



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

2 (58) '2018

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

РЕЙТИНГОВА ОЦІНКА СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ В ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ У 2017 РОЦІ

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

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

РІВЕНЬ ХОРІОНІЧНОГО ГОНАДОТРОПІНУ У ЖІНОК В ПЕРІОД ПОСТМЕНОПАУЗИ З ХХН V СТАДІЇ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

Х.Я. Абрагамович, І.О. Дудар, В.М. Савчук, Ю.І. Гончар, В.Ф. Крот,
І.М. Шіфріс, О.М. Лобода 9

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова 13

АНТИОКСИДАНТНІ ЕФЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРНИХ ЗАСОБІВ У ПАЦІЄНТОК З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

М.О. Колесник, Л.В. Король, Н.М. Степанова, В.Є. Дріянська, Л.Я. Мигаль, В.С. Савченко 18

СТАТУС ВІТАМІНІВ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК II-V СТАДІЙ

І. О. Дудар, Ю. І. Гончар В. М. Савчук, О. М. Лобода 29

ЗВ'ЯЗОК ФАКТОРА РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ 23 ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

М. І. Чайковська, Л. П. Мартинюк 34

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

ОЦІНКА РЕЗИДУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК У ХВОРИХ НА ХХН VД СТ. ТА ПІДХОДИ ДО ЇЇ ЗБЕРЕЖЕННЯ

Л.М. Суржко 41

СКРИНІНГ, ДІАГНОСТИКА ТА МЕНЕДЖМЕНТ ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ФАБРИ: ЗАКЛЮЧЕННЯ ДИСКУСІЙНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ «ХВОРОБА НИРОК: ПОКРАЩЕННЯ ГЛОБАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ» (KDIGO)

С. П. Фоміна, Н.О. Пічкур 49

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ 62

ПОВІДОМЛЕННЯ 65



Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»
Національний нирковий фонд України

ISSN 2304-0238
ISSN 2616-7352

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (58) 2018

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

Головний редактор:	Колесник Микола Олексійович	
Заступник головного редактора:	Степанова Наталя Михайлівна	
Відповідальний секретар:	Козлюк Надія Іванівна	
Редакційна колегія:	Гуревич Костянтин Якович	Мартинюк Лілія Петрівна
	Драннік Георгій Миколайович	Томіліна Наталя Аркадієвна
	Дріянська Вікторія Євгенівна	Фоміна Світлана Петрівна
	Дудар Ірина Олексіївна	William G. Couser
	Зуб Лілія Олексіївна	R.T. Krediet
	Король Леся Вікторівна	F.P. Schena
	Лісовий Володимир Миколайович	Robert W. Schrier
	Майданнік Віталій Григорович	

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)

Індексація журналу:

- web-платформа реєстраційної агенції Crossref (видавничий префікс: 10.31450),
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- загальнодержавний репозитарій Національна бібліотека України ім. В. І. Вернадського,
- пошукова система академічних текстів Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

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

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 6 від 07.06.2018 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 15.06.2018. Підписано до друку 01.06.2018
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 240718

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 NAMS of Ukraine"
National kidney foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238
ISSN 2616-7352

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS
PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 2 (58) 2018

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

founded in 04.2004

Editor-in-chief:
Deputy Editor:
Executive secretary:

Mykola Kolesnyk
Natalia Stepanova
Nadia Kozlyuk

Editorial Board :

Konstantin Gurevich
Georgy Drannik
Victoria Driyanska
Iryna Dudar
Liliia Zub
Lesya Korol
Volodymyr Lisovyi
Vitaly Maidannyk

Lilia Martyniuk
Natalia Tomilina
Svitlana Fomina
William G. Couser
R.T. Krediet
F.P. Schena
Robert W. Schrier

Founders – State Institution "Institute of nephrology NAMSU", National Kidney foundation of Ukraine

Certificate of registration: KB № 21397-11197 IIP from January 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)

Journal indexing:

- Crossref Registration Agency (doi prefix 10.31450),
- Directory of Open Access Scholarly Resources (ROAD),
- National repository Vernadsky National Library of Ukraine,
- Web search engine for academic publications Google Scholar,
- Library catalog OCLC WorldCat.

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

Recommended for publication by Academic Council State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences» (protocol № 6 from June 7, 2018).

Edition 500 copies

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

Put in a set June 7, 2018. **Signed to print** June 7, 2018.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 8. Order № 240718

Print Ltd "Poligraf plus"

Certificate of registration in the state register of subjects of publishing №169 (series DK) from 07/04/2005
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



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

M. Kolesnyk, N. Kozliuk, S. Nikolaenko

doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.01

Rating score of renal medical care in Ukraine 2017

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

Citation:

Kolesnyk M, Kozliuk N, Nikolaenko S. Rating score of renal medical care in Ukraine 2017. Ukr J Nephrol Dial. 2018;2(58):3-8. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.01

Abstract. *The aim of the work was to conduct a rating evaluation of nephrological services in the regions of Ukraine by using the method of complex statistical coefficients.*

Materials and methods. *Evaluation of nephrological services in the regions of Ukraine was made by using indicators that characterize the structure, use of health care resources, quality and efficiency of its provision submitted to National Register of patients with chronic kidney disease and patients with acute kidney injury (2017).*

Results. *The sum of integral indicators in different areas of our analytical research has identified Top-3 regions by number: nephrologists; hemodialysis (GD) machines, patients receiving GD; patients treated with peritoneal dialysis (PD); patients with functional transplanted kidney and in the prevalence of acute kidney damage (GFR) per million population.*

Summary. *By using rating evaluation methodology, it was identified place of relevant region by each indicator of nephrological care in the region as a whole.*

Keywords: *specialized medical care, CKD, hemodialysis, peritoneal dialysis, transplanted kidney, acute kidney damage, rating.*

Article history:

Received 25 April 2018

Received in revised
form 10 May 2018

Accepted 14 May 2018

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© M. Kolesnyk, N. Kozliuk, S. Nikolaenko, 2018.

Correspondence should be addressed to Nadiya Kozliuk org-metod@inephrology.kiev.ua



© Колесник М. О., Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С., 2018

УДК 616.61:311.4(477)

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

Рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України у 2017 році

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

Резюме. Мета роботи: виконання рейтингової оцінки спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України за 2017 рік з використанням методу комплексних статистичних коефіцієнтів.

Матеріали та методи. Основою визначення рейтингової оцінки були показники розповсюдженості хронічної хвороби нирок, захворюваності на гостре пошкодження нирок, кадрового та технічного забезпечення спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю та її відповідності індикаторам якості. Джерелом інформації був Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок за 2017 рік.

Результати. Сума інтегральних показників за різними напрямками нашого аналітичного дослідження визначила Топ-3 областей за кількістю: лікарів-нефрологів; апаратів для гемодіалізу (ГД); хворих, які отримували ГД; хворих, які лікувались перитонеальним діалізом (ПД); хворих з функціонуючою трансплантованою ниркою та за поширеністю гострого пошкодження нирок (ГПН) на млн. населення.

Висновки. Визначено місце відповідної області за показниками організації та кадрового забезпечення, доступності та ефективності лікування хворих на ХХН ГД, ПД, ТН, або пацієнтів з ГПН.

Ключові слова: спеціалізована медична допомога, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, трансплантована нирка, гостре пошкодження нирок, рейтинг.

Вступ. Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні є результатом аналізу організації, доступності та якості лікування хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) III-IV ст., пацієнтів які лікуються гемодіалізом (ГД), перитонеальним діалізом (ПД), з трансплантованою ниркою (ТН) або пацієнтів з гострим пошкодженням нирок (ГПН).

Мета: виконання рейтингової оцінки спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України за 2017 рік, з використанням методу комплексних статистичних коефіцієнтів.

Матеріал та методи. Використана методика «Рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України» викладена в Українському журналі нефрології та діалізу №4 (48) 2015 року [1, 2]. Джерелом інформації став Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок за 2017 та 2016 роки [3, 4].

Результати. Результати розрахунку показників діяльності нефрологічної допомоги в Україні за 2017 рік подано у таблицях 1, 2 та на рисунку 1. Аналіз таблиць наочно демонструє суттєве коливання отриманих стандартизованих цифрових показників по областях. Слід відзначити, що гірші значення показника (менше «0») отримали від'ємне стандартизоване значення, більше «0» – додатне. Так, сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю у Івано-Франківській області становила «34» бали, а у Чернівецькій «-35» балів. Майже половина областей отримали від «32» до «2» балів (Львівська, Чернігівська, Тернопільська, Харківська, Херсонська, Житомирська, Вінницька, Сумська, м. Київ, Рівненська, Полтавська). Разом з тим, 12 областей отримали від'ємне стандартизоване значення від «-1» до «-35» балів (Закарпатська, Черкаська, Дніпропетровська, Миколаївська, Донецька, Одеська, Волинська, Хмельницька, Київська, Кіровоградська, Луганська, Запорізька).

Надія Іванівна Козлюк
org-metod@inephrology.kiev.ua

Таблиця 1

**Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим
нефрологічного профілю в Україні у 2017 році**

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Івано-Франківська	34
2	Львівська	32
3	Чернігівська	19
4	Тернопільська	17
4	Харківська	17
5	Херсонська	16
6	Житомирська	10
7	Вінницька	7
7	Сумська	7
7	м. Київ	7
8	Рівненська	5
9	Полтавська	2
10	Закарпатська	-1

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
10	Черкаська	-1
11	Дніпропетровська	-7
11	Миколаївська	-7
12	Донецька	-8
12	Одеська	-8
13	Волинська	-9
14	Хмельницька	-11
15	Київська	-13
16	Кіровоградська	-23
17	Луганська	-25
18	Запорізька	-30
19	Чернівецька	-35

Як продемонстровано на рис.1, у цілому, сумарна рейтингова оцінка діяльності нефрологічної допомоги в різних адміністративних територіях України за 2017 рік порівняно з 2016 р., суттєво не змінилася. Зокрема, у п'яти областях (Закарпат-

ській, Луганській, Миколаївській, Тернопільській та Черкаській) вона знизилася, а у шести областях (Запорізькій, Кіровоградській, Рівненській, Тернопільській, Харківській та Хмельницькій) – підвищилася.

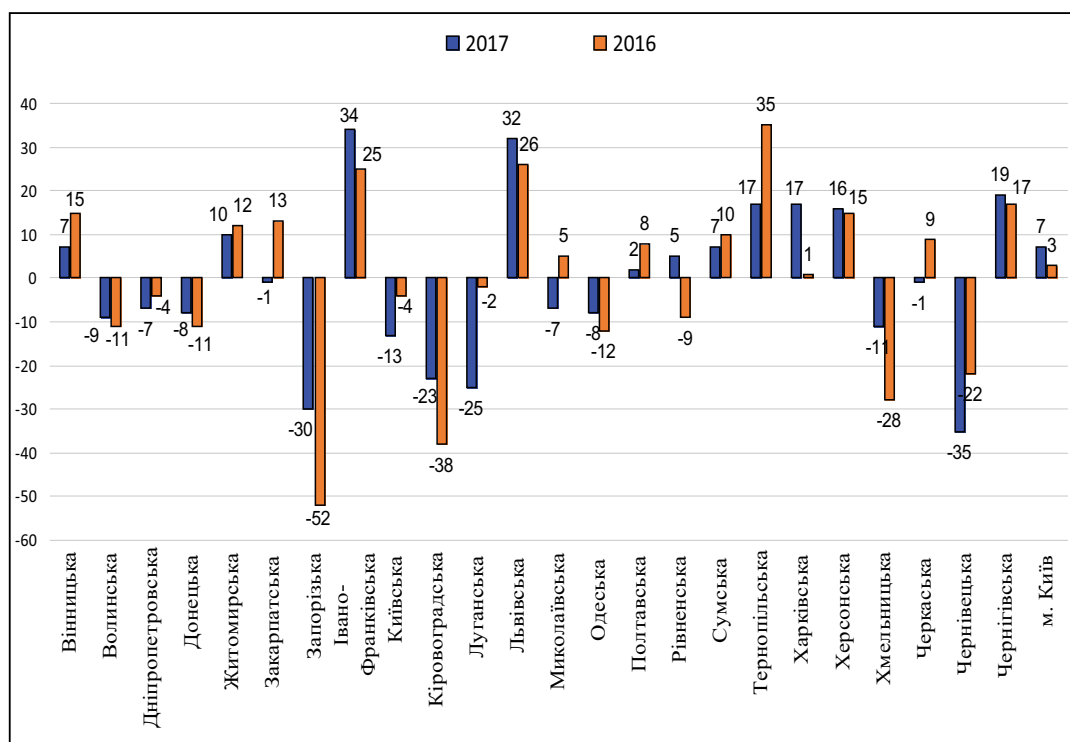


Рис. 1. Порівняльна діаграма сумарної рейтингової оцінки нефрологічної допомоги в Україні 2016-2017 р.р.

Сума інтегральних показників за різними напрямками нашого аналітичного дослідження визначила Топ-3 областей за кількістю: лікарів-нефрологів; ГД-апаратів; хворих, які отримували ГД;

хворих, які отримували ПД; хворих з функціонуючою трансплантованою ниркою та за поширеністю ГПН на млн. населення (рис. 2).

Таблиця 2

Рейтингова оцінка нефрологічної допомоги в Україні за 2017 рік

Організація та доступність нефрологічної допомоги			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ПД			Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V Т			Лікування пацієнтів з ГПН		
Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів	Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Івано-Франківська	24	1	Львівська	15	1	Харківська	11	1	Вінницька	1	1	Рівненська	3
2	м. Київ	16	2	Херсонська	14	2	Сумська	8	1	Дніпропетровська	1	2	Хмельницька	2
3	Львівська	10	3	Івано-Франківська	6	3	Полтавська	7	1	Донецька	1	2	Львівська	2
3	Хмельницька	10	4	Рівненська	4	4	Донецька	6	1	Житомирська	1	2	Івано-Франківська	2
4	Чернігівська	9	5	Вінницька	3	4	Чернігівська	6	1	Київська	1	2	Волинська	2
5	Харківська	3	5	Тернопільська	3	5	Вінницька	5	1	Луганська	1	3	Чернігівська	1
6	Сумська	7	6	Житомирська	2	5	Львівська	5	1	Одеська	1	3	Чернівецька	1
6	Тернопільська	7	6	Чернігівська	2	5	Тернопільська	5	1	Полтавська	1	3	Херсонська	1
7	Волинська	3	7	Волинська	1	6	Житомирська	4	1	Рівненська	1	3	Тернопільська	1
7	Житомирська	3	7	Миколаївська	1	7	Івано-Франківська	2	1	Сумська	1	3	Закарпатська	1
8	Полтавська	2	7	Одеська	1	7	Рівненська	2	1	Тернопільська	1	4	Черкаська	0
8	Черкаська	2	8	Закарпатська	0	7	Херсонська	2	1	Херсонська	1	4	Одеська	0
9	Закарпатська	1	8	Харківська	0	8	Черкаська	1	1	Черкаська	1	4	Кіровоградська	0
9	Миколаївська	1	8	Хмельницька	0	9	Миколаївська	-1	1	Чернігівська	1	4	Запорізька	0
11	Вінницька	0	9	Київська	-1	10	Дніпропетровська	-2	2	Івано-Франківська	0	4	Житомирська	0
11	Чернівецька	0	10	Луганська	-2	10	Закарпатська	-2	2	Кіровоградська	0	5	Київська	-1
12	Дніпропетровська	-1	10	м. Київ	-2	11	м. Київ	-3	2	Львівська	0	6	Харківська	-2
13	Кіровоградська	-2	11	Дніпропетровська	-3	12	Луганська	-4	2	Харківська	0	6	Сумська	-2
13	Одеська	-2	11	Кіровоградська	-3	13	Запорізька	-7	2	Чернівецька	0	6	Луганська	-2
13	Херсонська	-2	11	Полтавська	-3	14	Волинська	-8	2	м. Київ	0	6	Донецька	-2
14	Київська	-3	12	Запорізька	-4	14	Одеська	-8	3	Закарпатська	-1	6	Дніпропетровська	-2
15	Рівненська	5	13	Черкаська	-5	15	Київська	-9	4	Миколаївська	-3	6	Вінницька	-2
16	Донецька	6	14	Донецька	-7	16	Кіровоградська	-18	4	Хмельницька	-3	7	м. Київ	4
17	Запорізька	8	14	Сумська	-7	16	Чернівецька	-18	5	Волинська	-7	S	Полтавська	-5
18	Луганська	-18	15	Чернівецька	-18	17	Хмельницька	-20	6	Запорізька	-11	S	Миколаївська	-5

— високий бал
 — середній бал
 — низький бал

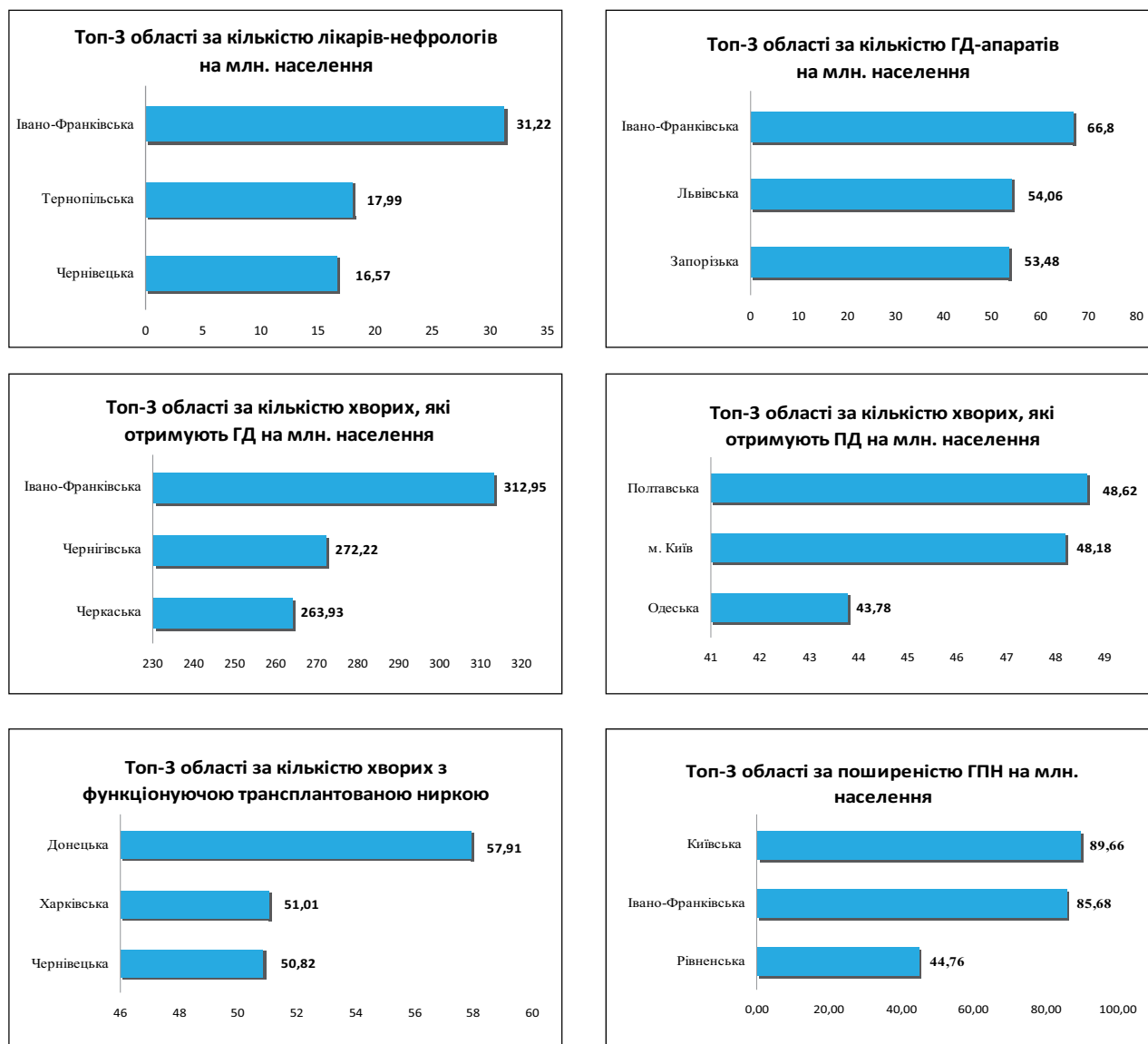


Рис. 2. Топ-3 області за основними показниками сумарної рейтингової оцінки нефрологічної допомоги в Україні, 2017 р.

Обговорення. Порівнюючи отримані результати з аналогічними у 2016 році встановлено, що простежується явна тенденція, а саме послідовне зростання показників забезпеченості спеціалізованою медичною допомогою хворих нефрологічного профілю в областях України за 2017 рік [5]. А також дещо змінився склад запропонованих Топ-3 областей. Так, до Топ-3 областей за кількістю лікарів-нефрологів на млн. населення увійшли Івано-Франківська (31,22), Тернопільська (17,99) та Чернівецька (16,57) області. До Топ-3 областей за кількістю ГД-апаратів на млн. населення увійшли Івано-Франківська (66,8), Львівська (54,06) та Запорізька (53,48) області. Топ-3 областей за кількістю хворих, які отримували ГД на млн. населення – Івано-Франківська (312,95), Чернігівська (272,22) та Черкаська (263,93). Склад лідерів у двох наступних групах, Топ-3 областей за кількістю хворих, які отримували ПД та Топ-3 областей за кіль-

кістю хворих з функціонуючою трансплантованою ниркою, не змінився. Так, у першу увійшли Полтавська (48,62), м. Київ (48,18) та Одеська (43,78) області. У другу – Донецька (57,91), Харківська (51,01), Чернівецька (50,82) області. До Топ-3 областей за поширеністю ГПН на млн. населення увійшли Київська (89,66), Івано-Франківська (85,68) та Рівненська (44,76) області.

Висновки. Визначено місце відповідної області за показниками організації та кадрового забезпечення, доступності та ефективності лікування хворих на ХХН ГД, ПД, ТН, або пацієнтів з ГПН.

Подяка. Автори висловлюють вдячність усім головним координаторам регіональних реєстрів, за важливу кропітку роботу, без якої неможливо було б забезпечити щорічне формування національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок.

Розкриття потенційних конфліктів інтересів:
автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

Колесник М. О. — концепція та дизайн дослідження,

Козлюк Н. І. — аналіз отриманих даних та оформлення тексту роботи,

Ніколаєнко С. С. — оформлення ілюстрацій.

Література (References):

1. *Kolesnyk M, Kozliuk N, Nikolaienko S, Stepanova N, GoncharYuI, Zakon K.* Rating evaluation of specialized medical care by the patients nephrologic profile of the Ukraine province. Ukr J Nephrol Dial. 2015;№4(48).3-8. [In Ukrainian].doi: 10.31450/ukrjnd.4(48).2015.04
2. *Kolesnyk MO, Nikolaienko SS, Snisar LM.* Rating score specialized medical care patients renal profile in Ukraine 2015. Ukr J Nephrol Dial. 2016;№4(52).3-8. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.4(52).2016.01
3. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta pat-sientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2017 rik / uklad. NI Kozliuk, SS Nikolaienko, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv; 2018. 183 s. [In Ukrainian].
4. *Kolesnyk MO*, hol. redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok ta pat-sientiv z hostryim poshkodzhenniam nyrok: 2016 rik / uklad. NI Kozliuk, SS Nikolaienko, OO Razvazhaieva; Derzhavna ustanova «Instytut nefrolohii NAMN Ukrainy». Kyiv; 2017. 209 s. [In Ukrainian].
5. *Kolesnyk MO, Kozliuk NI, Nikolaienko SS.* Rating score specialized medical care patients renal profile in Ukraine 2016. Ukr J Nephrol Dial. 2017;№2(54).3-6. doi: 10.31450/ukrjnd.2(54).2017.01



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

K. Abrahamovych¹, I. Dudar², V. Savchuk², Y. Gonchar², V. Krot²,
I. Shifris, O. Loboda²

doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.02

The level of chorionic gonadotropin in postmenopausal women with CKD V stage treated with hemodialysis

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

²SI "Institute of nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Citation:

Abrahamovych K, Dudar I, Savchuk V, Gonchar Y, Krot V, Shifris I, et al. The level of chorionic gonadotropin in postmenopausal women with CKD V stage treated with hemodialysis. Ukr Journ Nephrol Dial. 2018;2(58):9-12. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.02

Abstract. The chorionic gonadotropin (CGT) test is used to diagnose and monitor the course of pregnancy, including ectopic, to detect fetal abnormalities, trophoblastic diseases, preeclampsia, ovarian tumors, lungs, stomach, intestine, bladder, kidneys, prostate. The level of CGT is often elevated in postmenopausal women treated with hemodialysis (HD). Its significance is still not well understood, and therefore requires further study. The aim of our work was to investigate the level of CGT in postmenopausal women treated with HD.

Methods. The determination of the level of CGT in 23 postmenopausal women treated with HD. The main inclusion criteria were as follows: oral informed consent of the patient to participate in the study, the presence of CKD stage VD and treatment of HD for at least 6 months. Exclusion criteria: severe functional disorders (liver, heart, respiratory failure), cancer processes, smoking, taking substitution hormonal therapy, lack of consent of the patient. The results were compared with the CGT levels in 20 healthy menopausal women (group II).

Results. A statistically significant difference was found between the I group (postmenopausal women treated with HD) and II group (women without chronic kidney disease (CKD)) ($t = 3.62, p = 0.001$). It was also found that CGT was increased in 9 (39%) of 23 women treated with HD. The norm of CGT in postmenopausal women is <14.0 IU/L, therefore the deviation of the index in the I group (13.63 ± 2.83 IU/L) is within the reference values. However, it does not explain the statistically significant difference between the CGT indices in the I group compared to the II group ($p < 0.01$). Possibly, the presence of CKD contributes to the increase in HGT.

Conclusions. Authentically higher rates of CGT in postmenopausal women treated with HD compared with women without CKD were detected. Thus, CKD can affect the serum level of CGT, probably due to disruption, but this issue has not been studied, and requires further investigation.

Key words: chronic kidney disease, dialysis, menopause, chorionic gonadotropin.

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© K. Abrahamovych, I. Dudar, V. Savchuk, Y. Gonchar, V. Krot, I. Shifris, O. Loboda, 2018.

Correspondence should be addressed to Olena Loboda doctor_yelena@ukr.net

Article history:

Received 10 May 2018

Received in revised form 05 June 2018

Accepted 11 June 2018



© Абрагамович Х.Я., Дудар І.О., Савчук В.М., Гончар Ю.І., Крот В.Ф., Шіфріс І.М., Лобода О.М., 2018

УДК: 616.61-036.12-055.2:612.662.9]-085.38-07:618.344-07.

Х.Я. Абрагамович¹, І.О. Дудар², В.М. Савчук², Ю.І. Гончар²,

В.Ф. Крот², І.М. Шіфріс², О.М. Лобода²

Рівень хоріонічного гонадотропіну у жінок в період постменопаузи з ХХН V стадії, які лікуються гемодіалізом

¹Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, м. Львів

²Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Резюме: Тест на ХГТ використовується для діагностики та спостереження за перебігом вагітності, в тому числі позаматкової, виявлення аномалій розвитку плода, трофобластичних хвороб, прееклампсії, пухлин яєчників, легень, шлунка, кишківника, сечового міхура, нирок, простати. Рівень хоріонічного гонадотропіну (ХГТ) часто підвищений у постменопаузальних жінок, які лікуються гемодіалізом (ГД). Його значення залишається ще недостатньо вивченим, і тому вимагає подальшого вивчення. Метою нашої роботи було дослідити рівень ХГТ у жінок в постменопаузі з ХХН V стадії, які лікуються ГД.

Матеріали та методи. У дослідженні проводилося визначення рівня ХГТ у 23-х жінок у період постменопаузи з хронічною хворобою нирок (ХХН) V стадії, які лікуються ГД.

Критеріями включення хворих у дослідження слугували: усна інформована згода хворої прийняти участь у дослідженні, наявність ХХН V стадії та лікування ГД не менше 6-и місяців. **Критерії виключення:** важкі функціональні порушення (печінкова, серцева, дихальна недостатність), онкологічні процеси, паління, прийом замісної гормональної терапії (ЗГТ), відсутність згоди пацієнтки. **Результати** порівнювались з показниками рівня ХГТ у 20 здорових жінок у менопаузі без ХХН (група II).

Результати. Виявлено статистично достовірну різницю між I (постменопаузальні жінки, які лікуються ГД) і II групою (постменопаузальні жінки без ХХН) ($t = 3,62$; $p = 0,001$). Також виявлено, що ХГТ був підвищений у 9 (39%) з 23 жінок, які лікуються ГД. Норма ХГТ у жінок в постменопаузі $< 14,0$ МО/л, тому відхилення показнику у I групі ($13,63 \pm 2,83$ МО/л) в межах референтних значень. Однак, це не дає пояснення на виявлену нами, статистично значущу різницю між показниками ХГТ у I групі порівняно з II групою ($p < 0,01$). Можливо, наявність ХХН сприяє зростанню рівня ХГТ.

Висновки. Виявлено достовірно більш високі показники ХГТ в постменопаузальних жінок, які лікуються ГД в порівнянні з жінками без ХХН. Таким чином, ХХН може впливати на рівень ХГТ в сироватці крові, ймовірно, внаслідок порушення виведення, але це питання не вивчене, і вимагає подальшого дослідження.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, діаліз, менопауза, хоріонічний гонадотропін.

Вступ. Згідно офіційних даних станом на 2012 рік в Україні хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), які потребують лікування діалізом близько 6,5 тис., серед них жінок 43,9% [1]. Відомо, що для жінок з ХХН, які лікуються ГД, характерна рання менопауза, яка виникає між 46 та 48 роками [2, 3]. Імовірно, накопичення в організмі уремичних токсинів негативно впливає на гіпоталамо-гіпофізарні-яєчникові механізми регуляції, порушується дозрівання яйцеклітин та менструальний цикл [4]. У період менопаузи, збільшується ризик остеопорозу, серцево-судинних захворювань, погіршується стан шкіри, порушуються ментальні функції (ССЗ) [5].

Хоріонічний гонадотропін людини (ХГТ) - гетеродимерний гормон який виділяється передньою долею гіпофізу, приймає участь в процесі овуляції, розвитку яйцеклітин, підтримці жовтого тіла на початковому етапі вагітності, виробляється трофобластичною тканиною плаценти, а також деякими пухлинами [6]. Упродовж усього періоду вагітності він підтримує її нормальний розвиток, стимулюючи утворення таких гормонів як естроген і прогестерон [7].

Тест на ХГТ використовується для діагностики та спостереження за перебігом вагітності, в тому числі позаматкової, виявлення аномалій розвитку плода, трофобластичних хвороб, прееклампсії, пухлин яєчників, легень, шлунка, кишківника, сечового міхура, нирок, простати [6, 8]. Доведено, що рівень ХГТ не співвідноситься зі стадією та гістологічними результатами раку нирки, проте виступав предиктором клінічних наслідків лікування [8]. Під час підготовки до трансплантації органів підвищений рівень ХГТ потребує ретельного дообстеження пацієнтів [6, 9].

Олена Миколаївна Лобода
doctor_yelena@ukr.net

Відомо, що у невагітних жінок інколи зустрічається підвищений рівень ХГТ. Хибнопозитивні результати пояснюють наявністю гетерофільних антитіл до ХГТ [10] або фізіологічним підвищенням ХГТ в менопаузі [11]. Деякі автори відмічають також ріст ХГТ після овариоектомії. Найбільш вірогідним поясненням є стимуляція гонадотропним рилізінг-гормоном (ГТ-РГ) гіпофізу за принципом негативного зворотнього зв'язку після різкого зниження рівня стероїдних гормонів яєчників [12]. Підтвердженням даного припущення є нормалізація рівня ХГТ після призначення замісної гормональної терапії (ЗГТ). При ХХН відмічають також підвищення рівня ХГТ, вірогідно, за рахунок погіршення виведення ХГТ [11].

Роль ХХН, як причини підвищеного рівня ХГТ, все ще невивчена [7].

Метою нашої роботи було дослідити рівень ХГТ у жінок в менопаузі з ХХН V стадії, які лікуються ГД.

Матеріали та методи дослідження. Одномоментне обсерваційне дослідження, до якого були залучені 23 жінки у період постменопаузи з ХХН VД стадії, які лікувались гемодіалізом амбулаторно у відділенні госпітальної нефрології та діалізу, центру трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів Львівської обласної клінічної лікарні (група I). Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією.

Критеріями включення хворих у дослідження слугували: усна інформована згода хворої прийняти участь у дослідженні, наявність ХХН VД стадії та лікування ГД не менше 6-и місяців. Критерії виключення: важкі функціональні порушення (печінкова, серцева, дихальна недостатність), онкологічні процеси, паління, прийом замісної гормональної терапії (ЗГТ), відсутність згоди пацієнтки.

