

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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (28) 2010

Заснований 04.2004

Виходить 4 рази на рік

Головний редактор – Колесник М.О.

Заступник головного редактора – Дріянська В.Є.

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

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

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

Свідотство про державну реєстрацію КВ №15721-4193Р від 08.10.2009 р.

Атестовано Вищою атестаційною комісією України,
постанова Президії ВАК №1-05/5 від 01.07.2010 р.

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

Рекомендовано Вченою радою ДУ “Інститут урології АМН України”
(протокол № 7 від 15.10.2010 р.)

Наклад 500 прим.

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

Здано в набір 25.10.2010. Підписано до друку 28.10.2010
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура Ньютон С. Ум. друк. арк. 10
Наклад 500 прим. Замовлення № 251010

Друк ТОВ “Поліграф плюс”

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб’єктів видавничої справи
№ 2148 (серія ДК) від 07.04.2005 р.
01004, вул. Горького, 5^Б, Київ, тел: (044) 502-39-78, факс (044) 427-03-75

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

© “Український журнал нефрології та діалізу”, 2010

Пам'яті Щербак Олександра Юрійовича



26 травня 2010 року передчасно у віці 54 роки пішов з життя Олександр Юрійович Щербак – доктор медичних наук, професор, блискучий хірург-уролог, визначний вчений, дослідник та клініцист, відкрита та доброзичлива людина.

Олександр Щербак народився в сім'ї лікаря 9 травня 1957 р. в м. Корсунь-Шевченківський Черкаської області. Після закінчення в 1975 р. середньої школи поступив та в 1981 р. закінчив Київський медичний інститут ім. О.О. Богомольця за спеціальністю «Лікарська справа». Після закінчення інституту був направлений на роботу в Київський науково-дослідний інститут захворювань нирок і сечовивідних шляхів (урології) (нині – Державна установа «Інститут урології АМНУ»).

Олександр Щербак підготував і в 1985 р. захистив кандидатську дисертацію на тему: «Іпсілатеральна аутотрансплантація нирки в лікуванні вазоренальної гіпертензії», а в 2001 році – докторську дисертацію «Механізм формування гіпертензії, її діагностика та лікування хворих на стеноз ниркової артерії».

Клінічна та педагогічна діяльність Олександра Юрійовича тісно пов'язана з кафедрою урології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України: з 1999 р. він працює на посаді доцента, а в 2000 р. обраний на посаду професора цієї ж кафедри. В 2005 р. йому присвоєне вчене звання професор.

Наукова діяльність Олександра Юрійовича була присвячена розробці методів діагностики та лікування вроджених та набутих вад нирок, вазоренальної гіпертензії, нирково-клітинного раку, ускладнень сечокам'яної хвороби. Ним були вивчені функціональні та морфологічні зміни нирок у хворих на ниркову гіпертонію, встановлені

механізми розвитку гіпертензії в залежності від ступеня стенозу ниркових артерій та дана оцінка стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у таких хворих.

О.Ю. Щербак був висококваліфікованим спеціалістом у галузі урології, особливо судинної урології.

Блискучий талант хірурга, удосконалені органозберігаючі операції при пухлинах та іншій патології нирок, пластичні операції на сечовивідних шляхах зберегли життя багатьом хворим.

Науковий пошук, творча праця, почуття нового були увінчані суттєвими досягненнями в науковій та організаційній діяльності Олександра Юрійовича.

Наукові праці останніх років були присвячені особливостям клінічного перебігу і лікування гострого гнійного пієлонефриту, абсцесу нирки, тактиці лікування запальних ускладнень в післяопераційному періоді у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози.

Професор Олександр Щербак є автором понад 180 публікацій, зокрема провідних статей, 25 винаходів, підтверджених авторськими свідоцтвами та патентами.

Багато сил і енергії були віддані вихованню та навчанню наукових кадрів, спеціалістів урологів. Під його керівництвом підготовлено 5 кандидатів наук, більше сотні інтернів та клінічних ординаторів не тільки з України, але й ближнього і дальнього зарубіжжя.

За свою натхненну та самовіддану працю на ниві збереження здоров'я людей Олександра Юрійовича було обрано почесним громадянином міста Корсунь-Шевченківський Черкаської області, а також почесним професором наукового центра урології республіки Казахстан.

Значну науково-організаційну роботу проводив професор О. Щербак, являючись членом Американської, Європейської асоціації урологів, асоціації урологів України, членом Спеціалізованої Вченої Ради зі спеціальності нефрологія, офіційним опонентом на засіданнях вченої ради по захисту докторських та кандидатських дисертацій зі спеціальності урологія, керівником кафедральної бази Київської міської клінічної лікарні № 3. Був активним учасником в наукових конференціях, з'їздах як в Україні, так і за кордоном.

За своє яскраве і насичене життя натхненною працею, людяністю і чудовою вдачею Олександр Юрійович здобув велику повагу і любов від колег, учнів та пацієнтів. Світла пам'ять про чудову людину, фахівця, друга і порадника завжди житиме в наших серцях.

Асоціація нефрологів України,
Державна установа «Інститут нефрології АМНУ»,
Київська міська клінічна лікарня № 3

© Колесник М. О., Руденко А. В., Крутліков В. Т., Степанова Н. М., Лебідь Л. О., 2010

УДК 616.61-002.3- 036.12-008.87

**М. О. КОЛЕСНИК, А. В. РУДЕНКО, В. Т. КРУТЛІКОВ,
Н. М. СТЕПАНОВА, Л. О. ЛЕБІДЬ**

**СПЕКТР БАКТЕРІАЛЬНОЇ МІКРОФЛОРИ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ НА
ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ ТА ЇЇ ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ**

**M. O. KOLESNYK, A. V. RUDENKO, V. T. KRUGLIKOV,
N. M. STEPANOVA, L. O. LEBID**

**SPECTRUM OF BACTERIAL MICROFLORA OF THE URO- GENITAL TRACT IN PATIENTS WITH
PYELONEPHRITIS AND ITS ANTIBIOTIC SENSITIVITY**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: *хронічний пієлонефрит, бактеріальна мікрофлора, чутливість до антибіотиків, резистентність.*

Резюме: *В статті представлені результати, характеризуючі спектр бактеріальної мікрофлори мочи і слизових оболонок уrogenітального тракту жінок з хронічним пієлонефритом. Представлена характеристика спектра чутливості і резистентності мікроорганізмів к сучасним антибіотикам.*

Summary: *The article presents of the results characterizing the spectrum of bacterial microflora in urine and mucous membrane of the urogenital tract in women with chronic pyelonephritis. The spectrum characteristics of sensitive and resistant microorganisms to the present-day antibiotics are presented.*

Хронічний пієлонефрит це інфекційно-індуковане вогнищеве ураження інтерстицію нирок з наступним пошкодженням усіх структур нефрона [2]. Спектр етіологічних чинників пієлонефриту найчастіше включає бактеріальну флору, переважно кишкової групи – ентеробактерії, а також ентерококи, стрептококи, стафілококи. Нерідко виявляються мікробні асоціації [3, 7].

Спектр етіологічних чинників інфекцій сечової системи (ІСС) може змінюватися залежно від різних факторів, у тому числі від застосованої антибактеріальної терапії. Під дією антибіотиків чутливі до них види мікроорганізмів поступаються місцем більш стійким [15, 21].

Поява резистентних штамів значною мірою обмежує можливості лікарських засобів. Збільшення числа резистентних штамів мікроорганізмів є наслідком декількох причин: клонального розповсюдження резистентних штамів, обміну генами резистентності між мікроорганізмами, навіть такими, що філогенетично відрізняються між собою, ензиматичної інактивації антибіотика, її модифікації, зміни місця дії антибіотика, порушення проникаючих властивостей клітинної стінки мікроорганізму [1, 9, 11, 15].

Для проведення адекватної антибактеріальної терапії необхідна оцінка можливого спектру бактеріальних збудників та їх чутливості до антимікробних засобів, що застосовуються. Спектр патогенів та їх резистентність можуть періодично змінюватись в різних регіонах, на клінічних базах, у зв'язку з чим, кожний лікувальний заклад повинен мати дані щодо локальної резистентності. З іншого боку, в більшості випадків антибактеріальна терапія призначається емпірично, через те, що пацієнт у зв'язку з гострими симптомами захворювання не може чекати результатів бактеріологічних досліджень. При цьому простежується певна тенденція до широкого використання високоефективних та дорогих антибіотиків, що автори пояснюють зростанням резистентності мікрофлори, а також економічними міркуваннями – повторні курси і лікування ускладнень обходяться недешево [8, 10, 12, 13].

Таким чином, швидкий розвиток стійкості мікробної флори до антибактеріальних препаратів, зміна спектру мікроорганізмів, що обумовлюють інфекційно-запальний процес в сечовій системі, продукція багатьма з них β-лактамаз, створюють певні труднощі у виборі антибіотика і роблять традиційну терапію малоефективною.

У зв'язку з цим, метою даного дослідження було визначення спектру бактеріальної мікрофлори, а також чутливості/резистентності виділених мікроорганізмів до антибактеріальних лікарських засобів у хворих на хронічний пієлонефрит, що лікуються в ДУ «Інститут нефрології НАМНУ», м. Київ.

Колесник Микола Олексійович
тел: (044) 455 93 77

Матеріали та методи

Матеріалом для досліджень були сеча, зішкряби слизової уретри, цервікального каналу та мазки з піхви 113 жінок, хворих на хронічний пієлонефрит (ХПН), які були госпіталізовані до клініки ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Мікробіологічні дослідження щодо ідентифікації бактерій за їх морфологічними, культуральними, біохімічними властивостями проводили згідно наказу МОЗ СРСР № 535 [6]. Для посівів використовували поживні середовища фірми «HiMedia» (Індія).

Чутливість до антибіотиків визначали за допомогою методу дифузії з використанням стандартних дисків на поживному середовищі Мюллера-Хінтона [5, 18].

Результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень було виділено 182 штами умовно-патогенних аеробних бактерій переважно із сечі.

Серед виділених штамів більшість складала ентеробактерії – 97 (53,3%), а саме, кишкова паличка (*E.coli*) – 75 (41,2 %) штамів, протеї – 7 (3,8 %), клебсієли – 5 (2,7 %), інші представники ентеробактерій – 10 (5,5%; рис.1). Решту виділених бактерій складала грампозитивні коки – 85 (46,7 %) штамів, серед яких 36 (19,8 %) відносились до ентерококів (*E.faecalis*), 34 (18,9 %) - до різних видів стафілококів (в основному *S.epidermidis*, а такий відомий патоген, як *S.aureus*, був представлений лише 4 штамми). Різні види стрептококів склали 14 (7,7 %) виявлених штамів (рис. 1).

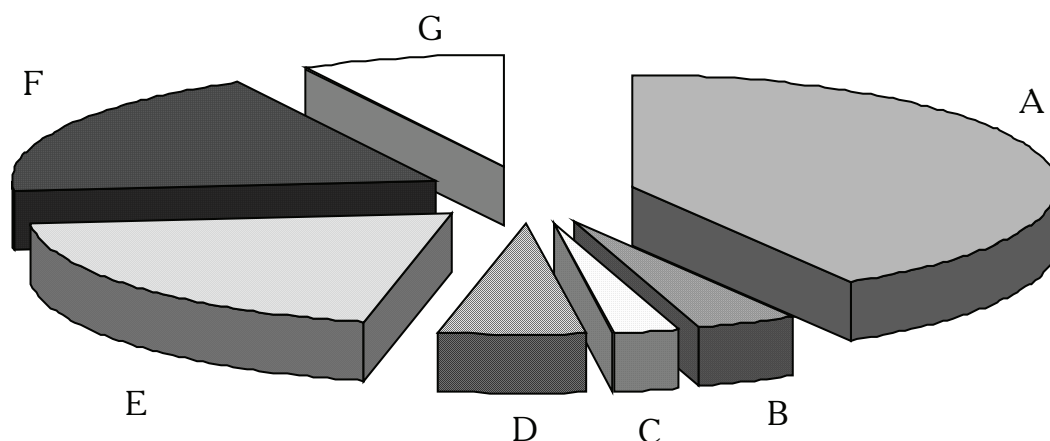


Рис. 1. Спектр бактеріальної флори, виділеної у жінок, хворих на ХПН:

- A – *E.coli* (41,2 %); B – *Proteus spp.* (3,8 %); C – *Klebsiella spp.* (2,7 %);
- D – інші ентеробактерії (5,5 %); E - *Enterococcus spp.* (19,8 %);
- F- *Staphylococcus spp.* (18,9 %); G – *Streptococcus spp.* (7,7 %)

Отримані нами дані щодо спектру виявлених бактерій узгоджуються з результатами інших досліджень, де основна перевага серед збудників ІСС, та пієлонефриту, зокрема, надається кишковій паличці та ентерококам [19, 20].

Вважається, що виділені штами *E.coli* при цьому складають понад 80 % [2, 14, 16, 20]. Проте цей показник відноситься більше до хворих з гострими або неускладненими ІСС.

Показано, що вже у хворих з ускладненими ІСС та тих, що отримували антибактеріальну і/або гормональну терапію, етіологічне значення *E.coli* суттєво зменшується до показників 50-55% [2], а у хворих з рецидивуючим ХПН – навіть до 20 % [13]. Відповідно етіологічна роль інших збудників та їх різноманітність, навпаки, значно підвищується.

В повідомленні «SENTRY antimicrobial surveillance program 2000» констатується, що бактеріальний спектр збудників ускладнених ІСС більш гетерогенний і вміщує в себе велику кількість як грам негативних, так і грампозитивних патогенів. Так у хворих, що лікувались в урологічних/нефрологічних стаціонарах Північної Америки цей спектр включав 47 % штамів *E.coli*, 13 % *Enterococcus spp.*, 11 % *Klebsiella spp.*, 5 % *Proteus mirabilis* і т.д. [19].

Велика різноманітність виділених в наших дослідженнях бактеріальних збудників і, за рахунок цього, зменшення відсоткової частки *E.coli*,

пояснюється декількома причинами. По-перше, усі мікроорганізми було виявлено у жінок і не тільки в сечі, а й у піхві, уретрі, цервікальному каналі, де мікрофлора має свої особливості. В багатьох випадках ці органи є резервуарами потенційних збудників інфекції сечового міхура й нирок. По-друге, хронічний пієлонефрит обстежених жінок в основному мав рецидивуючий характер, і при рецидивах відбувалась можлива зміна етіологічного чинника пієлонефриту. По-третє, багато хто з обстежених жінок проходили раніше курси антибіотикотерапії, а також мали різні ускладнення пієлонефриту.

За даними багатьох досліджень результати вивчення чутливості/резистентності збудників ІСС широко варіюються і суттєво відрізняються не тільки в різних містах та країнах, а навіть в окремих стаціонарах [13, 16, 17, 19].

В наших дослідженнях серед усіх збудників ІСС найчастіше виявляли *E.coli* (рис. 1). Більшість виділених штамів були чутливими до цефтриаксону (92 %), амікацину (96 %) та нетілміцину (99 %), азитроміцину (96 %) та фурамагу (95 %). Високий рівень резистентності відмічено у кишкової палички до пеніцилінів (49 %), тетрациклінів (40-49 %) та фторхінолонів (17-32 %; табл. 1).

Таблиця 1

Чутливість до антибіотиків ентеробактерій, виділених у жінок, хворих на ХПН

Групи антибіотиків	Антибіотики	Кількість чутливих штамів			
		<i>E.coli</i> n= 75	<i>Proteus spp</i> n= 7	<i>Klebsiella spp.</i> n= 5	Інші ентеробактерії n= 10
I	Ампіцилін	38 (51)	3(43)	1(20)	7(70)
	Ампісульбін	38 (51)	4(57)	2(40)	8(80)
II	Цефтриаксон	69 (92)	5(71)	5(100)	8(80)
	Цефалексин	60(80)	4(57)	4(80)	5(50)
	Цефотаксим	67(89)	6(86)	5(100)	6(60)
	Цефтазидим	63(84)	4(57)	4(80)	7(70)
	Цефобід	65(87)	7(100)	5(100)	Не вивчали
III	Гентаміцин	60(80)	5(71)	4(80)	8(80)
	Амікацин	72(96)	6(86)	5(100)	10(100)
	Нетілміцин	74(99)	7(100)	5(100)	8(80)
IV	Азитроміцин	72(96)	7(100)	Не вивчали	9(90)
V	Кліндаміцин Лінкоміцин	Не вивчали			
VI	Тетрациклін	45(60)	1(14)	4(80)	9(90)
	Доксициклін	38(51)	0	3(60)	7(70)
VII	Левофлосацин	56(75)	7(100)	Не вивчали	10(100)
	Ципрофлоксацин	62(83)	6(86)	5(100)	10(100)
	Офлоксацин	53(71)	5(71)	Не вивчали	9(90)
	Пефлоксацин	57(76)	7(100)	5(100)	8(80)
	Норфлоксацин	56(75)	7(100)	5(100)	10(10)
	Палін	51(68)	3(43)	5(100)	8(80)
VIII	Ванкоміцин	Не вивчали			
IX	Нітроксолін	67(89)	6(86)	5(100)	Не вивчали
	Бісептол	55(73)	5(71)	5(100)	
	Левоміцетин	57(76)	4(57)	4(80)	
	Фурамаг	71(95)	4(57)	3(60)	
	Бенеміцин	40(53)	4(57)	2(40)	

Примітка. Тут і в табл. 2: I- пеніциліни; II- цефалоспорици; III- аміноглікозиди; IV- макроліди; V- лінкозаміни; VI- тетрацикліни; VII- фторхінолони; VIII- глікопептиди; IX- різні групи. В дужках – відсоток штамів.

Інші представники ентеробактерій проявляли високу чутливість до цефобіду (100 %), амікацину (86-100 %), азитроміцину (90-100 %), лево- та пефлоксацину (80-100 %). В той же час вони були стійкими до пеніцилінів (20-80%), до-

ксицикліну (40-100 %), фурамагу (40-43 %) та бенеміцину (43-60 %; табл. 1).

Для всіх представників грампозитивних коків була характерною висока чутливість до ванкоміцину (88-100 %) та фурамагу (92-100 %).

Чутливість до інших антибіотиків широко коливалась в межах роду тих чи інших коків. Так, наприклад, штами *Enterococcus* spp., зокрема *E. faecalis*, що найчастіше виявлялися в наших дослідженнях серед кокової мікрофлори, були вельми стійкими до усієї решти антибіотиків, що вивчались (25-75 %; табл. 2).

Серед чотирьох вивчених нами штамів *S. aureus* три були визначені як MRSA й характеризувалися резистентністю майже до всіх антибіотиків. Проте всі штами були чутливі до ванкоміцину (глікопептиди), який може бути препаратом вибору при MRSA-інфекції (табл. 2).

Отримані нами дані свідчать про те, що універсального антибіотика, що активно діяв би на будь-яких бактеріальних збудників пієлонефриту, не існує. Найбільш активними в цьому відношен-

ні виявились цефалоспори та лінкозаміни. На це слід зважати, призначаючи емпіричну терапію, а при виборі основного етіотропного лікування необхідно користуватись результатами антибіотикограми, враховуючи властивості, притаманні тому чи іншому класу антибіотиків. Наприклад, карбапенеми мають найширший спектр дії серед всіх відомих антимікробних засобів. Застосування аміноглікозидів та глікопептидів обмежується їх потенціальною нефротоксичністю. Не завжди безпечним є використання тетрациклінів у зв'язку з швидким формуванням дисбіозів. Фторхінолони не слід застосовувати при лікуванні вагітних жінок та дітей внаслідок негативного впливу їх на хрящову тканину. При використанні нітрофуранів створюються недостатні концентрації їх у тканинах і т.д. [2, 4, 12, 21].

