlando)*. – 2008. – Vol. 22. – p. 62-73.
49. *Togel F., Weiss K., Yang Y., et al.* Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – p. 26-35.

Надійшла до редакції 23.02.2018

Прийнята до друку 28.02.2018

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

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

### ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

### ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

9. Текст статті;

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

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

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

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

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати слідуєчі підрозділи.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## КОНТАКТИ:

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



НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ НЕФРОЛОГІВ ТА ФАХІВЦІВ З ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ ФОНД  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

04050 м. Київ, в. Дегтярівська 17В      02125 м. Київ, в. П.Запорожця, 26  
тел.: (044) 4559377      (044) 5126474  
факс: (044) 4559386      (044) 5409642

## ПОПЕРЕДНЄ ПОВІДОМЛЕННЯ

**27-28 вересня 2018 р. у м. Одеса** планується проведення науково-практичної конференції «**Нефрологія UpToDate**».

На конференції планується обговорення проблемних питань діагностики і лікування первинних та вторинних уражень нирок, інфекцій сечової системи у дорослих і дітей та питань ниркової замісної терапії.

Тези та статті для публікації необхідно **подати до 1 серпня 2018 року**.

### **Вимоги до публікацій:**

1. Статті (тези), направлені для участі в конференції, не повинні бути раніше опубліковані.
2. Мова – українська, російська, англійська
3. Назва файлу – за прізвищем першого автора повністю. Формат “Microsoft Word”, 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. 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 до оригінальної наукової роботи, що подаються до «Українського журналу нефрології та діалізу»
5. Об'єм тез – до 2 сторінок, статей – 3-10 сторінок.
6. Вартість публікації тез становить 200 грн., статті – 70 грн/стор.
7. Статті (тези) та скановану копію квитанції про сплату слід відправити на електронну пошту (e-mail: nephrology@ukr.net).

## **ОРГАНІЗАЦІЙНІ ВНЕСКИ:**

Реєстраційний внесок за участь у конференції для членів Національного ниркового фонду складає **300 грн**, для інших – **600 грн**.

## **РЕКВІЗИТИ ДЛЯ СПЛАТИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ВНЕСКУ:**

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

У призначенні платежу обов'язково вказати: «Реєстраційний внесок для участі в конференції та /публікація тез, ПІБ, місто»

**Сплатити організаційний внесок за участь у конференції можна як за безготівковий рахунок, так і безпосередньо під час реєстрації на місці, попередньо заявивши про свою участь електронною поштою до 20 серпня 2018 року. Тези чи статті без попередньої оплати до матеріалів конференції включені не будуть.**

Оплата реєстраційного внеску передбачає отримання матеріалів конференції.

Більш точні дані з приводу часу, місця проведення та програми конференції будуть повідомлені пізніше.

Інформацію буде розміщено на сайті <http://inephrology.kiev.ua>

## **АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ:**

Україна, м. Київ, 02125 м. Київ, в. П. Запорожця, 26 або  
Україна, м. Київ, 04050, м. Київ, в. Дегтярівська 17В,  
в оргкомітет конференції  
Тел: (044) 512-64-74 Шіфріс Ірина Михайлівна, Лобода Олена Миколаївна  
(044) 235-9377 Величко Марина Борисівна  
E-mail: nephrology@ukr.net

***Ми будемо раді Вашій участі в конференції!  
З повагою, Українська асоціація нефрологів та фахівців  
з трансплантації нирки, Національний нирковий фонд  
та ДУ «Інститут нефрології НАМН України»***