Результати порівнювались з показниками рівня ХГТ у 20 здорових жінок у менопаузі без ХХН, які за віком відповідали групі обстежуваних пацієнтів (група II).

Забір крові на визначення рівня ХГТ проводився до початку сеансу ГД. Нормальний рівень ХГТ вважався $<5,30$ мМО/мл. Для покращення розрахунків та отримання більш точних результатів дослідження, ми проаналізували та визначили середнє значення лабораторних аналізів рівня ХГТ здорових, не вагітних жінок, репродуктивного віку, як прикладу норми (контрольна група III).

Верифікація діагнозу ХХН та обсяг обстежень проведені за рекомендаціями K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, 2002); наказами МОЗ України №65/462 від 30.09.2003, № 593/2004, № 23/2005, № 43/2006, № 330/2007, протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія» (наказ МОЗ № 593/2004).

Статистичне опрацювання результатів дослідження проводили за допомогою Microsoft Office Excel 2006 та пакету STATISTICA for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США). Для порівняння отриманих показників використовували t-критерій Ст'юдента.

Результати дослідження. Середній вік жінок з ХХН, які лікувались ГД становив $56,26 \pm 7,68$ років. Середня тривалість лікування склала $10,91 \pm 7,02$ років. Середній вік початку менопаузи становив $48,09 \pm 1,36$ років, а у 6 жінок (26,09 %) у віці $40,57 \pm 1,90$ років (рання менопауза).

Виявлено статистично достовірну різницю у рівнях ХГТ між I і II групами ($t = 3,62$; $p = 0,001$), що свідчить про вищі рівні ХГТ у жінок в постменопаузі (табл. 1). Тобто, у жінок в постменопаузі з ХХН, які лікуються ГД, рівень ХГТ вищий, ніж у жінок без ниркової патології.

Таблиця 1

Рівень сироваткового ХГТ у групах

Показник	Група	
	Група I (n = 23)	Група II (n = 20)
Рівень ХГТ	$13,63 \pm 2,83$	$7,04 \pm 1,55^*$

Примітка: * - $p < 0,01$

Слід зазначити, що рівень ХГТ був підвищений у 9 (39 %) з 23 жінок, які лікувались ГД.

Обговорення. Результати нашого дослідження демонструють підвищення концентрації ХГТ у 39% жінок, які лікуються ГД. Норма ХГТ у жінок в постменопаузі $<14,0$ МО/л, тому відхилення показнику у I групі в межах референтних значень [3]. Однак, це не дає пояснення на виявлену нами, статистично значущу різницю між показниками ХГТ у I групі порівняно з II групою ($p < 0,01$). Можливо, наявність ХХН сприяє зростанню рівня ХГТ.

Однак, залишаються не зрозумілими фактори, які підвищують рівні ХГТ лише у частини жінок в менопаузі, які лікуються ГД та їхній вплив на стан жінки в постменопаузі.

Висновки. У постменопаузальних жінок, які лікуються ГД достовірно частіше підвищується рівень ХГТ, що з урахуванням ризику розвитку онкологічних захворювань, потребує повторного обстеження. Можливий розгляд питання щодо призначення гормональної замісної терапії за відсутності протипоказань.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

Х.Я. Абрагамович та І.О. Дудар – концепція та дизайн дослідження,

В. М. Савчук та О.М. Лобода – аналіз отриманих даних,

Ю.І. Гончар та В.Ф. Крот – оформлення тексту роботи,

І.М. Шіфріс – формулювання висновків.

Література (References):

1. *Kolesnyk MO*, redaktor. Natsionalnyi reiestr khvorykh na khronichnu khvorobu nyrok: 2014 rik. Kyiv; 2015. 202 s. [In Ukrainian].
2. *Shanmugavadivoo K, Shaariah W*. Health issues in dialysis-dependent female patients. *Perit Dial Int*. 2003;23(2):192-5.
3. *Hotakainen K, Ljungberg B, Paju A, Rasmuson T, Alfthan H, Stenman U-H*. The free β -subunit of human chorionic gonadotropin as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2002; 86(2):185-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6600050
4. *Palmer B. F*. Sexual dysfunction in men and women with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. *Adv Ren Replace Ther*. 2003;10(1):48-60. doi: 10.1053/jarr.2003.50003
5. *Kramer H. M., Curhan G.C., Singh S.A*. Hemodialysis and estrogen levels in postmenopausal (HELP) patients: The multicenter HELP study. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(6):1240-6. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00357-3
6. *Soni S., Menon M. C., Bhaskaran M., Jhaveri K. D., Molmenti E., Muoio V*. Elevated human chorionic gonadotropin levels in patients with chronic kidney disease: Case series and review of literature. *Indian J Nephrol*. 2013; 23(6): 424–7. doi: 10.4103/0971-4065.120339
7. *Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L.* [et al.] Implantation, embryogenesis, and placental development. 22nd ed. *Williams Obstetrics*. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 39-90.
8. *Mohammed Ilyas M.I., Turner G.D., Cranston D*. Human chorionic gonadotropin-secreting clear cell renal cell carcinoma with paraneoplastic gynaecomastia. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(6):555-7. doi: 10.1080/00365590802468834
9. *Cole L.A., Khanlian S.A., Muller C.Y*. Detection of perimenopause or postmenopause human chorionic gonadotropin: An unnecessary source of alarm. 2008;198(3):275. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.034
10. *Hayden Y., Bezuidenhout E., de Lange W., O. Van Schalkwyk*. Persistent elevation of BHCG-levels in a patient with stage 5D Chronic Kidney Disease. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*. 2015;20(1):38-46. doi: 10.1080/16089677.2015.1074448
11. *Cao Z.T., Rej R*. Are laboratories reporting serum quantitative hCG results correctly? *Clin Chem*. 2008;54(4):761-4. doi: 10.1373/clinchem.2007.098822
12. *Birken S., Maydelman Y., Gawinowicz M.A., Pound A., Liu Y., Hartree A.S*. Isolation and characterization of human pituitary chorionic gonadotropin. *Endocrinology*. 1996;137(4):1402-11. doi: 10.1210/endo.137.4.8625917



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

O. M. Chernatska, N. V. Demikhova

doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.03

Structural, functional and endothelial peculiarities of diabetic nephropathy in patients with arterial hypertension

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Citation:

Chernatska OM, Demikhova NV. Structural, functional and endothelial peculiarities of diabetic nephropathy in patients with arterial hypertension. Ukr Journ Nephrol Dial. 2018;2(58):13-17. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.03

Abstract. *The aim of our one-stage observational study was the detail analysis of structural, functional, endothelial peculiarities of diabetic nephropathy in patients with coexistent arterial hypertension.*

Methods. *Our study involved 96 people with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus (I group), 25 patients with arterial hypertension (II group), 15 practically healthy persons (III group) treated and obtained in Sumy City Clinical Hospital №1. Cardiovascular complications were determined in all patients from I and II groups. The average age of the patients was 62.31 ± 0.2 years. The level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) was determined by the biochemical method, albuminuria by immunoassay. The level of endothelin-1 (ET-1) in serum was studied using ELISA.*

Results. *It was found that the level of ET-1 was significantly higher in patients with diabetes compared with only hypertensive patients. In the patients with urine albumin excretion rate category A2 the level of endothelin-1 was significantly higher compared with the category A1 patients and less compared with category A3 patients (11.42 ± 0.49 vs 9.25 ± 0.57 pg/ml, $p = 0.0329$ and 11.42 ± 0.49 vs 2.25 ± 1.04 pg/ml, $p < 0.0001$, respectively. So, the level of ET-1 increased in proportion to albuminuria. In patients with the albuminuria category A2, the endothelin-1 level was higher than in subjects with the A1 category and lower than in patients with the A3 category. In addition, we identified a moderate direct correlation between the blood level of ET-1 in the patients with diabetes and blood glucose level ($r = 0.29$; $p = 0.004$).*

Conclusion. *Finally, it is the confirmation of greater endothelial function disorders for arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. In conclusion, endothelial dysfunction promotes diabetic nephropathy progression.*

Keywords: *diabetic nephropathy, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, albuminuria, endothelin-1, glycated hemoglobin, glycemias, glomerular filtration rate.*

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© O. M. Chernatska, N. V. Demikhova, 2018.

Correspondence should be addressed to Olga Chernatska chernatskaya@ukr.net

Article history:

Received 18 May 2018

Received in revised
form 29 May 2018

Accepted 6 June 2018



© Чернацька О. М., Деміхова Н. В., 2018

УДК: 616.379-008.64-06:616.61:616.12-008.331.1

О. М. Чернацька, Н. В. Деміхова

Структурно-функціональні та ендотеліальні особливості діабетичної нефропатії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Резюме. Мета роботи: проаналізувати взаємозв'язок між маркерами діабетичної нефропатії та вираженістю дисфункції ендотелію в осіб з артеріальною гіпертензією та супутнім ЦД 2-го типу.

Матеріал та методи. Одномоментне обсерваційне дослідження за участю 96 пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу (І група), 25 хворих на артеріальну гіпертензію (ІІ група), 15 умовно здорових осіб (ІІІ група). У всіх хворих І та ІІ груп в анамнезі було констатовано перенесені серцево-судинні ускладнення. Середній вік пацієнтів становив $62,31 \pm 0,2$ років. Біохімічним методом визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), імуноферментним альбумінурії, твердофазовим імуноферментним - ендотеліну-1 (ЕТ-1) в сироватці крові.

Результати. В осіб з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу рівень ендотеліну-1 був значно вищим, ніж у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що свідчить про більш глибоке порушення функції ендотелію при коморбідній патології. У пацієнтів І групи рівень ЕТ-1 становив $(11,42 \pm 0,49)$ нг/мл, ІІ – $(9,25 \pm 0,57)$ нг/мл, $p = 0,0329$; ІІІ – $(2,25 \pm 1,04)$ нг/мл, $p < 0,0001$. Тобто, у пацієнтів із категорією альбумінурії А2 рівень ендотеліну-1 був вищим, ніж в осіб з категорією А1, і нижчим, ніж у хворих з категорією А3. Крім того, нами встановлено прямий помірний кореляційний зв'язок між рівнями ЕТ-1 та глюкози крові ($r = 0,29$; $p = 0,004$).

Висновки. Таким чином, у хворих з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу збільшення рівня ендотеліну-1 у міру зростання альбумінурії свідчить про вагомий роль дисфункції ендотелію у міру прогресування діабетичної нефропатії.

Ключові слова: діабетична нефропатія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, альбумінурія, ендотелін-1, глікозильований гемоглобін, глікемія, швидкість клубочкової фільтрації.

Вступ. Поширеність АГ серед населення Європи складає 30–45 % і зростає із віком [1]. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу виступає одним з основних незалежних чинників ризику серцево-судинної патології, яка в більшості випадків визначає прогноз у коморбідних хворих [2].

Діабетична нефропатія (ДН) розвивається у 15–20 % хворих на ЦД 2-го типу, призводить до незворотного розвитку протейнурії, є причиною летальності. У США та Європі у кожного третього пацієнта, який потребує гемодіалізу, констатовано ЦД. Патогенез ДН до кінця не вивчений і є предметом багаточисленних наукових досліджень в усьому світі [3]. Таким чином, актуальним питанням сучасної медицини є удосконалення діагностики і лікування ДН на підставі детального вивчення її особливостей в осіб із АГ та ЦД 2-го типу.

Мета роботи: проаналізувати взаємозв'язок між маркерами діабетичної нефропатії та вираженістю дисфункції ендотелію в осіб з артеріальною гіпертензією та супутнім ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи. До одномоментного обсерваційного дослідження включені 96 пацієнтів з АГ та супутнім ЦД 2-го типу (І група), 25 осіб з АГ (ІІ група), 15 умовно здорових осіб (ІІІ група), які проходили обстеження і лікування у Сумській міській клінічній лікарні № 1 упродовж 2014-2017 років. Усі особи надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Середній вік хворих І групи становив $(62,31 \pm 0,2)$ року, ІІ – $(65,2 \pm 0,9)$ року, $p < 0,0001$, ІІІ – $(60,73 \pm 1,05)$ року, $p = 0,0166$. Тривалість ЦД 2-го типу становила $(9,57 \pm 0,73)$ років. Тривалість АГ у пацієнтів І групи становила $(8,1 \pm 0,2)$ року, ІІ – $(8,9 \pm 0,13)$ року, $p = 0,047$. Відсоток чоловіків склав 54,16 %; 36 %; 40 % відповідно серед осіб І, ІІ, ІІІ груп. Середній рівень систолічного артеріального тиску (АТ) в осіб І групи становив $(153,0 \pm 0,07)$ мм рт. ст., ІІ – $(153,9 \pm 0,43)$ мм рт. ст., $p = 0,0006$, ІІІ – $(126,7 \pm 0,12)$ мм рт. ст., $p < 0,0001$. Середній рівень діастолічного АТ в осіб І групи становив $(101,9 \pm 0,04)$ мм рт. ст., ІІ – $(101,1 \pm 0,02)$ мм рт. ст., $p < 0,0001$, ІІІ – $(83,4 \pm 0,13)$ мм рт. ст., $p < 0,0001$. З того часу, як відбулися серцево-судинні ускладнення у вигляді інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу, транзиторної ішемічної атаки у пацієнтів І групи пройшло $(4,97 \pm 0,2)$ року, з АГ $(4,1 \pm 0,05)$ року, $p = 0,0291$.

Верифікацію АГ здійснено відповідно до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 [4], клі-

Чернацька Ольга Миколаївна
chernatskaya@ukr.net

нічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2013) [1]; ЦД 2-го типу – відповідно до Наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 [5] і рекомендацій Американської асоціації діабету (2017) [6]. Категорії альбумінурії (A1, A2, A3) визначали за рекомендаціями KDIGO (2012) [7]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) було розраховано із використанням формули Cockcroft-Gault, доцільність застосування якої вказано у рекомендацій Американської асоціації діабету (2017) [6] та KDIGO (2012) [7].

Із пацієнтами було проведено детальну бесіду та з'ясовано анамнез життя, захворювання, здійснено об'єктивний огляд, фізикальне обстеження кожного хворого.

Біохімічним методом визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), імуноферментним – альбумінурії, твердофазовим імуноферментним – ендотеліну-1 (ЕТ-1) в сироватці крові.

Одержані дані оброблювали методом варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft

Excel 2016 із використанням критерію Стюдента для незалежних виборок у разі, якщо ми не змогли відкинути гіпотезу, що закон розподілення є нормальним. Статистично значущими вважали значення $p < 0,05$. Для оцінювання зв'язку між змінними використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження. Нами було визначено основний маркер ураження нирок – альбумінурію, оскільки саме вона є наслідком втрати альбуміну через ендотеліоцити капілярів клубочків. Оцінено співвідношення альбуміну до креатиніну в разовій ранковій порції сечі з метою отримання більш точного результату стосовно рівня альбумінурії. Досліджено рівень ШКФ, обов'язкового критерію ураження нирок. Окрім зазначених стандартних показників, встановлено також рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), оскільки він здатен накопичуватися в базальних мембранах капілярів ниркових клубочків, спричинювати глікозилювання за наявності ЦД, що веде до розвитку і прогресування ДН [8] (табл. 1).

Таблиця 1

Структурно-функціональні показники функції нирок в обстежених пацієнтів

	I група (n = 96)	II група (n = 25)	III група (n = 15)	p
HbA1c (%)	8,48 ± 0,14	3,85 ± 0,17	3,83 ± 0,2	$p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 = 0,9411$
Альбумінурія (мг/л)	56,11 ± 6,9	5,56 ± 2,85	3,27 ± 0,76	$p_1 = 0,0003$ $p_2 = 0,0032$ $p_3 = 0,5445$
Альбумінурія/ креатинінурія (мг/г)	57,93 ± 6,1	6,79 ± 0,84	3,73 ± 0,94	$p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0007$ $p_3 = 0,0246$
ШКФ (мл/хв) 73,1 ± 2,01		90,8 ± 13,44	92,27 ± 0,94	$p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0003$ $p_3 = 0,6829$

Примітки: p_1 – достовірність розходження між показниками I та II груп;
 p_2 – достовірність розходження між показниками I та III груп;
 p_3 – достовірність розходження між показниками II та III груп;
n – кількість осіб.

Збільшення рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) асоціюється із поглибленням дисфункції ендотелію судин, в тому числі і судин ниркових артерій. У пацієнтів I групи рівень ЕТ-1 становив (11,42 ± 0,49) пг/мл,

II – (9,25 ± 0,57) пг/мл, $p = 0,0329$; III – (2,25 ± 1,04) пг/мл, $p < 0,0001$.

Виявлено, що із збільшенням рівня глюкози в крові зростає і рівень ЕТ-1 ($r = 0,29$; $p = 0,004$) (рис. 1).

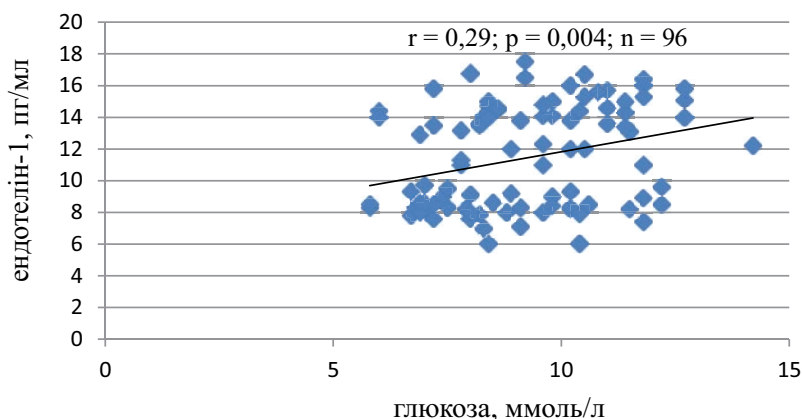


Рис. 1. Кореляційна залежність між рівнем ендотеліну-1 та глюкозою крові в осіб з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу

У 15 осіб основної групи було констатовано категорію альбумінурії А1, у 71 особи – А2, у 10 осіб

– А3. Досліджено рівень ЕТ-1 залежно від вираженості альбумінурії (табл. 2).

Таблиця 2

Значення ендотеліну-1 залежно від ступеня альбумінурії в осіб з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу

категорія альбумінурії	A1 (n = 15)	A2 (n = 71)	A3 (n = 10)	p
ЕТ-1, пг/мл	9,67 ± 0,44	11,34 ± 0,31	15,2 ± 0,28	p ₁ = 0,0203 p ₂ < 0,0001 p ₃ < 0,0001

Примітка: n – кількість осіб;

p₁ – достовірність розходження між показниками I та II груп;

p₂ – достовірність розходження між показниками I та III груп;

p₃ – достовірність розходження між показниками II та III груп

У осіб із категорією А2 рівень ЕТ-1 був більшим, ніж у пацієнтів із категорією А1 (p = 0,0203) та меншим, ніж у хворих із категорією А3 (p < 0,0001).

Наведені дані свідчать про доцільність у перспективі призначення антигіпертензивних препаратів, які б не лише стабілізували АТ, а й мали б додаткові нефропротекторні властивості, важливі для профілактики серцево-судинних ускладнень у майбутньому, що виявлялися б у регресі альбумінурії, покращенні функціонального стану ендотелію та зменшенні вираженості імунного запалення судин нирок.

Обговорення. У проведеному нами дослідженні у пацієнтів I групи категорію альбумінурії А2 було констатовано у 71 осіб (74 %), А3 – у 10 осіб (10,4 %). За даними інших науковців, у хворих із АГ I–III стадії та супутнім недостатньо компенсованим ЦД 2-го типу, мікроальбумінурією було зафіксовано у 51,7 % пацієнтів, макроальбумінурією – у 2,3 % [9]. У рекомендаціях KDIGO (2012) є примітка, що категорії А2 альбумінурії раніше відповідав термін мікроальбумінурія, А3 – макроальбумінурія [7]. Відсоток осіб категорій альбумінурії А2, А3 у обстежених нами осіб був більшим. Це може бути обумовлене наявністю АГ III стадії в усіх обстежених нами осіб. I, II, III ступенів АГ було зафіксовано як у хворих, що брали участь у нашому дослідженні, так і у досліджених попередників. Цікавим є той факт, що ступінь компенсації ЦД 2-го типу в осіб I групи був різним, а у зазначеному попередньому дослідженні – лише недостатньо компенсованим. Логічним було б отримати більший відсоток пацієнтів, які мали категорії А2, А3 альбумінурії саме при недостатньо компенсованому ЦД 2-го типу. На нашу думку, це можна пояснити тим, що на вираженість альбумінурії коморбідних хворих впливає не тільки ступінь компенсації ЦД 2-го типу, а й інші фактори – стадія АГ, наявність серцево-судинних ускладнень та рівень інших незалежних факторів ризику їх розвитку. Інші науковці зазначають, що наявність альбумінурії вказує на значний серцево-судинний ризик у пацієнтів із АГ та супутнім ЦД 2-го типу. Саме альбумінурія розцінюється

як чинник серцево-судинних подій і зростання смертності від них [10]. За даними попередників, чим вищим був рівень альбумінурії, тим більшим був і кореляційний зв'язок із вираженістю дисфункції ендотелію [9].

В осіб з АГ та супутнім ЦД 2-го типу рівень ЕТ-1 достовірно вищим, ніж у пацієнтів з однією лише АГ та практично здоровими особами, що свідчить про більш глибокі порушення функції ендотелію при поєднаній патології. Збільшення значень ЕТ-1 в осіб із АГ є цілком зрозумілим і обумовлено його потужною вазоконстрикторною дією. Але не достатньо вивченим на сьогодні залишається механізм зростання зазначеного пептиду саме при коморбідній патології – АГ та супутньому ЦД 2-го типу. Попередніми науковцями доведено, що судинні ефекти, індуковані гіперглікемією, частково обумовлені дією ЕТ-1 [11]. Таким чином, із збільшенням рівня глюкози зростає і значення ЕТ-1 в осіб з ЦД 2-го типу. Більше того, ми встановили позитивну залежність між рівнем ЕТ-1 і глікемією саме при поєднаній патології (r = 0,29; p = 0,004). Отже, дисфункція ендотелію асоційована не тільки із АГ, а й із ЦД 2-го типу.

Одним із механізмів надходження альбуміну до сечі є безпосереднє ураження ендотелію судин. Відомо, що наявність альбумінурії корелює із ознаками дисфункції ендотелію в осіб із АГ. Без сумніву, що стійке підвищення АТ провокує вплив на ендотелій гемодинамічного удару, внаслідок чого ендотеліоцити розтягуються, а взаємодії між ними руйнуються. Саме зазначений гемодинамічний удар здатен призводити до підвищення експресії ендотеліальними клітинами вазоконстрикторних речовин, одним із яких є ЕТ-1. Таким чином, альбумінурія виступає в ролі найважливішого маркера ураження нирок при АГ [12]. Нами було проаналізовано залежність між ступенем вираженості альбумінурії та рівнем ЕТ-1 саме в осіб з діабетичною нефропатією і супутньою АГ. У коморбідних пацієнтів із категорією альбумінурії А2 рівень ЕТ-1 був більшим, ніж у пацієнтів із категорією А1 (p = 0,0203) та меншим, ніж у хворих із категорією А3 (p < 0,0001).

Наведені дані свідчать про доцільність у перспективі призначення антигіпертензивних препаратів, які б не лише стабілізували АТ, а й мали б додаткові нефропротекторні властивості, важливі для профілактики серцево-судинних ускладнень у майбутньому, що виявлялися б у регресі альбумінурії, покращенні функціонального стану ендотелію та зменшенні вираженості імунного запалення судин нирок.

Висновки:

1. Зростання рівня ендотеліну-1 у міру збільшення альбумінурії в осіб із артеріальною гіпертензією та супутнім цукровим діабетом 2-го типу

свідчать про вагомий роль дисфункції ендотелію у прогресуванні діабетичної нефропатії.

2. Позитивна залежність між рівнем глюкози крові та ендотеліном-1 є доказом впливу гіперглікемії на розвиток діабетичної нефропатії в осіб з артеріальною гіпертензією.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Інформація про внесок кожного учасника:

О. М. Чернацька — збір клінічного матеріалу, аналіз отриманих даних, статистична обробка результатів, узагальнення, формулювання висновків.

Н. В. Деміхова — збір клінічного матеріалу, концепція дослідження.

Література (References):

1. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2013;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151
2. Bilovol OM, Shalimova AS, Kochueva MM. Comorbidity of essential hypertension and type 2 diabetes mellitus is an actual problem of modern medicine. Ukrainian therapeutical journal. 2014;1:11-7. [In Ukrainian].
3. Ospanova TS., Zaozerskaya NV. Clinical and Pathogenetic Features of Respiratory Disorders in Patients with Diabetic Nephropathy and Obesity. Visnyk problem biologii i medycyny. 2014;1(106):157-61. [In Ukrainian].
4. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia vid 24.05.2012 № 384. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterialnii hipertenzii. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. [Internet]. [In Ukrainian]. Available from: <https://www.apteka.ua/article/151151>
5. Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi ta vtorynoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomogy «Tsukrovii diabet 2 typu»: Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia vid 21.12.2012 № 1118. — 118 p. [Internet]. [In Ukrainian]. Dostupno: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2012_1118/2012_1118_nakaz.pdf
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2017. Diabetes Care.
7. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150.
8. Sun YM, Su Y, Li J, Wang LF. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. Biochem Biophys Res Commun. 2013Apr19;433(4):359-61. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.02.120.
9. Pertseva NO. Relationship of hyperglycemia with endothelial function, renal function, lipidemic profile, and morphological changes of blood cells in patients with insufficient compensation of type 2 diabetes mellitus with hypertension. Zaporozhye med journal. 2014; 6 (87): 11-7. [In Ukrainian].
10. Prystupiyuk LO. Determination of albuminuria as a component of screening for type 2 diabetes mellitus. Int J Endocrinol. 2015;2(66):34-6.
11. Pernow J, Shemyakin A, Böhm F. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. Life Sci J. 2012 Oct 15;91(13-14):507-16. doi: 10.1016/j.lfs.2012.03.029.
12. Kochueva MN, Havryliuk BA. Neuroendocrine mechanisms of development of nephropathy of patients with an essential hypertension and obesity. The East Eur J Intern And Fam Med. 2014;1:43-50 [In Russian].



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

M. Kolesnyk, L. Korol, N. Stepanova, V. Driianska,
L. Migal, V. Savchenko

doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.04

Antioxidant effects of immunomodulators in patients with recurrent pyelonephritis

SI «Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine»

Citation:

Kolesnyk M. Korol L, Stepanova N, Driianska V, Migal L, Savchenko V. Antioxidant effects of immunomodulators in patients with recurrent pyelonephritis. Ukr Journ Nephrol Dial. 2018;2(58):18-28. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.04

Abstract. The purpose of our work was to investigate the effect of immunomodulatory medicines on the intensity of oxidative stress (OS), the cytokines level and the activity of renospecific enzymes in patients with recurrent pyelonephritis (rPN).

Methods. A prospective, randomized, open-label study involved of 100 women aged 33.4 ± 8.8 year old. According to the sensitivity of the detected pathogens all patients received antibacterial therapy for two weeks. Along with the main course of antibiotic therapy, 25 patients were assigned Sodium nucleinate at a dose of 0.25 g 4 times per day during 14 days, 18 patients were prescribed Galavit intramuscularly 2 ml per day for 10 days, and 27 patients were prescribed Proteflazid according to the manufacturer's instructions. The comparison group consisted of 30 women with rPN who received antibiotic therapy exclusively. Women were screened before and after the treatment. The content of malondialdehyde (MDA), ceruloplasmin (CP), transferrin (TF) and sulfhydryl groups (SH-groups) were determined in the blood by colorimetric method. Oxidative stress index (OSI) was calculated. The concentration of interleukins (IL) -1 β , -4, -8, -10, -17, tumor necrosis factor α (TNF- α), transforming growth factor β (TGF- β), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interferon γ (IFN- γ) were analyzed in the blood of the women using an ELISA. To evaluate the functional state of the renal parenchyma the activity of tubular lysosomal enzymes a total β -N-acetylhexosaminidase and β -galactosidase were determined in urine.

Results. The use of Sodium nucleinate decreased of the OS activity by reducing MDA level ($p < 0.001$) and increasing the concentration of CP ($p < 0.03$). The serum levels of IL-4 ($p = 0.007$), IL-17 ($p = 0.04$), TGF- β ($p = 0.02$) and MCP-1 ($p = 0.03$) were decrease. The use of Galavit contributed to a statistically significant decrease in the concentration of TNF- α ($p < 0.001$), IL-8 ($p < 0.001$), IFN- γ ($p = 0.001$) and TGF- β ($p < 0.001$). The administration of Proteflazid resulted in a decrease in the concentrations of IL-8 and IFN- γ , with a decrease in OSI ($p = 0.04$) compared to pre-treatment. All applied immunomodulators partially reduced the activity of renospecific enzymes markers of kidney damage.

Conclusions. The use of immunomodulators in the complex therapy of patients with rPN contributes to the partial normalization of functional activity of immune system by the decreasing of the production of cytokines as its mediators and the reducing of the OS intensity.

Key words: immunomodulators, recurrent pyelonephritis, oxidative stress, cytokines, treatment.

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© M. Kolesnyk, L. Korol, N. Stepanova, V. Driianska, L. Migal, V. Savchenko, 2018.

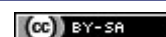
Correspondence should be addressed to Lesya Korol lesyakorol@meta.ua

Article history:

Received 29 May 2018

Received in revised
form 25 May 2018

Accepted 7 June 2018



© Колесник М.О., Король Л.В., Степанова Н.М., Дріянська В.Є., Мигаль Л.Я., Савченко В.С., 2018

УДК 616.61-0002.3-036.12

М.О. Колесник, Л.В. Король, Н.М. Степанова, В.Є. Дріянська, Л.Я. Мигаль, В.С. Савченко

Антиоксидантні ефекти застосування імуномодуляторних засобів у пацієнток з рецидивуючим пієлонефритом

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

Резюме. Метою роботи було дослідити вплив застосування імуномодуляторних засобів на інтенсивність оксидативного стресу (ОС), цитокінову ланку імунітету та активність реноспецифічних ензимів у хворих на рецидивуючий пієлонефрит (рПН).

Матеріал та методи. Проспективне рандомізоване відкрите дослідження за участю 100 жінок з рПН віком $33,4 \pm 8,8$ років. Усі пацієнтки отримували антибактеріальне лікування протягом двох тижнів, згідно визначеної чутливості виявлених збудників до антибактеріальних лікарських засобів. Поряд з основним курсом антибактеріальної терапії 25 хворим призначали імуномодуляторний засіб Нуклеїнат натрію 0,25 г 4 р/добу, 14 днів, 18 пацієнткам призначали Галавіт в/м по 2 мл через добу № 10, 27 хворим призначали Протефлазид згідно інструкції виробника. Групу порівняння склали 30 жінок з рПН, які отримували виключно антибактеріальну терапію.

Жінки були обстежені до та після закінчення лікування. Інтенсивність ОС оцінювали шляхом визначення у сироватці крові малонового діальдегіду (МДА), церулоплазміну (ЦП), трансферину (ТР) та сульфгідрильних груп білків, розраховували індекс ОС (ІОС).

Цитокінову ланку імунітету досліджували за концентраціями інтерлейкінів (ІЛ) -1 β , -4, -8, -10, -17, фактору некрозу пухлин α (ФНП- α), трансформуючого фактору росту β (ТФР- β), моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (МХП-1) та інтерферону γ (ІФН- γ). У сечі пацієнтів визначали активність N-ацетил- β -D-гексозамідази (НАГ) і β -галактозидази (β -Гал), специфічних для нирок.

Результати. Застосування Нуклеїнату натрію сприяло зниженню активності ОС за рахунок зниження МДА ($p < 0,001$) й підвищення концентрації ЦП ($p < 0,03$) та зниженню сироваткових рівнів ІЛ-17 ($p = 0,04$), ТФР- β ($p = 0,02$) і МХП-1 ($p = 0,03$), що призводило до зменшення запалення та, відповідно, активності Тх-2 та, відповідно, продукції протизапального ІЛ-4 ($p = 0,007$). Застосування Галавіту сприяло статистично значущому зниженню концентрації ФНП- α ($p < 0,001$), ІЛ-8 ($p < 0,001$), ІФН- γ ($p = 0,001$) та ТФР- β ($p < 0,001$). Призначення Протефлазиду приводило до зниження концентрації ІЛ-8 та ІФН- γ разом із зниженням ІОС ($p = 0,04$), нормалізації ТР ($p = 0,001$) та МДА сироватки ($p < 0,001$) у порівнянні зі станом перед лікуванням.