Таблиця 2

Чутливість до антибіотиків грампозитивних коків, виділених у жінок, хворих на ХПН

Групи антибіотиків	Антибіотики	Кількість чутливих штамів			
		<i>Staphylococcus</i> spp. n= 34	<i>Enterococcus</i> spp n= 36	<i>Streptococcus</i> spp n= 14	MRSA n= 3
I	Ампіцилін	20(59)	23(64)	11(79)	1
	Оксацилін	24(71)	17(47)	10(71)	1
	Ампісульбін	14(41)	24(67))	10(71)	0
II	Цефтриаксон	30(88)	25(69)	12(86)	2
	Цефалексин	25(74)	18(50)	11(79)	1
	Цефтазидим	23(68)	14(39)	13(93)	0
III	Гентаміцин	27(79)	21(58)	11(79)	2
	Нетілміцин	32(94)	25(69)	14(100)	2
IV	Макропен	29(85)	20(56)	14(100)	1
	Азитроміцин	16(47)	13(36)	14(100)	0
	Рокситроміцин	12(35)	15(42)	14(100)	0
	Еритроміцин	10(29)	18(50)	14(100)	0
V	Кліндаміцин	17(50)	9(25)	7(50)	0
	Лінкоміцин	22(65)	11(31)	11(29)	1
VI	Тетрациклін	20(59)	18(50)	13(93)	1
	Доксициклін	16(47)	23(64)	10(71)	1
VII	Левофлоксацин	24(71)	26(72)	14(100)	0
	Ципрофлоксацин	21(62)	22(61)	14(100)	1
	Офлоксацин	20(59)	22(61)	12(86)	1
	Пефлоксацин	21(62)	24(67)	13(93)	1
	Норфлоксацин	15(44)	21(58)	11(79)	1
VIII	Ванкоміцин	30(88)	33(92)	14(100)	3
IX	Нітроксолін	24(71)	23(64)	11(79)	0
	Бісептол	23(68)	17(47)	13(93)	3
	Левоміцетин	19(56)	23(64)	12(86)	0
	Фурамаг	32(94)	33(92)	14(100)	3
	Бенеміцин	29(85)	27(75)	12(86)	3

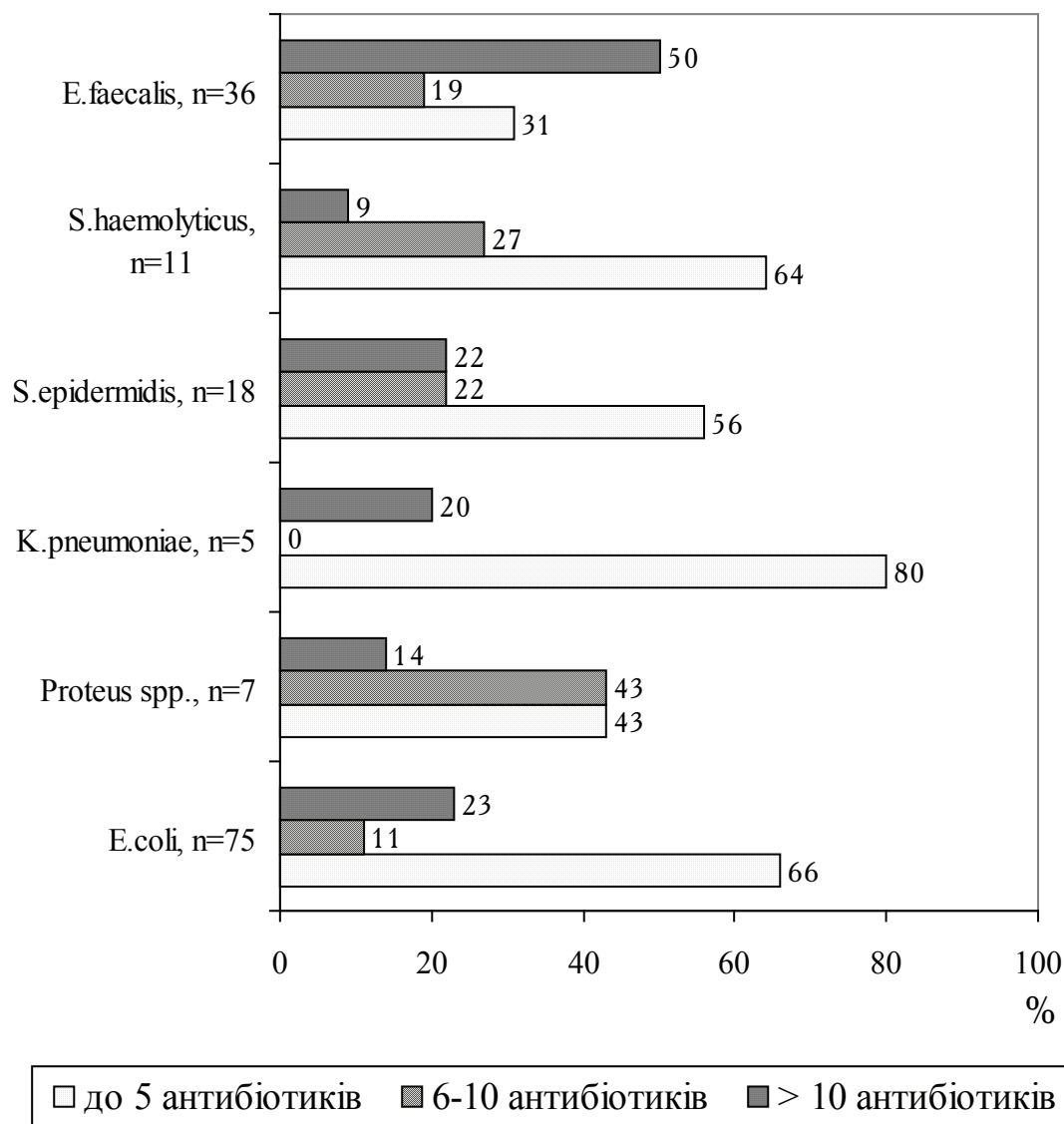


Рис. 2. Резистентність штамів бактерій, виділених у жінок, хворих на ХПН.

Примітка: кількість антибіотиків, до яких вивчали чутливість: Г – бактерій – 24; Г+ коків – 27.

Таким чином, проведеними нами дослідженнями було підтверджено наявність широкого спектру бактерій, резистентних до того чи іншого антибіотика.

Проаналізовано частоту виявлення резистентних штамів з метою встановлення ступеню полірезистентності (рис. 2). Більшість штамів (43-64 %) були стійкими до 5 антибіотиків. Насторожують дані щодо суттєвого збільшення числа штамів стійких до 6-10 антибіотиків. Особливо слід звернути увагу не тільки на збільшення питомої ваги *E. faecalis* серед клінічних ізолятів бактерій від хворих на ХПН, але й на показник резистентності: 50 % штамів були стійкими більш ніж до 10 антибіотиків.

Можливо, індукційний характер розвитку резистентності ентерококам притаманний, коли експресія генів резистентності відбувається після контакту клітин з антимікробним агентом

[15, 17]. У зв'язку з цим слід звернути увагу на те, що населення України має вільний доступ до широкого спектру антибіотиків.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що основними збудниками ХПН у жінок є ентеробактерії, в більшості випадків *E. coli*. Найбільшу антимікробну активність проти ентеробактерій проявляють антибіотики з групи цефалоспоринів, аміноглікозидів та фторхінолонів. Другим за частотою виявлення чинником був *E. faecalis*, який у 69 % випадків був резистентний до 6-10 і більше антибіотиків.

Встановлено широкий спектр мікроорганізмів з високим ступенем резистентності до тих чи інших препаратів.

Результати дослідження свідчать про необхідність подальшого вивчення ролі умовно-

патогенних мікроорганізмів в етіології пієлонефриту та визначення їх чутливості до антибіотиків, що повинно стати основою для моніторингу за циркуляцією резистентних штамів. Ці дані повинні бути покладені в загальну політику застосування антибіотиків в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дудкевич Б. Резистентність окремих лікарняних патогенів до антибіотиків / Б. Дудкевич, П. Лисецьки // Лаб. діагностика. – 2001. – № 2. – С. 7-13.
2. Дядык А. И. Инфекции почек и мочевыводящих путей: монография / А. И. Дядык, Н. А. Колесник. – Донецк : Изд-во КП «Регион», 2003. – 400 с.
3. Колесник М. О. Етіологічний спектр інфекцій сечової системи / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, А. В. Руденко, В. Т. Кругліков // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2007. – № 3 (15). – С. 16-29.
4. Моисеев С. В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии, профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины / С. В. Моисеев // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – № 5. – С. 89-92.
5. Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам (1975). Приказ МЗ СССР № 250 от 13.03.75. Москва.
6. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений (1985). Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85. Москва.
7. Пиріг Л. А. Хронічний пієлонефрит (етіологія, патогенез, діагностика, лікування) / Л. А. Пиріг // Лікування та діагностика. – 1998. – № 3. – С. 10-15.
8. Рафальский В. В. Особенности выбора антимикробной терапии при осложненных инфекциях мочевыводящих путей / В. В. Рафальский // Consilium Med. – 2004. – V. 6, № 7. – P. 466-472.
9. Скляр Т. В. Состав микрофлоры и чувствительность к антибиотикам бактерий урогенитального тракта женщин / Т. В. Скляр, А. В. Крысенко, Е. А. Сирокваша, А. И. Винников // Микробиол. журн. – 2007. – Т. 69, № 3. – С. 50-57.
10. Страчунский Л. С. Практические подходы к выбору антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей / Л. С. Страчунский, В. В. Рафальский, С. В. Сехин, Э. Р. Абрарова // Урология. – 2002. – № 2. – С. 8-14.
11. Шаповалова О. В. Микрофлора урогенитального тракта у пациентов с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов и ее чувствительность к антибактериальным препаратам / О. В. Шаповалова, В. В. Соколов, Н. В. Кочетова, И. Н. Никитенко // Дерматология та венерология. – 2003. – № 2 (20). – С. 60-63.
12. Яковлев С. В. Критический анализ антибактериальных препаратов для лечения урологических инфекций / С. В. Яковлев // Здоровье мужчины. – 2004. – № 1. – С. 22-27.
13. Яровой С. К. Современное состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей пиелонефрита / С. К. Яровой, В. А. Максимов, Н. А. Шиманский, Е. Н. Карева // Урология. – 2010. – № 2. – С. 21-27.
14. Dennenberg M. S. Virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* / M. S. Dennenberg, R. A. Welsh // Urinary Tract Infections : Molecular Pathogenesis and Clinical Management. – Washington DC : American Society for Microbiology, 1996. – V. 4. – P. 80-128.
15. Gould I. M. Antibiotic resistance: the perfect storm / I. M. Gould // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – V. 34, Suppl. 3. – P. 52-55.
16. Hooton T. M. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection / T. M. Hooton, W. E. Stamm // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 1997. – V. 11, № 3. – P. 551-581. Review.
17. Hooton T. M. Recurrent urinary tract infections in women / T. M. Hooton // International J. of Antimicrobial Agent. – 2001. – V. 17, № 2. – P. 259-268.
18. Hryniewicz W. Recommendation for susceptibility testing to antimicrobial agents of selected bacterial species / W. Hryniewicz, A. Sulikowska, K. Szezypa [et al.] // Microbiol. Med. – 1999. – № 2 (23). – P. 25-50.
19. Mandell G. L. Principles for practice of infectious diseases / G. L. Mandell, J. E. Bennet, R. Dolin. – Churchill Livingstone, 2000. – 682 p.
20. Ramakrishnan K. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults / K. Ramakrishnan, D. C. Scheid // Am. Fam. Physician. – 2005. – V. 71, № 5. – P. 933-942.
21. Theuretzbacher U. Future antibiotics scenarios: is the tide starting to turn? / U. Theuretzbacher // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2009. – V. 34, Suppl. 3. – P. 15-20.

Надійшла до редакції 21.09.10

Прийнята до друку 15.10.10

© Мигаль Л. Я., Багдасарова І. В., Фоміна С. П., Король Л. В., Суслова Г. Д., 2010

УДК 612.015.1:616.611 – 002 – 022.6

Л. Я. МИГАЛЬ, І. В. БАГДАСАРОВА, С. П. ФОМІНА, Л. В. КОРОЛЬ, Г. Д. СУСЛОВА
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН АКТИВНОСТІ ЛІЗОСОМНИХ ЕНЗИМІВ У СЕЧІ ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ
ТА З СУПУТНЬОЮ HBV/HCV ІНФЕКЦІЄЮ

L. YA. MYGAL, I. V. BAGDASAROVA, S. P. FOMINA, L. V. KOROL, G. D. SUSLOVA
PECULIARITIES OF CHANGES IN THE ACTIVITY OF LYSOSOMIC ENZYMES IN URINE
OF CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS ALONG WITH NEPHROTIC SYNDROME
AND RECURRENT HBV/HCV INFECTION

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, м. Київ

Ключові слова: гломерулонефрит, нефротичний синдром, діти, HBV/HCV інфекція, лізосомні ензими сечі.

Резюме. В статті представлені дані про особливості змін активності лізосомних ензимів – *общей N-ацетил-β-D-глюкозамінідази, її термостабільного ізоферменту В* і β-галактозидази як чутливих, інформативних і неінвазивних індикаторів функціонального стану канальцевого відділу нефрону, в моче дітей з нефротичним синдромом гломерулонефриту і з супутньою HBV/HCV інфекцією в залежності від стадії реплікації або інтеграції гепатотропного вірусу.

Summary. The article presents the data about the peculiar changes in the activity of lysosomal enzymes – common *N-acetyl-β-D-glucosaminidase, its thermostable isoenzyme B* and β-galactosidase as sensitive, informative and noninvasive indicators of functional state of tubular part of nephron in urine of children with glomerulonephritis in combination with nephrotic syndrome and recurrent HBV/HCV infection, in dependence on the stage of replication or integration of hepatotropic virus.

Вступ. Первинний гломерулонефрит (ГН) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної дитячої нефрології в зв'язку з довготривалою та недосконалою терапією, тяжкістю ускладнень та несприятливим прогнозом деяких форм цього захворювання. Відомо, що ГН – одна з найбільш частих причин розвитку хронічної ниркової недостатності у дітей та підлітків (за різними даними його доля складає 22,2-40%). Розповсюдженість нефротичного синдрому (НС) у дітей, хворих на ГН, складає приблизно 15,5 на 100 000 населення. На сьогодні має місце чітка тенденція до зростання відсотку тяжких форм ГН з НС у дітей з рецидивуючим або торпідним перебігом хвороби, поліорганністю ураження та раннім зниженням ниркових функцій [3, 7].

Супутнє інфікування хворого на ГН з НС вірусом гепатиту В чи/та С (HBV /HCV), вірогідність якого при ГН зростає втричі в порівнянні з середньопопуляційним рівнем, ускладнює як лікування, так і прогноз захворювання [5-6, 16-17]. Дискусія щодо первинності та причинних відносин цієї інфекції та ГН, а також щодо

проблеми їх міжсистемних відносин і на сьогодні триває. Незважаючи на достатній сучасний методологічний рівень досліджень, розподіл на вірусасоційований ГН чи ГН з супутнім вірусним гепатитом безумовно є умовним. У той же час, незважаючи на відсутність у більшості хворих з поєднаною гепаторенальною патологією клінічних ознак гепатиту та його лабораторної активності [4, 11, 13-14], пошкодження печінки гепатотропним вірусом, як відомо, викликає серйозні порушення метаболізму, імунної відповіді, детоксикації і антимікробного захисту та реалізуються у першу чергу через біохімічні та імунологічні механізми [4, 17-18]. Не дивлячись на розповсюдженість HBV /HCV інфекції серед хворих на ГН [4-5], особливості функціонального стану нирок, зокрема функціонального стану тубулярного апарату, з урахуванням супутнього інфікування раніше не вивчалися.

Як відомо, одним із критеріїв втягнення у патологічний процес канальцевого апарату нефрону та тубулоінтерстицію є інтенсивність лізосомної ензимурії. Серед ферментів сечі лізосомного походження найбільш діагностичне значення для об'єктивної оцінки порушень канальцевих функцій мають наступні ензими: N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза (НАГ, КФ 3.2.1.30)), її термостабільний ізофермент НАГ В та β-галактозидаза (β-ГАЛ, КФ 3.2.1.23), що розташовані переважно вздовж звивистих канальців проксимального відділу нефрону та приймають безпосередню участь у формуванні первинної сечі [1]. Високий вміст

Мигаль Людмила Якимівна
Тел. : (044) 486-56-21

цих ензимів у нирковій тканині, особливо у тубулярному епітелії проксимального відділу нефрону, здатність лізосомних гідролаз потрапляти у сечу шляхом екзоцитозу, відсутність залежності рівнів ензимурії від рівнів протеїн-, лейкоцит-, та еритроцитурії, а також від їх активності у сироватці крові, наявність доступної для дослідження біологічної рідини – сечі, що безпосередньо контактує з нефротелієм [1], і обумовили наш вибір у даному дослідженні.

Реноспецифічність вищеперелічених ензимів доведена однаковою співвідношенням ізоферментів НАГ у тканині нирок та у сечі здорових людей (імуноферментним методом з використанням моноклональних антитіл) [15] та зростанням відсотку активності термостабільного ізоферменту НАГ В від загальної активності НАГ (за рахунок зниження відсотку активності термолабільного ізоферменту НАГ А) за умови наявності та прогресування патологічного процесу в паренхімі нирок [1, 8-9].

Публікацій у доступній літературі щодо вивчення рівнів активності лізосомних ферментів у сечі хворих з поєднаною патологією нирок та печінки нами не знайдено.

Мета роботи – дослідження особливостей змін активності лізосомних ензимів – загальної НАГ, її термостабільного ізоферменту НАГ В та β-ГАЛ у сечі дітей, хворих на ГН з НС та з супутньою HBV/HCV інфекцією.

Матеріали і методи

Комплексне клініко-лабораторне дослідження проведено у відділі дитячої нефрології та у лабораторії біохімії ДУ “Інститут нефрології АМН України” у сечі 84 дітей, хворих на ГН з НС (віком від 2,5 до 17 років, переважно хлопчики), з них у 55 хворих було діагностовано ГН з НС та супутньою HBV/HCV інфекцією (основна група) та у 29 хворих було діагностовано ГН з НС без супутнього HBV/HCV інфікування (група співставлення або контрольна). Обстежено також 25 практично здорових дітей аналогічного віку та статі з нормальними аналізами крові та сечі та без патології нирок та сечовивідних шляхів в анамнезі.

Комплекс обстеження, крім загальноприйнятих методик (огляд, загальний та біохімічний аналізи крові, визначення добової протеїнурії, вивчення сечового осаду та концентраційної спроможності нирок, УЗД, дослідження органів черевної порожнини екскреторна урографія тощо) включав дослідження маркерів HBV/HCV інфекції (HbsAg, HbeAg, Ab HbcorAg, ПЦР HBV, ПЦР HCV) та рівнів активності лізосомних ензимів сечі: загальної НАГ, її термостабільного ізоензиму НАГ В та β-ГАЛ. Клінічний синдром ГН, активність патологічного процесу та функціональний стан нирок визначалися у відповідності з діючою класифікацією ГН у дітей [10].

Заключний клінічний діагноз було верифіковано на підставі комплексного клініко-лабораторного обстеження.