Усі застосовані засоби частково знижували активність реноспецифічних ензимних маркерів ушкодження нирок

Висновки. Застосування імуномодуляторних засобів у комплексній терапії пацієнток з рПН сприяє частковій нормалізації функціональної активності клітин імунної системи за продукцією цитокінів як її медіаторів та знижують інтенсивність ОС.

Ключові слова: імуномодуляторні засоби, рецидивуючий пієлонефрит, оксидативний стрес, цитокіни, лікування.

Вступ. Рецидивуючий пієлонефрит (рПН) являє собою глобальну соціально-економічну проблему охорони здоров'я в усьому світі [1, 2]. Близько 70% жінок репродуктивного віку принаймні хоч раз у житті переносять епізод дизурії, спричинений ІСС, а у 30%-40% з них щорічно спостерігаються 1-3 рецидиви захворювання [1, 2, 3]. Серед низки патогенетичних факторів рПН провідна роль належить розви-

тку оксидативного стресу (ОС) в клітинах нирок (їх оксидативному ураженню) [2-6] та вторинному імунодефіциту, що поєднується з глибокою деструкцією сполучнотканинних структур ниркового інтерстицію і базальних мембран [5]. Унаслідок прямої дії бактерій, гіпоксії та запальної реакції відбувається зростання продукції активних метаболітів кисню, тоді як їх несвоєчасне знешкодження сприяє розвитку ОС, що, у свою чергу, стимулює рецептори клітин, які індукують продукцію прозапальних цитокінів та експресію адгезивних молекул [6, 8, 10]. З іншого боку, утворення активних метаболітів кисню є основою неспецифічного імунітету [5]. Тому комплексна терапія хворих на рПН повинна включати лікарські засоби, які здатні корегувати порушення імунної системи та впливати на ОС [6, 10, 11].

Король Леся Вікторівна

lesyakorol@meta.ua

На сьогодні у пацієнтів з рПН все частіше використовуються імуномодуляторні препарати [11-20]. Основним показанням до призначення імуномодуляторів є вторинна імунна недостатність, що клінічно проявляється схильністю до активного перебігу інфекційно-запальних процесів будь-якої локалізації, частими рецидивами захворювання, резистентністю до лікування, переважанням опортуністичних або умовно патогенних мікроорганізмів, а також патогенної флори з атиповими біологічними властивостями, наявністю множинної резистентності до антибактеріальних лікарських засобів [18]. Наукова література демонструє досвід використання імуномодуляторних лікарських засобів у хворих з хворобами нирок мікробного походження – бактеріальні лізати (імудон, уро-ваксом); дріжджові гідролізати (натрію нуклеїнат) [16], препаратів тимусу та синтетичних аналогів тимічних факторів (тималін, тактивин, тимоптин, тимоген, Т-активін), цитокінів та їх синтетичних похідних: інтерферону та синтетичних індукторів (інтерферон людський, віферон, циклоферон, аміксин) [13, 18, 21, 22], синтетичних імуностимуляторів (левамізол, поліоксидоній) та поліпептидних засобів (Arg- -Asp-Lys-Val-Tyr-Arg (імунофан), γ -D-глутаміл-L-триптофану) [15], імуностимулятори рослинного походження (імпурет, імунал) [14, 16].

Одним з напрямків патогенетичної терапії рПН є використання пептидних імуномодуляторів. Так, у дослідженні за участю 62 жінок з рПН, яким був призначений пептидний імуномодулятор γ -D-глутаміл-L-триптофану (γ -D-Glu-L-Trp), що індукує диференціювання попередників Т-лімфоцитів з переважною стимуляцією утворення Т-хелперів 1 типу і пригніченням Т-хелперів 2 типу, було продемонстровано прискорення клінічного одужання, активізацію клітинної ланки імунітету та функціональної активності фагоцитів [15].

В іншому дослідженні визначались імуномодулюючі властивості Поліоксидонія, що є N-оксидованим похідним поліетіленпіперазину, який впливає на фактори природної резистентності: моноцити / макрофаги, нейтрофіли і природні кілери, а також фактори набутого імунітету – гуморального і клітинного [22]. Під час взаємодії Поліоксидонію з нейтрофілами активується міграція нейтрофілів у вогнище запалення, посилюються незалежні від кисню механізми бактерицидності і здатність фагоцитів поглинати і вбивати мікроби. Взаємодія Поліоксидонію з мононуклеарами і природними кілерами призводить до індукції синтезу моноцитами цитокінів (ФНП- α і ІЛ-1 β), посилення цитотоксичності природних кілерів. Підвищення під впливом Поліоксидонія функціональної активності моноцитарно-макрофагальної системи активує клітинний і гуморальний імунітет, що проявляється в посиленні синтезу антитіл [22]. Отже, на думку більшості авторів, імунотропна активність імуномодуляторів дозволяє використовувати

їх для відновлення функцій імунної системи і забезпечення належного імунного захисту організму. У той же час, імуномодулююча терапія за своєю спрямованістю не є етіотропною.

Одним з напрямків застосування імуномодуляторних лікарських засобів у лікуванні хвороб нирок бактеріальної етіології є посилення антиінфекційного імунітету та зниження частоти рецидивів ПН [2, 10, 11, 16, 18, 21, 23]. Так, у дослідженні за участі дітей з рПН імунокоригуюча терапія препаратами Імупрет і Нуклеїнат натрію привела до зниження рівнів прозапального ІЛ-17 і зростання рівнів протизапального ІЛ-4 [16]. На думку автора, більш високі рівні ІЛ-4 у хворих після імунокорекції свідчать про значну активацію Т-лімфоцитів, хелперів другого типу і стимуляцію гуморальної ланки імунітету, що слід вважати позитивним прогностичним ефектом повної елімінації збудника з організму і запобігання рецидивам ПН [16].

Серед імуномодуляторних засобів, що активно використовуються останнім часом, є Нуклеїнат натрію, Галавіт та Протефлазид [4, 17, 22]. Так, Галавіт (Код АТС L03A X21*) -5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофалазин-1,4-діону-2 натрієва сіль- синтетичний низько молекулярний імуномодуляторний лікарський засіб з протизапальною активністю [4]. Дозволений до клінічного застосування з 1997 р Галавіт® -імуномодулятор з доведеною протизапальною дією. Галавіт демонструє не тільки імуномодулюючі і протизапальні, а й мембрано-протективні, антиоксидантні і репараційні ефекти; безпосередньо впливає на регуляцію фагоцитарної і проліферативної активності: макрофагів, нейтрофілів, НК-клітин, Т-лімфоцитів. Він регулює синтез ендогенних інтерферонів (ІФН- α , γ), опосередковано впливає на продукцію антитіл (IgM, IgG, IgA) і їх функціональну активність; протизапальний ефект Галавіту: оборотне (на 6-8 годин) інгібування надлишкового синтезу активованими макрофагами прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП- α), індукція синтезу протизапальних цитокінів (ІЛ-10), що приводить до зниження ступеня інтоксикації, тривалості і виразності запального процесу. Мембрано-протективний ефект проявляється опосередковано, за рахунок зниження ОС, внаслідок пригнічення продукції активних форм кисню фагоцитарних клітинами, що призводить до підвищення стійкості клітинних мембран і зменшення шкідливої дії продуктів пероксидації [19, 24].

Іншим цікавим препаратом є Нуклеїнат натрію (Код АТС L03A X21*) - імуномодуляторний засіб, який стимулює лейкопоез у кістковому мозку, відновлюючи диференціацію, якісний та кількісний склад клітин кісткового мозку і периферичної крові [12, 16]. Нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів та фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності [16, 23]. Має протизапальну активність і при-

гніче підвищену агрегацію тромбоцитів. В основі фармако-терапевтичних ефектів препарату лежать такі механізми: стимулювання процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів регенерації; підвищення енергозабезпечення клітини шляхом стимулювання синтезу макроергічних сполук (АТФ); підвищення продукції інтерферону та стимулювання противірусного захисту, нормалізація NO-синтазної активності, інгібування окисних процесів у клітинних мембранах, стабілізація мембран клітин та оптимізація окисно-відновних процесів у тканинах [12, 16, 23].

Вітчизняний рослинний засіб Протефлазід (Код АТС J05A X20**) містить рідкий екстракт (1:1) одержаний із суміші трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.), в складі якого не менше 0,32 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин та не менше 0,3 мг суми карбонових кислот у перерахунку на яблучну кислоту. Протефлазід є імуномодуляторним препаратом рослинного походження, який збільшує продукцію ендогенних інтерферонів та неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекції [21].

Виходячи зі властивостей даних лікарських засобів вважали за необхідне дослідити їх вплив на інтенсивність запалення, ОС та активність органоспецифічних ензимів у хворих на рПН.

Мета роботи: дослідити вплив імуномодуляторних засобів на інтенсивність ОС, цитокінову ланку імунітету та активність реноспецифічних ензимів в сечі хворих на рПН.

Матеріал та методи. Нами було проведено проспективне рандомізоване відкрите дослідження за участю 100 жінок з рПН віком від 20 до 50 років (у середньому $33,4 \pm 8,8$ років). Усі пацієнтки перебували на амбулаторному лікуванні у ДУ «Інститут нефрології НАМН України» протягом 2014–2018 років та надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Референтну групу склали 30 умовно-здорових жінок того ж віку.

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

Критеріями включення пацієнток до дослідження були: наявність клінічних ознак рецидиву ПН (підвищення температури тіла, відчуття болю та важкості у кстостевертебральному куті, дизурія та інші); ідентифікація бактеріального збудника у сечі; лейкоцитурія; підписання пацієнткою інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критеріями виключення пацієнток із дослідження були: цукровий діабет; вагітність; лакта-

ція; обструкція сечової системи; пухлини нирок та сечових шляхів; зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²; наявність супутніх декомпенсованих захворювань або гострих станів.

Серед етіологічних чинників рПН домінували *E. coli* – 42/100 (42 %) та *E. faecalis* – 33/100 (33 %) жінок.

Усі пацієнтки отримували антибактеріальне лікування протягом двох тижнів, згідно визначеної чутливості виявлених збудників до антибактеріальних лікарських засобів. Поряд з основним курсом антибактеріальної терапії 25 хворим призначали імуномодуляторний засіб Нуклеїнат натрію 0,25 г 4 р/добу, 14 днів, які склали I групу, 18 пацієнткам призначали Галавіт в/м по 2 мл через добу № 10 (II група), 27 хворим призначали Протефлазід згідно інструкції виробника (III група). Групу порівняння склали 30 жінок з рПН, які отримували виключно антибактеріальну терапію.

Жінки були обстежені до та після закінчення лікування. Під позитивним впливом лікарського засобу ми розуміли його регуляторний ефект: по-перше, підвищення досліджуваного показника після лікування, якщо його вихідні дані були нижче нормальних величин; по-друге, зниження відповідного показника після лікування, якщо його вихідні дані були більші за показники фізіологічної норми.

У сироватці крові пацієнток та умовно-здорових жінок референтної групи визначали концентрацію інтерлейкінів (ІЛ-1 β , -4, -8, -10, -17, 23), фактору некрозу пухлин (ФНП- α), трансформінового фактору росту (ТФР- β), інтерферону γ (ІФН- γ) та моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 (МХП-1) за допомогою імуноферментного аналізатору «SunRise TouchScreen» та тест-систем «Diacclone» (Франція), «DRG» (Німеччина) і «Вектор Бест» (РФ).

Інтенсивність ОС визначали за концентрацією малонового діальдегіда у сироватці (МДАс) та еритроцитах (МДАе) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, церулоплазмину сироватки (ЦП) за реакцією з п-фенілендіамін дигідрохлоридом, трансферину (ТР) за реакцією з залізо-амоній цитратом, SH груп сироватки крові [25]. Розраховуючи індекс ОС (ІОС) як співвідношення сумарних змін активності окисдаивних процесів до показника антиоксидантної ємності крові (АОЄ) [26]. В еритроцитах та сечі визначали сумарну пероксидазну активність (СПАе та СПАсечі) [6]. Також визначали активність специфічних для нирок N-ацетил- β -D-гексозамінідази (ЕС 3.2.1.30, НАГ), β -галактозидази (ЕС 3.2.1.23, β -Гал) [27] та аргінін:глїцин амідинотрансферази (ЕС 2.1.4.1, АГАТ) [28].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програм «Statistica 10,0 for Windows» та «MedCalc» з урахуванням перевір-

ки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні.

Кореляційний зв'язок кількісних показників рівнів цитокінів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом (ρ) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників.

Результати дослідження. Дослідження клінічних ефектів імуномодуляторних засобів у схемі комплексного лікування хворих на рПН продемонструвало нормалізацію температури тіла, зменшення скарг, покращення самопочуття та збільшення

працездатності вже на 3-5 день, тоді як у групі порівняння цей період становив 5-7 днів.

Порівняльний аналіз показників ОС до лікування встановив зростання концентрації МДАс у хворих на рПН у порівнянні з показниками референтної групи ($p = 0,02$); концентрація ТР у 70% пацієнток перевищувала показники референтної групи ($p < 0,001$), а у решти пацієнтів навпаки знижувалася майже на третину ($p < 0,05$). Концентрація ЦП також знижувалася у 30 % хворих в середньому на 20% ($p < 0,05$). Показники СПАе у 22% хворих у 1,33 рази перевищували показники референтної групи ($p < 0,05$), у 30% хворих знижувалися майже на 45% ($p < 0,02$). Загальні концентрації SH груп у сироватці крові у 30% хворих знижувалися на 18% ($p < 0,05$), у решти пацієнтів перебували у межах референтного діапазону. Проте концентрація SH-груп небілкової фракції знижувалася майже в усіх пацієнток на 18-50% ($p < 0,02$) (табл. 1). Ці зміни окисидантно-антиоксидантних (О/А) параметрів крові зумовлювали зростання ІОС до 5 разів ($p < 0,02-0,05$).

Таблиця 1

Показники ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в крові хворих на хронічний пієлонефрит до та після застосування імуномодуляторних засобів (М ± SD)

Показник		Референтна група (n = 30)	Група порівняння (n = 30)	I група (n = 25)	II група (n = 18)	III група (n = 27)
ТР, г/л	до	4,162±0,80	8,562±1,183 *	2,922 ± 0,3622*	9,892±0,916*	8,184±0,565*
	після		10,482±1,440*	3,224±0,356*	8,141±0,923*	6,192±0,508 **
ЦП, г/л	до	0,218±0,011	0,191±0,010	0,174 ± 0,01*	0,184±0,020	0,208±0,011
	після		0,173±0,012*	0,232±0,009 **	0,161±0,016*	0,210±0,012
СПАе мккат/г Нб	до	7,622±0,348	10,252±1,848*	3,892 ± 0,317 *	7,467±0,346	7,152±0,499
	після		8,834±1,317	4,250±0,366 *	6,780±0,275	6,963±0,452
SHc (ммоль/л)	до	2,218±0,018	1,982±0,478	1,840 ± 0,051*	1,962±0,124	1,893±0,117
	після		2,024±0,484	2,060±0,049 **	2,283±0,137	1,962±0,153
SHc небілкові (ммоль/л)	до	0,778±0,086	0,592±0,031*	0,64±0,052*	0,405±0,062*	0,652±0,027*
	після		0,653±0,026*	0,611±0,048*	0,656±0,049 **	0,617±0,056*
МДАс (мкмоль/л)	до	119,20±35,20	514,02±32,04*	470,08 ± 30,77*	192,04±65,77	270,03±13,86*
	після		450,05±28,03*	344,25±48,67***	180,02±22,88	192,02±31,78**
МДАе (мкмоль/л)	до	549,30±50,92	604,23±81,12	613,88 ± 81,72	553,31±112,1	578,13±51,08
	після		488,08±48,02	647,56 ± 61,62 *	475,03±52,77	643,02±50,05
АОЄс	до	1,0±0,1	1,273±0,053	0,776±0,028*	1,36±0,35	1,25±0,207
	після		1,141±0,065	0,922±0,033 **, *	1,23±0,32	1,1±0,22
ІОСс	до	1,0 ± 0,1	3,391±0,170	5,080±0,420*	1,17±0,27	1,790±0,150
	після		2,72±0,260 *, **	3,130±0,450*, **	0,802±0,132	1,490±0,120 *, **

Примітки: * – статистично значуща різниця у порівнянні з референтною групою, ** – зі станом до лікування

Як продемонстровано у таблиці 1, після завершення лікування Нуклеїнатом натрію спостерігалось позитивне зниження рівнів МДАс

($p = 0,03$), ІОС ($p = 0,001$), АОЄ ($p = 0,01$) та зростання вмісту ЦП ($p = 0,02$) до показників референтної групи.

Аналізуючи вплив застосування інших імуномодуляторних засобів констатовано, що призначення Галавіту хворим на рПН практично не впливало на О/А показники за виключенням концентрації небілкової фракції SHc, котрий збільшився на 60% проти рівня до лікування ($p < 0,001$) (див. табл. 1).

Застосування Протефлазиду сприяло нормалізації концентрації ТР ($p = 0,001$) та МДАс ($p < 0,001$), що скоріш за все, зумовлено індукуванням синтезу інтерферонів (див. табл. 1).

Кореляційний аналіз між О/А показниками у пацієток з рПН виявив пряму залежність між концентраціями МДАс й ІОС ($r = 0,463$, $p < 0,02$) та ЦП і АОЄ ($r = 0,793$, $p < 0,001$). Встановлено зворотній кореляційний зв'язок між ТР та ІОС ($r = -0,415$, $p < 0,01$), а також ЦП і ІОС ($r = -0,453$, $p < 0,01$). Тобто, чим нижчі концентрації ТР та ЦП, тим нижча АОЄ і тим інтенсивніший ОС.

Дослідження цитокінової ланки імунітету хворих на рПН продемонструвало вірогідне підвищення продукції, ІЛ-6, -10, -17 та ФНП- α у порівнянні з умовно-здоровими жінками (рис. 1).

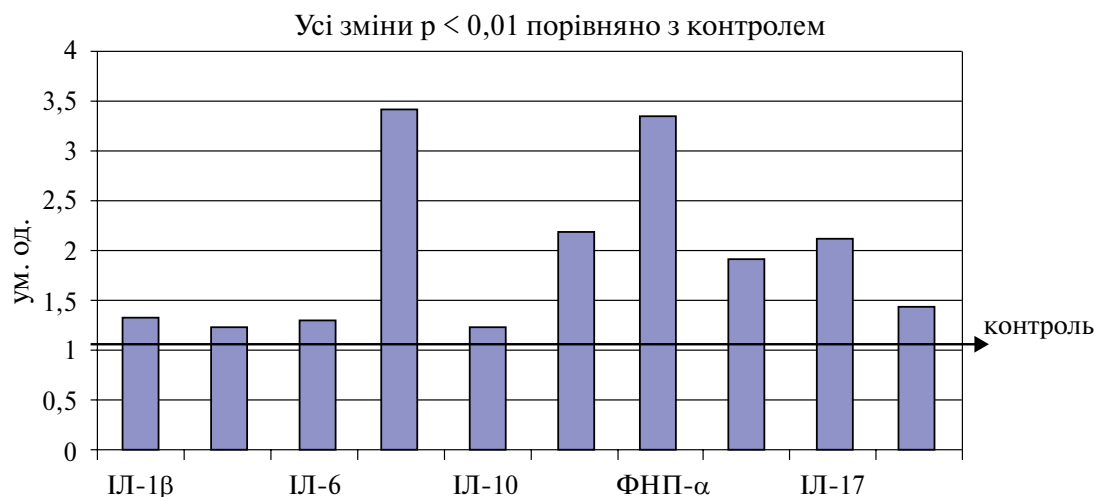


Рис. 1. Концентрація досліджуваних медіаторів запалення у крові хворих на рПН ($n = 100$) порівняно з референтною групою.

Концентрація ТФР- β у крові хворих на рПН втричі перевищувала таку у пацієток референтної групи: $3,5 \pm 1,5$ проти $0,36 \pm 0,02$ пкг/мл ($p < 0,0001$). Зростання ТФР- β продукції у хворих на рПН є скоріш негативним фактором через його властивості пригнічувати імунну відповідь [10, 11] та сприяти проліферації сполученої тканини і фіброзу нирок [29]. Цей багатофункціональний протизапальний цитокін відіграє роль ключового фактору, що індукує утворення екстрацелюлярних матриксних протеїнів. Внаслідок численних досліджень встановлено, що на завершальних етапах запального процесу ТФР- β активно стимулює хемотаксис Т-клітин, моноцитів, лейкоцитів і фібробластів в інтерстицій [5, 29]. Також під впливом ТФР- β посилюється синтез інгібіторів протеаз і знижується секреція самих протеаз, котрі деградують матрикс. Виходячи з цього, можна зробити висновок, що біологічні ефекти ТФР- β реалізуються практично на всіх етапах формування тубулоінтерстиціальних і гломерулярних пошкоджень [5, 29].

Крім того, нами визначено помірний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП- α та ЦП ($r = 0,377$, $p < 0,01$), що можна пояснити синтезом лімфоцитами та моноцитами/макрофагами ФНП- α саме у вогнищі запалення, який спільно з ІЛ-1 та ІЛ-6 ін-

дукує синтез протеїнів гострої фази запалення. До того ж, підвищення ЦП та його активація зумовлені підвищенням утворенням макрофагами супероксидного радикалу та збільшенням Fe^{2+} . Також виявлений прямий корелятивний зв'язок між рівнем ІЛ-23 та вмістом ЦП ($r = 0,333$, $p < 0,02$), що зумовлено прозапальними властивостями даного цитокіну. Концентрація ІЛ-17 мала зворотній кореляційний зв'язок з ІОС ($r = -0,63$, $p = 0,0008$).

Аналіз впливу застосованих імуномодуляторних засобів на цитокінову ланку імунітету продемонстрував ряд позитивних ефектів. Так, використання Нуклеїнату натрію сприяло вірогідному зниженню високих рівнів: ФНП- α ($87,8 [70,7; 94,3]$ проти $63,1 [57,8; 73,9]$ пкг/мл, $p = 0,001$), МХП-1 ($211,5 [154,4; 252,8]$ проти $136,4 [110,3; 187,1]$ пкг/мл, $p = 0,008$), ІЛ-23 ($68,8 \pm 3,2$ проти $50,8 \pm 4,0$ пкг/мл, $p < 0,05$). Нами не визначено динаміки ІЛ-17 ($p = 0,316$), тобто на функціональну активність Т-хелперів 17 типу Нуклеїнату натрію вірогідно не впливав. Після застосування Нуклеїнату натрію спостерігалось вірогідне зниження вмісту ІЛ-4 ($65,8 \pm 6,2$ проти $43,8 \pm 4,0$ пкг/мл, $p = 0,004$). Таким чином, у хворих на рПН використання Нуклеїнату натрію сприяє зниженню ФНП- α , МХП-1 і ІЛ-23, що приводить до зменшення активності запалення. У пацієток групи порів-

няння визначено зниження лише рівнів ІЛ-4 ($p = 0,007$) та ІЛ-17 ($p = 0,04$).

Застосування Галавіту у комплексній терапії хворих на рПН сприяло достовірному зниженню концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові, а саме: ФНП- α ($82,7 \pm 4,4$ проти $33,4 \pm 2,8$ пкг/мл, $p < 0,001$), ІЛ-8 ($42,7 \pm 3,3$ проти $26,2 \pm 2,7$ пкг/мл, $p < 0,001$), ІФН- γ ($25,9 \pm 1,9$ проти $17,0 \pm 1,3$ пкг/мл, $p = 0,001$) та ТФР- β ($3,5 \pm 1,5$ проти $1,2 \pm 0,5$ пкг/мл, $p < 0,001$).

Після використання Протефлазиду рівні спонтанної та індукованої продукції ІЛ-8 вірогідно знижувалися ($p < 0,001$), відбувалась корекція ІФН- γ ланки в бік підвищення продукції лімфокіну імунотетентними клітинами ($18,3 \pm 0,42$ проти $15,7 \pm 0,5$ пкг/мл, $p < 0,05$). Зниження після лікування спонтанної продукції ІФН- γ імунотетентними клітинами вважаємо результатом впливу антибіотикотерапії, але використання Протефла-

зиду сприяло меншому зниженню функціональної активності клітин (за його секрецією), що також є позитивним ефектом, особливо для хворих з персистуючою вірусною інфекцією. Позитивним ефектом в цій групі вважаємо вірогідне зниження продукції просклеротичного ТФР- β ($p < 0,05$), тоді як в групі порівняння не відбувалось достовірних змін, і продукція цього прогностичнонегативного для нирок фактору залишалась високою.

Аналіз активності реноспецифічних ензимів у сечі та крові хворих на рПН продемонстрував зростання активності АГАТ порівняно з референтною групою ($p < 0,001$). Цей ензим є більш міцно зв'язаним з мембранами [28, 30] і в сечі практично здорових осіб майже не виявляється (в слідових кількостях), а підвищення його активності констатується за умов руйнування клітин проксимальних каналців нефрону [28] (рис. 2).

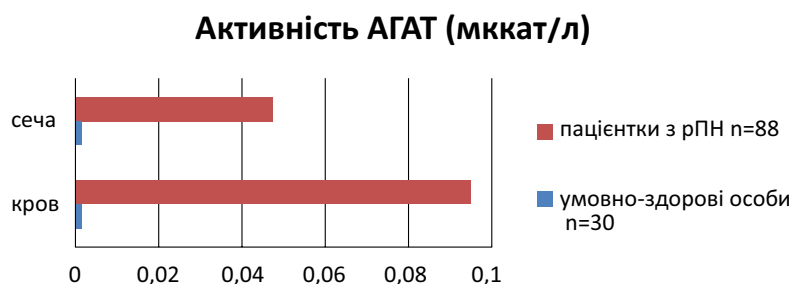


Рис. 2. Активність АГАТ у сечі та крові хворих на рПН у порівнянні з показниками референтної групи.

Після лікування спостерігалось позитивне зменшення активності АГАТ як у хворих групи по-

рівняння ($p < 0,02$), так і у разі застосування Нуклеїнату натрію та Галавіту ($p < 0,01$) (рис. 3).

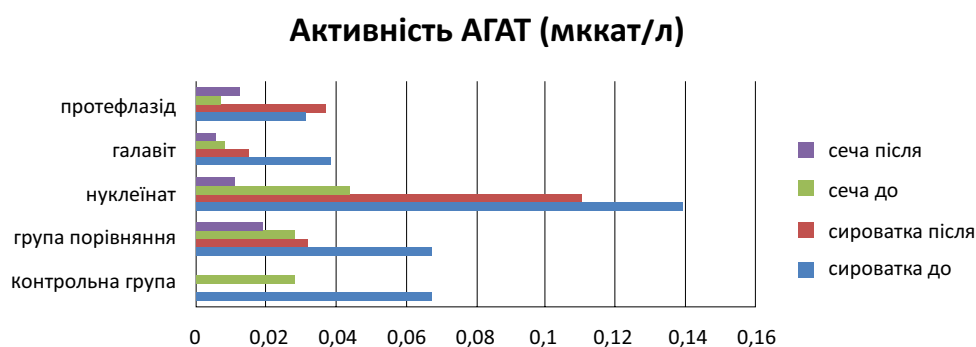


Рис. 3. Активність АГАТ у крові та сечі хворих на рПН в динаміці застосування імуномодуляторних засобів у хворих на рПН ($n = 100$).

Застосування Протефлазиду статистично значущо не впливало на активність АГАТ.

Аналіз даних змін активності лізосомних гідролаз у сечі пацієнток продемонстрував підвищення активності НАГ сечі у 1,6 рази у порівнянні з

референтною групою ($p < 0,01$), що вказує на деструкцію біомембран клітин епітелію тубулярного апарату нирок і потраплянням ензиму у вторинну сечу внаслідок хронічного запалення, що призводить до активації ОС (рис. 4) [30-32].

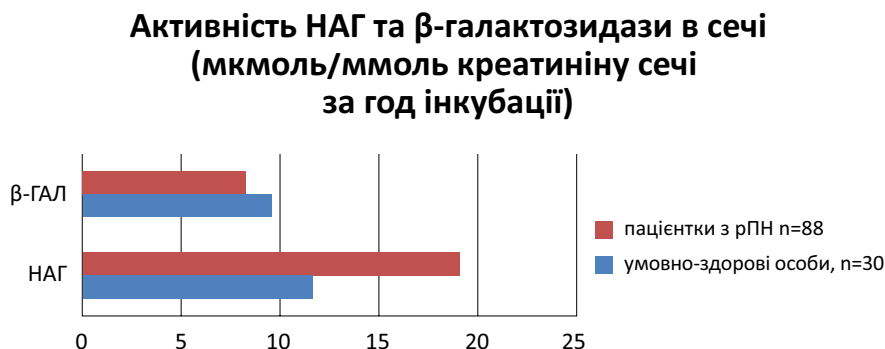


Рис. 4. Активність НАГ та β -Гал у сечі хворих на рПН (n=88) та умовно-здорових донорів.

Визначені зміни активності НАГ мали прямий кореляційний зв'язок з ІОС ($r = 0,37$, $p = 0,03$), активність β -Гал зворотно корелювала за показниками АОЕ крові ($r = -0,325$, $p < 0,05$). Активність даних ензимів, на нашу думку, може бути зумовлена зниженням локального імунітету слизової оболонки сечового тракту та кишківника. Відомо, що β -Гал є ензимом, який каталізує реакцію гідролітичного відщеплення залишків β -D-галактози в β -галактозидах (олігосахаридах, полісахаридах, гліколіпідах, глікопептидах) [30, 31]. Крім того,

індигенна мікробіота кишківника приймає участь у функціонуванні як локальної, так і системної імунної відповіді організму хворого [33]. Тобто, зниження активності β -Гал може бути пов'язано зі зниженням його синтезу у кишківнику внаслідок порушення еубіозу через застосування антибіотикотерапії.

Після застосування Нуклеїнату натрію відбувалось статистично значуще зниження активності НАГ ($p < 0,001$) та β -Гал ($p = 0,003$) (табл. 2).

Таблиця 2

Активність НАГ та β -Гал у сечі хворих на хронічний пієлонефрит до та після застосування імуномодуляторних засобів ($M \pm SD$)

№	Групи обстежених хворих	Етап обстеження	НАГ	β -Гал
			в мкмоль/год/ ммоль креатиніну сечі	
1	І група (n = 25)	До лікування	23,32 $\pm$ 3,21 *	12,31 $\pm$ 0,93*
2		Після лікування	15,21 $\pm$ 2,92*,**	9,82 $\pm$ 1,30**
3	ІІ група (n = 18)	До лікування	11,27 $\pm$ 0,93	4,59 $\pm$ 0,93*
4		Після лікування	8,13 $\pm$ 1,22*,**	3,92 $\pm$ 1,30*
5	ІІІ група (n = 27)	До лікування	14,20 $\pm$ 1,09	6,55 $\pm$ 0,63*
6		Після лікування	11,61 $\pm$ 0,92*,**	7,37 $\pm$ 0,82
7	Група порівняння (n = 30)	До лікування	21,05 $\pm$ 1,27 *	8,87 $\pm$ 0,56
8		Після лікування	15,34 $\pm$ 1,12*,**	8,28 $\pm$ 1,28
9	Референтна група (n = 30)	До лікування	11,64 $\pm$ 0,72	9,58 $\pm$ 0,68

Примітки: * – статистично значуща різниця у порівнянні з показниками референтної групи, ** – зі станом до лікування

Поряд з цим, у разі застосування Галавіту показники активності НАГ сечі досягали позитивних результатів у 80% хворих ($p < 0,001$). Відмітимо, що активність НАГ та β -Гал в сечі після лікування була нижчою за показники фізіологічної норми.

Застосування Протефлазиду також сприяло позитивному зниженню показників активності НАГ сечі у 68% хворих ($p < 0,001$), а β -Гал сечі – у 58% відповідно ($p < 0,001$).

До лікування активність пероксидази в сечі пацієнток визначалась у 83% пацієнток та становила $0,12 \pm 0,05$ мккат/л. Вважається, що у практично здорових осіб пероксидазна активність

сечі досить низька 0-0,05 мккат/л, оскільки здебільшого вона зумовлена діяльністю мікроорганізмів, зокрема активністю пероксидаз бактерій, що викликають локальне запалення в нирках, або ж, при бактеріальному ушкодженні нирок, може бути наслідком руйнування клітин нирок, де, як відомо, достатньо висока активність цього ензиму [30, 31].

Після лікування відмічалось статистично значуще зниження пероксидазної активності сечі у разі застосування Нуклеїнату натрію або Протефлазиду на 23 % ($p < 0,05$), у разі застосування Галавіту – на 72 % ($p < 0,001$) (рис 5).

Активність пероксидази в сечі (мккат/л)

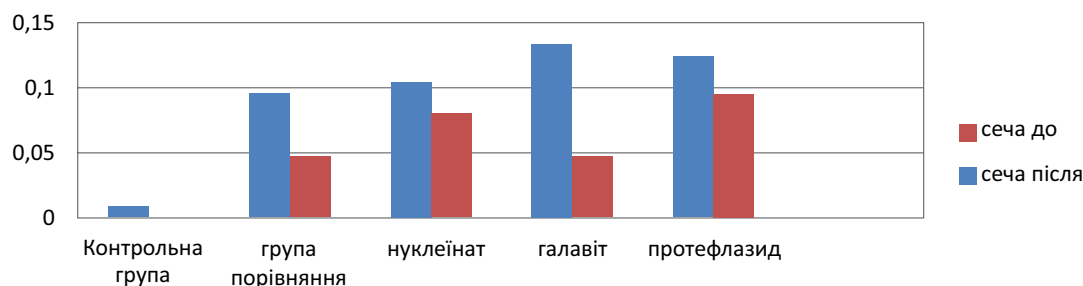


Рис. 5. Активність пероксидази у сечі хворих на рПН в динаміці лікування імуномодуляторними засобами (n = 100).

Обговорення. Доведено, що у хворих на рПН визначається порушення О/А балансу крові: активізація окисних процесів на фоні компенсаторного підвищення антиоксидантного захисту або його пригнічення [3]. Активація процесів окисації сприяє генералізації мембрано-деструктивних змін у нирках переважно за рахунок розвитку ОС та порушення балансу між окисидантними та антиоксидантними реакціями, що є цитотоксичним для нирок [6, 7, 9]. Вважається, що ОС ушкоджує саме каналцевий апарат нирок за рахунок послаблення гідрофобних зв'язків клітинних мембран, порушення їх проникності та у кінцевому результаті шляхом лабілізації лізосом [5]. Якщо підвищений вміст продуктів ПОЛ у крові вказує здебільшого на універсальні механізми пошкодження клітин організму в цілому та клітинних мембран ниркового епітелію, зокрема, то зміни активності лізосомних ензимів в сечі (НАГ, β -Гал), як правило, вказують вже на активність локальних мембранолітичних процесів [31, 32] та локального ОС [6].

Наскільки нам відомо, це перше дослідження, в якому застосовувалось поєднання антибактеріальної терапії з призначенням Нуклеїнату натрію, Галавіту та Протезфлазиду. Нами продемонстровано, що застосування імуномодуляторних лікарських засобів у комплексному лікуванні хворих на рПН викликає певні позитивні зрушення О/А показників, а позитивна спрямованість змін активності лізосомних ензимів сечі у більшості пацієнтів вказує, що зміни стану паренхіми нирок мають переважно функціональний характер.

Позитивна динаміка досліджуваних показників ОС під впливом застосування Нуклеїнату натрію, на нашу думку, зумовлена впливом цього засобу на процеси регенерації; енергозабезпечення клітини шляхом стимулювання синтезу макроергічних сполук, пригнічення окислювальних процесів у клітинних мембранах [12]. Виявлені вторинні антиоксидантно-опосередковані ефекти Нуклеїнату натрію у хворих на рПН ймовірно пов'язані

із здатністю цього препарату впливати саме на клітинний імунітет, посилюючи неспецифічну резистентність шляхом активації енергетичного обміну в клітинах макрофагальної системи; а також проти-запальною активністю [12, 23].

Одержані результати продемонстрували вплив Галавіту на цитокинову ланку імунітету та показники О/А балансу, що дозволило підтвердити його антиоксидантні властивості (зокрема вплив на показники концентрації тіолових груп). Вважаємо, що гальмування під впливом Галавіту на деякий час високої активності клітин фагоцитарної ланки імунної системи сприяє зниженню високої активності моноцитарно-макрофагальної ланки та концентрації прозапальних цитокинів (ФНП- α , ІЛ-8) (внаслідок успішної елімінації збудників) та підвищенню, як наслідок, продукції протизапального ІЛ-10 регуляторними Т-хелперами. Важливим ефектом Галавіту було зниження концентрації ТФР- β , котрий зумовлює ризик формування тубулоінтерстиціальних ушкоджень в нирках [5, 29]. Відновлення балансу про/протизапальних медіаторів досягалося в результаті нормалізації функціональної активності моноцитів-макрофагів, Т-хелперів 1, 2, 3 типів, що сприяло підвищенню протиінфекційного захисту. Застосування Протезфлазиду сприяло підвищенню продукції клітинами крові протизапального ТФР- β та зниженню концентрації ІЛ-8 та ІФН- як в крові, так і в сечі.

Висновки:

Застосування Нуклеїнату натрію у комплексному лікуванні хворих на рПН сприяло позитивному впливу на цитокинову ланку імунітету з статистично значущим зниженням ІЛ-23, ФНП- α та МХП-1, що приводило до зменшення активності запалення, зниженню активності оксидативних процесів та відновлення антиоксидантного захисту.

Доповнення антибактеріальної терапії Галавітом або Протезфлазидом сприяло зниженню інтенсивності ОС поряд з нормалізацією факторів між-

клітинної кооперації імунної системи, унаслідок чого було відбувалось зниження активності реноспецифічних ензимних маркерів ушкодження нирок.

Призначення Галавіту та Протефлазиду пацієнткам з рПН частково відновлювало О/А дисбаланс та впливало на захисні властивості клітин нирки.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

М.О. Колесник — ідея дослідження,

Л.В. Король — дизайн дослідження, визначення біохімічних показників, оформлення огляду літератури та списку використаних джерел,

Н.М. Степанова — забір біологічного матеріалу, статистична обробка отриманих результатів, підготовка статті до друку,

В.Є. Дріянська — дослідження імунологічних показників, оформлення висновків,

Л.Я. Мигаль — дослідження біохімічних показників,

В.С. Савченко — імунологічні дослідження крові.

Література (References):

1. *Kolesnyk M, Stepanova N, Kruglikov V, Rudenko A.* The etiological spectrum and antibiotic resistance pattern of bacteria causing uncomplicated urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2005-2015). *Ukr.J.Neph.Dial.* 2016;№1(49):39-41. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.1(49).2016.02
2. *Kolesnyk M, Stepanova N, Driyanskaya V, Rudenko A, Kruglikov V, Lebid L.* Recurrent urinary tract infections: etiological structure and current concept of the pathogenesis. *J.Nat.Acad.Med.Sc.* 2013; 19 (2):194-204. [In Ukrainian].
3. *Kolesnyk M, Stepanova N, Korol L, Romanenko O, Mygal L.* Prediction of recurrent pyelonephritis by an index of oxidative stress. *Lik Sprava.* 2014;(9-10):81-8. [In Ukrainian]. PMID: 26492781
4. *Driyanska VE, Drannik GN, Stepanova NM, Lebed LO, Kruglikov VT, Driyanska VV, et al.* Positive effects of modern immunocorrection according to the analysis of cytokines and slpi in patients with pyelonephritis. *Lik Sprava.* 2014;(12):45-56. [In Ukrainian]. PMID: 26638467
5. *Miyata T, Eckardt K-U, Nangaku M.* Studies of Renal Disorders. Berlin: Springer-Verlag GmbH; 2011. 830 p. doi: 10.1007/978-1-60761-857-7.
6. *Korol LV.* Mekhanizmy rozvytku oksydatyvnoho stresu pry zapalnykh protsesakh v nyryakh ta shliakhy yoho korektsii [dysertatsiia v Interneti]. Kyiv: nats. un-t im. Tarasa Shevchenka; 2017. Dostupno: http://scc.univ.kiev.ua/upload/iblock/b17/dis_Korol%20L._new.pdf [In Ukrainian].
7. *Putri AY, Thaha M.* Role of oxidative stress on chronic kidney disease progression. *Acta.Med. Indones.* 2014;46(3):244-52.
8. *Morozova OL, Morozov DA, Zaharova NB.* Prichiny i klyuchevyie zvenya patogeneza lokalnogo vospaleniya v mochevyivodyaschih putyakh u detey s obstruktivnymiy uropatiyami. *Pediatrica: zhurnal im. G. N. Speranskogo.* 2014;93(2):117-123. [In Russian]. <https://pediatricjournal.ru/archive?show=334§ion=3961>
9. *Massy ZA, Stenvinkel P, Drueke TB.* The role of oxidative stress in chronic kidney disease. *Semin. Dial.* 2009;22(4):405-8. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00590.x.
10. *Gaïseniuk FZ, Driianskaia VE, Drannik GN.* Proinflammatory cytokines in patients with pyelonephritis. *Lik Sprava.* 2013;(6):32-7. [In Ukrainian]. PMID: 25510086
11. *Kolesnyk MO, Driianska VYe, Drannik HM, Haiseniuk FZ, Rudenko Mlu, Stepanova NM, Lavrenchuk OV, Savchenko BC.* Effects of immunocorrection on the state of cytokines and SLPI in patients with pyelonephritis. *Ukr.J.Neph.Dial.* 2014;№1(41):19-29. [In Ukrainian]. doi: [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1\(41\).2014.04](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(41).2014.04)
12. *Andrijuk LV.* Vid nuklei'novykh kyslot do preparatu Nuklei'nat natriju. *Nov med i farm.* 2007;14(220):16-20. [In Ukrainian].
13. *Ershov FI, Ospelnikova TP, Kudryashova IP.* Primenenie tsikloferona pri hronicheskom pielonefrite: dinamika pokazateley interferonovogo statusa. *Terapevticheskiy arhiv.* 2011;6:33-5. [In Russian].
14. *Buryak VN, Mahmutov RF, Poshehonova YuV, Babich VL, Vihovskaya NV.* Immunokorrigiruyushchaya terapiya pri hronicheskom pielonefrite v detskom vozraste. *Sovremennaya pediatriya.* 2013; 5(53):186-91. [In Russian].
15. *Gorelov AI, Simbirtsev AS, Serezhenkov AV, Petrov AV* Immunoterapiya patsientov s hronicheskim pielonefritom v aktivnoy faze vospaleniya. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* 2014;11(3):118-24. [In Russian].
16. *Lavrenchuk OV.* Immunoreabilitatsiya detey s hronicheskim retsidiviruyuschim pielonefritom. *Sovremennaya pediatriya.* 2015;1(65):120-5. [In Russian]. doi 10.15574/SP.2015.65.120.
17. *Parahonskiy AP, Timofeev VA.* Patogeneticheskoe obostnovanie primeneniya immunomodulyatorov pri patologii pochk. *Sovremennyye naukoemkie tehnologii.* 2005;1:114-5. [In Russian].
18. *Zemskov AM, Naraeva NYu, Deeva YuA, Startseva SV, Zhurihina II, Shabanov VG.* Primenenie differentsirovannoy immunoterapii v lechenii zabolevaniy mochevyidelitel'noy sistemy. *Nauchno-meditsinskiy vestnik tsentralno Chernozem'ya.* 2013;51:48-51. [In Russian].

19. *Usovetskiy IA*. Primenenie novogo immunomodulyatora Galavita v lechenii urogenitalnykh infektsiy. *Ter.Medica*. 2004;2:45-7. [In Russian].
20. *Shatohin MN, Teodorovich OV, Chirkov SN*. Sovremennyye aspekty primeneniya immunomodulyatorov v urologicheskoy praktike. *Urologiya i nefrologiya*. 2013;1:38-42. [In Russian].
21. Proteflazid. Informatsionnyye materialy po svoystvam i metodikam primeneniya. K., 2002. 69 p. [In Russian].
22. *Shpot EV*. Primenenie immunomodulyatora Polioksidoniy pri hronicheskikh vospalitelnykh zabolevaniyakh mochepolovnykh organov. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i nefrologiya*. 2012;5:14-21. [In Russian].
23. *Mavrodiy VM, Lyubchak AM*. Vedenie bolnykh s hronicheskim pielonefritom. *Praktikujuchiy likar*. 2015;3:44-8. [In Russian].
24. *Narovlyanskiy AN, Ershov FI, Gintsburg AP*. Interferony: perspektivnyye napravleniya issledovaniy. *Immunologiya*. 2013;3:168-71. [In Russian].
25. *Korol LV, Migal LYa, Stepanova NM*. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *Ukr. Biochem. J.* 2017;89(2):99-105. doi: 10.15407/ubj89.02.099.
26. *Korol' LV, Mygal' LJa*, vynakhidnyky; DU "In-t nefrologii AMN Ukrainy", patentovlasnyk. Sposib integral'noi' ocinky antyoksydantnoi' jemnosti syrovatky krovi Patent Ukrainy. № 113602. 2017, Opub. 10.02.2017, Bjul. № 3. [In Ukrainian].
27. *Mygal' LJa, Bagdasarova IV, Serbina IJe, Kindij TV*. Lisozomna enzymuriia yak kryterii dysfunksii proksymalnykh kanaltsiv nyrok u ditei pry prohresuvanni hlomerulonefrytu. *Perynatologija ta pediatrija*. 2003;3:39-41. [In Ukrainian].
28. *Karpenko VS, Kolesnikov GF, Petrun NM*. Funktsionalnaya diagnostika v urologii i nefrologii K.: Zdorov'ya, 1977. P. 63-70. [In Russian].
29. *Sutariya B, Jhonsa D, Saraf MN*. TGF- β : the connecting link between nephropathy and fibrosis. *Immunopharm.Immunotox.* 2016;38(1):39-49. doi: 10.3109/08923973.2015.1127382. PMID: 26849902.
30. *Humm A, Fritsche E, Steinbacher S, Huber R*. Crystal structure and mechanism of human L-arginine:glycine amidinotransferase : a mitochondrial enzyme involved in creatine biosynthesis. *EMBO J.* 1997;16(12):3373-85. doi: 10.1093/emboj/16.12.3373. PMID 9218780
31. *Fergyuson MA, Vaykar SS*. Ustanovlennyye i vnov predlagaemye markeryi pochk. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;11:3-11. [In Russian].
32. *Mohkam M, Ghafari A*. The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases. *Ped. Nephrology*. 2015;3(3):84-91.
33. *Stashevskaya NV, Korol LV, Mygal LJa, Stepanova NM*. The role of gut indigenous microbiota in the development of oxidative stress in women with recurrent pyelonephritis. *Ukr.J.Neph.Dial.* 2017;1(53):31-5. [In Ukrainian]. doi [https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1\(53\).2017.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(53).2017.05)



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

I. Dudar, Y. Gonchar, V. Savchuk, O. Loboda

doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.05

Blood vitamins status in patients with stages 2-5 chronic kidney disease

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Citation:

Dudar I, Gonchar Y, Savchuk V, Loboda O. Blood vitamins status in patients with stages 2-5 chronic kidney disease. Ukr Journ Nephrol Dial. 2018;2(58):29-33. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.05

Abstract. Patients with chronic kidney disease (CKD) are prone to development hypovitaminosis due to dietary constraints, diseases of the gastrointestinal tract, comorbid conditions, etc. Determination of vitamins level in patients with CKD will allow timely correction of their deficiency, prevent the development of hypervitaminosis and reduce oxidative stress. The purpose of the study was to examine the level of vitamins depending on the stage of CKD.

Methods. Vitamin D levels (level 25-hydroxyvitamin D), A, E, B12, K, folic acid were determined in 44 patients with CKD stages II-V (mean age $54,63 \pm 2,63$ years, 24 men - 55%). According to the study, patients should not have received any drugs or biologically active additives containing vitamins for 3 months.

Results. There was no significant difference in the level of studied vitamins in CKD st. II-III. There was a significant decrease in the levels of vitamin K, folic acid, and vitamin D levels with the progression of CKD. Vitamin A levels in CKD st. IV, V compared to CKD st. II were significantly higher. Considering large number drugs containing vitamins and trace elements and wide uncontrolled use in the population, in particular in patients with CKD, it is important to continue to study the levels of vitamins and trace elements in patients at different stages of the CKD, depending on the CKD nosology. Study of efficiency and safety applying vitamins in patients with CKD, particularly in the late stages of CKD, are appropriate.

Conclusions. For patients with CKD characteristic of vitamins deficiency (in our study - vitamin K, folic acid), but also an increase in their levels (vitamins A and E). Progression of CKD is accompanied by a change in the levels of vitamins. A significant decrease in the level of vitamin K, folic acid, vitamin D was noted for patients with GFR <30 ml/min/1.73 m².

Keywords: chronic kidney disease, vitamins A, E, D, K, B12, folic acid.

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© I. Dudar, Y. Gonchar, V. Savchuk, O. Loboda, 2018.

Correspondence should be addressed to Irina Dudar irina_d@ukr.net

Article history:

Received 28 May 2018

Received in revised
form 05 June 2018

Accepted 20 June 2018



© Дудар І. О., Гончар Ю. І., Савчук В. М., Лобода О. М., 2018

УДК: 616.61-085.38-073.27

І. О. Дудар, Ю. І. Гончар, В. М. Савчук, О. М. Лобода

Статус вітамінів крові хворих на хронічну хворобу нирок II-V стадій

ДУ "Інститут нефрології НАМН України"

Резюме. Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) схильні до розвитку гіповітамінозів у зв'язку з дієтарними обмеженнями, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, коморбідними станами тощо. Визначення вмісту вітамінів у хворих з ХХН дозволить своєчасно корегувати їх дефіцит, запобігати розвитку гіпервітамінозів та зменшувати окисний стрес. Метою роботи було вивчити рівень вітамінів в залежності від стадії ХХН.

Матеріали та методи. У 44 хворих з ХХН II-V стадій (середній вік $54,63 \pm 2,63$ років), з них чоловіків 24 (55%), жінок 20 (45%), визначалися рівні вітамінів Д (за рівнем 25-гідроксिवітаміну D), А, Е, В12, К, фолієвої кислоти. За умовами дослідження пацієнти протягом 3 місяців не повинні були отримувати будь-які лікарські засоби або біологічно активні добавки, які містять вітаміни.

Результати. Достовірної різниці у рівнях вивчених вітамінів на стадіях ХХН II-III не виявлено. З прогресуванням ХХН констатовано достовірне зменшення рівнів вітаміну К, фолієвої кислоти, рівня вітаміну Д. При ХХН IV, V стадіях рівні вітаміну А були достовірно вищими порівняно з ХХН II ст. З урахуванням великої кількості препаратів, які містять вітаміни та мікроелементи, та широкого безконтрольного їх застосування в популяції, зокрема у пацієнтів з ХХН, актуальним є продовження вивчення рівнів вітамінів та мікроелементів у пацієнтів на різних стадіях ХХН, залежно від нозології ХХН. Доцільним є також вивчення ефективності та безпечності застосування вітамінів у пацієнтів з ХХН, зокрема на пізніх стадіях ХХН.

Висновки. Для хворих на ХХН характерними як дефіцит вітамінів (в нашому дослідженні – вітамін К, фолієва кислота), а й підвищення їх рівнів (вітаміни А та Е). Прогресування ХХН супроводжується зміною рівнів вітамінів. При ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² констатовано суттєве зменшення рівня вітаміну К, фолієвої кислоти, вітаміну Д.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, вітаміни А, Е, Д, К, В12, фолієва кислота.

Вступ. Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) схильні до розвитку гіповітамінозів у зв'язку з дієтарними обмеженнями, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, коморбідними станами тощо [1].

Увагу багатьох науковців привертає підвищена кількість серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів з ХХН, яку пов'язують зі збільшеним окисним стресом. Проведено багато досліджень спрямованих на оцінку впливу антиоксидантної терапії, як ендогенної так і екзогенної (дієтичне і лікувальне харчування, яке включало вітамін Е, вітамін С (аскорбінова кислота) і β -каротин) на окисний стрес та серцево-судинні події [2, 3]. Накопичені дані експериментальних досліджень показують, що вітамін Д впливає не тільки на кісткову, а і на серцево-судинну та імунну систему. В одному з досліджень продемонстровано, що недостатність вітаміну Д серед пацієнтів з ХХН сягає близько 84%, з чим пов'язаний ризик смертності на всіх стадіях ХХН. Не виключають, що оптимізація

рівня вітаміну Д за рахунок додавання холекальциферолу може мати особливе значення у гальмуванні прогресування ХХН та ССЗ [4]. Відомо, що гіпергомоцистемія при ХХН приводить до підвищеного ризику розвитку атеросклерозу та ССЗ, однією з причин якої є субклінічний дефіцит вітаміну В12 та фолієвої кислоти [5, 6]. Окрім того, існують повідомлення, що дефіцит вітаміну В12 та фолієвої кислоти є причиною макроцитарної анемії та недостатньої відповіді на терапію еритропоезистимулюючими препаратами (ЕСП).

Визначення вмісту вітамінів у хворих з ХХН дозволить своєчасно корегувати їх дефіцит, запобігати розвитку гіпервітамінозів та зменшувати окисний стрес.

Метою нашого дослідження було вивчити рівень вітамінів залежно від стадії ХХН.

Матеріали та методи. Нами було проведено проспективне обсерваційне дослідження типу випадок-контроль за участю 44 хворих з ХХН II-V стадій (середній вік $54,63 \pm 2,63$ років), з них чоловіків 24 (55%), жінок 20 (45%). За нозологією з цукровим діабетом було 8 (18%) осіб, гломеруло-нефритом – 26 (59%), полікістозом нирок – 4 (9%) хворих, піелонефритом – 6 (14%) хворих. Пацієнти розподілені на 4 групи залежно від стадії хронічної хвороби нирок (ХХН): I група (n=8) – хворі на ХХН II стадії, II група (n=16) – хворі на ХХН III стадії, III група (n=14) – ХХН IV стадії, IV група

Дудар Ірина Олексіївна

irina_d@ukr.net

(n=6) – ХХН V стадії. Вивчалися клініко-лабораторні показники у цих групах, а також визначалися рівні вітамінів Д (за рівнем 25-гідроксिवітаміну D), А, Е, В12, К, фолієвої кислоти. Групу контролю склали 36 здорових особи, без клінічних та лабораторних проявів хвороби.

За умовами дослідження пацієнти протягом 3 місяців не повинні були отримувати будь-які лікарські засоби або біологічно активні добавки, які містять вітаміни.

Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» з перевіркою показників на нормальний розподіл. Розраховували середні значення показників (М) та їх середньоквадратичні відхилення (m). Опис змінних, який відрізнявся від нормального, здійснено за допомогою медіани (Me), нижнього та верхнього квартилів [25%; 75%].

Результати дослідження. Проведено обстеження 44 хворих з ХХН, із них чоловіків 24 (55%), жінок 20 (45%). За нозологією первинного захворювання нирок розподіл був наступним: з цукровим діабетом (ЦД) 8 (18%) чоловік, гломерулонефритом (ГН) – 26 (59%) чоловік, полікістозом нирок (ПК) – 4 (9%) хворих, пієлонефритом – 6 (14%) хворих. Середній вік пацієнтів $54,63 \pm 2,63$ років.

Аналіз рівнів вітамінів показав, що дефіцит фолієвої кислоти був у 7 хворих (15,9%), гіпервітаміноз у жодного хворого. Дефіцит вітаміну В12 у 1 з пацієнтів (2,3%), гіпервітаміноз - у жодного пацієнта (16,3%). Дефіцит вітаміну А – 0, гіпервітаміноз А – 42 хворих (97,6%). Дефіцит вітаміну Е – 0, гіпервітаміноз Е – 18 пацієнтів (41,8%). Дефіцит вітаміну Д – у 3 пацієнтів (6,9%), гіпервітаміноз Д – 0. Дефіцит вітаміну К - у 3 пацієнтів (6,9%), гіпервітаміноз К – 0.

Порівняно з групою контролю серед хворих на ХХН рівні вітамінів А, Е достовірно вищі, а рівень вітаміну К нижчий, дані представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Лабораторні показники у групі контролю та у групі з ХХН

Показники	Контроль (n=36)	Хворі (n=44)
Нб, г/л	$131,1 \pm 1,08^*$	$112,87 \pm 3,13^*$
Стать (чоловіки), %	18 (50%)	24 (55%)
Вік, роки	$52,44 \pm 3,08$	$54,63 \pm 2,63$
Вітамін А (ммоль/л)	$1,99 \pm 0,08$	$4,8 \pm 0,28^*$
Вітамін Д (пмоль/л)	$57,05 \pm 3,64$	$54,97 \pm 3,84$
Вітамін Е (ммоль/л)	$21,85 \pm 1,38$	$45,57 \pm 2,65^*$
Вітамін В12 (пмоль/л)	319 (233; 444)	321 (227; 576)
Вітамін К (ммоль/л)	$1,9 \pm 0,26$	$1,05 \pm 0,21^{**}$
Фолієва кислота (нмоль/л)	$16,23 \pm 1,36$	$11,55 \pm 1,16^*$

Примітка. * $p < 0,001$, ** $p < 0,01$.

Отримані дані показали, що для хворих з ХХН характерними є як дефіцит деяких вітамінів, так і підвищення їх рівнів. У той же час рівні вітамінів Д та В12 достовірно не відрізнялися від показників групи контролю. Рівень вітамінів К та фолієвої кислоти достовірно був знижений у пацієнтів на ХХН.

Призначення вітаміну А потребує чіткого контролю, так як через зниження функції нирок погіршується виведення вітаміну А, посилюється його токсичність, підвищується рівень кальцію в крові, його вплив набуває прооксидантних властивостей [7].

Проведено визначення рівнів вітамінів залежно від стадії ХХН, дані подані у табл. 2.

Таблиця 2

Рівень вмісту вітамінів залежно від стадії ХХН

Показники	ХХН II	ХХН III	ХХН IV	ХХН V
Нб, г/л	$121,5 \pm 11,06$	$117,68 \pm 3,41$	$117,9 \pm 3,4$	$80,0 \pm 9,59$
Стать (чоловіки), %	3 (25%)	8 (43,7%)	9 (50%)	4 (50%)
Вітамін А (ммоль/л)	$3,75 \pm 0,32$	$4,65 \pm 0,45$	$5,1 \pm 0,46^*$	$5,87 \pm 1,18^*$
Вітамін Д (пмоль/л)	$57,0 \pm 3,6$	$56,1 \pm 9,3$	$51,62 \pm 4,08^*$	$50,0 \pm 9,07^*$
Вітамін Е (ммоль/л)	$33,73 \pm 9,29$	$39,5 \pm 3,28$	$43,73 \pm 3,88^*$	$52,3 \pm 4,52^*$
Вітамін В12 (пмоль/л)	326 (188; 373)	319 (164; 344)	311 (249; 346)	312 (250; 371)
Вітамін К (ммоль/л)	$1,45 \pm 0,32$	$1,22 \pm 0,45$	$0,74 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,10^*$
Фолієва кислота (нмоль/л)	$15,7 \pm 2,87$	$14,05 \pm 1,54$	$11,2 \pm 1,91$	$11,02 \pm 1,97^{**}$

Примітка. * $p < 0,05$

Як видно з табл. достовірної різниці у рівнях вивчених вітамінів на стадіях ХХН II-III не виявлено, однак з прогресуванням ХХН констатовано суттєве зменшення рівня вітаміну К, фолієвої кислоти. Звертає на себе увагу зменшення рівня вітаміну Д з прогресуванням ХХН, достовірно – при ХХН IV та V стадіях. При ХХН IV, V стадіях рівні вітаміну А були достовірно вищими порівняно з ХХН II ст.

ОБГОВОРЕННЯ. Для хворих на ХХН характерними як дефіцит вітамінів (в нашому дослідженні – вітамін К, фолієва кислота), а й підвищення їх рівнів (вітаміни А та Е). Прогресування ХХН супроводжується зміною рівнів вітамінів. Отже, призначення хворим на ХХН лікарських засобів та біологічно активних добавок, які містять вітаміни, слід враховувати можливість накопичення їх надлишку в організмі, та появи ознак гіпервітамінозу (зокрема це стосується вітаміну А), що може бути вкрай не-

безпечним. З іншого боку, слід вчасно корегувати дефіцит вітамінів, зокрема фолієвої кислоти.

Наші дані щодо підвищеної концентрації вітаміну А у пацієнтів з ХХН узгоджуються з даними інших дослідників, зокрема Jing J. та співавт. [7]. В їхньому дослідженні концентрація ретинолу (вітаміну А) була удвічі більшою у хворих на ХХН, при цьому спостерігалася негативна кореляція між ретинолом плазми та рШКФ.

Останнім часом з'являється все більше робіт, в яких показана роль вітаміну К у розвитку ускладнень, зокрема судинній кальцифікації, у хворих на ХХН, а також обговорюються можливість та доцільність корекції дефіциту вітаміну К [8, 9]. В таблиці 3 підсумовується фізіологічна функція основних вітамін К- залежних протеїнів (ВКЗП) та наслідки дефіциту вітаміну К у пацієнтів з ХХН та нормальною функцією нирок [8].

Таблиця 3

Наслідки дефіциту вітаміну К у загальній популяції та хворих на ХХН

ВКЗП	Фізіологічна функція	Дефіцит вітаміну К у загальній популяції	Дефіцит вітаміну К при ХХН
Фактори згортання X, IX, VII та II	Частина системи згортання	Кровотеча (або варфарін - індукована антикоагуляція)	Кровотеча Варфарін акумулюється у пацієнтів з ХХН
MGP	Гальмування остеогенних факторів, кальцифікації судин і м'язих тканин	Судинна кальцифікація Смертність	Судинна кальцифікація Смертність
BGP	Бере участь в мінералізації кісток	Крихкість кісток Судинна кальцифікація Аномальний метаболізм глюкози Смертність	Крихкість кісток Судинна кальцифікація
GAS6: експресується в ендотеліальних клітинах, судинних гладких м'язових клітинах та кістковому мозку	Опосередковується через активацію рецепторів TAM – Вплив на первинний гемостаз та коагуляцію – протизапальний або про-запальний ефект, – залежно від типу клітини – Апоптоз судинних гладком'язових клітин	Невідомі наслідки (передбачається: ефекти від гемостазу, запалення та зростання раку)	Невідомі наслідки
Протеїн S	– Кофактор для білка C – Прямий інгібітор коагуляційних факторів	Дефіцит протеїну S асоціюється з тромбозом, зокрема венозною тромбоемболією	Бере участь у розвитку кальцифікації
GRP	– Регулювання позаклітинного метаболізму кальцію – Інгібітор кальцифікації судин і клапанів – Новий протизапальний агент, з потенційним позитивним впливом на прогресування остеоартриту	Невідомі наслідки	Невідомі наслідки

Продовження таблиці

ВКЗП	Фізіологічна функція	Дефіцит вітаміну К у загальній популяції	Дефіцит вітаміну К при ХХН
PIVKA-II	– Аномальна форма протромбіну (фактор II) – Використовується як маркер раку клітинної карциноми	Виявляється у людей з дефіцитом вітаміну К	Кровотеча

Примітка. MGP - Матріксний GLA протеїн; BGP, остеокальцин - протеїн кісток GLA, GAS6 - growth arrest-specific 6; GRP - GLA збагачений протеїн; PIVKA-II – індукований антагоністом вітаміна К протеїн II; TAM - TAM рецептори (Tyro3, Axl, and Mer).

З урахуванням великої кількості препаратів, які містять вітаміни та мікроелементи, та широкого безконтрольного їх застосування в популяції, зокрема у пацієнтів з ХХН, актуальним є продовження вивчення рівнів вітамінів та мікроелементів у пацієнтів на різних стадіях ХХН, залежно від нозології ХХН. Доцільним є також вивчення ефективності та безпечності застосування вітамінів у пацієнтів з ХХН, зокрема на пізніх стадіях ХХН.

Висновки:

1. Для хворих на ХХН характерними є як дефіцит вітамінів (вітамін К, фолієва кислота), так і підвищення їх рівнів (вітаміни А та Е).
2. У пацієнтів з ХХН II-III рівні вітамінів А, Е, В12, К достовірно не відрізнялися від групи контролю.