У всіх обстежених пацієнтів при аналізі фактичного матеріалу нами враховувався перебіг основного захворювання: 1) “чистий” НС; 2) НС та супутня еритроцитурія та/або гіпертензія, тобто змішана форма (ЗФ) хвороби. У хворих основної групи враховували також стадії реплікації та інтеграції вірусу гепатиту, хворі групи співставлення (контрольної) були обстежені у стадії розгорнутої клінічної картини ГН (“чистий” НС та ЗФ хвороби).

Активність ензимів, що досліджувалися, визначали у разовій порції ранкової сечі. За основу визначення загальної активності НАГ та β-Гал було взято метод О. О. Покровського та співавт. (1971), активності НАГ В – метод І. В. Цветкової та А. Б. Козиной (1974), перелічені методи адаптовані нами для визначення їх активності у сечі [2].

Ензимологічну активність у сечі виражали у мкмольх п-нітрофенолу, що утворився за 1 годину інкубації, із розрахунку на 1 ммоль креатиніну сечі (мкмоль/год/ммоль креатиніну).

Розраховували середню арифметичну величину та її похибку ($M \pm m$). Статистичну вірогідність результатів дослідження опрацьовано за t-критерієм Стьюдента за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 8.0.

Результати та обговорення

Результати дослідження загальної активності НАГ, НАГ В, відсотку НАГ В від загальної активності НАГ та β-Гал у сечі дітей, хворих на ГН з НС (з супутньою HBV/HCV інфекцією (основна група) та без супутньої HBV/HCV інфекції (група співставлення), а також у практично здорових дітей представлені в таблиці.

Результати дослідження рівнів активності умовно реноспецифічних лізосомних ензимів сечі у хворих з НС, асоційованим з HBV/HCV інфекцією, порівнювали з аналогічними за перебігом основного захворювання групами хворих без супутнього інфікування HBV та HCV інфекцією – з “чистим” НС та зі ЗФ захворювання (див. табл.). Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що в групах дітей, хворих на ГН зі ЗФ, як у хворих з групи спостереження (групи 5, 6, $p < 0,001$), так і у пацієнтів, у яких розвинувся вірусний гепатит (групи 1, 3, $p < 0,001$; 2а-4; 2б-4, $p < 0,01-0,001$), рівні активності ферментів, що досліджувалися, статистично вірогідно були вищими, ніж у аналогічних групах дітей, але тільки з “чистим” НС. Тобто у групах дітей з НС, асоційованим з HBV та HCV інфекцією, зберігалася встановлена нами раніше закономірність наявності більш суттєвих рівнів активності ферментів у сечі дітей при ЗФ захворювання, ніж при ізольованому НС [9].

Порівняльний аналіз між групами хворих на ГН з НС та вірусний гепатит в стадії реплікації, що розвинувся у пацієнтів як з НС, так і зі ЗФ захворювання, та групами дітей з НС ГН та відповідно зі ЗФ захворювання без супутньої HBV та HCV інфекції (контроль 1, контроль 2, див. табл.) показав вірогідне зменшення рівнів активності загальної НАГ, НАГ В та β -Гал у сечі дітей, хворих на ГН та вірусний гепатит в стадії реплікації вірусу ($p < 0,001$). Встановлений нами факт статистично достовірного зниження ензимуричної активності у дітей з НС ГН та з супутньою HBV/HCV інфекцією в стадії вірусної реплікації, свідчить, на нашу думку, про ймовірне інактивування у сечі цих хворих активності ферментів, що досліджувалися, які до того ж мають переважно ниркове походження, з одного боку, продуктами метаболізму (деградації) вірусу, а з другого – можливо продуктами інтоксикації (внаслідок зниження дезінтоксикаційної функції печінки під впливом гепатотропного вірусу), які також виводяться нирками [4, 18]. Зважаючи на те, що метаболічна та фізіологічна роль досліджуваних нами лізосомних ферментів сечі, котрі, як вже зазначалося, локалізовані переважно у клітинах епітелію проксимальних каналців, спрямована передусім на формування первинної сечі шляхом гідролітичного катаболізму ряду складних біополімерів, таких як глікопротеїди, глікозаміноглікани, гліколіпіди та глікополісахариди, синтез котрих здійснюється переважно в печінці, логічно припустити, на наш погляд, пригнічення утворення клітинами печінки цих сполук під час реплікації гепатотропного вірусу (внаслідок зниження синтезуючої функції печінки під впливом гепатотропного вірусу) і як слідство — зменшення рівнів активності лізосомних гідролаз у сечі дітей з НС та з супутньою HBV/HCV інфекцією в стадії вірусної реплікації [14, 18]. Не виключено, що в стадії реплікації гепатотропного вірусу має місце зниження синтезу не тільки тих речовин, які гідролізуються під впливом ферментів нирок лізосомного походження, але й зниження синтезу самих цих ферментів як сполук білкової природи [4, 14, 18]. Можливо існують також інші причини пригнічення ферментативної активності у дітей, хворих на ГН з НС та супутньою HBV/HCV інфекцією, наприклад продуктами деградації або безпосереднього впливу деяких лікарських фармакологічних препаратів з нефротоксичною дією [12, 19], що застосовувалися саме у цих пацієнтів.

Що стосується групи хворих на ГН та вірусний гепатит в стадії інтеграції вірусу, який розвинувся у дітей з “чистим” НС, то проведений нами індивідуальний аналіз показав різноспрямованість у цих хворих змін активності всіх ензимів, що досліджувалися, а саме – приблизно у половини пацієнтів (55,5 % – група 2а) показники активності загальної НАГ, НАГ В та β -Гал сечі

продовжували залишатися приблизно на тому ж рівні, що і в попередній групі, тобто у групі хворих на ГН з вірусним гепатитом в стадії реплікації (група 1, див. табл.); у іншій ж половині дітей (44,5 % – група 2б) мало місце підвищення показників активності загальної НАГ, НАГ В та β -Гал сечі у порівнянні не тільки з групою 2а, але також і з відповідною групою контролю (групою 5, див. табл.), для рівнів активності НАГ В, відсотку активності НАГ В від загальної активності НАГ та активності β -Гал сечі це підвищення було статистично вірогідним ($p < 0,05 - 0,02$). У групі хворих на ГН та супутній вірусний гепатит в стадії інтеграції вірусу, що розвинувся у дітей зі ЗФ захворювання (група 4, див. табл.) нами зареєстровано тільки суттєве підвищення показників активності ферментів, що досліджувалися, також у порівнянні як з відповідною групою хворих на ГН та супутній вірусний гепатит у стадії реплікації вірусу (група 3, див. табл.), так і у порівнянні з відповідною контрольною групою (група 6, див. табл., $p < 0,01 - 0,001$).

Встановлений нами факт різноспрямованості змін показників умовно реноспецифічної ензимуриї у хворих на ГН та вірусний гепатит в стадії інтеграції вірусу, виходячи з нашого припущення ймовірності інактивності в сечі активності ферментів ниркового походження в стадії реплікації вірусу продуктами, що характеризують перебіг саме цього вірусного захворювання, можливо пояснити припиненням впливу цих чинників у певній частині хворих та переважного впливу на подальший перебіг хвороби вже основного захворювання, тобто ГН, який, до речі, у цих пацієнтів мав схильність до торпідного перебігу. Це пояснення стосується тільки тих пацієнтів, у яких стадія інтеграції вірусу гепатиту супроводжувалася статистично вірогідним підвищенням рівнів активності лізосомних ензимів сечі, що досліджувалися. Щодо тієї частини дітей з НС ГН та з супутньою HBV/HCV інфекцією, у якої показники активності НАГ, НАГ В та β -Гал сечі у стадії інтеграції вірусу гепатиту практично не відрізнялися від аналогічних показників у пацієнтів зі стадією реплікації вірусу гепатиту (група 2а та 1), то для цих пацієнтів, на нашу думку, цілком підійдуть ті припущення (пояснення), які були наведені нами вище у відношенні до дітей, хворих на ГН зі стадією реплікації гепатотропного вірусу. Тобто логічно припустити, що саме у цих пацієнтів продовжують діяти ті патологічні чинники, які були характерні для дітей, хворих на ГН з НС та з супутньою HBV/HCV інфекцією у стадії реплікації вірусу.

Отже, одержані нами дані, що характеризують особливості змін показників активності загальної НАГ, її термостабільного ізоферменту НАГ В та β -Гал як чутливих, інформативних та неінвазивних індикаторів ступеня ушкодження каналцевого епітелію проксимального відді-

лу нефрону у сечі дітей, хворих на ГН з НС та супутньою HBV / HCV інфекцією, залежно від стадій реплікації або інтеграції гепатотропного вірусу, на нашу думку, можуть дати переконливу підставу для рекомендацій щодо використання моніторингу інтенсивності ферментурії для обґрунтування об'єктивного підходу до оптимізації та індивідуалізації системи програмного лікування та здійснення реабілітаційних заходів у цих пацієнтів.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Таким чином, підсумовуючи результати аналізу особливостей змін показників активності умовно реноспецифічних ферментів сечі у хворих з НС ГН та супутньою HBV / HCV інфекцією, слід зазначити: по-перше, у цих пацієнтів також, як і у хворих на ГН без супутнього інфікування HBV / HCV інфекцією (контроль), виявлено чітку залежність вираженості рівнів активності ферментів, що досліджувалися, від варіанту основного захворювання – при ЗФ ГН показники ензимурії набагато суттєвіше були вищими, ніж при “чистому” НС; по-друге, у цих пацієнтів в стадії реплікації вірусу, незалежно від варіанту основного захворювання, мало місце вірогідне зменшення рівнів активності усіх ферментів, що досліджувалися, порівняно з відповідним контролем; по-третє, у хворих з НС ГН в стадії інтеграції вірусу, встановлено різноспрямованість змін активності ферментів, що досліджувалися, у сечі: у 55,5% хворих показники активності загальної НАГ, НАГ В та β -Гал сечі визначалися на тому ж рівні, що і у пацієнтів у стадії реплікації вірусу, у 44,5% хворих було визначено суттєве підвищення активності всіх ферментів, що досліджувалися, у порівнянні як з групою хворих дітей у стадії реплікації вірусу, так і у порівнянні з відповідною контрольною групою, тобто з групою хворих на ГН без супутнього інфікування HBV / HCV.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Бабаева Н. И.* Диагностическое значение исследования активности N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче (обзор литературы) / Н. И. Бабаева, И. Я. Липицкая, Н. Д. Творогова, В. Н. Титов // Лаб. дело. – 1991. – N 1. – С. 9-16.
2. *Багдасарова І. В.* Діагностичне значення лізосомної ферментурії у дітей з інфекцією сечової системи: Методичні рекомендації / І. В. Багдасарова, Л. Я. Мигаль, С. П. Фомина, О. В. Лавренчук, Л. В. Король, О. О. Дашенко. – Київ, 2009. – 19 с.
3. *Багдасарова І. В.* Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей / И. В. Багдасарова, С. П. Фомина // Современная педиатрия. – 2005. – N 1 (6). – С. 154-158.

4. *Длин В. В.* Роль вирусной инфекции в патогенезе гломерулонефрита у детей. Современные подходы к иммунокорригирующей терапии (лекция) / В. В. Длин, Л. Н. Горчакова, А. С. Маркарян, В. В. Малиновская // Нефрология и диализ. – 2000. – N 4 – С. 55-63.
5. *Ильянкова А. А.* Клинико-морфологическая характеристика внепеченочных проявлений HBV-инфекции / А. А. Ильянкова, П. Е. Крель // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. – 2001. – N 3 – С. 11-18.
6. *Козловская Л. В.* Поражение почек, ассоциированное с вирусами В и С / Л. В. Козловская, С. В. Тэгай, Е. Ю. Малышко и др. // Нефрология. – 2002. – Т.4, N 7 – С. 13-17.
7. *Лоскутова С. А.* Исходы и прогноз хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте / С. А. Лоскутова, А. В. Чупрова, Е.А.Мовчан, О. В. Дуничева // Нефрология и диализ. – 2003. – N 2. – С. 152-156.
8. *Мигаль Л. Я.* Энзимологичні можливості діагностики ступеня активності запального процесу у дітей, хворих на пієлонефрит / Л. Я. Мигаль, І. В. Багдасарова, О. О. Дашенко, Л. В. Король, О. В. Лавренчук, С. П. Фомина // Лаб. діагностика. – 2009. – N 1 (47). – С. 15 – 18.
9. *Мигаль Л. Я.* Лізосомна ензимурія як критерій дисфункції проксимальних каналців нирок у дітей при прогресуванні гломерулонефриту / Л. Я. Мигаль, І. В. Багдасарова, І. Є. Сербіна, Т. В. Кіндій // Перинатология и педиатрия. – 2003. – N 3 – С. 39-41.
10. *Основи нефрології: Довідник лікаря / І. В. Багдасарова, М. Б. Величко, Ю. І. Гончар [та інші]; За ред. проф. М.О. Колесника. – К. : Здоров'я України, 2008. – С. 183 – 198.*
11. Пат. № 83333, UA, МПК(2006) А61К 31/36, 31/56, 31/5377, А61Р 13/12, А61Р 1/16. Спосіб лікування гломерулонефриту з нефротичним синдромом та реплікативною фазою вірусного гепатиту В у дітей / І. В. Багдасарова, С. П. Фомина, О. В. Лавренчук; ДУ “ІНАМНУ”; N а 200712753, 25.12.2007. Опуб. 25. 06. 2008. Бюл. N 12. – 3 с.
12. *Пентюк Н. О.* Взаємозв'язок між нефротоксичністю та фармакокінетикою індометацину та диклофенаку натрію / Н. О. Пентюк, О. О. Пентюк // Ліки. – 2001. – N 5-6. – С. 82-85.
13. *Bhimma R.* Hepatitis B virus-associated nephropathy / R. Bhimma, H. M. Coovadia // Am. J. Nephrol. – 2004. – V.24, N 2. – P. 198-211.
14. *Lai M.* The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection / M. Lai, B. J. Hyatt, I. Nasser [et al.] // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 47, N 6. – P. 760-767.
15. *Mulberry B.* Enzyme immunoassay of β -hexosaminidase isoenzymes in human urine and renal cortex with monoclonal antibodies / B. Mulberry, A. Isaksson // Enzyme. – 1989. – Vol. 42, N. 1. – P. 25-30.

16. Sabry A. A. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy / A. A. Sabry, M. A. Sobh, W. L. Irving et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – V.17. – P. 239.
17. Sakallioğlu O. Hepatitis B complicated focal segmental glomerulosclerosis / O. Sakallioğlu, F. Gök, S. Kalman [et al.] // *J. Nephrol.* – 2005. – V.18, N 4. – P. 433-435.
18. Ski Y. H. Molecular characteristics and stages of chronic hepatitis B virus infection / Y. H. Ski, C. H. Ski // *World. J. Gastroenterol.* – 2009. – N 15 (25). – P. 3099-3105.
19. Ravnskov U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 47, N 2. – P. 203-210.

Таблиця

Активність загальної N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (НАГ), її термостабільного ізоензиму НАГ В та β -галактозидази (β -Гал) (у мкмоль/год/ммоль креатиніну) у сечі дітей, хворих на гломерулонефрит (ГН) з нефротичним синдромом (НС) та супутньою HBV/HCV інфекцією ($M \pm m$)

Групи, що досліджувалися	Ензимологічний показник		
	НАГ	НАГ В	β -Гал
ГН, НС, Г, стадія реплікації (n = 14, група 1)	27,1 \pm 5,4	17,3 \pm 3,3	13,4 \pm 2,4
ГН, НС, Г, стадія інтеграції (n = 9, група 2а)	27,9 \pm 3,7	12,0 \pm 2,7	17,5 \pm 3,2
ГН, НС, Г, стадія інтеграції (n = 7, група 2б)	162,4 \pm 14,2	82,0 \pm 11,3	88,1 \pm 9,7
ГН, ЗФ, Г, стадія реплікації (n = 17, група 3)	60,4 \pm 6,6	27,3 \pm 3,6	41,0 \pm 5,0
ГН, ЗФ, Г, стадія інтеграції (n = 7, група 4)	298,5 \pm 19,6	157,4 \pm 15,8	133,5 \pm 9,57
ГН, НС, розгорнута клінічна картина (n = 13, контроль 1, група 5)	135,0 \pm 6,6	48,5 \pm 3,9	61,0 \pm 5,4
ГН, ЗФ, розгорнута клінічна картина (n = 16, контроль 2, група 6)	207,0 \pm 14,4	95,3 \pm 10,5	79,0 \pm 6,9
Практично здорові діти (n=25, група 7)	11,6 \pm 0,7	1,6 \pm 0,1	9,6 \pm 0,7
$p_{1-5} <$	0,001	0,001	0,001
$p_{3-6} <$	0,001	0,001	0,001
$p_{1-2б} <$	0,001	0,001	0,001
$p_{1-3} <$	0,001	0,001	0,001
$p_{1-7} <$	0,001	0,001	0,001
$p_{2а-2б} <$	0,001	0,001	0,001
$p_{2а-4} <$	0,001	0,001	0,001
$p_{2б-4} <$	0,01	0,01	0,02
$p_{2б-5} <$	–	0,02	0,05
$p_{3-4} <$	0,001	0,001	0,001
$p_{5-6} <$	0,001	0,001	0,05
$p_{5-7} <$	0,001	0,001	0,001

Примітка: ЗФ – змішана форма, Г – вірусний гепатит

Надійшла до редакції 14.04.10

Прийнята до друку 15.10.10

© Благодаренко Е. А., Ребров Б. А., 2010

УДК 577.171:577.151:616-092.4

Е. А. БЛАГОДАРЕНКО¹, Б. А. РЕБРОВ²

ВЛИЯНИЕ АНГИОТЕНЗИНА I И II НА АКТИВНОСТЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В КЛЕТКАХ ПРОКСИМАЛЬНЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ГИПЕРГЛИКЕМИИ IN VITRO

E. BLAGODARENKO, B. REBROV

ANGIOTENSIN I AND II INFLUENCE AT THE ACTIVITY OF INTRACELLULAR SIGNAL PATHWAYS IN THE RENAL PROXIMAL TUBULE CELLS IN HIGH GLUCOSE MEDIUM IN VITRO

Луганский государственный медицинский университет, г. Луганск

¹ - кафедра медицинской химии, ² - кафедра внутренней медицины ФПО

Ключевые слова: ангиотензин, внутриклеточные сигнальные пути, митоген-активируемые протеинкиназы, протеинкиназа B, тубулярный эпителий, диабетическая нефропатия.

Резюме: В эксперименте *in vitro* апробирована модель гипергликемии для культуры клеток эпителия проксимальных канальцев почек. Выявлены изменения активности внутриклеточных сигнальных путей (митоген-активируемых протеинкиназ, протеинкиназы B) в условиях инкубирования в среде с повышенной концентрацией глюкозы. Обнаружен негативный эффект воздействия ангиотензинов I и II на активность киназ.

Summary: In the experiment *in vitro* model of hyperglycemia for cultured tubular epithelium cells was approved. Changes of activity of intracellular signal pathways (mitogen-activated protein kinases, protein kinase B) in the conditions of high glucose medium were revealed. Negative effect of angiotensin I and II influence at the activity of kinases was found.

Вступление. Сахарный диабет (СД) является хроническим эндокринным заболеванием с поражением всех органов и систем. У 20-40% больных СД развивается диабетическая нефропатия с исходом в нефросклероз. Нефросклероз неизбежно приводит к формированию хронической почечной недостаточности и значительно отягощает течение сахарного диабета, являясь одной из основных причин инвалидизации и смерти больных при этой патологии [1].

В основе диабетической нефропатии лежит повреждение сосудов и ткани почек повышенными концентрациями глюкозы и продуктами обмена веществ (кетокислоты, свободные радикалы, лактат), изменённого вследствие гипергликемии и недостатка глюкозы внутри клеток. Повреждение эпителия проксимальных канальцев (ПК) непосредственно влияет на развитие как склероза интерстиция, так и гломерулосклероза - основных составляющих нефросклероза [2].

В настоящее время исследователи большое внимание уделяют изучению изменений активности внутриклеточных сигнальных путей митоген-активированных протеинкиназ

(МАПК) и АКТ сигнального пути, как патогенетического звена многих заболеваний [3]. Эти изменения влияют на активность генов, синтез структурных белков и ферментов, выживание и запрограммированную гибель клеток. Сегодня установлена активная роль МАПК не только в регуляции деления и апоптоза, но и в осуществлении перехода клеток в другое функциональное состояние, активации трансформирующего фактора роста, способствующего образованию фиброзной ткани.

Сигнальные пути МАПК регулируют разнообразные процессы, начиная с пролиферации и дифференцировки и заканчивая апоптозом. Активируемые множеством стимулов, они фосфорилируют большое число белков, включая факторы транскрипции, белки цитоскелета, киназы и другие ферменты, влияющие на экспрессию генов, обмен веществ, деление и выживание клеток, морфологию клеток. В клетках млекопитающих определено 5 семейств МАПК: 1) Киназы, регулируемые внеклеточными сигналами («ERK1 and ERK2»), 2) Jun N-терминальные киназы («JNK1, JNK2 and JNK3»), 3) изоферменты киназы p38 (p38 α , p38 β , p38 γ и p38 δ), 4) ERK3/ERK4, 5) ERK5. Передача сигнала от мембранного рецептора до МАПК является каскадной активацией ряда промежуточных киназ, одной из которых является MEK [4].

Сигнальный путь протеинкиназы B (иначе называемой АКТ) [5] играет важную роль в регуляции метаболизма глюкозы в клетках, ре-

Благодаренко Евгений Анатольевич
e-mail: blagodarenko@ukr.net

гуляції клеточного цикла, ангиогенезе. Одной из целей фосфорилирования для АКТ является киназа GSK.

Целью данной работы явилось изучение состояния внутриклеточных сигнальных путей в клетках эпителия ПК в среде с повышенным содержанием глюкозы (модель сахарного диабета *in vitro*) в сочетании с воздействием ангиотензином I и II. Это может иметь значение для раскрытия механизмов терапевтического эффекта применения ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при диабетической нефропатии и развитии эпителиально-мезенхимальной трансформации.

Материалы и методы

Культура клеток. Культуру эпителиоцитов ПК почек НК-2 выращивали при 37 °С во влажном CO₂ инкубаторе во флаконах типа T-75 для обычных пассажей и засеивали в 6-луночные планшеты для экспериментальных процедур. Клетки НК-2 выращивали в среде K-SFM, содержащей 5,7 мМ/л глюкозы, с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и 2 мМ L-глутамин, 100 Ед/мл:100 мкг/мл пенициллина / стрептомицина. Условия гипергликемии создавались путем добавления в инкубационную среду глюкозы до получения концентрации 25 мМоль/л. Отделение клеток от дна флакона производилось путем инкубирования клеточной культуры в 0,05% растворе Трипсин/EDTA в течение 5 минут после удаления инкубационной среды. Пассаж клеток производился на каждые третьи сутки в отношении 1:5.

Анализ жизнеспособности и пролиферации клеток. Жизнеспособность клеток определялась путем подсчета клеток при окрашивании трипановым синим. Клетки засеивались в 6-луночные планшеты. После сбора клеток 50 мкл клеточной суспензии смешивалось с 50 мкл трипанового синего. Погибшие клетки окрашиваются в синий цвет. Подсчет живых и мертвых клеток производился в гемоцитометре. Жизнеспособность рассчитывалась как отношение живых клеток к общему количеству клеток.

Вестерн-блоттинг. Активность изученных киназ зависит от степени их фосфорилирования/дефосфорилирования в специфических сайтах. Метод вестерн-блоттинга применялся для определения содержания суммарного количества киназ и фосфорилированной их формы. Для получения образцов для анализа лизис клеток и экстракция белков производились по методу Лэммли в лизис-буфере. Равные количества проб смеси белков разделялись электрофорезом в 10% полиакриламидном геле с напряжением 150 В в течение 1 часа. Разделенные белки из геля переносились на нитроцеллюлозную мембрану методом танк-блоттинга с силой тока

0,4 А в течение 1 часа. Затем мембрана была заблокирована в 5% растворе нежирного сухого молока в течение 1 часа. Специфические антитела к фосфорилированным киназам (Cell Signaling, Santa Cruz) добавлялись к раствору на ночь в условиях помешивания и температуре 40 °С. После трехразового промывания мембрана инкубировалась с пероксидаза-мечеными козыми анти-кроличьими вторичными антителами (Amersham Biosciences) в течение 1 часа. Затем мембрану промывали три раза, и комплекс антиген-антитело был визуализирован при помощи набора хемилюминисценции. Уровень содержания фосфорилированных белков был стандартизирован путем повторного анализа мембраны с соответствующим суммарным антителом.

Эксперименты проводились в среде, не содержащей сыворотки, для снижения фонового фосфорилирования киназ. В каждой серии эксперимента в одну из проб добавлялась сыворотка для контроля реактивности клеток.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программы «Statistica 6» с подсчетом критерия Стьюдента. Статистически значимые различия определяли при уровне $p < 0,05$.

Полученные результаты

Инкубация клеток НК-2 в среде с повышенным содержанием глюкозы 25 мМоль/л (моделирующее диабетическую гипергликемию) приводила к снижению степени фосфорилирования киназ ERK1/2, MEK (которая активирует ERK), JNK, то есть к снижению их активности ниже нормального уровня во все экспериментальные сроки: 1, 4, 7 дней инкубации (рис. 1-А, Б, В). Активность киназы p38 на 1 и 4 сутки снижалась сходно с остальными киназами, а к седьмым суткам происходило повышение активности киназы p38, что является показателем пребывания клеток в стрессовом состоянии (рис. 1-Г). Подавление активности киназ ERK1/2 и JNK, и активация киназы p38 являлось фактором, способствующим снижению количества живых клеток в культуре.

Применение ангиотензина I и II (100 нг/мл в течение 10 мин) после инкубации клеток в гипергликемической среде (1 сутки) ещё более снижало активность МАП-киназ (рис. 2). Это указывает на то, что в проведенных экспериментах выявленный эффект ангиотензина был опосредован через рецепторы AT II [6], сигнальные пути которого активируют фосфатазы МАП киназ, т.е. приводят к дефосфорилированию МАП киназ.

Таким образом, применение ангиотензина усугубляло эффект инкубирования в гипергликемической среде на активность МАПК. При этом аналогичное воздействие оказывал как ан-

гиотензин I, так и ангиотензин II. Это указывает на то, что в наших экспериментах ангиотензин I внутриклеточно превращался в ангиотензин II при помощи ангиотензин-превращающего фермента.

Другим внутриклеточным сигнальным путем, исследованным в наших экспериментах был путь PI3K-AKT-GSK3β.

В гипергликемической среде активность AKT киназы снижалась. Но под действием ангиотензина II происходило повышение уровня

фосфорилирования AKT. При этом ангиотензин I не оказывал такого эффекта.

Активированная киназа AKT (под действием ангиотензина II) осуществляла последующее фосфорилирование GSK3β. Фосфорилирование GSK3β вызывает подавление ее активности. Подавление GSK3β может способствовать запуску деградации E-кадгерина с последующим нарушением межклеточных контактов и запуску процессов эпителиально-мезенхимальной трансформации [7].

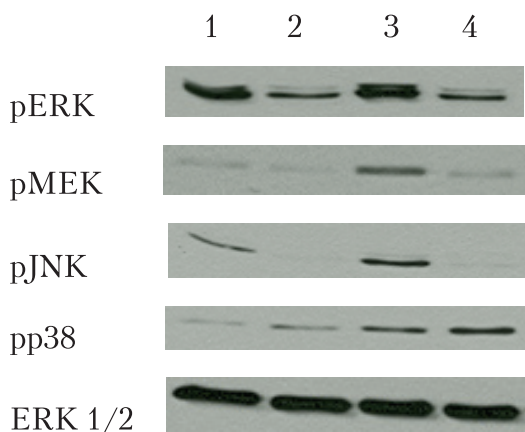
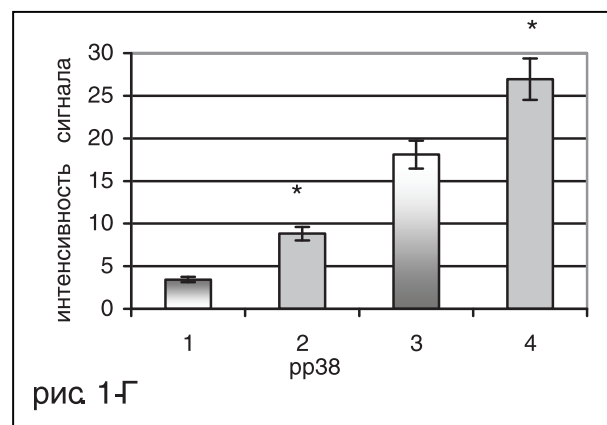
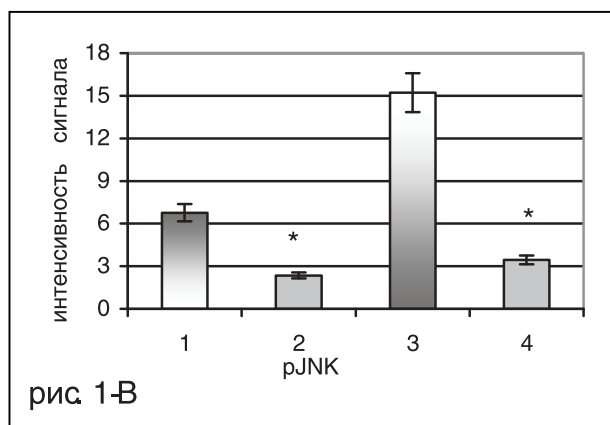
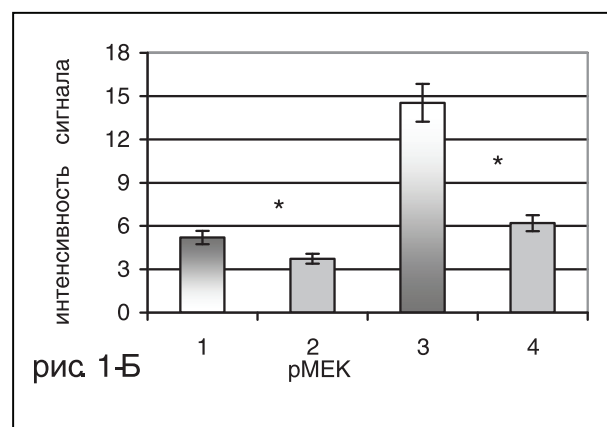
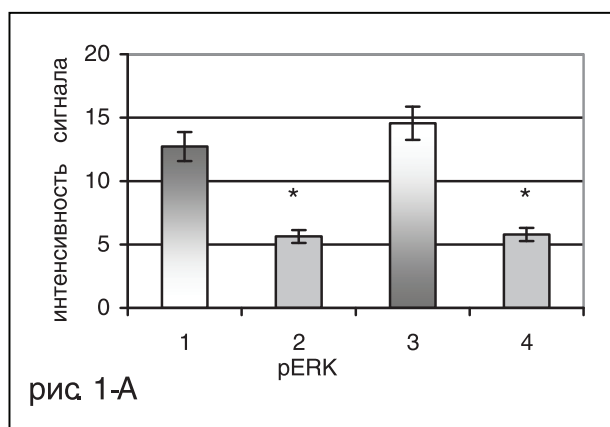


Рис. 1.
Уровень фосфорилирования МАП киназ в НК-2 клетках на 7-й день инкубирования в среде с повышенным содержанием глюкозы.

1 – контроль без сыворотки
2 – без сыворотки + глюкоза 25мМ
3 – контроль в нормальной среде
4 – нормальная среда + глюкоза 25мМ



* - достоверное различие по сравнению с соответствующим контролем.

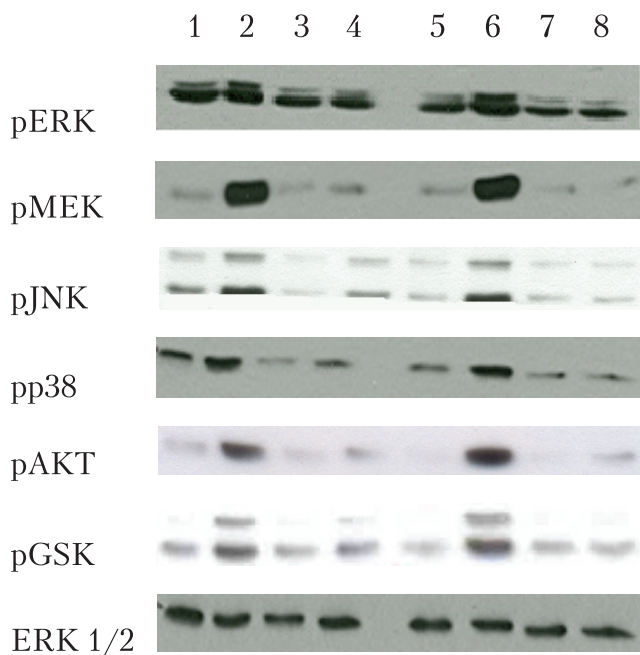


Рис. 2.
Уровень фосфорилирования МАП киназ в НК-2 клетках после 10 мин инкубирования с ангиотензином I и II в среде с повышенным содержанием глюкозы
1 – контроль без сыворотки, 2 – стимуляция сывороткой, 3 – ангиотензин I, 4 – ангиотензин II, 5 – без сыворотки + глюкоза 25мМ, 6 – глюкоза 25мМ + стимуляция сывороткой, 7 – глюкоза 25 мМ + ангиотензин I, 8 – глюкоза 25 мМ + ангиотензин II.

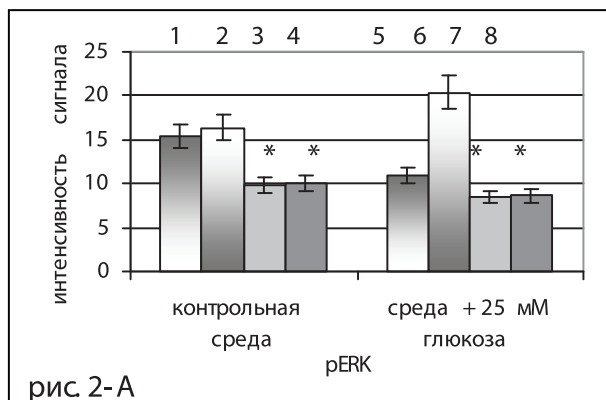


рис. 2-А

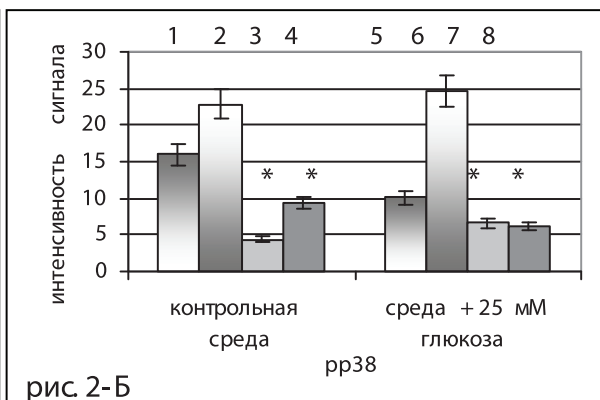


рис. 2-Б

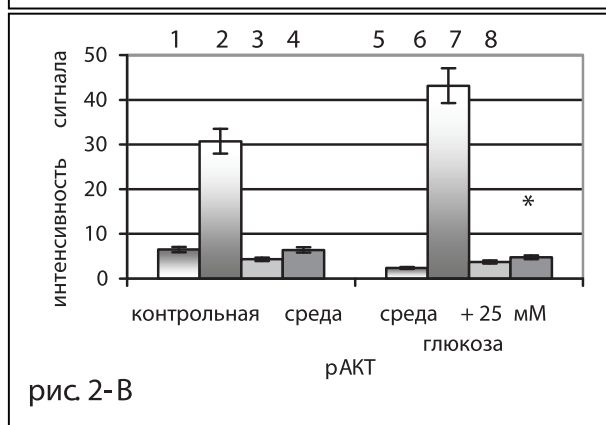


рис. 2-В

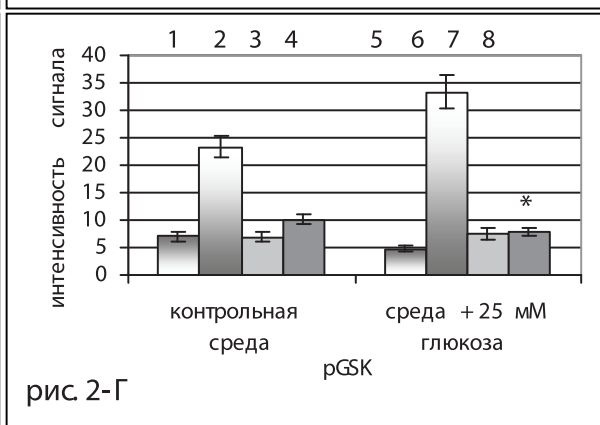


рис. 2-Г

* - достоверно различие по сравнению с соответствующим контролем

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На базе изученной экспериментальной модели выявлено, что инкубирование клеток эпителия ПК в гипергликемической среде подавляет активность сигнальных путей, регулирующих клеточный цикл клеток. Воздействие

ангиотензинов I и II усугубляет негативные изменения в сигнальных путях клеток. Выявленные эффекты могут внести вклад в дальнейшее понимание механизмов развития нефропатии при сахарном диабете и совершенствование путей предупреждения и лечения указанной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Standards of Medical Care in Diabetes – 2007 / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2007, V.30, Suppl. 1. – P. 1-41.
2. Дедова И. И. Ведение больных сахарным диабетом с терминальной почечной недостаточностью на диализе. Методические указания / Под ред. И. И. Дедова и Н. А. Томилиной, 2004. - 62 с.
3. Schramek H. MAP Kinases : From Intracellular Signals to Physiology and Disease / H. Schramek // *News Physiol Sci*. – 2002. – Vol. 17 – P. 62-67.
4. Потехина Е. С. Митоген-активируемые протеинкиназные каскады и участие в них ste20-подобных протеинкиназ / Е. С. Потехина, Е. С. Надеждина // *Успехи биол. химии*. – 2002. – Т. 42 –С. 235-256.
5. *Sen Prosenjit*. Involvement of the Akt/PKB signaling pathway with disease processes / Prosenjit Sen [et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2003. – Vol. 253 – P. 241–246.
6. *Inagami Tadashi*. Angiotensin receptors: molecular biology and signaling / Tadashi Inagami [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 1999. – Vol. 26 – P. 544-549.
7. *Jope Richard S*. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3) : Inflammation, Diseases, and Therapeutics / Richard S. Jope [et al.] // *Neurochem Res*. – 2007. – Vol. 32 – P. 577–595.

Надійшла до редакції 08.04.10

Прийнята до друку 15.10.10

© Чуй Є. М., Льюк І. А., Коробко О. А., 2010

УДК: 615.015.004.14:615.89:616.24-002:616-08:615.38

Є. М. ЧУЙ, І. А. ЛЬЮК, О. А. КОРОБКО

ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

Y. M. CHUY, I. A. ILIUK, O. A. KOROBKO

USING OF TIOTRIAZOLIN IN PATIENTS WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA, WHICH ARE TREATED BY PROGRAM HEMODIALYSIS

Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова;
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, програмний гемодіаліз, ендогенна інтоксикація, тіотриазолін, лейкоцитарний індекс інтоксикації, рівень середніх молекул, сорбційна здатність еритроцитів.