Література (References):

1. Jankowska M, Rutkowski B, Debska-Szlizien A. Vitamins and Microelement Bioavailability in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2017;9 (3):282. doi: 10.3390/nu9030282
2. Coombes JS, Fassett RG. Antioxidant therapy in hemodialysis: a systematic review. *Kidney Int*. 2012; 81(3):233-46. doi: 10.1038/ki.2011.341
3. Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Events in High-Risk Patients The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators N. *Engl. J. Med*. 2000; 342(3):154-60. doi: 10.1056/NEJM200001203420302
4. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Kidney Dis*. 2011; 58(3):374-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.03.020
5. Manns B, Hyndman E, Burgess E, Parsons H, Schaefer J, Snyder F, et al. Oral vitamin B12 and high-dose folic acid in hemodialysis patients with hyper-homocyst(e)inemia. *Kidney Int*. 2001; 59(3):1103-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590031103.x
6. Schiff H, Lang S.M. Folic acid deficiency modifies the haematopoietic response to recombinant human erythropoietin in maintenance dialysis patients / *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006; 21(1):133-7. doi: 10.1093/ndt/gfi086
7. Jing J, Isoherranen N, Robinson-Cohen C, Petrie I, Kestenbaum BR, Yeung CK. Chronic kidney disease alters vitamin A homeostasis via effects on hepatic RBP4 protein expression and metabolic enzymes / *Clin. Transl. Sci*. 2016; 9(4): 207-15. doi: 10.1111/cts.12402
8. Fusaro M, Plebani M, Iervasi G, Gallieni M. Vitamin K Deficiency in Chronic Kidney Disease: Evidence Is Building Up / *Am. J. Nephrol*. 2017; 45:1-3. doi: 10.1159/000451070
9. Gallieni M, Fusaro M. Vitamin K and cardiovascular calcification in CKD: is patient supplementation on the horizon? / *Kidney Int*. 2014; 86(2):232-4. doi: 10.1038/ki.2014.24

3. За рівня ШКФ <30 мл/хв/1,73 м2 констатовано суттєве зменшення концентрацій вітаміну К, фолієвої кислоти та вітаміну Д.
4. У пацієнтів з ХХН IV-V стадій вміст вітамінів А та Е були достовірно вищими у порівнянні з контрольною групою.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

І. О. Дудар – концепція та дизайн дослідження,
Ю. І. Гончар – оформлення тексту роботи,
В. М. Савчук – аналіз отриманих даних,
О. М. Лобода – оформлення тексту роботи.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

M. I. Chaikovska, L. P. Martynyuk

doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.06

Fibroblast growth factor 23 and lipid metabolism association in chronic kidney disease

HSME «I. Horbachevsky Ternopil State Medical University», Ternopil, Ukraine

Citation:

Chaikovska MI, Martynyuk LP. Fibroblast growth factor 23 and lipid metabolism association in chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2018;2(58):34-40. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.06

Abstract. Recent scientific studies have demonstrated the effect of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) on the volume and distribution of body fat. The aim of our study was to investigate of lipid metabolism in patients with chronic kidney disease (CKD) and its relationship with FGF-23.

Methods. We conducted a single-center, cohort retrospective study involved 106 patients with CKD 1-5 stages. Among the patients were 47 women (44%) and 59 men (56%) aged (49.6 ± 13.9) years. All patients were determined the blood lipid spectrum: total cholesterol level (LDL), high density lipoproteins (HDL) and triglycerides (TG). The lipid profile was examined using a biochemical analyzer Cobas Integra 400 Plus. The C-terminal FGF-23 fragment was determined using a set of reagents for the enzyme immunoassay "Biomedica" (Austria). The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD EPI formula (KDIGO 2012). All the statistical analyses were performed using Statistica 10.0.

Results. In patients with CKD, progressive decrease in the level of total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and the increase in TG concurrent with the fall in GFR was detected ($p < 0.001$). The concentration of the C-terminal FGF-23 fragment progressively increased in parallel with the fall in GFR, reaching the highest values at CKD stage 5 ($p < 0.001$). A significant relationship was found between FGF-23 and total cholesterol ($r = -0.45$, $p < 0.05$), LDL ($r = -0.29$, $p < 0.05$), HDL ($r = -0.54$, $p < 0.05$), FGF-23 and TG ($r = 0.28$, $p < 0.05$).

Conclusions. CKD is characterized by a significant growth in TG levels, which increases with progression of renal dysfunction. The level of FGF-23 in CKD steadily increases in parallel with the decrease in GFR. The parameters of lipid metabolism, namely, total cholesterol, LDL, TG and HDL, have a reliable relationship with FGF-23 in CKD.

Key words: chronic kidney disease, mineral metabolism, fibroblast growth factor 23, lipid metabolism.

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© M. I. Chaikovska, L. P. Martynyuk, 2018.

Correspondence should be addressed to Mariyana Chaikovska mari.chaikovska@gmail.com

Article history:

Received 5 May 2018

Received in revised form 10 May 2018

Accepted 29 May 2018



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

УДК 616.61 – 002.2 – 06:612.015.14/.31:577.161.2.011

М. І. Чайковська, Л. П. Мартинюк

Зв'язок фактора росту фібробластів 23 та ліпідного обміну у хворих на хронічну хворобу нирок

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського
МОЗ України», Тернопіль, Україна

Резюме. Сучасні наукові дослідження демонструють вплив фактору росту фібробластів 23 (ФРФ-23) на об'єм та розподіл жиру в організмі. Метою роботи було вивчити ліпідний обмін у хворих із хронічною хворобою нирок (ХХН) шляхом оцінки сироваткової концентрації загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), та тригліцеридів (ТГ); дослідити зв'язок між ФРФ-23 та ліпідним обміном при ХХН.

Матеріали та методи. Нами проведено одноцентрове когортне ретроспективне дослідження, в якому взяли участь 106 осіб з ХХН I-V стадій. Серед обстежених пацієнтів було 47 жінок (44%) і 59 чоловіків (56%) віком $(49,6 \pm 13,9)$ років. С-кінцевий фрагмент ФРФ-23 визначався за допомогою набору реактивів для імуноферментного аналізу «Biomedica» (Австрія). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою CKD EPI (KDIGO 2012).

Результати. У пацієнтів з ХХН виявлено прогресивне зниження рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ і підвищення концентрації ТГ паралельно з падінням ШКФ ($p < 0,001$). Концентрація С-кінцевого фрагмента ФРФ-23 прогресивно зростала паралельно з падінням ШКФ, досягаючи найвищих значень на 5 стадії ХХН ($p < 0,001$). Виявлено достовірний зв'язок між ФРФ-23 і ЗХС ($r = -0,45$; $p < 0,05$), ЛПНЩ ($r = -0,29$; $p < 0,05$), ЛПВЩ ($r = -0,54$; $p < 0,05$), ФРФ-23 і ТГ ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

Висновки. ХХН характеризується істотним зростанням рівня ТГ, що посилюється в міру прогресування ниркової дисфункції. Рівень ФРФ-23 при ХХН неухильно зростає паралельно зі зниженням ШКФ. Показники ліпідного обміну, а саме ЗХС, ЛПНЩ, ТГ і ЛПВЩ, володіють достовірним зв'язком з ФРФ-23 в умовах ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, мінеральний обмін, фактор росту фібробластів 23, ліпідний обмін.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є міжнародною епідемією, що підвищує ризик передчасної смерті внаслідок серцево-судинних захворювань. При ХХН зростає рівень як серцево-судинних ускладнень атеросклеротичного походження, так і застійної серцевої недостатності [1, 2], великий вплив на розвиток якої має фактор росту фібробластів 23 (ФРФ-23) [3].

ФРФ-23 є фосфатуричним гормоном кісткового походження, що першим реагує на біохімічні зміни, які відбуваються в організмі при ХХН. Дані досліджень демонструють широкий спектр впливу ФРФ-23, що не обмежується нирками та парашитовидною залозою. Рецептори до ФРФ-23 присутні в серці, печінці, виличковій залозі та інших органах [4].

Нещодавні наукові роботи показали, що ФРФ-23 здатний впливати на об'єм та розподіл жиру в організмі [5-9]. Streicher et al. [5] дослідили, що у

мишей з відсутнім геном ФРФ-23 спостерігалися чіткі відмінності складу тіла (підвищений вміст неорганічних речовин та білків і знижений вміст жиру), в той час як маса і склад тіла у мишей подвійних мутантів за геном ФРФ-23 та рецепторами вітаміну Д були схожі з аналогічними показниками диких мишей. Це базове дослідження дозволяє припустити, що в основі впливу ФРФ-23 на накопичення та розподіл жиру лежить механізм, залежний від рецептора до вітаміну Д. Крім того, вітамін Д3 стимулює адипогенез, а також прямо посилює синтез та секрецію адипонектину та лептину [10].

Дослідження на тваринах продемонстрували стимулюючий ефект адипокінів, зокрема лептину, на експресію ФРФ-23 у кістках [11], що дозволяє припустити наявність зворотнього впливу жирової тканини на сироватковий рівень ФРФ-23. Ще одним адипокіном, що модулює секрецію ФРФ-23 остеобlastами, є адипонектин. У фізіологічних умовах він володіє захисним ефектом на нирки, знижуючи протеїнурію та послаблюючи хронічне запалення. Проте, при дієтичному навантаженні фосфором (що нагадує стан гіперфосфатемії при нирковій недостатності) підвищений рівень адипонектину спричиняє значне зростання концентрації ФРФ-23 у сироватці крові [12]. Іншим механізмом впливу білої жирової тканини на рівень фосфатуричного гормону ФРФ-

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

23 є секреція нею ІЛ-6 та ФНП- α , які прямо чи опосередковано через вітамін Д стимулюють продукцію ФРФ-23 [13]. Відносний дисбаланс та підвищення концентрації лептину, адипонектину, ІЛ-6 та ФНП- α , разом з порушенням регуляції вітаміну Д3 та Клото створюють потужну стимуляцію надмірної продукції ФРФ23 при ХХН [14]. Таким чином, дані наукових досліджень демонструють вплив білої жирової тканини на мінеральний гомеостаз, а також зворотній зв'язок ендокринних факторів із жировою тканиною.

Незважаючи на численність наукових робіт, присвячених вивченню процесів ліпідного обміну при ХХН, залишаються невирішеними питання зв'язку мінерального метаболізму, а саме ФРФ-23, із показниками ліпідограми у хворих із ХХН.

Мета. Вивчити особливості ліпідного обміну у хворих із ХХН шляхом оцінки сироваткової концентрації загального холестерину (ЗХС), ЛПНГ, ЛПВГ, ТГ; дослідити стан мінеральної регуляції через визначення сироваткової концентрації с-кінцевого фрагменту ФРФ-23 та встановити зв'язок між ФРФ-23 та ліпідним обміном при ХХН.

Пацієнти та методи. Нами було проведено одностороннє когортне ретроспективне дослідження на базі нефрологічного відділення Тернопільської університетської лікарні, яке було затверджене етичною комісією при Тернопільському державному медичному університеті. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення були наявність ХХН, вік ≥ 18 років на момент початку дослідження, надання інформованої згоди на проведення дослідження; критеріями виключення — наявність нефротичного синдрому, церебрального та ендокринного ожиріння, автосомно-домінантного гіпофосфатемічного рахіту, системних захворювань сполучної тканини, хронічних запальних захворювань, активної інфекції, злоякісних захворювань, хронічних захворювань печінки, серцево-судинних ускладнень впродовж 12 тижнів до початку дослідження, застійної серцевої недостатності класу

III=IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації.

В рамках вказаного дослідження було обстежено 106 осіб, 47 жінок (44 %) та 59 чоловіків (56%), віком ($49,6 \pm 13,9$) років із ХХН I-V стадій, які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні в нефрологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Обстежених хворих було поділено на 5 груп за розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ): першу групу склали пацієнти із ШКФ ≥ 90 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН I, n = 9), другу групу — пацієнти із ШКФ 60-89 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН II, n = 6), третю — пацієнти із ШКФ 30-59 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН III, n=23), четверту — пацієнти із ШКФ 15-29 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (ХХН IV, n = 29), п'яту — хворі із ШКФ < 15 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) (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 CKD EPI (KDIGO 2012).

Лабораторні дослідження включали визначення сироваткового рівня ЗХС, ЛПНГ, ЛПВГ, ТГ за допомогою біохімічного аналізатора Cobas Integra 400 Plus. С-кінцевий фрагмент ФРФ-23 визначався за допомогою набору реактивів для імуноферментного аналізу «Biomedica» (Австрія) на апараті STAT FAX 303 Plus.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою програм Microsoft Excell 2010, Statistica 10.0. Дані, що не підпорядковувались нормальному закону розподілу, представлені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах. Статистичну достовірність відмінностей між кількісними показниками оцінювали за показником Манна-Уїтні (U). Зв'язок між показниками визначали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (R).

Результати. Дослідження рівня ЗХС крові серед хворих із ХХН I-V стадій показало прогресивне зниження цього показника паралельно з падінням ШКФ (p < 0,001) (табл. 1) (рис. 1).

Таблиця 1

Лабораторна характеристика обстежених пацієнтів

Показник	Група пацієнтів				
	ХХН I, N = 9	ХХН II, N = 6	ХХН III, N = 23	ХХН IV, N = 29	ХХН V, N = 39
ШКФ, мл/(хв $\cdot$ 1,73м ²)	114,6 (107,6 - 118,0)	73,0 (68,9 - 77,6)**	42,5 (32,3 - 47,5)***	23,4 (20,5 - 26,2)***	6,1 (4,6 - 8,6)***
ЗХС, ммоль/л	6 (5,93 - 6,16)	5,68 (5,51 - 5,93)*	5,58 (5,09 - 5,75)***	4,99 (4,77 - 5,4)***	4,95 (4,61 - 5,56)***
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,12 (3,97 - 4,19)	3,4 (3,3 - 4,01)*	3,24 (2,92 - 3,69)***	3,16 (2,93 - 3,3)***	3,27 (2,97 - 3,63)***

Продовження таблиці 1

ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,68 (1,55 – 1,82)	0,99 (0,96 – 1,05)**	1,24 (1,18 – 1,35)***	1,23 (1,15 – 1,29)***	1,06 (0,96 – 1,13)***
ТГ, ммоль/л	1,45 (1,39 – 1,49)	2,65 (2,58 – 2,7)**	1,62 (1,38 – 1,73)	1,36 (1,31 – 1,43)	1,87 (1,74 – 1,97)***
ФРФ-23, пмоль/л	0,75 (0,71 – 0,82)	0,81 (0,76 – 0,84)*	1,76 (1,69 – 1,81)***	1,83 (1,72 – 2,11)***	18,25 (14,15 – 20,30)***

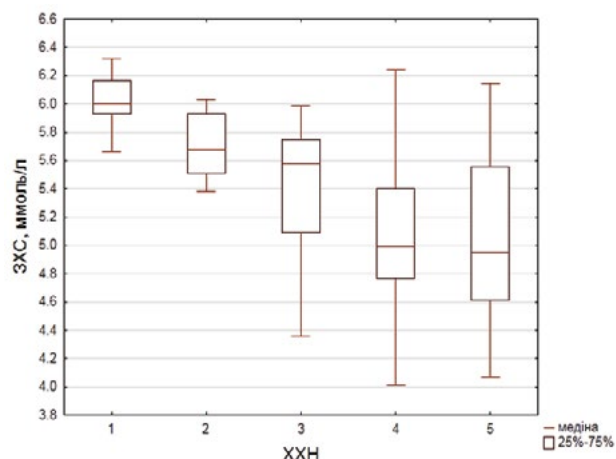
Примітка: порівняно з групою хворих із ХХН I: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Рис. 1. Зміни концентрації ЗХС у хворих на ХХН залежно від стадії.

Схожа картина виявлена і при визначенні концентрації ЛПНГ, рівень яких прогресивно падав з прогресуванням ниркової недостатності до ХХН IV ($p < 0,001$), і несуттєво підвищувався при ХХН V, порівняно із ХХН IV (рис. 2).

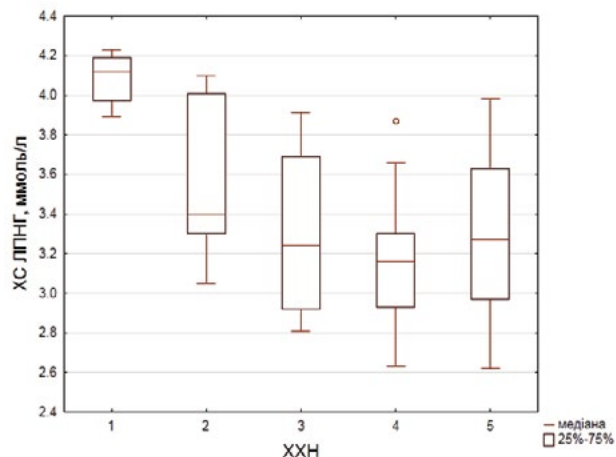


Рис. 2. Зміни концентрації ХС ЛПНГ у хворих на ХХН залежно від стадії.

Рівень ЛПВГ зазнавав статистично достовірного зниження при ХХН II, порівняно із ХХН I ($p < 0,01$), і, після деякого підвищення на 3 стадії ХХН, продовжував падати, досягаючи мінімальних значень на термінальній стадії ниркової недостатності ($p < 0,001$) (рис. 3).

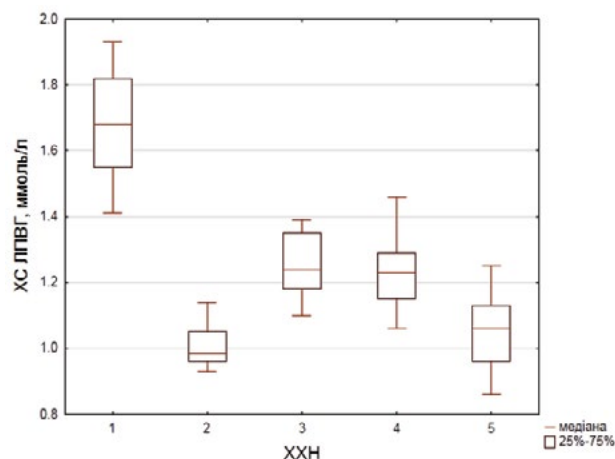


Рис. 3. Зміни концентрації ХС ЛПВГ у хворих на ХХН залежно від стадії.

2 стадія ХХН характеризувалась також значним зростанням концентрації ТГ, порівняно із ХХН I ($p < 0,01$), рівень яких в подальшому достовірно знижувався до ХХН IV, досягаючи початкового. Проте на 5 стадії ХХН концентрація ТГ знову істотно зростала, порівняно із ХХН I ($p < 0,001$) (рис. 4).

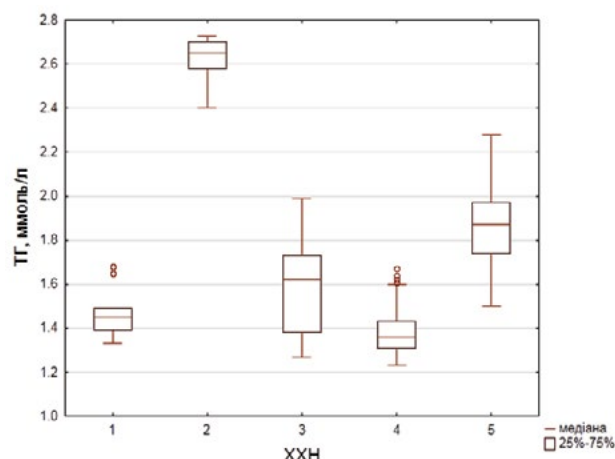


Рис. 4. Зміни концентрації ТГ у хворих на ХХН залежно від стадії.

Таким чином, зниження ШКФ супроводжується розвитком глибоких змін ліпідного обміну, що прогресують в міру падіння ШКФ та досягають максимуму на термінальній стадії ХНН.

Концентрація С-кінцевого фрагменту ФРФ-23 прогресивно зростала паралельно з падінням ШКФ, досягаючи найвищих значень на 5 стадії ХХН ($p < 0,001$) (рис. 5).

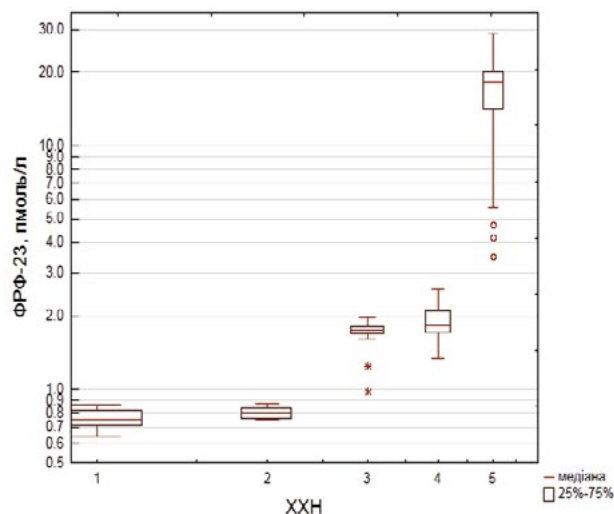


Рис. 5. Зміни концентрації ФРФ-23 у хворих на ХХН залежно від стадії.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення зв'язку між ФРФ-23 та показниками ліпідного обміну. Виявлено достовірний негативний середньої сили зв'язок між ФРФ-23 та ЗХ ($r = -0,45$; $p < 0,05$) (рис. 6).

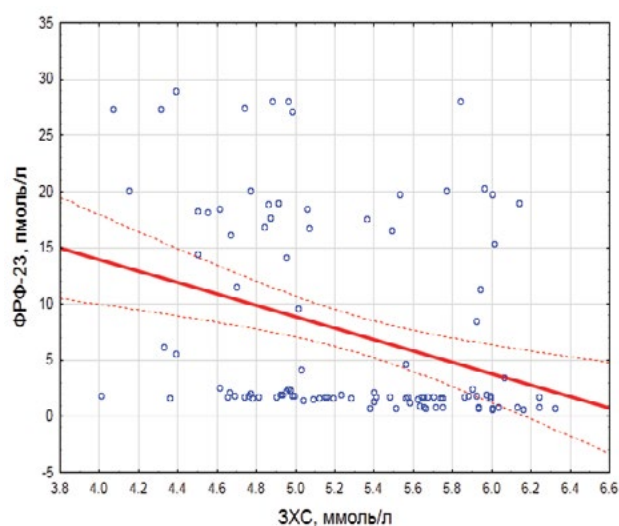


Рис. 6. Зв'язок між ФРФ-23 та ЗХ сироватки крові у хворих на ХХН.

Достовірний зв'язок виявлено і між ФРФ-23 та ЛПВГ ($r = -0,54$; $p < 0,05$) (рис. 7), ЛПНГ ($r = -0,29$; $p < 0,05$), та ТГ ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

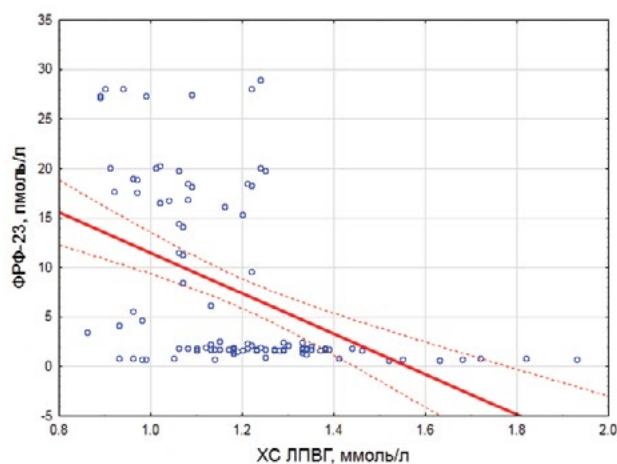


Рис. 7. Зв'язок між ФРФ-23 та ХС ЛПВГ у хворих на ХХН.

Обговорення. Дисліпідемія з'являється вже на II стадії ХХН і є раннім ускладненням ХХН, що виникає внаслідок виснаження резервних можливостей організму підтримувати ліпідний гомеостаз в умовах зростання уремічної інтоксикації, активізації оксидативного стресу та запалення.

В умовах відсутності нефротичного синдрому ліпідні порушення при ХХН, що визначаються при рутинному лабораторному обстеженні, характеризуються зниженням антиатерогенних фракцій ліпопротеїнів та підвищенням деяких атерогенних фракцій ліпопротеїнів. Рівень загального холестерину та ХС ЛПНГ залишається нормальним або і знижується, що співзвучно з даними зарубіжних досліджень [15, 16]. Виявлена гіпохолестеринемія при ХХН є частиною синдрому білково-енергетичної недостатності, що виникає на ранніх стадіях ХХН та прогресує в міру падіння ШКФ і тісно пов'язана з персистуючим запаленням, що є одним з важливих факторів розвитку атеросклерозу. Характерною рисою ліпідного обміну при ХХН є прогресивне зниження рівня ЛПВГ та зростання концентрації ТГ. Таким чином, з боку ліпідного спектру крові на прискорений атерогенез у хворих із ХХН найбільший вплив справляє гіпертригліцеридемія, а також якісні зміни складу і властивостей ліпопротеїнів.

В основі таких біохімічних відхилень лежить зміна активності ферментів, що має місце при ХНН. Порушення дозрівання ЛПВЩ при ХНН відбувається в першу чергу через пригнічення лецитин-холестерин-ацилтрансферази та, меншою мірою, внаслідок підвищення плазматичного рівня холестерин-естер-транспортного білка. Пригнічення печінкової ліпази, ліпопротеїніліпази скелетних м'язів та жирової тканини, рецепторів до ЛПДНЩ та печінкового білка, пов'язаного з рецептором до ЛПНЩ колективно відповідає за гіпертригліцеридемію, що розвивається незважаючи на зниження тригліцерид-синтетичної здатності печінки [17]. Також відомо, що в умовах уремії та персистуючо-

го запалення ЛПВЩ захоплюють сироватковий амілоїд А і діють не як анти-, але як проатерогенні частинки [16], ще більше змінюючи внутрішнє середовище організму. Дисрегуляція метаболізму ліпідів сприяє атерогенезу та прогресуванню ураження нирок, а також погіршенню енергетичного метаболізму при ХНН.

Досліджено, що у пацієнтів із ХНН ВД спостерігається парадоксальний негативний зв'язок між рівнем загального холестерину та серцево-судинною смертністю, що вперше було виявлено Degoulet P et al. у 1982 р. та інтенсивно досліджувалось в подальшому [18, 19]. Жоден інший показник традиційного ліпідного профілю, за винятком холестерину не-ЛПВЩ, не міг правдоподібно прогнозувати серцево-судинні ускладнення [20].

Таким чином, зміни ліпідного спектру крові не здатні повністю пояснити механізмів розвитку серцево-судинних ускладнень при ХНН. Зворотня епідеміологія традиційних факторів ризику захворювань серцево-судинної системи, зокрема гіперліпідемії, у пацієнтів із ХНН підводить до висновку до наявності інших факторів, властивих лише категорії пацієнтів із ХНН.

ФРФ-23 є одним із нещодавно відкритих факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та прогресування ХНН, що володіє широкими зв'язками з тканинами організму та множинними системними наслідками, що потребують детально дослідження.

Література (References)

1. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18 (4):1307-15. doi: 10.1681/ASN.2006101159.
2. Dhingra R, Gaziano JM, Djoussé L. Chronic kidney disease and the risk of heart failure in men. *Circ Heart Fail.* 2011;4(2):138-44. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.899070.
3. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, Anderson AH, Isakova T, Ojo A, et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Events in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(2):349-60. doi: 10.1681/ASN.2013050465.
4. Okada S, Yoshida T, Hong Z, Ishii G, Hatano M, Kuro-o M, et al. Impairment of B lymphopoiesis in precocious aging (klotho) mice. *Int Immunol.* 2000;12(6):861-71. doi: 10.1093/intimm/12.6.861.
5. Streicher C, Zeitz U, Andrukhova O, Rupperecht A, Pohl E, Larsson TE, et al. Long-term Fgf23 deficiency does not influence aging, glucose homeostasis, or fat metabolism in mice with a non-functioning vitamin D receptor. *Endocrinology.* 2012;153(4):1795-805. doi: 10.1210/en.2011-1878.
6. Mirza MA, Alsio J, Hammarstedt A, Erben RG, Micha elsson K, Tivesten A, et al. Circulating fibroblast growth Factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(1):219-27. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.214619.
7. Gutierrez OM, Wolf M, Taylor EN. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the health professionals followup study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(12):2871-8. doi: 10.2215/CJN.02740311.
8. Ali FN, Falkner B, Gidding SS, Price HE, Keith SW, Langman CB. Fibroblast growth factor-23 in obese, normotensive adolescents is associated with adverse cardiac structure. *J Pediatr.* 2014;165(4): 738-43. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.027.
9. Grethen E, Hill KM, Jones R, Cacucci BM, Gupta CE, Acton A, et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1655-62. doi: 10.1210/jc.2011-2280.
10. Abbas MA. Physiological functions of vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol*

Виявлена кореляція між рівнем холестерину та ліпопротеїновими фракціями із концентрацією ФРФ-23, що спричиняє гіпертрофію міокарда навіть при відсутності артеріальної гіпертензії [21] та незалежно пов'язаний з підвищеною серцево-судинною смертністю [3], дозволяє пролити світло на механізми патофізіології складної мережі ускладнень при ХНН.

Висновки:

Порушення ліпідного обміну у хворих на ХНН характеризується вираженням зростанням рівня тригліцеридів, що посилюється у міру прогресування ниркової дисфункції.

Рівень ФРФ-23 при ХНН зростає односпрямовано зі зниженням ШКФ.

Має місце достовірний зв'язок ФРФ-23 із показниками ліпідного обміну, а саме ЗХС, ХС ЛПНГ, ТГ та ХС ЛПВГ в умовах ХНН.

Розкриття потенційних конфліктів інтересів: автори статті підтверджують, що вони не мають конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника. Представлена ідея задумана обома авторами.

Чайковська М. І. розробила теорію і виконала дослідження та обчислення.

Мартинюк Л. П. контролювала висновки цієї роботи. Обоє авторів обговорили результати та внесли свій внесок у остаточний рукопис.

- Biol. 2017;165(Pt B):369-381. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.08.004.
11. *Tsuji K, Maeda T, Kawane T, Matsunuma A, Horiuchi N.* Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis in leptin-deficient mice. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(8):1711-23. doi: 10.1002/jbmr.65.
 12. *Rutkowski JM, Pastor J, Sun K, Park SK, Bobulescu IA, Chen CT, et al.* Adiponectin alters renal calcium and phosphate excretion through regulation of klotho expression. *Kidney Int.* 2017 Feb; 91(2): 324-337. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.016.
 13. *Saini RK, Kaneko I, Jurutka PW, Forster R, Hsieh A, Hsieh JC, et al.* 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of fibroblast growth factor-23 expression in bone cells: evidence for primary and secondary mechanisms modulated by leptin and interleukin-6. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92(4):339-53. doi: 10.1007/s00223-012-9683-5.
 14. *Wagner CA, Imenez Silva PH, Rubio-Aliaga I.* And the fat lady sings about phosphate and calcium. *Kidney Int.* 2017;91(2):270-2. doi: 10.1016/j.kint.2016.11.009.
 15. *Krane V, Wanner C.* The metabolic burden of diabetes and dyslipidaemia in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17[Suppl 11]:23-7. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_11.23.
 16. *Ritz E, Wanner C.* Lipid Abnormalities and Cardiovascular Risk in Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(6):1065-70. doi: 10.1681/ASN.2007101128.
 17. *Vaziri ND.* Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(2):F262-72. doi:10.1152/ajprenal.00099.2005.
 18. *Lowrie EG, Lew NL.* Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis.* 1990;15(5):458-82.
 19. *Park J, Ahmadi SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, et al.* Obesity paradox in endstage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):415-25. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.005.
 20. *Nishizawa Y, Shoji T, Kakiya R, Tsujimoto Y, Tabata T, Ishimura E, et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a predictor of cardiovascular mortality in patients with endstage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2003;(84):S117-20. doi: 10.1046/j.1523-1755.63.s84.30.x
 21. *Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al.* FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4393-408. doi: 10.1172/JCI46122.



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Review Article

L. Surzhko

doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.07

The evaluation of residual kidney function in patients with CKD VD and approaches of its preservation

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

Citation:

Surzhko L. The evaluation of residual kidney function in patients with CKD VD and approaches of its preservation. Ukr J Nephrol Dial. 2018;2(58):41-48. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.07

Article history:

Received 15 May 2018

Received in revised
form 21 May 2018

Accepted 4 June 2018

Abstract. *The work is a literature review. Residual kidney function (RKF) is one of the crucial indicators of mortality and quality of life in patients with chronic kidney disease. Residual renal function provides better control of hydration, blood pressure, clearance of substances with low and middleweight, anemia, Ca/P metabolism, chronic inflammation. However, approaches to preservation of RKF in dialysis patients have been studied not enough, the importance of RKF preservation is underlined. The wide range of predictors of RKF loss are presented in the article, approaches to measurement of RKF, the relationship between level and presence of RKF with survival and mortality of patients with CKD 5D were analyzed. The possibility of RKF preservation and extension using different approaches by correction of dialysis prescription were estimated. There is no standardized method for applying incremental hemodialysis in practice. Once- to twice-weekly hemodialysis regimens are often used randomly, without knowing the benefit for current patient or how to escalate the dialysis dose if RKF declines over time. It is important to change the HD/HDF prescription according to the range of RRF using objective data.*

Key words: residual kidney function, chronic kidney disease, hydration, renal replacement therapy, evaluation of GFR, hemodiafiltration, hemodialysis, peritoneal dialysis.

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© L. Surzhko, 2018.

Correspondence should be addressed to Liudmyla Surzhko milasurzh@gmail.com



© Суржко Л.М., 2018

УДК: 616.61-085.38-073.27-036

Л.М. Суржко

Оцінка резидуальної функції нирок у хворих на ХХН VД ст. та підходи до її збереження

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

Резюме. Наявність резидуальної функції нирок (РФН) є визначальним фактором якості та тривалості життя у хворих на ХХН. РФН забезпечує контроль гідратації, артеріального тиску, кліренс низько- та середньомолекулярних речовин, анемії, Ca/P обміну. Підходи до збереження РФН у хворих на діалізі вивчені недостатньо, однак встановлена важливість збереження РФН особливо для ГД хворих. Проаналізовано спектр предикторів втрати РФН, методи визначення РФН, взаємозв'язок рівня РФН із виживаністю та смертністю хворих на ХХН 5Д, оцінена можливість збереження та подовження РФН шляхом диференційної діалізної прескрипції. На сьогодні відсутнє стандартизоване застосування ескалаційного ГД. Одно-, дво-разовий ГД застосовуються довільно, оскільки відсутні чіткі критерії оцінки такого варіанту лікування. Важливим також є внесення змін до прескрипції ГД/ГДФ відповідно до рівня РФН на основі об'єктивних даних.

Ключові слова: резидуальна функція нирок, хронічна хвороба нирок, гідратація, ниркова замісна терапія, оцінка ШКФ, гемодіафільтрація, гемодіаліз, перитонеальний діаліз

Резидуальна функція нирок (РФН) — це функція нирок у пацієнтів, які отримують діалізу ниркову замісну терапію (ДНЗТ) [1]. Концептуально, «загальна функція нирок» у хворих на ДНЗТ — це сума РФН та функції, забезпеченої методами ДНЗТ [1]. РФН — потужний предиктор покращення виживаності хворих на ХХН 5Д ст [2-4]. Вона забезпечує виведення уремичних токсинів, контроль анемії, волемії, Ca/P обміну, впливає на запалення та нутриційний статус [5].

РФН може бути оцінена, проте оптимальні методи її вимірювання не визначені. З цієї метою використовують розрахункову ШКФ [6, 7] та вимірю за рівнем ендогенних фільтраційних маркерів [8, 9, 10], резидуальний нирковий кліренс сечовини, креатиніну [2, 11], об'єм сечі [12].

ШКФ вважається індикатором функції нирок у хворих на ХХН [6, 13]. Формули для визначення ШКФ, основою яких є концентрація креатиніну сироватки крові, використовуються для її оцінки перед початком ниркової замісної терапії. У дорослих для визначення рівня ШКФ раніше використовувалися формули Cockcroft-Gault [14], MDRD [15], зараз віддається перевага формулі GFR-EPI [16]. Ці формули не застосовуються для оцінки РФН у хворих на діалізі, оскільки креатинін виводиться під час сеансу ГД, що може переоцінювати реальні значення ШКФ, інколи навіть на 100% [7].

Золотим стандартом для визначення ШКФ вважається кліренс інуліну. Проте, цей метод вимагає тривалої внутрішньовенної інфузії, забору декількох зразків крові для дослідження та збору сечі в певні відрізки часу [7].

«Справжню ШКФ» у людей безпосередньо виміряти неможливо [1]. Тому, ШКФ оцінюють за кліренсом ендогенних [17, 18] або екзогенних фільтраційних маркерів [19]. І виміряна (mGFR), і розрахована ШКФ (eGFR) можуть відрізнятися від справжньої ШКФ за рахунок відхилень чи випадкових помилок (неточностей), тому при оцінці ШКФ їх обов'язково необхідно враховувати [1]. Кліренс екзогенних маркерів можна визначити як плазмовий чи сечовий кліренс; кліренс ендогенних — вимагає вимірювання сечового кліренсу. Плазмовий кліренс відображає як нирковий так і позанирковий кліренс, сечовий кліренс відображає тільки нирковий, в якому поєднані процеси клубочкової фільтрації, канальцевої секреції та реабсорбції. Тому для маркерів із суттєвою позанирковою елімінацією, плазмовий кліренс буде перевищувати сечовий [1]. Подібним чином і для маркерів із високим рівнем канальцевої секреції, сечовий кліренс буде вищим, ніж ШКФ, та для речовин, які піддаються суттєвій канальцевій реабсорбції, сечовий кліренс нижчий, ніж ШКФ. За низької ШКФ, ці відмінності незначні, якщо відображаються в абсолютних величинах, однак значні, при відображенні їх у відносних [1].

Оцінка ШКФ, використовуючи сироваткові рівні таких ендогенних маркерів, як креатинін та цистатин С [18], зараз рекомендована для застосування у рутинній клінічній практиці. Однак, плазмові концентрації цих та інших фільтраційних маркерів залежать не тільки від ШКФ, що включає

Людмила Мирославівна Суржко

milasurzh@gmail.com

синтез, канальцеву секрецію та реабсорбцію, але і від позаниркових механізмів елімінації.

Екзогенні фільтраційні маркери (інулін, йогексол, Cr-EDTA) [20, 21, 22] також використовуються для вимірювання ШКФ, однак через те, що вони мають малу молекулярну масу, всі вони виводяться під час діалізу, що вимагає визначення ШКФ в міждіалізний період. Важливим є те, що всі ці маркери, включаючи інулін, мають в тій чи іншій мірі позаниркову елімінацію. Наприклад, позанирковий кліренс йогексолу може варіювати від 0 до 6 мл/хв/1,75 м² [20]. Така висока варіабельність унеможливує використання «корегуючого фактора» для екстрауренального кліренсу. Таким чином, при оцінці РФН визначення ШКФ за плазматичною концентрацією екзогенних маркерів, є некоректною стратегією.

Як ендогенні фільтраційні маркери у хворих на ГД для оцінки ШКФ також використовують метаболіти та плазмові білки. Сечовина та креатинін – метаболіти, які вільно фільтруються та екскретуються, однак сечовина реабсорбується, а креатинін секретується нирковими канальцями. Сечовина утворюється при перетравлюванні харчового білка та катаболізму ендогенного білка, її рівень може змінюватись у разі змін дієтичних уподобань, вживання медикаментів, наявності гострих та хронічних захворювань [23]. Креатинін утворюється при розпаді креатину м'язів, вживанні м'яса, та змінюється залежно від маси м'язів та харчування [24]. Креатинін зазнає позаниркової елімінації через шлунково-кишковий тракт (ШКТ). У дослідженнях [25, 26] на ГД хворих із ШКФ <20 мл/хв/1,73 м² (виміряної за кліренсом інуліну) показано, що величина кліренсу за рахунок реабсорбції сечовини подібна до величини кліренсу за рахунок секреції креатиніну, що дало можливість широко застосовувати у практиці оцінку ШКФ за середнім показником кліренсу сечовини та креатиніну. Milutinovic та співавтори [27] при повторному аналізі даних дослідження продемонстрували подібність ниркового кліренсу інуліну та середнього значення кліренсів сечовини та креатиніну. Таким чином, дані цього дослідження [27] слугували підставою для застосування цього методу для вимірювання РФН як в клінічній практиці, так і в дослідженнях. Однак, існують численні обмеження даного підходу, включаючи помилки та залежність від збору сечі, терміни забору крові для дослідження рівнів сечовини та креатиніну, та тривалості збору. Оскільки концентрації ні сечовини, ні креатиніну не є стабільними протягом міждіалізного періоду, для точного розрахунку необхідно брати декілька зразків крові в період збору сечі. (як мінімум 2 рази – на початку збору та в кінці). Необхідність мінімізувати забір крові для дослідження призвело до практики збору сечі протягом 2 днів у хворих на ГД [1]. Обтяжливість такого збору та можливість помилок обмежує його корисність та доцільність.

Плазмові білки, включаючи цистатин С [28], бета2 мікроглобулін (Б2М) [29] та β -trace протеїн (БТП) [30] мають певні загальні риси як маркери фільтрації. Всі вільно фільтруються клубочками, потім реабсорбуються та повністю метаболізуються тубулярними клітинами нирок. Тому, плазматична концентрація значно залежить від рівнів утворення та гломерулярної фільтрації. Цистатин С – білок із молекулярною масою 13300 Да [31]. На концентрацію його в плазмі крові впливає велика кількість факторів (паління, ожиріння, захворювання щитовидної залози, запалення), що змінює його синтез [32]. Є також дані, які доводять його позаниркову елімінацію [33]. Цистатин С виводиться як під час ПД, так і при застосуванні високопоточного ГД, на відміну від низькопоточного. В результаті чого, цистатин С не відображає стабільну концентрацію під час міждіалізного періоду, про що свідчать дані контрольного дослідження, згідно якого середнє збільшення рівня цистатину С протягом міждіалізного періоду становило 0,3 мг/л на день (P=0,05) [6].

Б2М – білок із молекулярною масою 11600 Да, його плазматична концентрація може змінюватись залежно від наявності зловживань новоутворень та запалення [32]. Як і цистатин С, Б2М виводиться під час процедури високопоточного ГД та ПД. В міждіалізному періоді рівень його нестабільний, із середнім приростом в 1,27 мг/л на день.

Останнім часом все частіше в літературі згадується β -trace протеїн (БТП) – білок із низькою молекулярною масою – як новий ендогенний маркер ШКФ, який пропонують в якості інструмента для оцінки РФН у хворих на ГД [30]. Важливою перевагою цього методу є відсутність необхідності в зборі сечі. Так, доведено, що рівень β -trace білка в плазмі зростає із прогресуванням ХХН [34, 35]. Були запропоновані різні рівняння для обчислення ШКФ залежно від рівня БТП у хворих на ХХН різних стадій [36–38] та пізніше у хворих із ХХН 5Д ст. [6, 39]. Згідно даних Shafi T. et al. [6] у хворих на гемодіалізі оцінка ШКФ із використанням БТП має переваги над методами заснованими на визначенні інших ендогенних маркерів, таких як цистатин-С та β 2-мікроглобулін. Крім того, як показано Gerhard et al. [40] рівень β -trace білку в плазмі хворих суттєво не змінювався впродовж сесії гемодіалізу незалежно від використання низькопоточних чи високопоточних мембран. У дослідженні van Craenenbroeck A.N. et al. [41] продемонстровано, що після низькопоточного гемодіалізу не спостерігалось суттєвого зниження рівня БТП в сироватці крові. Однак, у хворих, які лікувались високопоточним ГД/ГДФ, спостерігали суттєве зниження рівня молекули БТП одразу після початку процедури, 22% та 61% відповідно [41]. Зменшення рівня β -trace білка зберігалось тільки у хворих на ГДФ також і впродовж міждіалізного періоду, суттєве зниження (-15%) мало місце і перед початком

наступної діалізної сесії [41]. Що стосується ПД хворих, то, як продемонстровано у згаданому вище дослідженні [41] спостерігався баланс між ШКФ, визначеної шляхом обчислення її за середнім значенням кліренсу креатиніну та сечовини у добовій сечі, та ШКФ – за рівнем beta-trace білка.

National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) оцінювати РФН рекомендує шляхом обчислення у добовій сечі середнього показника значень сечовини та креатиніну, коригованого на площу поверхні тіла, вираженого у мл/хв/1,73 м² або л/тиждень/1,73 м² як для пацієнтів на ГД, так і на ПД [11]. Час збору сечі в цьому випадку має вирішальне значення: якщо для ПД хворих, які більш гемодинамічно стабільні, сечу можна збирати в будь-який період часу, то для хворих на ГД лише протягом усього міждіалізного періоду [13].

Кліренс тільки сечовини може недооцінювати РФН, тому що сечовина пасивно реабсорбується у проксимальних ниркових каналцях. Однак, сироватковий креатинін, який секретується каналцями, може переоцінювати РФН. Має віддаватись перевага середньому значенню кліренсів сечовини та креатиніну, а не тільки ЗНКС, тому що співвідношення креатиніну до кліренсу інуліну при дуже низьких значеннях РФН – значно мінлива величина [42]. Не можна опиратись на 24-годинний збір сечі, тому що кількість сечі, що продукується, змінюється залежно від ГД сесії. Об'єм сечі, ЗНКС та ШКФ, виміряна за рахунок кліренсу інуліну, зростають впродовж міждіалізного періоду та є найвищими в останній день міждіалізного періоду.

Van Olden та співавт. [42] показали, що переоцінка ШКФ за рівнем креатиніну відносно кліренсу інуліну склала $0,26 \pm 0,60$ мл/хв, якщо збір сечі проводився в останній день міждіалізного періоду, та $1,36 \pm 1,69$ мл/хв, якщо збір сечі проводився в перший день ($P < 0,05$). Подібно до даних Van Olden та співавт. [42] у попередньому звіті також було показано, що збір сечі в останній день перед діалізною сесією був більш продуктивним, хоча це і може дещо переоцінювати ШКФ, а отже це найбільш практичний шлях оцінки ШКФ у щоденній практиці [27].

Декілька досліджень підтвердили важливість збереження РФН для кращої виживаності хворих як на ГД так і на ПД [43-46]. Краще РФН вивчена у популяції ПД хворих. Так, Maiorca et al. [43], який досліджував РФН як незалежний та лімітуючий фактор тривалості життя у діалізних хворих, одним із перших встановив зв'язок РФН із виживаністю. У наступних дослідженнях також встановили, що РФН, а не доза діалізу є предиктором тривалості виживання ПД пацієнтів [44]. Результати дослідження CANUSA свідчать, що сума двох кліренсів (ниркового та перитонеального) – незалежний фактор смертності та виживання ПД хворих [45].

Важливість збереження РФН показана і у популяції ГД. Дослідження Shemin та співавт. [46] виявили, що із кожним зростанням рівня РФН на 1 мл/хв на 1,73 м² вище порогового показника коригований ризик смерті зменшується на 56%. У мультицентровому дослідженні CHOICE, для оцінки рівня РФН у хворих на ГД орієнтувались на показник об'єму сечі, було виявлено, що більший від вихідного рівня об'єм сечі пов'язаний із кращою якістю життя, менш вираженим запаленням та меншою дозою еритропоєтину [5].

Поряд із тим, існують наукові повідомлення, які вивчали вплив наявності чи відсутності РФН у ГД хворих на зв'язок із наслідками захворювання. Так, у дослідженні NECOSAD [47], повна втрата РФН була пов'язана із збільшенням ризику загальної смертності на 50 % порівняно із хворими, у яких РФН зберігалась хоча б на якомусь рівні. Дослідження CHOICE [5] продемонстрували, що рівень об'єму сечі більший за 250 мл/добу через рік від початку спостереження, є незалежним предиктором нижчого рівня загальної смертності. Це означає, що зменшення об'єму сечі з часом у хворих на гемодіалізі може бути важливішим фактором прогнозування вищого рівня смертності порівняно із об'ємом сечі на початку діалізного лікування. Ці результати співставні із даними, отриманими у дослідженнях когорти ПД-пацієнтів, де повідомляється про зв'язок між більш швидкою втратою РФН та високим рівнем смертності [48].

В роботі Obi та співавт. [49], де оцінювалась РФН через рік від початку ГД та змін її понад рік і більше, отримано важливу інформацію, яка свідчить про зв'язок між важкими наслідками термінальної ХХН та втратою РФН залежно від часу. У дослідженні 6538 хворих на ГД, наявність певного рівня залишкового ниркового кліренсу сечовини (ЗНКС), що зберігався після року від початку ГД, пов'язувалась із кращою виживаністю. Наприклад, хворі із рівнем ЗНКС 3-6 мл/хв на 1,73 м² на рік порівняно із пацієнтами, у яких ЗНКС складає 1,5-3,0 чи більше 1,5 мл/хв на 1,73 м² на рік, показують збільшення ризику загальної смертності в 1,4- та 1,9-разів відповідно [49].

Дослідження Obi та співавт. [49] вихідних величин РФН та її змін, достатньо показове за рахунок аналізу даних через рік спостереження, що зменшує можливість відхилень у часі і може частково пояснювати зв'язок кращих наслідків ХХН із більш високим рівнем РФН. Однак варто зазначити кілька недоліків цього дослідження. По-перше, дослідження було обсерваційним і не може доводити причинність. По-друге, хворі із низьким рівнем чи відсутністю РФН імовірно були виключені із дослідження через неможливість зібрати добову сечу. По-третє, вважається, що ступінь зниження РФН не є постійним в часі, може особливо швидко знижуватись впродовж перших 90 днів від початку процедури ГД [50]. Усереднення зниження

РФН протягом року може переоцінювати ступінь її зниження за перші 90 днів — це може бути особливо важливий та вразливий період. По-четверте, на відміну від дослідження NECOSAD [47], у якому використовували структурну граничну модель, кориговану залежними від часу випадковими величинами, у дослідженні Obi та співавт. [49] корекція проводилась тільки для вихідних випадкових величин, не беручи до уваги їх зміну у часі. По-п'яте, РФН оцінювалась використовуючи нирковий кліренс сечовини [2], а отже, природний резидуальний кліренс потенційно важливих середніх молекул чи зв'язаних із білком речовин не оцінювався.

З огляду на важливість РФН у хворих на ХХН 5Д вивчався вплив коморбідних станів, включаючи діабет та серцеву недостатність, було встановлено більш швидкі темпи втрати РФН у таких випадках за рахунок більш високого вихідного рівня креатиніну, фосфору, інтактного паратиреоїдного гормону (іПТГ) та вищого % сатурації сироваткового заліза. [50] У дослідженні NECOSAD [47] встановили, що протеїнурія та випадки інтрадіалізної гіпотензії також можуть бути провокуючими факторами більш швидкої втрати РФН, але ці фактори не оцінювались у даних, повідомлених Obi та співавт [49].

Таким чином, проведені дослідження свідчать про важливість підтримки РФН хворих на діалізі та негативний вплив втрати її на виживаність.

В останні роки спостерігається поживлення інтересу до кратності проведення ГД у хворих зі збереженою РФН. Зокрема до застосування ГД із поступовим збільшенням дози діалізу (ескалаційний режим ГД), коли доза ГД та частота адаптуються до рівня РФН [51, 52]. Відповідно до рекомендацій the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) у хворих на ХХН 5Дст. без РФН використовується триразовий режим ГД [2]. Однак, у хворих із збереженою РФН може розглядатися зменшення частоти діалізу. Так, згідно деяких досліджень, застосування дворазового діалізу не збільшує ризик смертності порівняно із триразовим, тому вважається допустимим застосування дворазового ГД у хворих на ХХН 5Д із РФН [53]. Проте, РФН у цих дослідженнях була оцінена тільки за рівнем сироваткового креатиніну. Результати дослідження Hwang HS та співавт. [54] свідчать про те, що у хворих на ХХН 5Д зі збереженою РФН при дворазовому діалізі загальний КТ/V був вищим, ніж при триразовому, однак ризик смертності був вищим при дворазовому. Отримані результати базувались на оцінці нормалізованого рівня катаболізму білка, що на думку авторів, лягає в основу визначення кратності ГД.

Згідно дослідження Obi та співавт. [55] показано, що ескалаційний режим гемодіалізу може бути безпечним підходом до лікування для осіб із достатньо збереженою РФН та забезпечує краще збереження РФН. Отже, у пацієнтів із достатнім рівнем РФН, застосування поступового ГД може

не тільки заощадити кошти і зменшити навантаження на пацієнта та зберегти РФН, що вочевидь є корисним для ряду клінічно значущих наслідків. Однак, є застереження. У дослідженні Obi та співавт. [55], встановлено, що у пацієнтів із початковим рівнем ЗНКС <3 мл/хв на 1,73 м² чи вихідним рівнем об'єму сечі < 600 мл/добу у разі використання поетапного ГД (сеанси 2 рази на тиждень) ризик загальної смертності зростає, що свідчить про те, що такий режим ГД не підходить хворим, які відносно олігуричні чи ануричні.

Крім того, існує дослідження Nocturnal Trial мережі Network Of Frequent Hemodialysis (FHN) [56], згідно з якими прискорена втрата РФН може бути пов'язана із частим нічним гемодіалізом, особливо коли загальний тижневий діалізний час складає > 24 годин на тиждень. У осіб, рандомізованих у групу із 6 разовими сеансами гемодіалізу на тиждень, у 52% та 67% хворих розвинулась анурія через 4 та 12 місяців відповідно, порівнянно із 18% та 36% осіб відповідно, рандомізованих у групу із 3-разовим гемодіалізом. Показовим є те, що майже у всіх хворих, які отримували частий тривалий гемодіаліз, розвинулась анурія до кінця першого року лікування. На відміну від цього, у дослідженні FHN Daily Trial не виявили зв'язок між частим режимом гемодіалізу (а саме, 5 разів на тиждень) та більш швидкою втратою РФН, однак, результати цього дослідження важко інтерпретувати через малу вибірку хворих із початково збереженою РФН. Якщо частий та подовжений режим гемодіалізу сприяє швидшій втраті РФН, то можливими факторами ризику можуть бути: виснаження екстрацелюлярної рідини, інтрадіалізна гіпотензія, діаліз-індукована тканинна ішемія, запалення, активація тромбоцитів [56]. Таким чином, цілком можливо, що потенційні вигоди від частих і тривалих сеансів гемодіалізу можуть бути частково або повністю нейтралізовані несприятливим впливом на збереження РФН, коли такі посилені режими застосовуються для хворих, які все ще мають значиму РФН.

До інших потенційних стратегій для збереження РФН слід віднести оптимальний контроль артеріального тиску (АТ), уникаючи епізодів інтрадіалізної гіпотензії та мінімізація як дегідратації та гіпергідратації, використання діуретиків, блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), малобілкова дієта зокрема у міждіалізні дні. Однак, ні одна із цих стратегій не були доведені у великих рандомізованих дослідженнях. Недавнє багатоцентрове рандомізоване дослідження [57], у якому приймало участь 82 гемодіалізних хворих, (56 хворих завершили дослідження) не змогли показати перевагу у використанні блокаторів РААС на уповільнення зниження РФН чи об'єму сечі впродовж року лікування, але дослідження було не достатньо потужним. Таким чином, залишаються значні прогалини щодо того, як краще запобігти

зниженню залишкової функції нирок у пацієнтів на діалізі.

Підсумовуючи слід зауважити, що дослідження факторів, які впливають на зниження та втрату резидуальної функції нирок у хворих на ХХН 5Д є необхідним компонентом моніторингу діалітичних хворих, що дозволить у подальшому покращити їх якість життя та виживаність. На сьогодні відсутнє стандартизоване застосування ескалаційного

ГД. Одно-, дворазовий ГД застосовують переважно довільно, оскільки відсутні критерії оцінки результатів ГД та показники корекції дози ГД на фоні зменшення РФН. Таким чином, існує нагальна необхідність стандартизації оцінки РФН для індивідуалізації діалітичної прескрипції і отже покращення якості та тривалості життя хворих, які лікуються методами діалітичної ниркової замісної терапії.

Література (References):

1. *Shafi T, Levey AS.* Measurement and Estimation of Residual Kidney Function in Patients on Dialysis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(1):93-104. doi: 10.1053/j.ackd.2017.09.001
2. Hemodialysis Adequacy Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(1):2-90. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.03.051
3. *Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD.* Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:85-90. doi:10.1053/ajkd.2001.25198
4. *Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, Korevaar JC, Boeschoten EW, Krediet RT, NECOSAD SG.* Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1061-70. doi: 10.1097/01.ASN.0000117976.29592.93.
5. *Shafi T, Jaar BG, Plantinga LC, Fink NE, Sadler JH, Parekh RS, et al.* Association of residual urine output with mortality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: The choices for healthy outcomes in caring for end-stage renal disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:348-58. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.03.020.
6. *Shafi T, Michels WM, Levey AS, Inker LA, Dekker FW, Krediet RT, et al.* Estimating residual kidney function in dialysis patients without urine collection. *Kidney Int.* 2016;89:1099-10. doi: 10.1016/j.kint.2015.10.011.
7. *Levey AS.* Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990;38:167-84. doi:10.1016/0034-5288(95)90044-6
8. *Simonsen O, Grubb A, Thyssel H.* The blood serum concentration of cystatin-C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest.* 1985;5:97-101. doi: 10.3109/00365518509160980
9. *White CA, Ghazan-Shahi S, Adams MA.* β -Trace protein: a marker of GFR and other biological pathways. *Am J Kidney Dis.* 2015;65:131-46. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.06.038
10. *Donadio C.* Serum and urinary markers of early impairment of GFR in chronic kidney disease patients: diagnostic accuracy of urinary β -trace protein. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299:1407-23. doi: 10.1152/ajprenal.00507.2009
11. National KF. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:884-930. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015
12. *Lee MJ, Park JT, Park KS, Kwon YE, Oh HJ, Yoo TH, et al.* Prognostic Value of Residual Urine Volume, GFR by 24-hour Urine Collection, and eGFR in Patients Receiving Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:426-34. doi: 10.2215/CJN.05520516
13. *Kjaergaard KD, Jensen JD, Peters CD, Jespersen B.* Preserving residual renal function in dialysis patients: an update on evidence to assist clinical decision making. *NDT Plus.* 2011;4:225-30. doi: 10.1093/ndtplus/sfr035
14. *Ixkes MC, Koopman MG, van Acker BA, Weber JA, Arisz L.* Cimetidine improves GFR-estimation by the Cockcroft and Gault formula. *Clin Nephrol.* 1997;47(4):229-36. doi: 10.1093/ndt/gfp627
15. *Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461-70. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
16. *Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.* for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
17. *Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Poegel U et al.* Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 2001;47: 2179-80.
18. *Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al.* for the CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367:20-29. doi: 10.1056/NEJMoa1114248

19. Van Olden RW, Krediet RT, Struijk DG, Arisz L. Measurement of residual renal function in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(5):745-50.
20. Delanaye P, Ebert N, Melsom T, et al. Iohexol plasma clearance for measuring glomerular filtration rate in clinical practice and research: a review. Part 1: how to measure glomerular filtration rate with iohexol? *Clin Kidney J*. 2016;9(5):682-99. doi: 10.1093/ckj/sfw070
21. Shafi T, Levey AS, Inker LA, et al. Plasma iohexol clearance for assessing residual kidney function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(4):728-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.010 Shafi T, Levey AS, Coresh J. In reply to plasma clearance of iohexol in hemodialysis patients requires prolonged blood sampling. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):811-12. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.023
22. Shafi T, Levey AS, Coresh J. In reply to plasma clearance of iohexol in hemodialysis patients requires prolonged blood sampling. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):811-12. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.023
23. Walser M. Determinants of ureagenesis, with particular reference to renal failure. *Kidney Int*. 1980;17(6):709-21. doi: 10.1038/ki.1980.84
24. Jacobsen FK, Christensen CK, Mogensen CE, Andreassen F, Heilskov NS. Pronounced increase in serum creatinine concentration after eating cooked meat. *Br Med J*. 1979;1(6170):1049-50
25. Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, Rieselbach RE, Bricker NS. Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. *JAMA*. 1967;199(4):252-6. doi:10.1001/jama.1967.03120040062010
26. Lavender S, Hilton PJ, Jones NF. The measurement of glomerular filtration rate in renal disease. *Lancet*. 1969;2(7632):1216-18. doi: 10.1016/S0140-6736(69)90752-1
27. Milutinovic J, Cutler RE, Hoover P, Meijssen B, Scribner BH. Measurement of residual glomerular filtration rate in the patient receiving repetitive hemodialysis. *Kidney Int*. 1975;8(3):185-90.
28. Bargnoux AS, Pieroni L, Cristol JP, et al. Multicenter evaluation of cystatin C measurement after assay standardization. *Clin Chem*. 2017;63(4):833-41. doi: 10.1373/clinchem.2016.264325
29. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng Y-H, et al. Rediscovering beta-2 microglobulin as a biomarker across the spectrum of kidney diseases. *Front Med*. 2017;4:73. doi:10.3389/fmed.2017.00073
30. White CA, Ghazan-Shahi S, Adams MA. β -Trace protein: a marker of GFR and other biological pathways. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:131-46. doi: 10.1001/jama.2015.6731
31. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, et al. Cystatin C. current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(12):1664-86. doi: 10.1515/CCLM.2008.336
32. Liu X, Foster MC, Tighiouart H, et al. Non-GFR determinants of low-molecular-weight serum protein filtration markers in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(6):892-900. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.07.021
33. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(6):868-76. doi: 10.1016/S0140-6736(69)90752-1
34. Donadio C. Serum and urinary markers of early impairment of GFR in chronic kidney disease patients: diagnostic accuracy of urinary β -trace protein. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299:1407-23. doi: 10.1152/ajprenal.00507.2009
35. Hoffmann A, Nimtz M, Conradt HS. Molecular characterization of beta-trace protein in human serum and urine: a potential diagnostic marker for renal diseases. *Glycobiology*. 1997;7:499-506
36. Inker LA, Tighiouart H, Coresh J, Foster MC, Anderson AH, Beck GJ, et al. GFR estimation using beta trace protein and beta2-microglobulin in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:40-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.025
37. Pöge U, Gerhardt T, Woitas RP. Estimation of glomerular filtration rate by use of beta-trace protein. *Clin Chem*. 2008;54:1403-05. doi: 10.1373/clinchem.2007.101840
38. White CA, Akbari A, Doucette S, Fergusson D, Hussain N, Dinh L, et al. A novel equation to estimate glomerular filtration rate using beta-trace protein. *Clin Chem*. 2007;53:1965-68. doi: 10.1373/clinchem.2007.090126
39. Wong J, Sridharan S, Berdeprado J, Vilar E, Viljoen A, Wellsted D, et al. Predicting residual kidney function in hemodialysis patients using serum β -trace protein and β 2-microglobulin. *Kidney Int* 2016;89:1090-98. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.042
40. Gerhardt T, Pöge U, Stoffel-Wagner B, Klein B, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Serum levels of beta-trace protein and its association to diuresis in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:309-14. doi: 10.1093/ndt/gfm510
41. Van Craenenbroeck AH, Bragfors-Helin AC, Qureshi AR, Lindholm B, Sjöberg B, Anderstam B, et al. Plasma Beta-Trace Protein as a Marker of Residual Renal Function: The Effect of Different Hemodialysis Modalities and Intra-Individual Variability over Time. *Kidney Blood Press Res* 2017;42:877-85. doi: 10.1159/000484537
42. Van Olden RW, van Acker BA, Koomen GC, Krediet RT, Arisz L. Time course of inulin and creatinine clearance in the interval between two haemodialysis treatments. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10:2274-80.

43. *Maiorca R, Brunori G, Zubani R et al.* Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10: 2295-2305.
44. Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada—USA (CANUSA) *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:198-207.
45. *Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN.* Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2158-62.
46. *Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD.* Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:85-90. doi: 10.1053/ajkd.2001.25198
47. *Van der Wal WM, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT, Korevaar JC, et al.* Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group (NECOSAD): Full loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2978–83. doi: 10.1093/ndt/gfq856
48. *Liao CT, Chen YM, Shiao CC, Hu FC, Huang JW, Kao TW, et al.* Rate of decline of residual renal function is associated with all-cause mortality and technique failure in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 2909–14. doi: 10.1093/ndt/gfp056
49. *Obi Y, Rhee CM, Mathew AT, Shah G, Streja E, Brunelli SM, et al.* Residual kidney function decline and mortality in incident hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3757–67. doi: 10.1681/ASN.2015101142
50. *Chazot C, Wabel P, Chamney P, Moissl U, Wieskotten S, Wizemann V.* Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2404–10. doi: 10.1093/ndt/gfr678
51. *Moist LM, Port FK, Orzol SM et al.* Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:556-64
52. *Davenport A.* Will incremental hemodialysis preserve residual function and improve patient survival? *Semin Dial.* 2015;28:16–9. doi: 10.1111/sdi.12320
53. *Lin XI, Yan Y, Ni Z, et al.* Clinical outcome of twice-weekly hemodialysis patients in shanghai. *Blood Purif.* 2012;33:66-72. doi: 10.1159/000334634
54. *Hwang HS, Hong YA, Yoon HE, et al.* Comparison of Clinical Outcome Between Twice-Weekly and Thrice-Weekly Hemodialysis in Patients With Residual Kidney Function. *Fourtounas. C, ed. Medicine.* 2016;95(7):2767 doi: 10.1097/MD.0000000000002767
55. *Obi Y, Streja E, Rhee CM, Ravel V, Amin AN, Cupisti A, et al.* Incremental hemodialysis, residual kidney function, and mortality risk in incident dialysis patients: A cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(2):256-65. doi:10.1053/j.ajkd.2016.01.008
56. *Daugirdas JT, Greene T, Rocco MV, Kaysen GA, Depner TA, Levin NW, et al.* Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int.* 2013;83:949–58. doi: 10.1038/ki.2012.457
57. *Kjaergaard KD, Peters CD, Jespersen B, Tietze IN, Madsen JK, Pedersen BB, et al.* Angiotensin blockade and progressive loss of kidney function in hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:892–901. doi:10.3410/f.718488740.793499064



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Article translation

Raphael Schiffmann¹, Derralynn A. Hughes², Gabor E. Linthorst³, Alberto Ortiz⁴, Einar Svarstad^{5,6}, David G. Warnock⁷, Michael L. West⁸ and Christoph Wanner⁹

doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.08

Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference

¹Institute of Metabolic Disease, Baylor Research Institute, Dallas, Texas, USA; ²Department of Haematology, Royal Free London NHS Foundation Trust, & University College London, UK; ³Department of Endocrinology and Metabolism, Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands; ⁴Unidad de Dialisis, IIS-Fundacion Jimenez Diaz/UAM, IRSIN, Madrid, Spain; ⁵Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway; ⁶Department of Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; ⁷Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA; ⁸Department of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada; ⁹Department of Medicine, Division of Nephrology, University Hospital of W zburg, W zburg, Germany

Citation:

Skryninh, diahnostyka ta menedzhment patsientiv z khvoroboiu Fabri: zakliuchennia dyskusiinoi konferentsii «Khvoroba nyrok: pokrashchennia hlobalnykh rezul'tativ» (KDIGO). Per z anhl Fomina SP, Pichkur NO. Ukr zhurn nefrol dial. 2018;2(58):49-61. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.08

Article history:

Received 12 March 2018

Accepted 28 March 2018

© S.P. Fomina, N.O. Pichkur, 2018.