Резюме. Обследовано 40 больных негоспитальной пневмонией, которые лечатся на программном гемодиализе. Установлено, что у пациентов в комплекс лечения которых включали тиотриазолин, раньше, чем в контрольной группе, устранялись проявления эндогенной интоксикации, уменьшалась интенсивность клинических проявлений болезни, что дало возможность усилить эффект базисной терапии.

Summary. 40 patients with Community Acquired Pneumonia, which are treated by program hemodialysis, were examined. We determined, that in patients who took in addition Tiotriazolin, the index of endogenous intoxication were removed and intensivity of clinical manifestation of disease was decreased reliably comparing with patients of control group. This promoted to increase of effect of base therapy.

Вступ

Щорічно в нашій країні вмирає 2 – 3 % пацієнтів, що хворіють на пневмонію (НП), непрацездатність, зумовлена цією патологією становить 14,1 дні на 100 працюючих, а середня тривалість її 20,1 дня [6,7]. При НП найнижчу летальність (1 – 3 %) реєструють в осіб молодого та середнього віку без супутніх захворювань. В осіб старших вікових груп за наявності супутніх

захворювань (хронічні обструктивні захворювання легень, злоякісні новоутворення, алкоголізм, цукровий діабет, захворювання нирок та печінки, серцево-судинні захворювання та інші), а також у випадку тяжкого перебігу НП цей показник досягає 15 – 30 % [6,7].

На тлі хронічної ниркової недостатності нерідко виникає мікробна пневмонія, якій властива стерта симптоматика, зокрема відсутність вираженої температурної реакції, затяжний стійкій перебіг, іноді приєднується плеврит (ексудативний чи фібринозний) [1]. Як відомо, при пневмонії, яка виникла у хворих, які знаходяться на програмному гемодіалізі, має місце ендотоксемія, яка порушує тонус периферичних судин, реологію крові, кінетичні та механічні властивості формених елементів крові, що призводить до розвитку гіпоксії.

Чуй Євгеній Миколайович
тел. : (0432) 35-11-46

Остання є однією із важливих ланок патогенезу синдрому ендогенної інтоксикації, перебіг якого поглиблює депресію функції органів детоксикації і екскреції. Токсини блокують місця зв'язування молекул альбуміну, який здійснює транспортну функцію для багатьох медичних препаратів. Це, в свою чергу, призводить до зниження ефективності медикаментозного лікування [3]. За даних умов організм потребує фармакологічної підтримки для нормалізації цих порушень, тому лише стандартного лікування антибіотиками може бути недостатньо. У зв'язку з вищенаведеним можна передбачити, що застосування в комплексі лікувальних заходів хворих на НП, з супутньою патологією нирок, тіотриазоліну, який має дезінтоксикаційні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі, імуномодельючі властивості, покращує репаративні процеси [8], дозволить оптимізувати результати лікування, а саме: зменшити рівень ендогенної інтоксикації, скоротити строки усунення клінічних проявів хвороби, зменшити час перебування хворого в стаціонарі. Щодо застосування тіотриазоліну при запальних захворюваннях органів дихання у хворих, які знаходяться на програмному гемодіалізі, зокрема, пневмонії, то об'єм наукової інформації із цього питання відсутній. Це обґрунтовує доцільність вивчення ефективності тіотриазоліну при комплексному лікуванні НП у хворих з хронічною нирковою недостатністю.

Мета дослідження — підвищити ефективність лікування хворих на негоспітальну пневмонію з хронічною нирковою недостатністю шляхом включення в комплекс лікувальних заходів метаболічного коректора тіотриазоліну.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставлених завдань до дослідження було залучено 40 хворих на НП із хронічним гломерулонефритом в термінальній стадії ХНН, які отримували терапію програмним гемодіалізом у відділенні хронічного гемодіалізу обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова м. Вінниця протягом 2002 – 2010 років.

Нами обстежено 16 жінок та 24 чоловіків у віці від 20 до 60 років. Тривалість захворювання на гломерулонефрит коливалась від 3 до 42 років, у середньому склала $14,7 \pm 3,5$ роки. Строки виникнення ниркової недостатності – від 1 до 17 років, у середньому $5,6 \pm 1,5$ роки. Середня тривалість перебування на замісній терапії склала $6,75 \pm 1,10$ роки. Сеанси замісної терапії проводились 3 рази на тиждень по 4 години.

Хворі були розподілені на дві репрезентативні за віком, статтю, супутньою патологією та значенням показників, що досліджувалися, до лікування групи – основну, яка нарахувала 20 осіб, і контрольну – 20 пацієнтів.

Хворі контрольної групи отримували традиційну терапію, яка передбачала застосування антибактеріальних, муколітичних препаратів. Пацієнтам основної групи поряд з традиційними методами лікування додатково призначали 2,5 % розчин тіотриазоліну 4 мл на добу внутрішньовенно.

Оцінку ефективності терапії в основній і контрольній групах здійснювали з урахуванням динаміки клінічної та рентгенологічної картини захворювання, показників ендогенної інтоксикації: лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) [4], рівня середніх молекул (РСМ) [2], сорбційної здатності еритроцитів (СЗЕ) [5], рівня креатиніну, проведених до лікування, а також на 3-ю та 10-у добу перебування хворого в стаціонарі.

Статистична обробка результатів досліджень виконувалась за допомогою статистичного пакету "STATISTICA 5,5" з використанням критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих основної та контрольної груп до лікування було виявлено значний рівень ендогенної інтоксикації, про що свідчило вірогідне підвищення показників ЛІІ, РСМП, СЗЕ, рівня креатиніну ($p < 0,001$) порівняно з нормативними показниками практично здорових осіб (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників ендогенної інтоксикації у хворих на НП

Показники	Нормативні показники здорових осіб	Контрольна група (n = 20)			Основна група (n = 20)		
		до лікування	3-я доба	10-а доба	до лікування	3-я доба	10-а доба
ЛІІ, у. о.	$0,30 \pm 0,50$	$1,41 \pm 0,07$	$1,57 \pm 0,02$	$1,21 \pm 0,07$	$1,46 \pm 0,05$	$0,87 \pm 0,05^*$	$0,44 \pm 0,02^*$
МСМ254, у. о.	$0,240 \pm 0,010$	$0,463 \pm 0,026$	$0,501 \pm 0,032$	$0,341 \pm 0,023$	$0,431 \pm 0,023$	$0,284 \pm 0,004^*$	$0,201 \pm 0,005^*$
МСМ280, у. о.	$0,302 \pm 0,020$	$0,552 \pm 0,023$	$0,593 \pm 0,070$	$0,461 \pm 0,020$	$0,502 \pm 0,024$	$0,313 \pm 0,014^*$	$0,264 \pm 0,015^*$
СЗЕ, %	$37,1 \pm 1,4$	$66,7 \pm 1,5$	$72,7 \pm 1,4$	$55,9 \pm 1,6$	$66,8 \pm 1,2$	$45,1 \pm 1,1^*$	$37,4 \pm 0,3^*$
Креатинін, мкмоль/л	до $123,1 \pm 0,5$	$998,4 \pm 3,9$	$757,7 \pm 4,7$	$594,7 \pm 4,4$	$1000,1 \pm 3,2$	$527,7 \pm 2,7^{\#}$	$352,6 \pm 3,9^{\#}$

Примітка. * – достовірна різниця порівняно з аналогічним показником контрольної групи, $p < 0,001$;

– достовірна різниця порівняно з аналогічним показником контрольної групи, $p < 0,05$.

Протягом лікування, у групі пацієнтів, які отримували базисну терапію, лейкоцитарний індекс інтоксикації мав тенденцію до збільшення – на 3-ю добу лікування він збільшився на $(11,3 \pm 4,5) \%$ ($p > 0,05$) порівняно з початковим рівнем, і лише на 10-у добу терапії відбувалось зменшення цього показника. Він був достовірно меншим по відношенню до вихідних даних на $(14,2 \pm 4,9) \%$ ($p < 0,05$), але при цьому залишався вище норми. В групі хворих на НП, які додатково отримували тіотриазолін, відбувалась позитивна та статистично достовірна динаміка зменшення ЛПІ. Цей показник на 3-ю добу лікування був нижчим по відношенню до вихідного показника на $(40,4 \pm 5,8) \%$, а на 10-у добу на $(70,8 \pm 5,4) \%$. Зменшення ЛПІ в осіб основної групи було достовірним як на 3-ю, так і на 10-у добу лікування ($p < 0,001$) проти початкового рівня та аналогічного показника контрольної групи.

Позитивні зміни рівня молекул середньої маси відмічались під впливом лікування в пацієнтів на НП в обох групах. У хворих на НП з хронічною нирковою недостатністю, які отримували базисну терапію, на 3-ю добу лікування рівень середніх молекулярних пептидів при довжині хвили 254 нм (РСМП₂₅₄) мав тенденцію до підвищення на $(9,0 \pm 4,0) \%$ ($p > 0,05$) порівняно з початковим значенням. Лише на 10-у добу спостерігалось достовірне зниження рівня поліпептидів по відношенню до вихідного показника на $(26,1 \pm 6,2) \%$ ($p < 0,001$). В основній групі на 3-ю добу лікування відзначалось зниження РСМП₂₅₄ на $(34,9 \pm 5,7) \%$, а на 10-у добу – на $(53,5 \pm 5,9) \%$ проти початкових даних. Динаміка зменшення РСМП₂₅₄ в осіб основної групи була статистично достовірною як на 3-ю, так і 10-у добу від початку лікування ($p < 0,001$) порівняно з вихідним значенням та аналогічними показниками контрольної групи. В хворих на НП з хронічною нирковою недостатністю під впливом лікування була подібна динаміка, притаманна для рівня середніх молекулярних пептидів при довжині хвили 280 нм (РСМП₂₈₀). У контрольній групі на 3-ю добу РСМП₂₈₀ збільшився по відношенню до вихідного показника на $(17,3 \pm 5,3) \%$ ($p > 0,05$), а на 10-у добу від початку лікування мало місце достовірне зниження рівня поліпептидів на $(16,0 \pm 5,2) \%$ ($p < 0,01$) проти початкового рівня. Більш показовою й достовірною була динаміка РСМП₂₈₀ у хворих на НП, яким додатково призначили тіотриазолін. Цей показник зменшився на 3-ю добу на $(38,0 \pm 5,8) \%$, на 10-у добу на $(48,0 \pm 5,9) \%$ проти вихідних значень, та був статистично достовірним ($p < 0,001$) порівняно даними початкового рівня та відповідними показниками контрольної групи.

Динаміка показників сорбційної здатності еритроцитів у хворих обох груп була позитивною. В групі хворих, які лікувались стандартно, рівень СЗЕ на 3-ю добу лікування залишався ви-

соким, збільшившись на $(9,0 \pm 4,0) \%$ ($p < 0,05$) по відношенню до вихідних даних. На 10-у добу відбувалось достовірне зменшення даного показника по відношенню до початкового рівня на $(16,2 \pm 5,2) \%$ ($p < 0,001$). В осіб, які лікувались комплексно із включенням тіотриазоліну, динаміка рівня СЗЕ була дещо іншою. На 3-ю добу від початку лікування цей показник знижувався на $(33,0 \pm 5,6) \%$, на 10-у добу перебування в стаціонарі відбувалась нормалізація показника СЗЕ. Він зменшився по відношенню до початкового рівня на $(44,9 \pm 5,9) \%$. Зменшення показників СЗЕ у пацієнтів, які лікувались комплексно із включенням тіотриазоліну, було достовірним на 3-ю та 10-у добу від початку лікування ($p < 0,001$) порівняно з даними вихідного рівня та аналогічними показниками контрольної групи. Важливо зазначити, що у хворих на НП основної групи на 10-у добу лікування показники ЛПІ, РСМП₂₅₄, РСМП₂₈₀, СЗЕ вірогідно не відрізнялись від відповідних показників норми ($p > 0,05$).

Протягом лікування, у групі пацієнтів, які отримували базисну терапію, рівень креатинину мав тенденцію до зменшення – на 3-ю добу лікування він зменшився на $24,2 \%$ ($p < 0,05$) порівняно з початковим рівнем, на 10-у добу терапії відбувалось зменшення цього показника по відношенню до вихідних даних на $40,5 \%$ ($p < 0,05$). В групі хворих на НП з хронічною нирковою недостатністю, які додатково отримували тіотриазолін, відбувалась позитивна та статистично достовірна динаміка зменшення рівня креатинину. Цей показник на 3-ю добу лікування був нижчим по відношенню до вихідного показника на $47,5 \%$, а на 10-у добу на $64,8 \%$. Зменшення рівня креатинину осіб основної групи було достовірним як на 3-ю, так і на 10-у добу лікування ($p < 0,05$) проти початкового рівня та аналогічного показника контрольної групи.

Таким чином, під впливом комплексної терапії із включенням тіотриазоліну мало місце більш швидке зниження показників ендогенної інтоксикації в хворих на НП з хронічною нирковою недостатністю основної групи вже на 3-ю добу лікування. При цьому суттєво зменшились ЛПІ, РСМП, СЗЕ. На нашу думку, це відбувається завдяки стабілізації клітинних мембран у вогнищі запальної інфільтрації в легенях, покращанню роботи органів природної детоксикації та екскреції під впливом тіотриазоліну. Тіотриазолін чинить потужний індукуючий ефект на систему біохімічної детоксикації печінки, посилює детоксикуючу функцію нирок, збільшуючи кліренс ендогенних токсинів, пригнічує процеси катаболізму та протеолізу (зменшення вмісту РСМП у сироватці крові). Це підтверджує, що тіотриазолін має дезінтоксикаційні властивості. Зменшення рівня токсичних речовин сприяє процесу відновлення зв'язування молекул альбуміну з медичними препаратами та в подальшому

– покращанню результатів лікування. Додаткове призначення тіотриазоліну дозволяє достовірно зменшити рівень ендогенної інтоксикації, що позитивно впливає на перебіг запального процесу в легенях та сприяє скороченню строків усунення клінічних проявів хвороби.

ВИСНОВКИ

Таким чином, застосування тіотриазоліну сприяло підвищенню ефективності комплексного лікування хворих на НП з хронічною нирковою недостатністю, які лікуються на програмному гемодіалізі – зменшенню рівня інтоксикації з максимальним відсотком ефективності, збільшенню темпів регресії запального процесу, скороченню строків нормалізації клінічних проявів хвороби. У зв'язку з цим, в перспективі препарат може бути рекомендованим для впровадження в практику лікування хворих на негоспітальну пневмонію з хронічною нирковою недостатністю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Внутрішня медицина / [Свінцицький А. С., Конопльова Л. Ф., Фещенко Ю. І. та ін.] ; за ред. К. М. Амосової. – К. : Медицина, 2009. – 1088 с. підручник у 3 т. – Т. 2.
2. Габриэлян Н. И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях [Текст] / Н. И. Габриэлян, А. А. Дмитриев, Г. П. Кулаков // Клиническая медицина. – 1981. – № 10. – С. 38–42.
3. Коричкин В. А., Страшнов В. И. Интенсивная терапия угрожающих состояний [Текст] / В. А. Коричкин, В. И. Страшнов. – Санкт-Петербург : Медицинское издательство, 2002. – С. 87–100.
4. Островский В. К. Некоторые показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при туберкулезе, пневмониях, абсцесах и раке легких [Текст] / В. К. Островский, Б. М. Асанов, Д. В. Янголенко // Проблема туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 3. – С. 43–46.
5. Способ диагностики эндогенной интоксикации [Текст] / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.
6. Фещенко Ю. И. Антибиотикотерапия хворих на негоспітальну пневмонію в амбулаторних умовах [Текст] / Ю. И. Фещенко, О. Я. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 5–8.
7. Фещенко Ю. И. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби легень монологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001 – 2006 рр. [Текст] / Ю. И. Фещенко, О. Р. Сметаніна, Л. Ф. Антонечко // Київ, – 2007. – 46 с.
8. Чекман І. С. Метаболічні препарати в сучасній експериментальній клінічній фармакології [Текст] / І. С. Чекман // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : Збірник наукових статей ; вип. 8. – 2002. – С. 11–17.

Надійшла до редакції 09.07.10

Прийнята до друку 15.10.10

© Игнатенко Т. С., 2010

УДК 616.126.42-007.2

Т. С. ИГНАТЕНКО

**ДИНАМИКА ТРАНСАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ДИФФУЗИИ ГАЗОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ
ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ НАРУШЕНИЯМИ**

T. S. IGNATENKO

**DYNAMICS OF TRANSALVEOLAR DIFFUSION OF GASS UNDER THE INFLUENCE LIPOSOMAL
DRUGS FOR PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND CARDIOVASCULAR
ABNORMALITIES**

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: трансальвеолярная диффузия газов, хронический гломерулонефрит, сердечно-сосудистые нарушения, липосомальные препараты.

Резюме. У больных с хроническим гломерулонефритом и сердечно-сосудистыми нарушениями изменяются процессы диффузии газов при неизменных объемных и скоростных показателях функции легких. Включение в комплекс лечебных мероприятий липосомальных препаратов («Липин» и «Липофлавор») способствует позитивному влиянию на процессы альвеолярно-капиллярной проницаемости.

Summary. On patients with chronic glomerulonephritis and cardiovascular abnormalities processes of diffusion of gass variate at not modified volume and velocity indexes of function of lungs. Including in the complex of medical measures liposomal drugs («Lipin» and «Lipoflavon») contributes in positive agency on processes of is alveolar-capillary penetrability.

Введение

Крупные контролируемые исследования (HOT, NeoERICA, FREUND) продемонстрировали прогностическую роль кардиоваскулярных и сосудисто-мозговых нарушений у больных хроническим заболеванием почек (ХЗП) [1, 2, 14]. Продолжительность жизни больных ХЗП при возникновении сердечно-сосудистых нарушений (ССН) в большинстве случаев определяет не столь «почечная», сколько «кардиальная» патология [5, 13, 16, 17]. Хронический гломерулонефрит (ХГН) традиционно занимает лидирующие позиции как по частоте развития почечной недостаточности, так и возникновения ССН [6, 9, 12]. Известно, что развитие хронических заболеваний сердца у почечного контингента больных (сердечной недостаточности, хронических форм ИБС, «гипертензивного» сердца, диастолической дисфункции миокарда) приводит к нарушению процессов легочной диффузии газов [7, 8, 15].

Цель работы заключалась в изучении процессов легочной диффузии газов и влияния на эти процессы липосомальной терапии у больных ХГН с ССН.

Материал и методы

Под наблюдением находились 147 гипертензивных больных ХГН без нефротического синдрома (98 мужчин и 49 женщин) с сохранной функцией почек и скоростью гломерулярной фильтрации (СГФ) > 90 мл/мин/1,73 м². Средний возраст пациентов составил 35,7±0,12 лет, а продолжительность заболевания 5,9±1,14 лет. Критериями включения в исследование считали: артериальную гипертензию 1-3 стадии, мезангиальный пролиферативный, мезангиокапиллярный, фокально-сегментарный варианты ХГН, наличие ССН. Критериями исключения служили: хронические воспалительные и аллергическое заболевания бронхо-легочного аппарата, морфологические признаки нефросклероза, нефротический синдром, сниженная функция почек (СГФ < 90 мл/мин/1,73 м²), пороки сердца ревматической этиологии, перенесенный в анамнезе миокардит или эндокардит.