Correspondence should be addressed to Svitlana Fomina sfomina@meta.ua



Стаття відкритого доступу, надрукована у *Kidney International* (2017), Vol. 91, p. 284-93, поширюється відповідно до умов ліцензії **CC BY-NC-SA**

Переклад виконано на замовлення ГО “Всеукраїнська орфанна метаболічна академія”.

С. П. Фоміна¹, Н.О. Пічкур²

Скринінг, діагностика та менеджмент пацієнтів з хворобою Фабрі: заключення дискусійної конференції «Хвороба нирок: покращення глобальних результатів» (KDIGO)

¹ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, Київ

²Центр орфанних захворювань, Національна дитяча спеціалізована лікарня “Охматдит” МОЗ України

Резюме. Пацієнтів з хворобою Фабрі (ХФ) відносять до групи високого ризику розвитку хронічної хвороби нирок та серцево-судинних захворювань. Застосування специфічної високоактивної терапії покращує перебіг цього рідкісного захворювання. Дана конференція KDIGO розглянула суперечливі питання діагностики, скринінгу та менеджменту ХФ, включаючи ферментозамісну терапію та неспецифічну терапію супроводу для різних форм ХФ. Незважаючи на значні досягнення медичної допомоги та поліпшення наслідків захворювання, поглиблення знань щодо патогенезу цього глікофінголіпідозу та визначення оптимального віку пацієнтів для початку лікування залишаються актуальними, а пошук більш ефективних специфічних методів лікування – доцільним.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, ферментозамісна терапія, хвороба Фабрі, нефропатія при хворобі Фабрі, стандарт лікування.

Хвороба Фабрі (ХФ; реєстраційний номер в OMIM: 301500) – це Х-зчеплена лізосомальна хвороба накопичення, спричинена дефіцитом активності α -галактозидази А, що призводить до збільшення кількості глікофінголіпідів з кінцевими залишками α -D-галактози, зокрема, глоботріаозилцераміду (GL-3, Gb3, CTN) та глоботріаозилсфінгозину (лізо-GL-3, лізо-Gb3). Прогресуюче зростання цих ліпідів в кровообігу та накопичення практично у всіх типах клітин і органах супроводжується мультисистемним пошкодженням. Уражені особи мають значний ризик розвитку периферійної нейропатії, прогресуючої хвороби нирок з протеїнурією, фіброзу серця з наступним порушенням серцевого ритму та провідності, прогресуючої гіпертрофічної кардіоміопатії та, найчастіше, ішемічного цереброваскулярного інсульту [2]. Хоча захворювання успадковується за Х-зчепленим типом, воно вражає як чоловіків, так і жінок.

Протягом останніх років діагностика та менеджмент ХФ вагомо покращилися, однак вилікувати від цієї хвороби неможливо, а існуюча терапія далека від оптимальної. Нашою метою було підсумувати сучасні знання та їх недоліки щодо скринінгу, діагностики та терапії ХФ, запропонувати програму досліджень для регуляції невирішених суперечливих питань.

Скринінг та діагностика.

Клінічні прояви і діагностичні дослідження. Клінічні характеристики ХФ представлено в таблиці 1. У чоловіків діагноз встановлюють за специфічною активністю α -галактозидази А в периферичних лейкоцитах, яка зменшується у хворих до 25-30% від середнього рівню в контролі [2, 4-7]. Рівень активності α -галактозидази А є певним предиктором проявів класичної хвороби чи хвороби з пізнім початком. Ферментативна активність у гемізигот в класичному випадку відсутня або дуже низька (<3%) [2]. Широка фенотипова мінливість, як і в багатьох інших генетичних захворюваннях, існує навіть серед пацієнтів з однаковою мутацією GLA. Фенотип ХФ з пізнім початком (некласична форма ХФ) представлено частіше кардіальним варіантом [8]. Тільки на п'ятому чи шостому десятилітті життя у таких пацієнтів з'являються типові клінічні прояви захворювання, але часто відсутні ранні ознаки, такі як ангіокератоми, акропарастезії, помутніння рогівки чи проблеми з потовиділенням. В більш легких в клінічному плані варіантів захворювання спостерігають в основному місенс-мутації GLA та мінливу залишкову ферментативну активність. Зокрема, мутацію N215S може супроводжувати залишкова ферментативна активність у плазмі та/або лейкоцитах, близька до нормального діапазону. Одним з винятків є сплайс-мутація, поширена серед пацієнтів тайванського походження, які мають 10% залишкової ферментативної активності, та на четвертому чи п'ятому десятилітті життя формують гіпертрофію лівого шлуночка серця [4].

Фоміна Світлана Петрівна
sfomina@meta.ua

Таблиця 1

Прояви хвороби Фабрі

Дитинство та підлітковий вік (≤16 років)	– <i>акропарестезія/больовий криз</i>: хронічне або епізодичне відчуття печіння в долонях рук або підшвах ніг, що посилюється зміною температури, лихоманкою, стресом, фізичними вправами та алкоголем; – <i>ангіокератоми</i>: маленькі опуклі темно-червоні плями, які виникають поступово, можуть знаходитися на сідницях, статевих органах, внутрішній поверхні стегон, спині та в порожнині рота; – <i>офтальмологічні відхилення</i>: лійковидна кератопатія (непрозорі ділянки у формі лійки), задня субкапсулярна катаракта, тортуюзні судинні ураження сітківки і кон'юнктиви, розширені судини на верхній повіці; – сенсоневральна втрата слуху; – гіпогідроз або ангідроз; – зростаюча альбумінурія; – неспецифічні розлади кишечника в анамнезі; – апатичність (млявість) та швидке виснаження в анамнезі
Раннє повноліття (17-30 років)	– подальше поширення ангіокератом; – висока альбумінурія (>1 г/24 години); – набряки або лімфостаз; – лихоманка; – гіпогідроз або ангідроз; – лімфаденопатія; – чутливість до підвищення температури оточуючого середовища; – діарея, біль в животі; – серцеві розлади: брадикардія, короткий інтервал PR, гіпертрофія лівого шлуночка, порушення провідності
Пізнє повноліття (>30 років)	– <i>серцеві захворювання</i>: фіброзні зміни, гіпертрофія лівого та правого шлуночків, патології серцевих клапанів та порушення серцевого ритму, раптова серцева смерть, стенокардія, діастолічна серцева недостатність, трансплантація серця; – <i>хронічна хвороба нирок</i>: у тому числі термінальна стадія ниркової хвороби, що потребує замісної ниркової терапії (діаліз або трансплантація); – інсульт або транзиторні ішемічні атаки; – глухота з гострим або хронічним початком

Майже у 60% гетерозиготних жінок випадкова X-інактивація може призвести до експресії активності α -галактозидази A в плазмі або лейкоцитах у межах нормального діапазону [9]. Через це у більшості жінок для діагностики ХФ необхідне секвенування гену GLA. Окрім точкових мутацій, описано мутації зі зсувом рамки та малі делеції у межах екзонів та екзон-інтронних зв'язків, великі делеції та інтронні мутації [2]. Визначення підвищеного рівня глоботріазилцераміду (Gb3) у певних тканинах повинно стати вирішальним в діагностиці ХФ за наявності варіантів GLA невідомої значущості [10]. Помилкова оцінка мутації як патогенної може призвести до недоречного застосування високо-вартісної специфічної терапії – ферментозамісної терапії (ФЗТ), унеможливить правильний діагноз. У випадку, коли встановлено низьку ферментативну активність, а при Sanger секвенуванні екзонів та екзон-інтронних зв'язків не виявлено жодної мутації, слід доповнити обстеження мультиплексною ампліфікацією лігованих зондів та оцінкою специфічних інтронних мутацій [11].

Субстрати (включаючи Gb3 та лізо-Gb3) можуть накопичуватися в плазмі та сечі. Хоча аналіз

сечі на гліколіпіди може бути корисним для визначення патогенності або фенотипу, він недостатній для скринінгу, оскільки підвищений рівень Gb3 в сечі спостерігають у пацієнтів без ХФ за наявності окремих серцевих захворювань або при нефротичному синдромі [12].

Стратегії скринінгу у пацієнтів з хворобою Фабрі. Останні скринінгові дослідження у новонароджених, кожне з яких охопило щонайменше 30 000 немовлят, визначило значно більшу поширеність ХФ, ніж вважалося раніше: у 1 з 3100 чоловіків Північно-Західній Італії [13], 1 з 3000 чоловіків у Австрії, 1 з 1300 чоловіків на Тайвані, 1 з 7800 чоловіків у штаті Вашингтон (США) та 1 з 1500 чоловіків у штаті Міссурі (США). Попередній показник поширеності був значно нижчим: у 1 з 117 000 в Австралії [14], 1 з 468 000 в Нідерландах [15], і лише 1 з 833 000 в Португалії [16].

Скринінг груп високого ризику. Скринінг, проведений серед молодих людей з інсультом, виявив ХФ у 0.5% [17], в популяції з гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка – у 0.9% [18], у пацієнтів з ідіопатичною гіпертрофічною кардіоміопатією – у 0.5-1% [5, 19], але у чоловіків – 4% [20],

у діалітичних пацієнтів – 0.11-0.17% [21-23]. У несе- лективних пацієнтів з типовими хворобами серця встановлено ХФ лише у 0.2% випадків [12]. Скри- нінгові дослідження можуть помилково вказувати на більшу поширеність, що обумовлено доброякіс- ним поліморфізмом (наприклад, D313Y) [24, 25].

У пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) без уточненої причини захворювання нирок та за відсутності нефробиопсії можна припустити ХФ, провести відповідне тестування, особливо за наявності обтяженого сімейного анамнезу. Труд- нощі в розпізнаванні ХФ через високомінливий та неспецифічний фенотип, відсутність позитивного сімейного анамнезу принаймні в 5% випадків та низький показник поширеності в багатьох регіонах світу призводять до того, що у більшості пацієнтів діагноз уточнюють запізно або взагалі не встанов- люють [26]. виправити ситуацію може тільки за- провадження широкого скринінгу пацієнтів з груп ризику.

Родинний скринінг. Х-зчеплена природа успад- кування ХФ робить каскадний скринінг в сім'ях ефективним діагностичним заходом з охопленням в середньому 3-х поколінь навколо пацієнта з під- твердженим діагнозом. Доцільна зустріч пацієнта з генетичним консультантом або терапевтом для створення інформативного родоводу і полегшення спілкування з іншими членами родини з можливим ураженням для подальшого спрямування їх до ме- дичного генетика на консультацію та проведення

тесту. В такій ситуації важливо враховувати ризик несвоечасної діагностики у членів сім'ї та необхід- ність зберігання таємниці приватного життя для першого носія [27].

Багато пацієнтів цінують можливість обгово- рення наслідків тестів з клінічним генетиком і мо- жуть зважитися пройти попередню генетичну діа- гностику, пренатальне тестування або постнаталь- ну діагностику. Діагноз ХФ у пацієнта чоловічої статі має особливі діагностичні наслідки для його матері та дочок, котрі матимуть позитивні резуль- тати тесту, за відсутності нових мутацій чи непа- тернальності. У хворих осіб жіночої статі ризик ХФ для будь-якого нащадка чоловічої або жіночої статі становитиме 50% [27]. Після генетичної діагности- ки пацієнти мають пройти повне клінічне обсте- ження та почати лікування (таблиця S1).

Недостатність знань та рекомендації для по- дальших досліджень (таблиця 2). Справжня по- ширеність ХФ невідома, але майбутній системний скринінг в загальній популяції може допомогти в її визначенні. Ще однією проблемою є прогнозу- вання патогенності деяких варіантів GLA. Оскіль- ки скринінг новонароджених на наявність ХФ в деяких країнах вже ефективно розпочато, майбутні дослідження мають оцінити етичні та психологіч- ні аспекти ранньої діагностики захворювання, яке буде чи не буде клінічно маніфестувати протягом наступних декількох років чи десятиліть.

Таблиця 2

Недостатність знань та рекомендації для подальших досліджень

Скринінг та діагностика	• з'ясувати роль генних варіантів невизначеної значущості; • дослідити потенційні генотип-фенотипові відносини; • визначити показання до початку специфічного лікування залежно від мутації GLA; • з'ясувати відповідь на специфічну терапію залежно від тяжкості мутації GLA; • створити незалежний, прозорий та доступний реєстр пацієнтів з ХФ за їх зго- дою, що включатиме дані щодо фенотипу і генотипу та повний опис феноти- пів; • оцінити корисність кардіологічного скринінгу пацієнтів з коротким інтерва- лом PR; • ідентифікувати оптимальні інструменти скринінгу; • відстежувати результати програм скринінгу на ХФ у новонароджених; • з'ясувати роль відхилення Х-інактивації в гетерозиготах; • дослідити механізм пошкодження органів у пацієнтів жіночої статі; • використовувати біомаркери для діагностики; • досягти більшого розуміння глікоspfнголіпідного патогенезу та базової клі- тинної патології
Початок терапії	• визначити термін початку лікування у пацієнтів без симптомів або з низкою симптомів, пацієнтів жіночої статі, пацієнтів з некласичною формою хвороби; • отримати більше інформації про природний перебіг захворювання у пацієнтів жіночої статі з класичною формою, пацієнтів з некласичною формою, про на- слідки ФЗТ в цих групах; • провести дослідження Х-зчепленої інактивації у жінок та доцільності раннього початку терапії

Схеми лікування	• визначити критерії та біомаркери для індивідуалізації дози; • оцінити комбіновану терапію: редукцію синтезу субстрату та ФЗТ або фармакологічні шаперони; • розробити стандартизовану оцінку нейтралізуючих антитіл та оцінити вплив на схеми лікування (використовуючи досвід лікування хвороби Помпе)
Кінцеві точки (наслідки)	• дати характеристику відсутності ефекту від лікування, встановити, чи прогресування ХФ під час ФЗТ свідчить про відсутність ефекту; • встановити відтерміновані наслідки різних схем дозування в різних популяціях пацієнтів; • встановити пізні (дуже відтерміновані) наслідки ХФ у пацієнтів з початком ФЗТ в дитинстві за клінічними проявами і накопичення гліколіпідів в тканинах (наприклад, кардіоміоцитах, подоцитах, клітинах гладких м'язів судин); • виявити вплив ФЗТ на патологію серця та центральної нервової системи, клапанні дефекти та дилатацію висхідної аорти, лімфостаз; • встановити наслідки неklasичної форми ХФ у пацієнтів, які отримують ФЗТ; • дослідити патофізіологію ураження легень та вплив ФЗТ, а також роль 2-агоністів [86, 114]; • запровадити уніфікований опис та класифікацію популяцій, які обстежуються, у майбутніх звітах з ефективності терапії, що будуть враховувати генотип, фенотип, стать і вік при ініціації терапії; • провести дослідження відтермінованих наслідків у (педіатричних) пацієнтів з початком ФЗТ за відсутності симптомів або за наявності низки симптомів; • накопичити гістологічні докази щодо кліренсу Gb3 на тлі ФЗТ у стабільних клітинах: клітинах гладких м'язів судин, кардіоміоцитах, подоцитах; • дослідити патофізіологію та лікування ураження шлунково-кишкового тракту та лімфостазу; • розробити більш чутливі наслідки, повідомлені пацієнтами

Примітки: 1. ФЗТ ферментозамісна терапія;
2. ХФ хвороба Фабрі.

Ферментозамісна терапія. Сьогодні ФЗТ із використанням рекомбінантної людської α -галактозидази А (агалсидази) є єдиною доступною терапією, яка спрямована на етіологію ХФ (таблиця S2). Ефективність агалсидазу- і агалсидазу-вивчено в клінічних дослідженнях з різними первинними кінцевими точками, що утруднило їх порівняння. Проте оцінка сурогатних кінцевих точок для обох ферментів в плацебо-контрольованих дослідженнях дозволила регуляторним органам затвердити їх використання (таблиця S3). Ці дослідження було виконано протягом коротких періодів часу спостереження, оцінено різні клінічні кінцеві точки, залучено переважно типових пацієнтів (чоловічої статі). Отримані результати не можуть дати повні докази і через те, що ХФ є рідкісною хронічною хворобою з повільним прогресуванням, природним перебігом протягом 4-х десятиліть, неоднорідними проявами в широкому діапазоні. Екстраполювати дані досліджень на довгостроковий менеджмент пацієнтів або інші популяційні групи з ХФ складно. Однак отримання нових доказів з плацебо-контрольованих досліджень через етичні та техніко-економічні аспекти малоймовірно. Додаткова інформація можлива при аналізі серій випадків та постмаркетингових баз даних, які мають певну обмеженість, але дозволяють припустити, що чим раніше розпочато терапію, тим краще ре-

зультат. Це підтверджує гіпотеза найбільшої терапевтичної ефективності для кліренсу гліколіпідів (очищення від них) при призначенні ФЗТ до появи вторинного незворотного пошкодження тканин.

Ініціація ФЗТ. Існуючі рекомендації щодо початку та припинення ФЗТ базуються на експертній думці [28, 29]. Наукових даних, які окреслюють оптимальний вік для початку ФЗТ, немає. Уніфіковані рекомендації відсутні, а умови та вік хворого для ініціації ФЗТ відрізняються залежно від країни. Загалом прийнято, що поява клінічних ознак або симптомів ХФ є показанням до початку ФЗТ. Для нирок це - розвиток ХХН (наприклад, альбумінурія, зниження швидкості клубочкової фільтрації [ШКФ], прогресуюче зниження ШКФ), якщо ФЗТ не було започатковано раніше для лікування позаниркових проявів, наприклад - болю [30]. Переваги раннього початку лікування (до незворотного пошкодження тканин) мають бути збалансовані щодо навантаження шотигневих інфузій у малолітніх осіб. У нещодавньому рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) у хворих дітей за відсутності змін з боку ШКФ та співвідношенні альбумін-креатинін в сечі (UACR) <30 мг/г артеріопатія Фабрі та сегментарне стирання ніжок подоцитів були виявлені в усіх зразках нефробіопсії [31], що засвідчило швидке прогресування ураження нирок та необ-

хідність початку ФЗТ до появи клінічно очевидного пошкодження нирок з проявами у вигляді протеїнурії або зниження ШКФ. Так само неузгоджені і критерії припинення лікування.

Гліколіпідні депозити. Плацебо-контрольовані РКД у пацієнтів з ХФ послідовно підтвердили, що 6-місячний курс ФЗТ зменшує рівні Gb3 у плазмі та сечі, накопичення його в ендотелії капілярів (таблиця S3). Кліренс Gb3 в інших клітинах, що повільно діляться, може тривати роками. Спостереження впродовж 5-ти років надало окремі обмежені докази дозозалежного кліренсу (очищення) подоцитів у молодих пацієнтів [32]. Цей результат ще не прийнято в якості сурогатного маркера сприятливого терапевтичного ефекту для нирок.

Ниркові, серцеві та церебральні захворювання. Було висунуте припущення, що ФЗТ уповільнює прогресування ураження нирок при ХФ та сприяє зменшенню проявів гіпертрофічної кардіоміопатії, особливо вагомо при призначенні до початку фібротичних змін. Проте, застосування ФЗТ не супроводжується зниженням частоти інсультів. Ці результати обмежуються окремими порівняльними дослідженнями, але дають змогу припустити дозозалежний характер розвитку подій. Тільки в одному плацебо-контрольованому дослідженні вивчено ефект ФЗТ (агалсидаза- в дозі 1.0 мг/кг/2 тижні) при тяжких захворюваннях нирок, серця та центральної нервової системи. Після спланованого коригування на вихідний дисбаланс встановлено незначне зменшення кількості клінічних подій (таблиця S3) [33]. В одному реєстрі пацієнтів визначено зниження частоти несприятливих клінічних подій при застосуванні агалсидази- протягом 6-ти місяців, але загалом дані щодо зменшення частоти таких подій на фоні ФЗТ порівняно з природнім перебігом хвороби відсутні [34, 35]. Існують неопубліковані свідчення про можливе уповільнення розвитку ускладнень у пацієнтів, які отримували агалсидазу- [36]. Відмінності в наслідках на фоні ФЗТ можуть бути пояснені значною клінічною гетерогенністю пацієнтів, включених в дослідження (таблиця S3).

Протеїнурія належить до факторів, пов'язаних із прогресуючою втратою функції нирок при ХХН [37]. У дослідженні 3-ї фази ефективності агалсидази- у пацієнтів з класичною ХФ та рівнем протеїнурії <1.0 г/доба було визначено стабілізацію функції нирок протягом 5-ти років спостереження [38]. Навпаки, у пацієнтів з класичною ХФ та протеїнурією >1.0 г/доба, що за даними первинної нефробиопсії в більшості була асоційована з фіброзом, утворенням рубців в більш ніж половині клубочків, відзначена прогресуюча втрата функції нирок, часто - до 5-ї стадії ХХН [38]. Ці дані були доповнені результатами спостереження впродовж 10-ти років. Важливими факторами, пов'язаними з прогресуючою втратою функції нирок, виявилися вік пацієнта на момент початку ФЗТ та середнє

співвідношення протеїн-креатинін в сечі <0.5 г/г (<0.5 г/доба, <50 мг/ммоль) за період спостереження [39, 40]. У пацієнтів з неконтрольованою протеїнурією або уповільненою ШКФ (<60 мл/хв/1.73 м²), призначення тільки ФЗТ не запобігало подальшому погіршенню функції нирок.

Результати подальшого спостереження в 3-й фазі були включені в різні рекомендації з лікування, при цьому було висунуте припущення доцільності відмови від ФЗТ у випадку появи клінічних проявів більш тяжкого ураження нирок, що супроводжується високим рівнем протеїнурії або втратою функції нирок. Ця рекомендація не стосується значної кількості пацієнтів з ХФ, у яких під час первинного обстеження виявлено альбумінурію (співвідношення альбумін-креатинін >30 мг/г) і зниження функції нирок [41], або можливості початку ФЗТ до появи проявів пошкодження органів [32, 42, 43]. В таких випадках доцільне виконання нефробиопсії для визначення ступеню пошкодження клітин (наприклад, стирання ніжок подоцитів) та органів (наприклад, гломерулярного склерозу та фіброзу, гіпертрофії гладких м'язів судин, артеріопатії), які можуть розвинути до появи клінічних ознак ураження нирок.

ФЗТ може зменшити гіпертрофію лівого шлуночка, якщо на момент початку її відсутній фіброз [44, 45], проте фібротичні зміни в міокарді прогресуватимуть під час ФЗТ, особливо при важкому ступені (ураження більше 3 сегментів). Зменшення гіпертрофії лівого шлуночка не відносять до підтвердженого сурогатного маркера покращення серцево-судинних наслідків. Немає доказів відновлення або запобігання змінам показників електрокардіограми або клінічної аритмії. За відсутності належної контрольної групи, невідомо, чи уповільнюється швидкість погіршення стану у пацієнтів з найбільш важкими формами хвороби, яка продовжує прогресувати під час ФЗТ [35, 46]. Наразі саме кардіальна патологія залишається найбільш поширеною причиною смерті у пацієнтів з ХФ, а не термінальна ниркова недостатність [3, 47].

Встановлено, що ризик інсульту у пацієнтів з ХФ збільшується в 5.5-12.2 рази порівняно з загальною популяцією залежно від вікової групи [48]. Під час ФЗТ інсульти продовжують виникати [39, 49, 50]. В тривалому дослідженні, проведеному у Великобританії, визначено більш частий розвиток інсультів у пацієнтів віком більше 40 років, які отримували ФЗТ [40]. В цій роботі інсульт або транзиторні ішемічні атаки документовано у 19 з 212 пацієнтів, які отримували ФЗТ, тоді як за відсутності ФЗТ діагностовано лише 1 подію у 76 хворих (p=0.01, точний критерій Фішера), що можливо обумовлено призначенням ФЗТ особам з більш серйозними проявами хвороби. У іншому плацебо-контрольованому РКД інсульт перенесли 2 з 31 пацієнта (6.45%) у групі плацебо та 0 з 51 - в групі, що отримувала агалсидазу- (0%, p=0.14) [33]. ФЗТ

попереджувало появу нових уражень білої речовини мозку порівняно з плацебо (post-hoc аналіз)[51].

Інші симптоми. У плацебо-контрольованих РКД, визначено, що як агалсидаза-, так і агалсидаза- зменшують ступінь болю у дорослих [52, 53], але поліпшення стану було виявлено і в групі плацебо. У загальній клінічній практиці ФЗТ в найкращому випадку мав помірний ефект [35] в знеболенні, хоча молодші пацієнти можуть дати кращу відповідь, ніж старші. Є повідомлення про збільшення частоти відвідування школі при проведенні ФЗТ [54-56]. Представники пацієнтів підтвердили суттєве покращення загального стану дорослих і дітей при досягненні знеболення. Постмаркетинговий аналіз реєстру хворих та інші окремі клінічні дані засвідчили зменшення шлунково-кишкових симптомів при застосуванні ФЗТ [57, 58].

У двох роботах визначено сприятливий вплив ФЗТ при незначній або помірній втраті слуху [59, 60], але нещодавній подовжений аналіз продемонстрував незворотність втрата слуху, якщо вона відбулася до початку терапії [61]. Декілька постмаркетингових досліджень реєстрів підкреслили поліпшення якості життя (QoL) при застосуванні ФЗТ, однак отримані результати непереконливі [62].

Дозування. Заплутаність у питанні підбору дози обумовлене різницею інструкцій двох наявних препаратів агалсидази, в яких дозування відрізняється в 5 разів. Тому будь-яке обговорення дози має починатися на визначенні конкретного ферментного препарату, який потрібно оцінити. За відсутності належних РКД, які безпосередньо порівнюють дози від 0.2 до 1.0 мг/кг/2 тижні, для індивідуального прийняття рішення вибір клініциста має ґрунтуватися на доступних плацебо-контрольованих РКД, серії випадків та результатах клінічного дослідження Канадської ініціативи щодо ХФ (Canadian FD Initiative clinical trial) (таблиця S3).

Ефект дози, принаймні у деяких осіб, полягав в кліренсі (виведенні) Gb3 з подоцитів та збереженні функції нирок у молодих пацієнтів в серії випадків з повторною нефробиопсією. Було запропоновано подвоєння частоти застосування агалсидази- в дозі 0.2 мг/кг у пацієнтів із прогресуючою хворобою ниркою, з частоти 1 раз на два тижні - до 1 раз на тиждень [32, 63]. Найбільше рандомізоване проспективне дослідження (head-to-head), що порівняло агалсидазу- з агалсидазою- у дорослих, мало недостатню потужність, але надало результати 5-ти річного спостереження за хворими, які отримували агалсидазу- в дозі 1.0 мг/кг/2 тижні та агалсидазу- в дозі 0.2 мг/кг/2 тижні, де первинною кінцевою точкою були важкі клінічні події. Між групами порівняння не визначено значущої різниці у виживанні за умови відсутності несприятливих подій: hazard ratio становив 1.46, що свідчило на певну більшу ефективність агалсидази-, але не було виключено впливу відмінностей у характеристиках

груп пацієнтів на момент включення в дослідження [64]. Нещодавній аналіз 8-ми річних даних (представлених у вересні 2016 року на засіданні Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism - Товариства дослідження вроджених порушень метаболізму) засвідчив hazard ratio на рівні 1.17 (статистично незначущі відмінності) при розмірі вибірки пацієнтів - 115 осіб. Існують окремі докази кращого біохімічного кліренсу (очищення) при використанні більшої дози агалсидази [65, 66], але прийняття рішення стосовно ефективності лікування неможливо через те, що висновки ґрунтуються на оцінці біомаркерів, зв'язок яких з наслідками захворювання не уточнено [67].

Обмежений ефект ФЗТ можливо обумовлює комбінація таких факторів, як: (i) відтермінування лікування (затримка ініціації) до появи незворотного пошкодження органів, (ii) перерви в лікуванні, що залишають пацієнта з низьким рівнем функціонального ферменту кожен другий тиждень, (iii) неповне проникнення інфузійного білка до тканин, (iv) наявність антитіл до агалсидази, (v) відсутність РКД з достатньою потужністю для визначення дуже невеликого клінічного ефекту та (vi) не повністю зрозумілий механізм відповіді на ФЗТ [68]. Щотижневі інфузії, новий препарат - галактозидази А з більш тривалим періодом напіввиведення, використання маленьких молекул - фармакологічних шаперонів [69] або зменшення синтезу субстрату можуть допомогти у вирішенні деяких з зазначених обмежень.

Тривалість спостереження. Рекомендації для подальшого спостереження перелічені в таблиці S1. Пацієнти з ХФ повинні мати доступ до координованої медичної допомоги в спеціалізованих експертних центрах через місцевого терапевта або безпосередньо відвідуючи такий центр.

Поява антитіл притамана значній кількості пацієнтів чоловічої статі з типовою ХФ, а також - деяким жінкам, та негативно впливає на відомі біомаркери визначення субстрату. Повторне накопичення Gb3 в шкірі за даними біопсії та більш вагоме прогресування хвороби відзначають у пацієнтів з високими титрами антитіл [70, 71].

Недостатність знань та рекомендації щодо подальших досліджень (таблиця 2). Ми не знаємо, коли слід ініціювати ФЗТ, і в якому віці. Чи існує граничний вік або стадія хвороби, за яких користь ФЗТ стає мінімальною? Ці аспекти можуть різнитися для різних систем організму. Крім того, бракує клінічних досліджень за участі лише жінок з ХФ, які б чітко визначили суть ефекту ФЗТ у жінок.

Неспецифічна стандартна терапія супроводу.

Серцеві та цереброваскулярні захворювання: серцева недостатність, ішемічна хвороба, аритмія та інсульт. На смерть від серцевих проблем припадає більшість випадків смертності у пацієнтів обох статей з ХФ [72, 73], а кардіоміопатію документують у 90% спостережень [74]. Типовим явищем є

низький артеріальний тиск [18]. Серцева недостатність може бути мультифакторіальною, і це потребує, окрім ФЗТ, відповідного загального лікування. Багато пацієнтів не переносять призначення -блокаторів і через брадикардію можуть потребувати застосування кардіостимулятора [75]. Допоміжне лікування серцевої хвороби включає блокатори ренін-ангіотензинової системи, які в цілому сприяють зменшенню м'язової гіпертрофії [76, 77]. Позитивний ефект цих препаратів особливо добре відомий за наявності ХХН та гіпертензії [78]. Хоча біль у грудях та задишка можуть стати проблемою при діагностиці, слід визначати ішемічну хворобу серця і лікувати пацієнтів з ХФ так само, як і пацієнтів без ХФ.

Часто трапляються серцеві аритмії та порушення провідності, поширеним явищем є брадикардія та фібриляція передсердь [75]. Може виявитися недооціненим ризик інсульту у пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь, часто безсимптомною, - багатьом в такому випадку потрібна антикоагулянтна терапія [68]. Показання до її призначення, ймовірно, більш жорсткі, ніж зазначено в загальних настановах ESC (European Society of Cardiology – Європейського товариства кардіологів) [79], не дивлячись на ризик церебральних мікрокровотеч [80]. Оскільки страждають малі та великі судини мозку, рекомендовано використовувати ефективні антитромбоцитарні препарати для запобігання первинного та вторинного інсульту у пацієнтів з ХФ, незалежно від того, отримували вони ФЗТ чи ні [81]. Імплантація кардіостимулятора необхідна у випадках симптоматичної та вираженої брадикардії [82]. Злоякісні аритмії у пацієнтів

чоловічої статі зазвичай пов'язані з фіброзом при прогресуючій гіпертрофічній кардіоміопатії, але у жінок вони можуть виникати раніше, ще до розвитку явної гіпертрофії лівого шлуночка [83]. У цих пацієнтів слід зважити можливість імплантації кардіовертера-дефібрилятора [84, 85].