Больные рандомизированы в две группы. В 1-ю включено 67 (45,6%), а во 2-ю – 80 (54,4%) пациентов. Группы больных не различались по возрасту ($\chi^2=0,41$, $p=0,31$), полу ($\chi^2=0,18$, $p=0,88$), длительности заболевания ($\chi^2=0,35$, $p=0,58$) и возрасту в начале ХГН ($\chi^2=0,40$, $p=0,29$), однако имели статистически значимые различия по частоте морфологических типов гломерулонефрита ($\chi^2=0,97$, $p=0,01$).

После рандомизации проводили комплекс обследования, включающий: ЭКГ покоя (8/12 канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия), холтеровское мониторирование ЭКГ и артериального давления (кардиомонитор

Т. С. Игнатенко

„Cardiotens”, Венгрия), трансторакальну ехокардиографію (эхокардиограф «Vivid 3», США), нефробиопсію. Препарати почечної тканини окрашували гематоксилин-эозином, ставили ШИК-реакцію. СГФ розраховували по формулі Cockcroft-Gault. Дифузійну здатність легких (diffusing capacity of the lung for CO (DLCO)) вивчали при допомозі бодиплетизмографа, оснащеного приставкою для визначення DLCO (бодиплетизмограф з бодикамерою і газоаналізатором «Master Screen Body», фірми «Jaeger», Німеччина) методом одиночного вдиху з урахуванням рекомендацій [1, 4, 11]. Всі пацієнти отримували базисну терапію з урахуванням як почечної, так і кардіальної патології бета-адреноблокаторами, статинами, інгібіторами ангіотензинпревращаючого фермента або сартанами, антагоністами кальція, аспірином, дипіридамолом, діуретиками. По показанням застосовували антиаритмічні засоби. Групи хворих не відрізнялися за частотою призначення і дозами базисної терапії ($\chi^2=0,19$, $p=0,86$ і $\chi^2=0,49$, $p=0,17$ відповідно). Пацієнтам 1-ї групи в доповнення до стандартного лікування вранці внутрішньовенно вводили ліпосомальний препарат «Ліпін» (фосфатидилхолін) по 0,5 г на 50 мл фізіологічного розчину хлориду натрію, а ввечері «Ліпофлавіон» (лецитин і кверцетин) 565 мг на 10-20 мл фізіологічного розчину хлориду натрію (НПО «Біолек», Харків) протягом 10 днів. Курси лікування повторювали впродовж наступних 10 місяців тричі (1 курс в квартал).

Целевими рівнями тиску вважали $\leq 130/85-80$ мм рт.ст.

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програм „Statistica 5.1” і „Biostatistica 4.03” з підрахунком критерію Стюдента і χ^2 . Статистично значимі відмінності показували визначали за рівня значимості ($p < 0,05$).

Полученные результаты и их обсуждение

В таблиці 1 представлено частота СН у хворих ХГН. З таблиці випливає, що часто зустрічалась концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (59,7 і 62,5% відповідно). У більшості хворих мала місце діастолічна дисфункція з порушенням розслаблення (податливості) (49,3 і 48,7% відповідно), а також псевдонормальний (22,4 і 20% відповідно) і рестриктивний тип (20,9 і 18,7% відповідно). Серед порушень серцевого ритму частіше зустрічались: синусова тахікардія (44,7 і 47,5%), надшлуночкова (26,8 і 25%) і шлуночкова (10,4 і 6,3%) екстрасистола в діагностично значимій кількості.

В таблиці 2 представлені абсолютні значення функції зовнішнього дихання у хворих до і після лікування порівняно з групою здорових.

Статистично достовірних відмінностей до і після лікування ні в одній з груп встановлено не було, що свідчить про те, що наявна кардіальна патологія не мала впливу на об'ємні і швидкісні показники функції дихання.

Дослідження альвеолярно-капілярної проникності газів показало, що в обох групах хворих спостерігалося зниження величини DLCO в порівнянні з здоровими, але на фоні лікування у хворих, які отримували ін'єкції ліпосомальних препаратів, спостерігалася позитивна зміна збільшенням досліджуваного показника до рівня здорових людей (рис. 1).

Використання ліпосом оптимально при необхідності направленої транспортування лікарського речовини до органів. В даний час ретельно розроблена система застосування і лікування ліпосомальними препаратами, захворювань серцево-судинної системи, що включають фосфатидилхолін, в тому числі гострих і хронічних форм ІБС, метаболічних кардіопатій. Для лікування хронічних обструктивних захворювань легких, хронічного легочного серця в більшій ступені ефективні ліпосомальні препарати, що включають лецитин і кверцетин [10].

При парентеральному введенні розподілення ліпосом в організмі залежить від складу ліпосомальної мембрани, її розміру, заряду, інших хімічних і фізичних параметрів везикул і іммобілізованих в них речовин, а також від способу введення [15]. При внутрішньовенному введенні дрібні ліпосоми виводяться з кровотоку повільніше, ніж великі [10]. Для підвищення тропності ліпосом до певних органів і тканин їх виготовляють з фосфоліпідів, ізолюваних з цих органів, або фіксують на поверхні специфічні антитіла проти відповідних тканинних антигенів, або застосовують так звані молекули-посередники, що мають два типи зв'язування: з однієї сторони — до кліткам макроорганізму, з іншої — до ліпосомі.

Вважають, що хронічна кардіальна патологія, що призводить до застою венозної крові в малому колі кровообігу, сприяє порушенню синтезу компонентів сурфактанта, дефіцит якого в свою чергу веде до порушення проникності альвеолярно-капілярної мембрани [14]. Разом з тим, це припущення потребує доказів. Механізм лікувального ефекту ліпосомальних препаратів у цій категорії хворих ще потрібно вивчити. Гіпотетично, вони здатні активувати синтез компонентів сурфактанта. Іншим патогенетичним механізмом є формування діастолічної дисфункції з порушенням податливості або рестриктивного типу, що призводить до порушення наповнення шлуночків кров'ю і збільшення об'єму крові

легких. Благоприятное влияние используемых в работе липосомальных препаратов за счет их позитивного метаболического эффекта, может способствовать уменьшению выраженности диастолической дисфункции, улучшению диастолического наполнения желудочков, уменьшению легочного полнокровия и восстановлению процессов диффузии газов.

ВЫВОДЫ

1. У больных ХГН с ССН ухудшается трансальвеолярная диффузия газов при неизменных

объемных и скоростных показателях функции внешнего дыхания.

2. Включение в комплекс лечебных мероприятий липосомальных препаратов («Липин» и «Липофлавон») способствует восстановлению процессов альвеолярно-капиллярной проницаемости.
3. В перспективе целесообразно провести комплекс исследований, направленный на выяснение патогенетической роли нарушения синтеза сурфактантов и диастолической дисфункции в нарушениях процессов диффузии газов у больных ХГН с ССН.

Таблица 1

Сердечно-сосудистые нарушения у больных ХГН

Сердечно-сосудистые нарушения	1-я группа	2-я группа
ГЛЖ:		
– концентрическая	40(59,7%)	45(62,5%)
– эксцентрическая	8(11,9%)	13(16,3%)
АГ	67(100%)	80(100%)
Хронические формы ИБС	12(17,9%)	17(21,2%)
Систолическая дисфункция ЛЖ:		
– ФВ <45%	3(4,5%)	4(5,0%)
– ФВ 45-70	35(52,2%)	55(68,9%)
– ФВ >70%	29(43,3%)	21(26,3%)
Диастолическая дисфункция ЛЖ:		
– с нарушением податливости (расслабления)	33(49,3%)	39(48,7%)
– псевдонормальная	15(22,4%)	16(20,0%)
– рестриктивная	14(20,9%)	15(18,7%)
Нарушения ритма:		
– синусовая аритмия	12(17,9%)	10(1,5%)
– синусовая тахикардия	30(44,7%)	38(47,5%)
– наджелудочковая экстрасистолия >100/сутки	18(26,8%)	20(25,0%)
– желудочковая экстрасистолия >100/сутки	7(10,4%)	5(6,3%)
– политопная экстрасистолия	2(3,0%)	3(3,7%)
– эпизоды наджелудочковой тахикардии	1(1,5%)	-
– парная желудочковая экстрасистолия	3(4,5%)	3(3,7%)
– пароксизмы фибрилляции предсердий	1(1,5%)	1(1,3%)
– постоянная форма фибрилляции предсердий	1(1,5%)	-
Поражение клапанного аппарата:		
– дилатация левого предсердия	8(11,9%)	9(11,3%)
– дилатация правого предсердия	2(2,9%)	2(2,5%)
– легочная гипертензия	7(10,4%)	5(6,3%)
– пролапс передней створки митрального клапана	5(7,5%)	5(6,3%)
• минимальный	1(1,5%)	3(3,7%)
• умеренный	1(1,5%)	2(2,5%)
• значительный	1(1,5%)	-
– пролапс задней створки митрального клапана		
– недостаточность митрального клапана	29(43,2%)	31(46,2%)
• минимальная	5(7,5%)	10(12,5%)
• умеренная	3(4,5%)	3(3,7%)
• значительная		
– недостаточность аортального клапана	2(2,9%)	2(2,5%)
• минимальная	1(1,5%)	-
• умеренная	-	-
• значительная	7(10,4%)	8(10,0%)
– склероз / кальцификация аортального клапана		

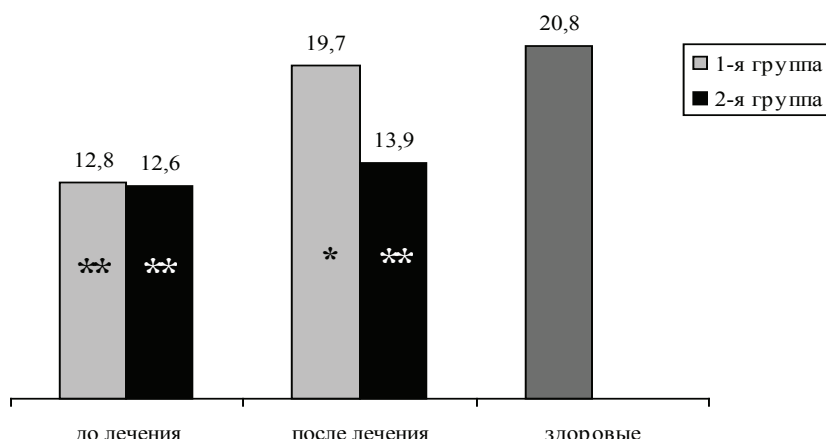
Таблиця 2

Абсолютные показатели функции внешнего дыхания у больных до и после лечения, а также у здоровых

Показатели	1-я группа	2-я группа	Здоровые
ОФВ1, л	2,50±0,04 2,50±0,07	2,49±0,10 2,49±0,12	2,51±0,17
ФЖЕЛ, л	3,34±0,13 3,31±0,07	3,31±0,18 3,29±0,45	3,30±0,21
МОС _{25%} , л/с	5,42±0,10 5,46±0,11	5,40±0,15 5,42±0,10	5,46±0,33
МОС _{50%} , л/с	2,55±0,04 2,58±0,02	2,50±0,31 2,56±0,19	2,58±0,33
МОС _{75%} , л/с	0,80±0,09 0,82±0,05	0,80±0,01 0,81±0,03	0,82±0,08
СОС _{25-75%} , л/с	2,04±0,04 2,05±0,06	2,02±0,11 2,04±0,10	2,06±0,19
ЖЕЛ, л	3,55±0,18 3,53±0,07	3,50±0,36 3,50±0,42	3,54±0,22
ФОЭ, л	3,45±0,071 3,34±0,08	3,30±0,13 3,27±0,10	3,29±0,14
ОО, л	2,36±0,10 2,36±0,11	2,35±0,17 2,32±0,11	2,37±0,12
ОЕЛ, л	6,03±0,17 6,04±0,12	6,04±0,21 6,05±0,26	6,06±0,20
индекс Тиффно, ед	69,1±4,45 70,0±3,12	70,3±4,32 71,7±4,18	70,3±5,66
индекс Генслара, ед	75,5±1,17 75,2±1,18	74,9±3,46 75,0±3,14	75,8±3,94
R _{tot} , мм рт. ст./л/сек	15,4±1,01 15,8±2,07	14,9±3,21 15,0±3,49	15,7±4,02
АО, л	5,42±0,04 5,40±0,09	5,42±0,19 5,43±0,15	5,43±0,24

Примечание. Статистически значимые отличия до и после лечения, а так же у больных и здоровых отсутствуют.

Аббревиатуры: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, МОС_{25%} – моментальная объемная скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ, МОС_{50%} – моментальная объемная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ, МОС_{75%} – моментальная объемная скорость после выдоха 75% ФЖЕЛ, СОС_{25-75%} – средняя объемная скорость в интервалах 25-75% ФЖЕЛ, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФОЭ – функционально остаточная емкость, ОО – остаточный объем, ОЕЛ – общая емкость легких, R_{tot} – аэродинамическое сопротивление воздуха, АО – альвеолярный объем.



Примечание. * различия аналогичных показателей до и после лечения статистически достоверны; ** различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

Динамика DLCO до и после лечения, а также у здоровых, (мл/мин/мм рт. ст.)

ЛІТЕРАТУРА

1. *Басанець А. В.* Визначення дифузійної здатності альвеоло-капілярної мембрани як біомаркера ранніх ознак функціональних порушень у хворих на пневмоконіоз від впливу вугільного пилу / А. В. Басанець, Т. А. Остапенко // Укр. пульмонологічний журнал. - 2007. - № 1. - С. 41-44.
2. *Дядык А. И.* Почка и сердце. Сердце и почки. Аспекты лечения / А. И. Дядык // Мистецтво лікування. - 2004. - № 2. - С. 36-40.
3. *Дядык А. И.* Кардиоренальные и ренокардиальные синдромы / А. И. Дядык // Серцева недостатність. - 2009. - № 2. - С. 10-19.
4. Исследование функции внешнего дыхания / В. Л. Баранов, И. Г. Куренкова, В. А. Казанцев, М. А. Харитонов. - Санкт Петербург : Элби Санкт Петербург, 2002. - 302 с.
5. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеланий сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, С. В. Моисеев, Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеев, В. В. Фомин // Тер. архив. - 2004. - № 6. - С. 39-46.
6. Клінічна нефрологія. За ред. Л. А. Пирого. К.: Здоров'я. - 2004. - 528 с.
7. *Корж А. Н.* Сердечно-сосудистая патология у больных хроническим обструктивным заболеланием легких / А. Н. Корж // Международный медицинский журнал. - 2008. - № 2. - С. 41- 46.
8. *Моисеев В. С.* Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеланий) / В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава // Клин. Фармак. тер. - 2002. - № 11 (3). - С. 16-8.
9. Нефрология. Под ред. Е. М. Шилова. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. - 688 с.
10. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике / Н. Б. Бажутин, В. В. Золин, А. А. Колокольцов, С. Н. Таргонский // Здоров'я України. - 2007. - № 3. - С. 71-71.
11. *Полянская М. А.* Бодиплетизмография и исследование DLCO – методика проведения и интерпретация результатов / М. А. Полянская // Здоров'я України. - 2008. - № 6. - С. 52-53.
12. *Смирнов А. В.* Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков // Нефрология. - 2005. - № 9 (3). - С. 7-15.
13. *Шулутко Б. И.* Гломерулонефриты / Б. И. Шулутко, С. Б. Макаренко, В. Р. Шумилкин. СПб: Ренкор. - 2001. - 312 с.
14. Biological properties of liposomes and their application in the medicine // Fiziol. Zh. - 2008. - Vol. 54 (5). - P. 99-108.
15. *Guazzi M.* Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role / M. Guazzi // Chest. - 2003. - Vol.124. - № 31. - P. 1090-1102.
16. *Mielniczuk L. M.* Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome / L. M. Mielniczuk, M. A. Pfeffer, E. F. Lewis // Am. Heart J. - 2008. - № 155 (4). - P. 725-31.
17. *Vassalotti J. A.* Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation / J. A. Vassalotti, L. A. Stevens, A. S. Levey // Am. J. Kidney Dis. - 2007. - № 50 (2). - P. 169-180.

Надійшла до редакції 09.07.10

Прийнята до друку 15.10.10

© Сусла О. Б., Мисула І. Р., Гоженко А. І., Левицький А. В., 2010

УДК 616.61-008.64-78-06:616.133-008.9

О. Б. СУСЛА¹, І. Р. МИСУЛА¹, А. І. ГОЖЕНКО², А. В. ЛЕВИЦЬКИЙ¹
КАЛЬЦИФІКАЦІЯ СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ ІЗ ТЕРМІНАЛЬНОЮ НИРКОВОЮ
НЕДОСТАТНІСТЮ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ХРОНІЧНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

O. B. SUSLA¹, I. R. MYSULA¹, A. I. GOZHENKO², A. V. LEVYTSKYI¹
CALCIFICATION OF CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH
END-STAGE RENAL DISEASE UNDERGOING CHRONIC HAEMODIALYSIS

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України;²Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту МОЗ України»

Ключові слова: хронічний гемодіаліз, сонні артерії, кальцифікація, ремоделювання, аортальна артеріальна жорсткість, гіперпаратиреоз, оксидативний стрес, ендогенна інтоксикація.

Резюме. В статті приведена характеристика кальцифікації сонних артерій у пацієнтів, що знаходяться на хронічному гемодіалізі, з урахуванням порушень мінерального метаболізму, ліпідного профілю, прооксидантно-антиоксидантної системи та параметрів ендотоксемії. Виявлено роль вторинного гіперпаратиреозу, активації вільнорадикального окислення ліпідів та синдрому ендогенної інтоксикації в механізмах ураження екстракраніальних судин. Показано, що гіпер-, а не гіпоэхогенні каротидні бляшки поєднуються з аортальною артеріальною жорсткістю та більш вираженими змінами структури та функції сонних артерій.

Summary. The characteristic of carotid artery calcification in patients undergoing chronic haemodialysis involving disturbances of mineral metabolism, lipide profile, prooxidative and antioxidant system and parameters of endogenous toxemia have been presented in the article. The role of secondary hyperparathyroidism, activation of lipid free radical oxidation and syndrome of endogenous intoxication in mechanisms of indicated damages of extracranial vessels has been found. It has been shown, that a echogenic, but not echolucent carotid plaques combine with aortic arterial stiffness and more severe changes of structure and function of carotid arteries.

Вступ. Патологія серцево-судинної системи, згідно з результатами останніх досліджень [23], домінує у захворюваності і смертності хворих із термінальною нирковою недостатністю (ТНН). У цьому зв'язку особливе місце відводиться кальцифікації сонних артерій (СА), яка у діалізній популяції зустрічається надто часто, призводить до стенозування і тромбування екстракраніальних судин, асоціюється з артеріальною жорсткістю і є актуальною проблемою сучасної нефрології [10, 13]. Разом із тим процеси, що лежать у основі кальцифікації каротидних бляшок у хворих на хронічному гемодіалізі (ГД) з'ясовані недостатньо. Повідомлення щодо ролі порушеного мінерального метаболізму у реалізації механізмів кальцифікації СА є достатньо суперечливими [3, 16, 20], а дані про характер змін ліпідного профілю, вільнорадикального гомеостазу і ендотоксемії як важливих компонентів прогресування атеросклеротичного пошкод-

ження залежно від наявності гіпо- (м'яких) і гіперехогенних (кальцифікованих) каротидних бляшок у доступній літературі відсутні. За цих умов залишаються неуроченими структурні і функціональні параметри екстракраніальних артерій і швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) по аорті у хворих із діалізною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН).

Мета дослідження – дослідити характер кальцифікації СА, особливості ремоделювання СА і аортальної артеріальної жорсткості залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок, а також визначити роль порушень фосфорно-кальцієвого метаболізму, ліпідного балансу, прооксидантно-антиоксидантної системи і ендогенної інтоксикації (ЕІ) у механізмах кальцифікації каротидних бляшок у ГД-пацієнтів.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 94 хворих (чоловіків – 52, жінок – 42) із ТНН, які перебували на лікуванні хронічним ГД у відділенні гемодіалізу Тернопільської університетської лікарні. Середній вік пацієнтів становив $46,4 \pm 11,2$ років (24-70), тривалість ГД – $28,9 \pm 32,4$ місяців (3-208). Хворих із хронічним гломерулонефритом було 47,9 %, із хронічним пієлонефритом – 18,1 %, із діабетичною нефропатією – 19,1 %, із полікістозом нирок – 11,7 %, із іншими – 3,2 %.

Сусла Олександр Богданович
Тел. (0352) 273348;
e-mail: oleksandrsusla@rambler.ru

Ультразвуковедуплексне сканування СА з кольоровим дуплексним картуванням кровоплину було виконане у режимі реального часу лінійним датчиком 7,5 МГц на ультразвуковій системі "ESAOTE Megas CVX" (Італія). Візуалізувались загальна сонна артерія (ЗСА), ділянка біфуркації СА, початок (перші 2 см) внутрішньої сонної артерії з обох боків. Дослідження морфофункціонального стану екстракраніальних судин виконували, застосовуючи стандартизовані підходи, запропоновані в консенсусах (Grant E.G. et al., 2003; Touboul P.J. et al., 2007). Структуру, що виступала у просвіт СА, описували як атеросклеротичну бляшку, якщо її висота на 0,5 мм або на 50% перевищувала товщину комплексу інтимедіа (ТІМ) сусідніх сегментів артерії, або ж товщина її, виміряна від межі медіа-адвентиція до межі інтима-просвіт, була більшою/рівною 1,5 мм. Ехогенність каротидних бляшок (1-4) оцінювали згідно з класифікацією Gray-Weale (Gray-Weale A.C. et al., 1988), у якій тип 1 позначений як рівномірно гіпоехогенна (темна) бляшка, тип 4 – рівномірно гіперехогенна (біла) бляшка. У даній роботі каротидні бляшки типу 1 і 2 представлені як гіпоехогенні бляшки, бляшки типу 3 і 4 – гіперехогенні бляшки. Залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок було сформовано три групи пацієнтів: 1-а група – немає бляшок (n=31), 2-а – гіпоехогенні бляшки (n=21), 3-я – гіперехогенні бляшки (n=42). ШППХ по аорті вивчали згідно з методичними рекомендаціями (Поливода С. М. і співавт., 2004). Стан мітрального, аортального клапанів (норма, ущільнення, кальциноз), наявність клапанних дисфункцій, морфометричні та функціональні параметри серця вивчали шляхом виконання доплер-ЕхоКС дослідження на апараті "Aloka SSD 2000" (Японія) згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства.

Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження, включаючи вивчення анамнезу, клінічної симптоматики, стандартні лабораторні і інструментальні тести. З метою дослідження мінерального метаболізму визначали сироватковий вміст загального кальцію (Са), неорганічного фосфору (Р), Са Ч Р продукт, активність лужної фосфатази (ЛФ), рівень іонізованого кальцію (Са⁺⁺) крові. Концентрацію інтактного паратгормону (іПТГ) у сироватці крові проводили за допомогою набору DRG® Intact-PTH ELISA, застосовуючи ферментнопідсилений "двоступеневий" сендвіч-тип імуноаналізу. Стан ліпідного обміну оцінювали за вмістом у сироватці крові загального холестерину (ЗХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ). Вміст ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) розраховували за формулою Фрідвальда. Показники активності пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) вивчали

наступними методами: вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали фотоколориметричним методом за інтенсивністю забарвленого комплексу, який утворюється при взаємодії МДА з тіобарбітуровою кислотою у кислому середовищі (Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г., 1977); стан антиоксидантної системи (АОС) визначали за такими методами: активність каталази (КТ) (КФ 1.11.1.6) – фотоколориметричним методом за інтенсивністю забарвленого комплексу, який утворюється при взаємодії пероксиду водню з молібдатом амонію (Корольок М. А. і соавт., 1988), активність супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.1) – за ступенем інгібування відновленого нітротетразолію синього (Дубинина Е. Е. і соавт., 1983), концентрацію SH-груп в реакції з п-меркурбензоатом натрію, вміст церулоплазміну (ЦП) (КФ 1.16.3.1) – за кількістю утворених забарвлених продуктів окиснення п-фенілендіаміну в присутності ЦП (Колб В. Г., Камышников В. С., 1986). Показники ЕІ визначали такими методами: вміст молекул середньої маси (МСМ) згідно з методичними рекомендаціями (Андрейчин М. А., і співавт., 1998) – досліджували середні молекули при довжині хвилі 254 нм (СМ/254) (визначаються ланцюгові амінокислоти), середні молекули при довжині хвилі 280 нм (СМ/280) (визначаються ароматичні амінокислоти).

ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4 – 4,5 години) на апаратах "Штучна нирка" фірми "Gambro" (Швеція) з використанням напівсинтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт Kt/V), розрахована за логарифмічною формулою (Daugirdas J. T., 1993), складала не менше 1,2.

Дослідження виконані із дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм statistica (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – тест Краскела-Уоліса для порівняння показників у трьох групах, U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах, χ^2 -критерій Пірсона з поправкою Йетса для порівняння частотних величин. Статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описанні кількісних ознак були представлені середні значення і їх стандартні відхилення ($M \pm SD$), якісних – проценти (%).

Результати дослідження та їх обговорення

Гіперехогенні каротидні бляшки виявлені у 44,7% пацієнтів, гіпоехогенні – у 22,3%, відсутність бляшок – у 33,0%. При порівнянні груп пацієнтів за клінічними характеристиками,

які відрізняються ультразвуковою морфологією каротидних бляшок, встановлено, що хворі з наявністю гіперехогенних бляшок відносно хворих без бляшок були старші - $52,12 \pm 8,39$ vs. $36,77 \pm 10,81$ років ($Z=5,255$, $p<0,001$), мали більшу тривалість ГД-лікування - $39,19 \pm 39,05$ vs. $20,61 \pm 23,46$ місяців ($Z=2,442$, $p=0,015$), додіалізної стадії ХХН $36,43 \pm 19,22$ vs. $27,29 \pm 20,83$ місяців ($Z=2,415$, $p=0,016$); у них частіше спостерігались ІХС - $69,04$ vs. $16,13\%$ ($\chi^2=18,00$, $p<0,001$), серцева недостатність (СН) - $57,14$ vs. $29,03\%$ ($\chi^2=4,61$, $p=0,032$), аритмії ($42,86$ vs. $12,90\%$; $\chi^2=6,24$, $p=0,013$), кальциноз мітрального і аортального клапанів ($30,95$ vs. $3,23\%$; $\chi^2=7,15$, $p=0,008$). Зазначені особливості ГД-пацієнтів із каротидною кальцифікацією узгоджуються з даними [16, 22]. За більшістю показників вказана динаміка відстежувалась і при порівнянні 2-ї і 3-ї груп хворих на хронічному ГД: вік ($p=0,083$), тривалість ГД-лікування ($p=0,078$), тривалість додіалізної стадії ХХН ($p=0,093$), ІХС ($p=0,037$), СН ($p=0,061$). Характерним було те, що кальцифікація СА у хворих із ТНН супроводжувалась більш тяжкими структурними і функціональними змінами екстракраніальних судин, що підтверджувалося результатами тесту

Краскела-Уоліса (таблиця 1). У ГД-пацієнтів із кальцифікованими бляшками відносно пацієнтів з м'якими бляшками були вищі показники: ЗСА діаметр ($Z=2,114$, $p=0,035$), ЗСА ТІМ ($Z=1,729$, $p=0,084$); частіше спостерігались гемодинамічно значимі каротидні стенози ($\chi^2=6,51$, $p=0,011$). Водночас параметр ЗСА ТІМ/діаметр у згаданих вище групах значимо не відрізнявся. Очевидно, що процеси геометричного ремоделювання СА у ГД-хворих виникають уже на стадії формування гіпоехогенних бляшок. Нами вперше встановлено, що у хворих, які перебували на програмному ГД, гіпер-, а не гіпоехогенні каротидні бляшки поєднувались із аортальною артеріальною жорсткістю (таблиця 1). Кальциноз інтими і медії артерій як основа ремоделювання судинної стінки є фактором ризику як загальної, так і кардіоваскулярної летальності і поєднується зі збільшенням ШППХ [4]. Прогресуюча зміна демпферної функції аорти і інших крупних судин призводить до несприятливих гемодинамічних порушень, які не лише сприяють гіпертрофії і декомпенсації лівого шлуночка, але й знижують коронарну перфузію, що викликає або поглиблює ішемію міокарда.

Таблиця 1

Структура і функція сонних артерій і швидкість поширення пульсової хвилі по аорті у гемодіалізних хворих залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок, $M \pm SD$

Параметр	Бляшки			Kruskal-Wallis ANOVA
	Немає (n=31)	Гіпоехогенні (n=21)	Гіперехогенні (n=42)	
ЗСА діаметр, мм	6,27±0,67	6,40±0,87	6,80±0,77**#	0,007
ЗСА ТІМ, мм	0,652±0,143	0,767±0,120*	0,843±0,177***	<0,001
ЗСА ТІМ/діаметр x102, ум.од.	10,35±1,82	12,13±2,23*	12,46±2,60***	0,001
Каротидні стенози ≥50 %, n, %	0/0	2/9,52	9/45,24***#	<0,001
ШППХ, м/с	9,46±3,79	9,62±3,55	13,08±3,58***##	<0,001

Примітка. Тут і надалі: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ – Немає бляшок vs. Гіпоехогенні бляшки або Гіперехогенні бляшки; # - $p<0,05$, ## - $p<0,01$ – Гіпоехогенні бляшки vs. Гіперехогенні бляшки.

Дані літератури щодо поширення атеросклеротичного пошкодження СА у хворих із ТНН різняться і знаходяться у межах від 25,0 до 81,2% [12, 14, 22]. Значні коливання частоти відстежуються і у питаннях формування каротидних стенозів у ГД-пацієнтів. Так, у роботі [19] каротидний стеноз $\geq 50\%$ діагностується у 20% випадків, у [11] – у 33 % хворих. Розрізненість результатів щодо поширення кальцифікації каротидних бляшок і розвитку гемодинамічно значимих стенозів у хворих, які перебувають на хронічному ГД, можна пояснити особливостями досліджуваних популяцій (вік хворих, тривалість ГД-лікування і ін.) та відсутністю єдиних методологічних під-

ходів до ультразвукової оцінки стану каротидних судин. Але головним, на нашу думку, є те, що кальцифікація СА у хворих із ТНН зустрічається часто, призводить до тяжких судинних дисфункцій, відтак – підкреслює актуальність даного дослідження.

Суперечливий і неоднозначний характер змін мінерального метаболізму у патогенезі прогресування атеросклеротичного пошкодження СА, коли у одних повідомленнях каротидна кальцифікація поєднується з гіперфосфатемією, підвищеними значеннями Са ЧР добутку або ж їх тенденціями [3, 16], у інших – із вторинним гіперпаратиреозом [14, 20] спонукав нас до прове-

дення дослідження щодо виявлення залежності основних параметрів фосфорно-кальцієвого обміну і різної ультразвукової морфології каротидних бляшок у ГД-пацієнтів. Більше того, показано, що зі збільшенням кількості уражених судинних басейнів кальцифікованими атеросклеротичними бляшками відбувається зниження концентрації іПТГ у хворих, які перебувають на програмному ГД [7]. Виявлені нами вищі значення концентрації іПТГ і активності ЛФ у групі пацієнтів із гіперехогенними бляшками порівняно як із пацієнтами без бляшок ($Z=3,817$, $p<0,001$ і $Z=2,986$, $p=0,003$), так і з гіпоехогенними бляшками ($Z=2,151$, $p=0,031$ і $Z=2,756$, $p=0,006$) при не значимих змінах показників Са, Р, Са Ч Р і Са⁺⁺ (таблиця 2) вказують на роль вторинного гіперпаратиреозу у механізмах кальцифікації СА за умов ТНН. Зазначена динаміка параметрів регуляції мінерального метаболізму у ГД-хворих із каротидною кальцифікацією вкладається у сучасну концепцію васкулярної кальцифікації, відповідно до якої останню роз-

глядають як активний регуляторний процес, у якому приймають участь генетичні чинники, здатні активувати або пригнічувати механізми кальцифікації [6]. Разом з тим, відсутність залежності основних мікроелементів фосфорно-кальцієвого гомеостазу і кальцифікації бляшок у СА не дозволяє, на нашу думку, повною мірою виключити вплив останніх на процеси кальцинозу у ГД-пацієнтів. Нещодавні публікації щодо значимого позитивного зв'язку концентрації іПТГ і асиметричного диметиларгініну у реалізації судинного пошкодження у хворих із коронарною кальцифікацією [9] та залежності кальцифікованих каротидних бляшок із параметрами ендотеліальної функції, зокрема системою оксиду азоту (NO) [21], дозволяють нам припустити, що мінералізація гладком'язових клітин і макрофагів у пацієнтів із ТНН відбувається через механізми гіперпаратиреозу, який, у свою чергу, може потенціюватися дефектом у системі NO.

Таблиця 2

Показники фосфорно-кальцієвого обміну у гемодіалізних хворих залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок, M±SD

Показник	Бляшки			Kruskal-Wallis ANOVA
	Немає (n=31)	Гіпоехогенні (n=21)	Гіперехогенні (n=42)	
Са ⁺⁺ , ммоль/л	1,04±0,11 (n=23)	1,00±0,13 (n=14)	1,01±0,15 (n=38)	0,511
Са, ммоль/л	2,22±0,08	2,20±0,05	2,19±0,10	0,508
Р, ммоль/л	2,08±0,55	2,18±0,60	2,05±0,44	0,755
Са Ч Р, ммоль ² /л ²	4,61±1,23	4,76±1,38	4,49±0,99	0,763
іПТГ, пг/мл	339,9±610,6	400,9±371,6	705,3±528,1 ***#	0,001
ЛФ, мккат/л	2,01±0,95	2,33±2,18	2,78±1,35 **##	0,003

Ми не виявили зв'язку гіперехогенних бляшок у СА і параметрів ліпідного обміну, хоча є повідомлення про те, що дисліпопротеїдемія прискорює процеси артеріальної кальцифікації у ГД-хворих [8]. Натомість порівняльний аналіз показників прооксидантно-антиоксидантної системи у пацієнтів трьох груп показав (таблиця 3), що кальцифікація каротидних бляшок у хворих, які перебувають на програмному ГД, поєднувалась із розвитком оксидативного стресу (ОС), що підтверджує роль останнього у прогресуванні атеросклеротичних змін у СА [15]. Важливим є те, що у пацієнтів із гіперехогенними каротидними бляшками порівняно з пацієнтами з гіпоехогенними бляшками були вищі показники МДА і ЦП ($Z=2,409$, $p=0,016$ і $Z=1,951$, $p=0,051$), нижчі – СОД і SH-групи ($Z=2,794$, $p=0,005$ і $Z=2,007$, $p=0,045$). Водночас актив-

ність КТ досліджуваних груп хворих значимо не відрізнялась. Виснаження антиоксидантних резервів, дезорганізація АОС, очевидно, сприяє ініціації ПОЛ і активації вільнорадикального окиснення ліпідів у ГД-хворих із каротидною кальцифікацією. Можливо, нагромадження одного з прикінцевих продуктів ПОЛ, якому притаманні мембранотоксичні властивості, зумовлює ушкодження плазматичних і мітохондріальних мембран ендотеліальних клітин, знижує активність ліпідзалежних ферментативних реакцій, змінює мембранорецепторні системи клітини з розвитком медіаторного дисбалансу, активує протеолітичні і лізосомальні ферменти. Відбувається прискорений апоптоз ендотеліоцитів. Крім того, ОС модулює остеобластну трансформацію клітин судин [18]. Від зниження активності СОД може залежати прогресу-

вання ендотеліальної дисфункції у пацієнтів із ураженням коронарних судин [24]. Цікавим є те, що зростання активності ЦП є прогностично несприятливою ознакою щодо розвитку ІХС [17]; підвищення цього мідьвмісного антиоксиданта як білка гострої фази вказує на напру-

женість компенсаторної реакції; збільшення концентрації ЦП відзеркалює феномен стресу, зумовленого СН і циркуляторною гіпоксією [5]. Зниження вмісту SH-груп вказує на пошкодження механізму тіолового ланцюга білкової фракції [2].

Таблиця 3

Показники ліпідного обміну і прооксидантно-антиоксидантної системи у гемодіалітичних хворих залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок, M±SD

Показник	Бляшки			Kruskal-Wallis ANOVA
	Немає (n=31)	Гіпоехогенні (n=21)	Гіперехогенні (n=42)	
ХС, ммоль/л	4,81±0,88	4,91±0,96	4,74±0,96	0,737
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,14±0,18	1,13±0,16	1,14±0,15	0,717
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	3,11±0,86	3,23±0,96	2,92±0,89	0,464
ТГ, ммоль/л	1,24±0,49	1,19±0,42	1,31±0,46	0,808
МДА, мкмоль/л	4,48±1,40	4,82±1,25	5,59±1,14***#	<0,001
СОД, ум.од.	46,92±11,86	47,12±11,26	38,60±10,03***##	0,003
КТ, %	39,14±13,77	33,66±13,98	34,42±15,89	0,254
ЦП, мг/л	352,1±66,2	382,1±81,7	426,3±65,9***	<0,001
SH-групи, ммоль/л	53,45±9,45	50,89±12,22	44,16±9,52***#	<0,001

Розгортання ОС призводить до значних додаткових порушень у організмі й посилення ендотоксикозу. Наростання ендотоксемії у ГД-хворих із каротидною кальцифікацією проявлялось значимим наростанням кількості МСМ – інтегрального показника метаболічних порушень порівняно з хворими без кальцинозу, причому ріст останніх значнішим був для пулу СМ/280. У хворих із наявністю гіперехогенних бляшок показники СМ/254, СМ/280 були вищими як відносно хворих без бляшок - 578,7±119,1 vs. 508,4±99,0 ум.од. (Z=2,724, p=0,006) і 304,8±74,3 vs. 242,1±37,7 ум.од. (Z=3,943, p<0,001), так і з гіпоехогенними бляшками - 578,7±119,1 vs. 525,2±89,3 ум.од. (Z=2,094, p=0,036) і 304,8±74,3 vs. 256,0±55,7 ум.од. (Z=2,759, p=0,006). Зазначену тезу можна пояснити переважанням катаболічних процесів в організмі на ГД, спотворенням біосинтетичних процесів, можливо, приєднанням аутоімунного компонента [1].

ВИСНОВКИ

1. Кальцифікація сонних артерій зустрічається у близько половини пацієнтів, які перебувають на хронічному гемодіалізі, та поєднується зі складними змінами структури і функції екстракраніальних судин і посиленою аортальною артеріальною жорсткістю.