Захворювання легень. Задишка як частий симптом у багатьох пацієнтів ускладнює диференціальну діагностику між порушенням систолічної або діастолічної функції серця та ураженням легень чи дихальних шляхів. В декількох невеликих дослідженнях та описах клінічних випадків було повідомлено про поєднання різних етіологічних механізмів обструктивних та рестриктивних симптомів з боку легень, а останній систематичний огляд не зробив узгоджених висновків з даних літератури [86]. При аналізі реєстру було встановлено, що 23 з 67-х пацієнтів мають обструкцію дихальних шляхів, подібну до хронічної обструктивної хвороби легень, при цьому в осіб з ХФ обструктивна хвороба легень підтверджена в 10 разів частіше, ніж в загальній популяції.

Нейропатичний біль (хронічний біль та больовий криз). Нейропатичний біль, пов'язаний з периферичною нейропатією, вважають основним клінічним проявом ХФ в дитинстві або ранньому повнолітті (середній вік початку хвороби становить 9 років у чоловіків та 16 років - у жінок, хоча відомі випадки з маніфестацією симптомів у 5 років) [87, 88]. РКД, присвячених лікуванню нейропатичного болю при ХФ, не проводили. В таблицях 3 та 4 представлено підходи до лікування хронічного нейропатичного болю і больового кризу при ХФ.

Таблиця 3

Додаткова терапія при хронічному болі

Препарат	Доза	Обмеження при використанні	
		з боку серця	з боку нирок
Карбамазепін [115, 116]	250-800 мг/д	може перешкоджати активності інших лікарських засобів (наприклад, варфарину)	відсутні
Габапентин [117]	повільне титрування з 100 до <2400 мг/д	відсутні	обережно при ХХН
Фентоїн [118]	300 мг/д	відсутні	відсутні
Прегабалін [89]	75-300 мг/д	відсутні	обережно при ХХН
ТСА [119]	25-150 мг/д	аритмії	відсутні
Дулоксетин [120]	60-120 мг/д	відсутні	відсутні

Примітки: 1. ТСА (tricyclic antidepressant) - трициклічні антидепресанти;

2. ХХН - хронічна хвороба нирок.

Таблиця 4

Додаткова терапія при больовому кризі

Препарат	Доза	Досвід у пацієнтів з ХФ та побічні ефекти	Обмеження з боку серця та/або нирок
В/в лідокаїн [121]	2-5 мг/кг	хороша клінічна відповідь	аритмії
Трамадол [122]	100-400 мг/д	обережність при застосуванні SSRI, SNRI або TCA	обережно при ХХН та епілепсії
Морфін [122]	титрування до 30–120 мг кожні 12 годин	моніторинг залежності; закреп	відсутні
Оксикодон [91]	титрування до 20-60 мг кожні 12 годин	моніторинг залежності; закреп	відсутні
Диклофенак [91]	50-150 мг/д	ризик шлунково-кишкової кровотечі	обережно при ХХН

Примітки: 1. в/в - внутрішньовенний;
 2. SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) - селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну;
 3. SNRI (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) - інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну;
 4. TCA (tricyclic antidepressant) - трициклічні антидепресанти;
 5. ХХН - хронічна хвороба нирок.

Механізми появи нейропатії при ХФ ще не повністю зрозумілі, однак існує гіпотеза, що накопичення субстрату у спинномозкових вузлах, стеноз та оклюзії vasa nervorum, активація ектопічних та нестабільних натрієвих каналів та TRPV-каналів (Transient Receptor Potential Channel - канали транз'єнтного рецепторного потенціалу, підродина Vanilloid) як маркерів пошкодження нервів, призводять до розвитку акропарастезій та больового кризу [89]. Знеболюючі препарати зазвичай мають аналогічну ефективність при різних причинах болю, за винятком невралгії трійчастого нерва, хронічної радикулопатії та нейропатії ВІЛ, а докази рівня А свідчать на користь трициклічних антидепресантів, прегабаліну, габапентину, трамадолу та опіоїдів (при різних захворюваннях), дулоксетину, венлафаксину, лідокаїну для місцевого застосування і пластирів капсаїцину (при окремих станах). Корисною є комбінована терапія із використанням трициклічних антидепресантів, габапентину та габапентину-опіоїдів [90]. Блокатори натрієвих каналів (карбамазепін) мають доведений сприятливий вплив на симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, а також - на емоційні (депресивні) симптоми [91, 92].

Ураження нирок. Накопичення Gb3 встановлено в багатьох типах ниркових клітин вже на 17-му тижні вагітності [93] та в плаценті пацієнтів з ХФ [94]. Результати нефробиопсії засвідчили залежне від віку прогресуюче збільшення вмісту Gb3 в подоцитах та кореляцію між раннім пошкодженням нирок та альбумінурією [95]. Ранній початок ФЗТ може призупинити прогресування ураження нирок у дітей з нормоальбумінурією або мікроальбумінурією протягом 5-ти років лікування [32]. Було при-

пушено наявність кореляції між кумулятивною дозою ФЗТ, кліренсом (очищенням) Gb3 з подоцитів і зменшенням ступеню альбумінурії [32]. Важливо, що перехід від накопичення Gb3 в подоцитах до ранніх фаз пошкодження, про яке свідчить стирання ніжки подоцитів, відбувається до клінічно підтвердженого збільшення вмісту альбуміну в сечі або екскреції протеїну [42]. Нещодавно були представлені випадки збільшення втрати подоцитів з сечею ще до початку клінічно підтвердженої протеїнурії [43, 96]. Фази накопичення Gb3 в тканинах, пошкодження клітин, пошкодження органів та прогресуючої втрати функції нирок викладено на рис. 1.

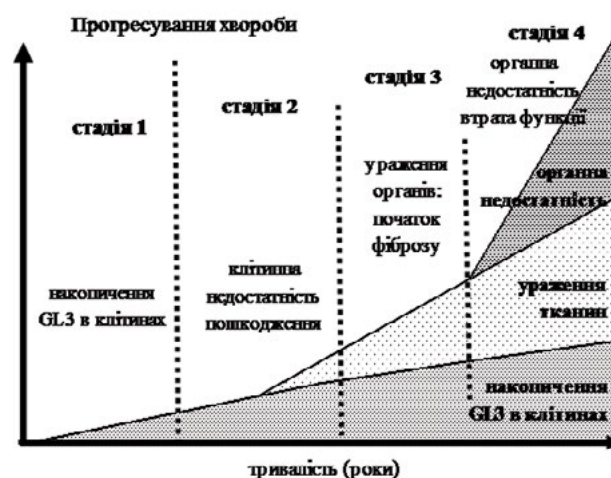


Рис. 1 Нейропатія, викликана хворобою Фабрі: накопичення GL3, клітинне пошкодження, пошкодження органів та прогресуюча втрата функції нирок (адаптовано [123]).

Зазвичай діагностика раннього зниження ШКФ у пацієнтів з ХФ та ХХН ускладнюється неточністю розрахунку ШКФ на основі креатинінемії. Завищення справжньої ШКФ особливо актуальне для багатьох пацієнтів з ХФ чоловічої статі. Вимірювана ШКФ (наприклад, за допомогою йогексолу) може стати корисною для оцінки нефропатії [97, 98]. Однак значне ураження нирок може виникнути раніше змін у виміряній або розрахованій ШКФ (див. рис. 1).

До основних заходів по зменшенню екскреції білка та альбуміну при всіх формах ХХН відносять блокади ренін-ангіотензинової системи за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину, що супроводжується покращенням ниркових та кардіальних наслідків [37]. Мінуси та плюси застосування таких засобів в контролі протеїнурії та пов'язаного з цим зниження артеріального тиску в тому, що обов'язкове зниження протеїнурії при будь-якій формі ХХН не є метою. Найкращі існуючі докази були отримані з мета-аналізу досліджень по недіабетичній ХХН при призначенні пацієнтам інгібіторів АПФ: визначена вагома перевага використання цих препаратів порівняно з іншими варіантами контролю гіпертензії при протеїнурії >500 мг/доба [99]. Встановлено, що блокада ренін-ангіотензинової системи перешкоджала переходу від мікроальбумінурії до альбумінурії у пацієнтів з цукровим діабетом, однак цей ефект втрачався після припинення терапії та не мав стійкого сприятливого впливу на функцію нирок [100-102]. Визначено, що ефективність блокаторів рецепторів ангіотензину щодо зменшення екскреції протеїну та альбуміну не пов'язана з первинною метою – впливом на системний артеріальний тиск, доведено незалежний зв'язок екскреції альбуміну з уповільненням прогресуючої втрати функції нирок (аналіз *post hoc*) [103]. Незважаючи на вказані обнадійливі дані, більшість останніх досліджень по запобіганню мікроальбумінурії або жорсткому контролю протеїнурії при діабетичній нефропатії викликають розчарування [104].

Існує пряма залежність між втратою функції нирок і статтю, а також ступенем протеїнурії як до, так і після початку ФЗТ [105-107]. Так, в одноцентровому дослідженні [106] показано стабілізацію функції нирок у 6 пацієнтів з класичною ХФ з групи високого ризику прогресування ХХН до термінальної ниркової недостатності: у них досягнуто контролю протеїнурії на рівні <0.5 г/доба на тлі ФЗТ в дозі 1 мг/кг кожні 2 тижні. Ця робота була відзначена в European Renal Best Practice (Європейської найкращої клінічної практики в нефрології), але не включена у загальні рекомендації через очікування підтвердження висновків у більшій групі пацієнтів з класичною ХФ [108]. Нещодавнє дослідження (*open-label*) показало успішне титрування та підтримання співвідношення протеїн-креатинін

в сечі на рівні 0.5 г/г у 18 з 24-х пацієнтів після 24-ти місячного курсу застосування інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину [109]. Однак, незважаючи на успішний контроль протеїнурії, лише у 6-х хворих функція нирок залишилася стабільною, в решти 12-ти пацієнтів документована подальше її погіршення з тією ж швидкістю, що й у 6-ти пацієнтів з високим неконтрольованим рівнем протеїнурії [109]. Єдине, що відрізняло пацієнтів з контрольованою протеїнурією і функцією нирок від тих, у кого стабільної функції нирок не було досягнуто, виявився вік початку ФЗТ. Аналогічні результати щодо сприятливішої відповіді на призначення агалсидази-*b* у тих, хто почав ФЗТ у молодому віці, отримано в 10-ти річному спостереженні 3-ї фази дослідження [39].

Окремі пацієнти з ХФ мають дотримуватися загальних рекомендацій з ведення ХХН, які включають оптимізацію артеріального тиску, припинення куріння, обмеження солі в раціоні харчування та контроль гіперліпідемії [37]. Доцільно розглянути можливість нефробиопсії для підтвердження нефропатії, викликаной ХФ, оцінки ступеню незворотності ураження нирок [30, 110], діагностики інших захворювань у разі додакових ознак з боку нирок [111]. Також існують терапевтичні підходи, які передбачають зменшення інтервалу дозування ФЗТ [63], використання амілориду в якості антипротеїнуричного агента [112] та парикальцитулу – для блокади ренін-ангіотензинової системи [113]. Для покращення ниркових наслідків при ХФ необхідні проспективні дослідження, які охоплюють більшу кількість пацієнтів.

Недостатність знань та рекомендації щодо подальших досліджень (таблиця 2). Найбільшою проблемою залишається розмежування частки специфічної терапії, такого як ФЗТ, від загального ефекту неспецифічної, але потужної стандартної терапії супроводу, зазначеної вище. Подальші дослідження повинні зосередитися на пошуку додаткових заходів щодо рено- та кардіопротекції, яких не вдається досягти специфічним лікуванням.

Заключення. ХФ – це комплексне мультисистемне захворювання з переважно неспецифічними симптомами та ознаками. Її діагностика вимагає значної настороженості для проведення відповідного обстеження у симптоматичних пацієнтів та виконання скринінгу серед певних груп ризику. Загальна стандартна терапія супроводу дуже ефективна в зменшенні симптомів та лікуванні ускладнень захворювання. ФЗТ є специфічним варіантом лікування першої лінії, що може уповільнити прогресування хвороби нирок та полегшити клінічні симптоми, однак не має значних переваг для покращення серцево-судинних і цереброваскулярних наслідків. Додаткові специфічні лікарські засоби, такі як модифікована -галактозидаза А з більш тривалим періодом напіввиведення та кращою проникністю в тканини, фармакологічні шаперони

та субстрат-редуюча терапія можуть ще більше покращити стан пацієнтів.

Розкриття інформації та перелік використаної літератури (див. [онлайн версію англomовної статті](#)).

Додаткові матеріали (перелік використаної літератури для кожної таблиці — див. [онлайн версію англomовної статті](#)).

Таблиця S1

Рекомендації для подальшого спостереження

Радити пацієнтам звертатися за допомогою до експертних центрів
Контроль альбумінурії та рШКФ згідно KDIGO CKD (XXH)
Проведення первинної біопсії нирки (для порівняння стану подоцитів в подальшому), результати якої має переглянути гістолог з досвідом в галузі хвороби Фабрі [1]
Проведення біопсії нирки у разі підозри на відповідну патологію
Проведення МРТ серця та ехокардіографії, ЕКГ та добового холтерівського моніторингу
Проведення тесту з фізичним навантаженням за наявності клінічних показань
Проведення МРТ головного мозку (ураження білої речовини мозку вказують на більший ризик виникнення інсульту [2])
Вимірювання рівнів Gb3 або лізо-Gb3 в сечі та плазмі, що може бути корисним для оцінки ефекту антитіл до анти-агалсидази
Оцінка больового синдрому та QoL
Збереження зразків біосередовищ хворого для майбутніх досліджень

Примітки: 1. спостереження має проводитися у всіх країнах з будь-яким рівнем доходів, де застосовують ферментозамісну терапію; результати первинної біопсії нирки можуть бути корисними тільки у випадку аналізу їх експертом з ниркової патології;

2. скорочення: XXH хронічна хвороба нирок, рШКФ розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, ЕКГ електрокардіограма, KDIGO Хвороба нирок: покращення глобальних результатів, МРТ магнітно-резонансна томографія, QoL якість життя.

Таблиця S2

Препарати агалсидази

	Агалсидаза-	Агалсидаза-
Походження	людський рекомбінантний білок	людський рекомбінантний білок
Отриманий з	клітин фібросаркоми людини	клітин яєчників китайського хом'ячка
Наявність	в усьому світі, за винятком США	в усьому світі, включаючи США
Дози, випробувані в дослідженнях фази 1	0.007; 0.014; 0.028; 0.056; 0.1 мг/кг (за одне введення)	0.1; 1.0; 3.0 мг/кг/2 тижні (5 доз поспіль)
Доза, випробувана в основних плацебо-контрольованих дослідженнях	0.2 мг/кг/2 тижні	1.0 мг/кг/2 тижні
Доза, рекомендована інструкцією	0.2 мг/кг/2 тижні	1.0 мг/кг/2 тижні
Спосіб застосування	внутрішньовенний	внутрішньовенний
Активність -Gal A в лейкоцитах, AUC протягом 2 тижнів (mean (95% CI), (год*нмоль/год/мл) [3]	672 63.6	4765 25.5

Примітки: 1. AUC площа під кривою залежності концентрації від часу;

2. CI довірчий інтервал.

Таблиця S3 (зі змінами)

Ключові плацебо-контрольовані випробування агалсидази в фазах 2-4

Фаза клінічного дослідження	Препарат і доза (мг/кг/2 тижні) [джерело]	Тривалість плацебо-контрольованого етапу, n (кількість рандомізованих учасників)	Первинна кінцева точка дослідження (агалсидаза порівняно з плацебо)	Коментар
2	Агалсидаза-α 0.2 [4]	6 міс., n=26	біль: зменшився (p=0.02)	нефробиопсія: зменшилась мезангіальна експансія, збільшилась частка гломеруло-склерозу, труднощі при інтерпретації ШКФ: проведення ТКТ010*
3	Агалсидаза-α 0.2 [5]	6 міс., n=15	серцевий Gb3: p>0.05 (-19 проти +9%)	маса серця (МРТ): зменшилась (-4 проти +9%, p=0.041); маса серця (ЕхоКГ): p>0.05 (-6 проти +6%)
3	Агалсидаза-α 0.2 [6*]	6 міс., n=80	зміна рШКФ за рік: p>0.05 (агалсидаза-α -2.9±8.7 проти плацебо -7±32.9 мл/хв/1.73 м²)	поєднано три дослідження
3	Агалсидаза-β 1.0 [7, 8]	6 міс., n=58	депозити: % пацієнтів зі зменшенням депозитів в ендотелії ниркових мікросудин (69 проти 0%, p<0.001)	біль: зменшився в групах агалсидази та плацебо
4	Агалсидаза-β 1.0 [9, 10]	медіана 18 міс. (до 35), n=82	час до першої клінічної події: (HR 0.47 [CI 0.21-1.03]; p=0.06)***	групи не збалансовані за віком і рівнем протеїнурії

Примітки:

1. *"A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center clinical trial of alpha-galactosidase A replacement in patients with Fabry disease" - Study TKT010, Transkaryotic Therapy Inc., завершено в 2002 році;
2. **http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3917B2_01_TKT%20Replagal%20Background%20.pdf;
3. ***аналіз Intention-to-treat (всіх рандомізованих пацієнтів), сплановане коригування на вихідний дисбаланс щодо протеїнурії;
4. скорочення: МРТ магнітно-резонансна томографія, ЕхоКГ ехокардіографія, ШКФ швидкість клубочкової фільтрації, p>0.05 відмінності статистично не значущі, HR Hazard Ratio, CI довірчий інтервал.

Циркулюючий Gb3 (агалсидаза порівняно з плацебо)	Депозити в ендотелії нирок (агалсидаза порівняно з плацебо)	Серцевий Gb3 (агалсидаза порівняно з плацебо)	Прогресування ураження білої речовини мозку
зменшився на 54% (12.1-5.6 проти 11.0-10.2 нмоль/мл, p=0.005)	зменшились, неспецифічні зміни, p=0.002 зменшились на 60% від вихідного рівня 2.0 ± 0.23 , на 24-му тижні -1.2 ± 0.26 , n=12 порівняно з вихідним рівнем 1.6 ± 0.29 та 0.2 ± 0.28 , n=9, p=0.003)**	дані відсутні	дані відсутні
?	дані відсутні	p>0.05 (-19 проти +9%)	дані відсутні
дані відсутні	дані відсутні	дані відсутні	дані відсутні
зменшився на >90% (з майже 14 до <1.2 проти з 14.0 до 10 нг/ мл, p≤0.001)	зменшились на 84% (з 1.9 ± 0.8 до 0.4 ± 0.7 , n=29 проти з 2.2 ± 0.7 до 2.1 ± 0.8 , n=29, p<0.001)	зміни в кардіоміоцитах відсутні. Зменшення показника клітин ендотелію на 66% (з 0.9 ± 0.4 до 0.3 ± 0.5 проти з 0.9 ± 0.5 до 1.2 ± 0.6 ; p<0.001)	дані відсутні
дані відсутні	дані відсутні	дані відсутні	в цілому p>0.05; більш повільне прогресування у віці ≤50 років: $+0.3 \pm 1.7$ (p>0.05) проти $+1.4 \pm 2.1$, p=0.026)

ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В “УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ”

У зв'язку з індексуванням журналу міжнародними пошуковими системами та підвищенням вимог до оформлення наукового матеріалу, редколегія формалізує вимоги до видання для ефективного розповсюдження матеріалів у світовій мережі Інтернет та приєднання до міжнародних наукових баз даних.

Правила для авторів складені відповідно до «Єдиних вимог до рукописів, що подаються у біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), які сформульовані Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors) та містяться на ресурсі ICMJE.org.

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

Розділ “Школа нефролога” друкує роботи, метою яких є підвищення нефрологічної грамотності читачів.

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

Рукопис разом з дозволом на його використання направляється до редакції тільки в електронному варіанті через он-лайн систему, яка міститься на сайті журналу. У редакції здійснюється двостороннє сліпе (анонімність рецензента та автора) наукове рецензування і літературне редагування статей.

Дозвіл на використання рукопису можна завантажити за посиланням

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

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

До публікації приймаються оригінальні роботи, огляди літератури, лекції, короткі повідомлення, рекомендації практичним лікарям, опис випадків з практики, інформація про наукові форуми.

Редакція не приймає раніше опубліковані роботи або статті, прийняті до друку в інших виданнях.

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами. Файл зі статтею представляти у форматі Microsoft Word (розширення *.doc, *.docx, *.rtf).

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

1. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
2. Назва статті англійською мовою;
3. Назва установи та організації, в якій працюють автори англійською мовою;
4. Резюме статті англійською мовою;
5. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) англійською мовою;
6. УДК;
7. Ініціали та прізвища авторів мовою, якою написана стаття;
8. Назва статті (мовою оригіналу);
9. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто (мовою статті);
10. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) мовою статті;
11. Резюме мовою статті;
12. Текст статті;
13. Розкриття потенційних конфліктів інтересів;
14. Інформація про внесок кожного учасника;
15. Список використаних джерел під назвою «Література (References)», оформлений відповідно до стандарту Vancouver style;
16. Відомості про відповідального автора: ПІБ, наукове звання, посада та місце роботи; e-mail (обов'язково) та робочий телефон.

Формат тексту рукопису. Текст статті друкується шрифтом Times New Roman, розмір 14 pt, з полуторним міжрядковим інтервалом. Відступи з кожного боку сторінки 2 см. На всі ілюстрації, графіки і таблиці мають бути посилання в тексті.

Виділення в тексті можна робити курсивом або напівжирним шрифтом, НЕ підкресленням. З тексту слід видалити всі перенесення, повторювані пропуски, зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word “знайти і замінити”).

Файл з текстом статті містить всю інформацію для публікації, у тому числі рисунки і таблиці після їх першого згадування.

Структура рукопису має відповідати наведеному шаблону (залежно від типу роботи).

УДК розміщується у верхньому лівому куті.

Автори. Прізвище авторів вказувати після ініціалів (**О. С. Іванов, С. І. Петров**), жирним шрифтом, мовою оригіналу та англійською мовою, вирівнювання за центром. ПІБ авторів англійською необхідно вказувати відповідно з закордонним паспортом, або як в раніше опублікованих зарубіжних журнальних статтях. Автори, які публікуються вперше і не мають закордонного паспорта, мають скористатися стандартом транслітерації КМУ—2010.

Багато додати посилання на власні офіційні інтернет сторінки автора(ів) (<https://.....>), Scopus ID, Researcher ID або ORCID ID для розміщення гіперпосилання на сайті журналу та pdf-версії статті.

Назва статті англійською мовою та мовою оригіналу розміщується за центром після прізвищ авторів жирним шрифтом (**«Оцінка резидуальної функції нирок у хворих на ХХН VД СТ. та підходи до її збереження»**). Англійська назва має бути граматною з точки зору англійської мови та повністю відповідати україно/російськомовній назві за змістом.

Установа. Необхідно наводити офіційну повну назву установи (без скорочень). Після назви установи через кому зазначити назву міста та країни. Якщо у дослідженні брали участь автори з різних установ, слід співвіднести назви установ і прізвища авторів за допомогою цифрових індексів у верхньому регістрі. Під назвою необхідно додати інтернет адресу (<https://.....>) офіційної сторінки установи.

Реферат (якщо робота оригінальна) має бути структурованим: мета, матеріали і методи, результати, висновки. Реферат має повністю відповідати змісту роботи, **обсяг тексту не менше 1 800 знаків** (з пропущеними). Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1,2,4,5) оформляється довільно, але з таким самим обсягом.

Англійська версія резюме статті за змістом і структурою (Aim, Methods, Results, Conclusions) повністю відповідає україно/російськомовній.

Ключові слова. Необхідно вказати ключові слова — від 3 до 10 для індексування статті в пошукових системах. Ключові слова повністю відповідають українською/російською та англійською мовою. Для вибору ключових слів англійською використовують тезаурус Національної медичної бібліотеки США (Medical Subject Headings — MeSH).

Текст статті (українською або російською мовою) структурований за розділами: вступ (актуальність), мета, матеріали і методи, результати, обговорення, висновки. **Розділ «Обговорення» є обов'язковим та має включати 3000-3500 знаків без пробілів.**

Розкриття потенційних конфліктів інтересів

Автори повинні розкривати всі відносини або інтереси, які можуть мати прямий або потенційний вплив чи надати упередженість в роботі. Хоча автор, можливо, не відчуває, що існує який-небудь конфлікт, розкриття відносин і інтересів забезпечує більш повний і прозорий

процес, що призводить до точної і об'єктивної оцінки роботи.

Усвідомлення реального або передбачуваного конфлікту інтересів - це перспектива, на яку мають право читачі. Це не означає, що фінансові відносини з організацією, яка спонсорувала дослідження або компенсацію, отриману за консультативну роботу є недоречними.

Приклади потенційних конфліктів інтересів, які прямо або побічно пов'язані з дослідженням, можуть включати, але не обмежуються наступним:

- Наукові гранти від фінансових агентств (прохання надати дані про спонсора дослідження та номер гранту)
- Гонорари за виступи на симпозиумах
- Фінансова підтримка участі в симпозиумах
- Фінансова підтримка освітніх програм
- Зайнятість або консультації
- Підтримка з боку спонсора проекту
- Посада в консультативній раді або раді директорів або в інших відносинах управління
- Кілька філій
- Фінансові відносини, наприклад, пайову участь або інвестиційний інтерес
- Права інтелектуальної власності (наприклад, патенти, авторські права і роялті від таких прав)
- Утримання чоловіка і / або дітей, які можуть мати фінансовий інтерес до роботи

Крім того, слід розкривати інтереси, що виходять за рамки фінансових інтересів і компенсації (нефінансові інтереси), які можуть бути важливі для читачів. Вони можуть включати, але не обмежуються, особисті відносини або конкуруючі інтереси, прямо або побічно пов'язані з цим дослідженням, або професійні інтереси або особисті переконання, які можуть вплинути на ваше дослідження.

Відповідальний автор збирає форми розкриття конфлікту інтересів від усіх авторів. В авторській співпраці, де допускаються формальні угоди про представництво, для відповідного учасника досить підписати форму розкриття від імені всіх авторів.

Приклади розкриття інформації

Дослідження фінансувалося Х (грант № Х).

Конфлікт інтересів: автор А отримав дослідні гранти від компанії А. Автор В отримав гонорар доповідача від компанії Х і володіє акціями в компанії Y. Автор С є членом комітету Z.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

Подяка. Автори можуть висловити подяку особам та організаціям, що сприяли публікації статті, але не є її авторами.

Інформація про внесок кожного учасника (і осіб, зазначених у розділі "подяка").

Приклад: О.С. Іванов - концепція та дизайн дослідження, І.П. Петров - аналіз отриманих даних, оформлення тексту роботи.

Автори висловлюють подяку (Прізвище І. Б.) за оформлення ілюстрацій.

Список літератури. У бібліографії (пристатейному списку літератури) кожне джерело зазначають з ново-

го рядка під порядковим номером. Вимоги до оформлення літературних джерел за Vancouver style детально представлено на сайті журналу. **Після кожного джерела ОБОВ'ЯЗКОВИМ є додавання його інтернет адреси** (<https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/article/view/22>).

Перед відправкою автори мають здійснити **самоперевірку тексту наукової статті** на:

1. **Плагіат.** Україно та російськомовні тексти статті перевіряють на плагіат за допомогою програми eTXT Антиплагіат <https://www.etxt.ru/antiplagiat>, що є необхідною умовою для передачі статті для подальшого рецензування. Рівень індивідуальності дослідження має бути не нижчий 80%.
2. Науковий стиль викладення матеріалу.
3. Тавтологію – повторювання у тексті.
4. Універсальність викладення матеріалу (читабельність). Текст статті має легко та просто сприйматися, не бути переобтяженим абревіатурами, спеціальною вузькопрофільною термінологією або такою, що не набула міжнародної адаптації. Речення мають бути простими, лаконічними і нести завершений зміст.
5. Кількість посилань на статті та наукові матеріали з ідентифікатором DOI (не менше 80 %).
6. Відповідність вимогам видання.

ПОМИЛКИ, ЩО НАЙЧАСТІШЕ ВИНΙΚЮТЬ У ПОДАНИХ РУКОПИСАХ:

1. Використовують у реченнях «зайві» слова і вирази. Усього зайвого треба уникати. Керуйтеся правилом: «Якщо слово з речення можна викинути і при цьому зміст не втрачено – слово треба викинути». Це саме стосується і більших за обсягом фрагментів тексту.
2. Не вірно вказують одиниці виміру. Системні одиниці виміру системи СІ наводять без крапки (м, г, га, моль), а нестандартизовані одиниці – за скороченнями.

3. Треба розрізняти символи «—», «-» та «-». Перший із них у рукописах не використовують.
4. Більшість редакторських правок обумовлені невірним вживанням слів «в», «у», «і», «та», «з», «із», «зі».
5. У статтях не використовують вирази «на протязі» – заміняємо «протягом», «найбільш потужний» – «найпотужніший», «при» – «у разі» і т. п.
6. Зайве використання слова «було». Треба уникати слова «було»: без нього, зазвичай, зміст речення не зміниться.
7. Скорочення наукових термінів у статті треба звести до мінімуму.
8. Назви таблиць і рисунків (та примітки до них) повинні бути «вичерпними». Читач не повинен додатково перечитувати «Матеріал і методи досліджень» або назву роботи, щоб розібратися у змісті таблиці чи рисунка.
9. Статті найчастіше відхиляються редколегією через відсутність статистичного опрацювання первинних даних (загальні вимоги до фахових публікацій).
10. Не рекомендовано вживати в тексті пасивний залог: «проби відбиралися», замість цього – «проби відбирали»; «дослідження здійснювалися» – «дослідження здійснили».
11. Якщо виникають питання щодо оформлення чи представлення певних даних у статті – можна брати зразок останнього номеру журналу.
12. Відсутня можливість редагування рисунків, таблиць, формул, наведених у роботі. Необхідно надати редакції змогу їх редагувати, тобто не використовувати нестандартні програми.

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

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



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



ПОВІДОМЛЕННЯ

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

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

АНОНС ЗАПЛАНОВАНИХ ДОПОВІДЕЙ

1.	Діабетична нефропатія up-to date, 2018
2.	Інфекція сечової системи: еволюція антибактеріальної резистентності та сучасні терапевтичні можливості
3.	Трансформація гіпертензивних розладів у ХХН у вагітних, роділь та породіль
4.	Гіперпролактинемія у хворих на ХХН
5.	Метаболічний ацидоз: роль у прогресуванні ХХН, методи корекції
6.	Фітотерапія хвороб нирок
7.	Рекомендації з лікування ICC up-to date 2017-2018.
8.	Симпозіум «Fresenius Medical Care»
9.	Біосумісні розчини для ПД
10.	Індивідуалізація лікування ПД-асоційованого перитоніту
11.	ВСМ оцінка гідратації хворих на ХХНВД: основа визначення прескрипції?
12.	15 років ПД в Україні: досягнення, проблеми, перспективи
13.	Оновлені клінічні рекомендації МКР, KDIGO 2017
14.	Маркери несприятливого прогнозу у хворих на ХХН V Д ст.
15.	Клінічні наслідки дисліпідемії у ПД-пацієнтів
16.	Тренінг ПД-пацієнтів як запорука якості та тривалості лікування
17.	Когнітивні розлади у хворих на ХХН V Д ст.
18.	Особливості застосування еритропоез стимулюючих лікарських засобів у пацієнтів з ХХНV ГД
19.	Предиктори втрати резидуальної функції нирок у хворих на ХХН VД
20.	Порушення нутриційного статусу у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються ПАПД
21.	Гіперкаліємія у хворих на ХХН
22.	Власний досвід родинної трансплантації нирки у хворих на цукровий діабет
23.	Проблемні питання після трансплантаційного періоду
24.	Корекція анемії у хворих на ХХН, 2018

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

Вимоги до публікацій:

1. Статті (тези), направлені для участі у 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 по 2 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 публікації оригінальної наукової роботи в «Українському журналі нефрології та діалізу». NB! Вимоги до оформлення статей змінено.**
5. Об'єм тез – до 2 сторінок, статей – 3-10 сторінок.
6. Публікації для членів Національного ниркового фонду є безкоштовними. Для інших вартість публікації тез становить 200 грн., статті – 70 грн/стор.
7. Статті (тези) та скановану копію квитанції про сплату слід відправляти 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 у 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 місті, 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 [Державної Установи «Інститут нефрології НАМН України»](#)

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) 225-93-77 Величко Марина Борисівна

E-mail: nephrology@ukr.net

Ми будемо раді Вашій участі у конференції!

***З повагою, Українська асоціація нефрологів та фахівців
з трансплантації нирки, Національний нирковий фонд України
та ДУ «Інститут нефрології НАМН України»***