2. Каротидна кальцифікація тісно пов'язана з вторинним гіперпаратиреозом, розвитком оксидативного стресу і ендотоксикозу.
3. Наявність комплексу метаболічних порушень у хворих із кальцифікацією каротидних бляшок націлює на необхідність використання препаратів, які здійснюють нормалізуючий вплив на процеси гіперпаратиреозу, рівень ліпідної пероксидації, антиоксидантну систему та вираження ендогенної токсемії, що й стане предметом наших подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бакалюк О. Й. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації / О. Й. Бакалюк, Н. Я. Панчишин, С. В. Дзига // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 11-13.
2. Биологически-активные добавки в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией / В. А. Дадали, Г. А. Баскович, В. Г. Радченко [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской государственной академии. – 2002. – № 12. – С.101-104.
3. Кальцификация периферических артерий у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе / М. Ю. Дзитоева, Ю. С. Милованов, Е. М. Шилов [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 50-54.
4. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с фак-

- торами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики / Ю. Н. Перекокин, В. Ю. Шило, Г. Е. Гендлин [и др.] // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 62-69.
5. Содержание продуктов перекисного окисления липидов и церулоплазмينا в крови как показателя толерантности к физической нагрузке при гипертрофической кардиомиопатии / И. А. Волчегорский, И. И. Шапошник, Е. Н. Алексеев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 11-13.
6. Arterial calcification in patients with chronic kidney disease / N. Koleganova, G. Piecha, E. Ritz [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 2488-2496.
7. Arterial stiffness and vascular calcification in end-stage renal disease / A. P. Guerin, G. M. London, S. J. Sylvain [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 15. – P. 1014-1025.
8. Association between oxidized LDL to LDL-ratio, HDL and vascular calcification in the feet of hemodialysis patients / W. S. An, S. E. Kim, K. H. Kim [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2009. – Vol. 24 (Suppl. 1). – P. S 115-S120.
9. Asymmetric dimethylarginine, vascular calcifications and parathyroid hormone serum levels in hemodialysis patients / G. Coen, D. Mantella, D. Sardella [et al.] // J. Nephrol. – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 616-622.
10. Atherosclerotic risk factors and carotid stiffness in HD patients / P. Tseke, E. Grapsa, K. Stamatelopoulus [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2006. – Vol. 38, № 3-4. – P. 801-809.
11. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assesment / B. Coll, A. Betriu, M. Martines-Alonso [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25. – P. 3017-3025.
12. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients / A. Papagianni, M. Kalovoulos, D. Kirmizis [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18. – P. 113-119.
13. Carotid plaque composition in chronic kidney disease: a retrospective analysis of patients undergoing carotid endarterectomy / J. Pelisek, A. Assadian, O. Sarkar [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 11-16.
14. Different risk factors for the maximum and the mean carotid intima media thickness in hemodialysis patients / A. Nakashima, N. Yorioka, Y. Asakimori [et al.] // Intern. Med. – 2003. – Vol. 42, № 11 – P. 1095-1099.
15. Influence of microinflammation and oxidative stress on atherosclerosis progression and calcification in cardiovascular system of hemodialyzed patients during two years follow-up / A. Krasniak, M. Drozd, M. Pasowicz [et al.] // Przegl. Lek. – 2007. – Vol. 64, № 3. – P. 140-147.
16. Intracranial artery calcification in hemodialysis patients / Yuko Iwasa, Shigeru Otsubo, Aiji Yajima [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. Plus. – 2010. – Vol. 3 (Suppl. 3). – P. iii 490-iii 491.
17. Is elevated serum ceruloplasmin level associated with increased risk of coronary artery disease? / A.Y. Gocmen, E. Sahin, E. Semiz [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 24, № 3. – P. 209-212.
18. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells / N. Mody, F. Parhami, T.A. Sarafian [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 31, № 4. – P. 509-519.
19. Periferal obstructive arterial disease and carotid artery stenosis in end stage renal disease: a case-control study / S. Bilanchini, M. Lucchi, R.A. Mangiafico [et al.] // Minerva Cardioangiol. – 2008. – Vol. 56, № 6. – P. 599-603.
20. Prognostic value of carotid intima media thickness and wall plaques in haemodialysis patients / J. E. Sanches-Alvarez, P. Delgado-Mallen, A. Gonzalez-Rinne [et al.] // Nephrologia. – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 427-434.
21. Remodeling of carotid arteries and endothelial dysfunction in patients with end-stage renal disease / Oleksandr Susla, Anatoliy Gozhenko, Ihor Mysula [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. Plus. – 2010. – Vol. 3 (Suppl. 3). – P. 111-179.
22. Screening of vascular calcification in patients with end-stage renal disease / T. Damjanovic, Z. Djuric, N. Markovich [et al.] // Gen. Physiol. Biophys. – 2009. – Vol. 28, № spec. – P. 277-283.
23. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE study: effect of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients / J. Floege, P. Raggi, G.A. Block [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25. – P. 1916-1923.
24. Zalba G. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease / G. Zalba, A. Fortuoco, J. Diez // Nephrol. Dial. Transpl. – 2006. – Vol. 21. – P. 2686-2690

Надійшла до редакції 10.09.10

Прийнята до друку 15.10.10

© Осипенко К. П., Зограб'ян Р.О., Андрусак В.Є., 2010

УДК 616.61-053-089.843:612.397

К. П. ОСИПЕНКО, Р. О. ЗОГРАБ'ЯН, В. Є. АНДРУСЯК
ЛІПІДНИЙ СПЕКТР СИРОВАТКИ КРОВІ У РЕЦИПІЄНТІВ НИРКОВОГО
АЛОТРАНСПЛАНТАТУ ДИТЯЧОГО ВІКУ

E. P. OSIPENKO, R. O. ZOGRABIAN, V. E. ANDRUSIAK, V. P. ZAKORDONETZ
BLOOD LIPID PROFILE OF PEDIATRIC RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова АМН України, м. Київ

Ключові слова: реципієнти ниркового алотрансплантату дитячого віку, ліпідний спектр крові, дисліпопротеїнемії.

Резюме. Проведено дослідження фракційного складу холестерину та концентрації тригліцеридів у 31 реципієнта НАТ віком від 2 до 18 років на різних етапах післятрансплантаційного періоду.

У всіх обстежених дітей з ТХНН, які знаходилися на лікуванні програмним гемодіалізом виявлено виражену гіперхолестеринемію та гіпертригліцеридемію, високий вміст ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ (привалюють ДЛП ІІб типу). Подібна ситуація спостерігалася і в ранньому післятрансплантаційному періоді. Починаючи з ІІ півріччя констатована виражена тенденція до нормалізації ліпідогам на фоні зниження доз імуносупресантів (інгібіторів кальціневрину та стероїдів).

У віддаленому післятрансплантаційному періоді (через 2 – 3 роки після операції) показники ліпідогам достовірно змінюються в бік нормалізації в порівнянні з дотрансплантаційним періодом. Причому у 21% дітей показники ліпідного спектру крові відповідають нормальним значенням, у 39% реципієнтів на перший план виступають гіпо- α -ліпопротеїнемії, а у 32% - ДЛП ІІа типу. ДЛП названих типів, обумовлюють високий ризик виникнення атеросклерозу та вказують на доцільність призначення ліпідознижуючої дієти та медикаментозної терапії.

Summary. Serum lipid profile of 31 pediatric renal transplant recipients from 2 to 18 years of age was studied at several time points before and after surgery. All children with end stage renal disease treated with hemodialysis demonstrated increased levels of total cholesterol, triglycerides, LDL and VLDL (dyslipidemia of 2b type was the most prevalent). The same abnormalities persisted in the early posttransplant period. Starting from the 6th posttransplant month when immunosuppressant doses gradually decreased the changes towards lipid profile normalization were observed. From 2 to 3 years after surgery the lipid levels change significantly in comparison to that before transplantation and become normal in 21% of patients. Hypo- α -lipoproteinaemia in this period was diagnosed in 39% of patients and dyslipidemia of 2b type – in 32% of children. This may be the reason for the high risk of atherosclerosis and makes feasible lipid-lowering diet and drug therapy.

Актуальною проблемою сучасної трансплантології є боротьба за підвищення виживання ниркових алотрансплантатів. Важливим напрямком в вирішенні даної проблеми є попередження кардіоваскулярних ускладнень, які призводять до смерті реципієнтів з функціонуючим трансплантатом. Таким чином, представляють нагальний інтерес дослідження ліпідного спектру крові у пацієнтів до та після трансплантації нирки, оскільки його порушення є головним чинником розвитку атеросклерозу.

В результаті проведеної ренальної трансплантації та на фоні призначеної імуносупресивної терапії у реципієнтів НАТ відбуваються порушення ліпідного обміну на стадіях фор-

мування або утилізації ліпопротеїнів (ЛП), що призводить до розвитку таких патологічних станів, як дисліпопротеїдемії (ДЛП) [1]. ДЛП – це відхилення в ліпопротеїновому спектрі, які характеризуються змінами в складі, вмісті та співвідношенні окремих ЛП плазми крові.

ЛП представляють собою складні надмолекулярні комплекси, які складаються з ліпідів (холестерину, фосфоліпідів, тригліцеридів) та білків (аполіпопротеїнів). ЛП плазми крові розподіляють на класи в залежності від розмірів, густини та електрофоретичної рухливості. Вони є транспортною формою нерозчинних в водному середовищі ліпідів, зокрема тригліцеридів (ТГ) та холестерину (ХС), які відіграють вирішальну роль в процесі атерогенезу.

Ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) є основними переносниками ТГ, які становлять 65% від маси частинки.

Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) утворюються в плазмі при катаболізмі ЛПДНЩ. В їх складі міститься 60 - 70% всього ХС плазми крові. Основна функція ЛПНЩ – доставка ХС в

Зограб'ян Рубен Овакимович
Тел.: 050-311-95-33

периферійні клітини, в тому числі в клітини судинної стінки, тому їх називають найбільш атерогенною фракцією. Концентрація загального ХС залежить, головним чином, саме від концентрації холестерину ЛПНЩ.

ЛПВЩ переносять надлишок вільного ХС з периферійних клітин до клітин печінки, де відбувається його катаболізм, в зв'язку з цим їх називають антиатерогенними [2-4].

Для оцінки ступеню ризику захворювання необхідно визначати характер відхилення від норми в ліпопротеїновому спектрі крові, вміст загального ХС та ХС зв'язаного з окремими ЛП, а також концентрацію ТГ. Зазвичай концентрацію ЛП в сироватці або плазмі оцінюють по вмісту ХС в цих часточках. Зростання концентрації холестерину та/чи тригліцеридів в плазмі, а також зниження вмісту холестерину у фракції ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) є найчастішими проявами ДЛП.

ДЛП відіграють провідну роль в розвитку серцево-судинних захворювань (атеросклероз, ішемічна хвороба серця та ін.), а ризик розвитку атеросклерозу у хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН) в 10–20 разів вищий, ніж в цілому в популяції [5]. Головними патогенетичними факторами атеросклеротичного враження серцево-судинної системи визнаються атерогенні ЛП [6, 7, 8].

Після трансплантації нирки зміни в ліпідному спектрі можуть поглиблюватися під впливом імуносупресивної терапії, що підвищує ризик ускладнень.

Відомо, що в Україні останнім часом збільшується кількість реципієнтів НАТ дитячого віку. Однак, у вітчизняній медичній літературі ми не знайшли даних, які б відображали стан ліпідного обміну у дітей з пересаженою ниркою, а дані, які зустрічаються в зарубіжній літературі носять суперечливий характер. Тому для покращення результатів педіатричної трансплантації ми вирішили дослідити показники ліпідного обміну у реципієнтів НАТ дитячого віку.

Матеріали та методи

Було досліджено стан ліпідного спектру крові у 31 реципієнта НАТ віком від 2 до 18 років на різних етапах післятрансплантаційного періоду. Контрольна група складалася з 8 здорових дітей віком від 6 до 16 років.

Визначали концентрацію в сироватці крові загального ХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, та вираховували значення коефіцієнту атерогенності (КА). Кров забирали у хворих натще, в один і той же час. Концентрації загального ХС, та ТГ визначали ензиматичними методами. Вміст ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ визначали прямим методом. Визначення проводили на біохімічному аналізаторі "Prestige 24 I" з використанням стандартних наборів реагентів фір-

ми „Cormay”. Концентрацію ХС ЛПДНЩ розраховували за формулою: загальний ХС – (ХС ЛПВЩ + ХС ЛПНЩ) = ХС ЛПДНЩ; значення КА розраховували за формулою:

$$КА = \frac{\text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}}{\text{ХС ЛПНЩ}}$$

Результати та їх обговорення

Дослідження показників ліпідного спектру у реципієнтів НАТ дитячого віку з пересаженою ниркою на різних етапах післятрансплантаційного періоду показали, що вони мають відхилення від нормальних значень в порівнянні з контрольною групою. Результати досліджень представлені в таблиці 1 та 2. Зміни КА представлені на рис. 1.

У всіх дітей хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН) в термінальній стадії спостерігаються високі концентрації загального ХС ($6,60 \pm 0,32$ ммоль/л), ХС ЛПНЩ ($5,10 \pm 0,29$ ммоль/л) та тригліцеридів ($2,48 \pm 1,08$ ммоль/л), показники яких вірогідно відрізняються від таких в контрольній групі. КА втричі перевищує норму. Отримані результати співпадають з результатами досліджень інших авторів [9, 10, 11, 12].

Після трансплантації нирки протягом першого місяця в сироватці крові реципієнтів відмічається тенденція до збільшення в порівнянні з дотрансплантаційним періодом концентрації загального ХС ($7,36 \pm 2,40$ ммоль/л), що в 2 рази вище, ніж в контрольній групі ($3,76 \pm 0,23$ ммоль/л), та ХС ЛПНЩ ($5,78 \pm 2,38$ ммоль/л), що в 2,5 рази перевищує значення в контрольній групі ($2,20 \pm 0,38$ ммоль/л). Вміст ТГ ($2,09 \pm 0,56$ ммоль/л) також залишається високим, але в порівнянні з дотрансплантаційним періодом він дещо знижується. Концентрація ХС ЛПВЩ має тенденцію до підвищення (з $1,00 \pm 0,10$ до $1,28 \pm 0,12$ ммоль/л). КА становить $4,90 \pm 2,48$.

Через три місяці після трансплантації показники загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та КА залишаються майже без змін. Відмічаються коливання концентрації ТГ, про що свідчать високі значення стандартного відхилення в групі реципієнтів. У 5-ти (31%) реципієнтів концентрація ТГ різко підвищується, а у 11-ти (69%) залишається в межах норми.

Через шість місяців після трансплантації починає простежуватися тенденція до нормалізації показників ліпідного обміну і на кінець першого року відбувається достовірно, в порівнянні з раннім післятрансплантаційним періодом, зниження КА в 1,6 рази ($p < 0,05$). Найбільш характерним для цього періоду (кінець I року) відхиленням в ліпопротеїновому спектрі є підвищена концентрація загального ХС, та високий вміст ХС ЛПНЩ, які відмічаються в 14-ти реципієнтів (59%). У 6-ти реципієнтів (25%) відмічається гіпо α -ліпопротеїнемія.

Використання імуносупресивної терапії (стероїди та циклоспорин) розглядається як основна причина порушення цих показників.

Трьом дітям віком від 12 до 16 років була виконана конверсія імуносупресивних препаратів з циклоспорину на програф у термін від 3 до 25 місяців після АТН. Необхідно зазначити, що у цих пацієнтів спостерігалось транзиторне підвищення рівнів тригліцеридів в сироватці крові відносно до попередніх показників (на 5%, 22% та 44%), яке пройшло через 3-8 тижнів після зміни імуносупресії. Також відмічені певні тенденції змін ліпідогам: загальний ХС, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ у всіх дітей в середньому зменшився, а КА виріс, ХС ЛПДНЩ та ТГ у 2 дітей (віком 16 років, стать жіноча) збільшилися, а у хлопчика 12 років – зменшилися.

Стероїди часто викликають периферійну інсулінову резистентність, яка призводить до збільшення синтезу та змін метаболізму Аро–В 100, який входить до складу ліпопротеїнів. Аро–В 100 – це великий багатофункціональний глікопротеїн, який є учасником збирання та секреції ЛП, які містять ТГ та ХС як екзо-, так і ендогенного походження [13, 14].

Три реципієнти в післятрансплантаційному періоді протягом року мали виражену гіперхіломікронемію; при цьому сироватка крові мала молочний колір, після 24-х годинного відстоювання при 4°C колір сироватки не змінювався, сметаноподібний шар хіломікронів був незначним, вміст ТГ, загального ХС, ХС ЛПДНЩ різко підвищений, концентрація ХС ЛПВЩ, навпаки, знижена.

У віддаленому післятрансплантаційному періоді, через 2 – 3 роки після операції, на фоні зниження дози імуносупресорів зберігається тенденція до нормалізації показників ліпідного обміну; відмічається подальше зниження концентрації загального ХС (з $6,60 \pm 0,32$ до $4,84 \pm 0,70$ ммоль/л) та ТГ (з $2,48 \pm 1,08$ до $1,06 \pm 0,34$ ммоль/л), вміст ХС ЛПВЩ підвищується (з $1,0 \pm 0,10$ до $1,31 \pm 0,23$ ммоль/л). Значення цих показників хоч і не досягають нормальних величин, але вже достовірно не відрізняються від величин в контрольній групі. КА становить $2,70 \pm 0,58$, що перевищує значення в контрольній групі в 1,5 рази. Якщо через три місяці після трансплантації нирки нормальна ліпідограма відмічається лише у 3 хворих (15,7%), то через 2–3 роки їх кількість збільшилася до 6-ти (21%).

Таблиця 1

Показники ліпідного обміну у реципієнтів НАТ дитячого віку до та після трансплантації нирки

Групи обстежуваних, періоди	Загальний ХС	ТГ	ХС ЛПВЩ	ХС ЛПНЩ	ХС ЛПДНЩ	КА
Контрольна група (n=20)	$3,76 \pm 0,23$	$0,7 \pm 0,10$	$1,40 \pm 0,11$	$2,20 \pm 0,38$	$0,14 \pm 0,12$	$1,78 \pm 0,40$
Реципієнти до транспл. (n=8)	$6,60 \pm 0,32^*$	$2,48 \pm 1,08^*$	$1,0 \pm 0,10^*$	$5,10 \pm 0,29^*$	$0,49 \pm 0,22$	$5,65 \pm 0,79^*$
Реципієнти 0 – 1 міс. (n=16)	$7,36 \pm 2,40^*$	$2,09 \pm 0,56^*$	$1,28 \pm 0,12$	$5,78 \pm 2,38^*$	$0,43 \pm 0,16^*$	$4,90 \pm 2,48^*$
Реципієнти 1 – 3 міс. (n=19)	$6,36 \pm 2,28^*$	$2,54 \pm 2,06^*$	$1,15 \pm 0,25$	$4,69 \pm 1,76^*$	$0,51 \pm 0,41$	$4,61 \pm 1,72^*$
Реципієнти 6 – 12 міс. (n=28)	$5,10 \pm 1,44$	$1,08 \pm 0,37$	$1,26 \pm 0,25$	$3,63 \pm 1,17$	$0,22 \pm 0,07$	$3,06 \pm 0,49^*$
Реципієнти 1 – 1,5 року (n=28)	$5,08 \pm 0,96^*$	$1,15 \pm 0,17$	$1,25 \pm 0,22$	$3,80 \pm 0,89$	$0,23 \pm 0,06$	$3,06 \pm 0,45^*$
Реципієнти 2 – 3 роки (n=28)	$4,84 \pm 0,70^{**}$	$1,06 \pm 0,32^{**}$	$1,31 \pm 0,23$	$3,31 \pm 0,59^{**}$	$0,21 \pm 0,07$	$2,70 \pm 0,28^{**}$

* - вірогідність різниці в порівнянні з контрольною групою.

** - вірогідність різниці в порівнянні з дотрансплантаційним періодом.

Порушення ліпідного спектру крові у реципієнтів НАТ може бути пов'язано з гіперліпідемічною дією циклоспорину-А та стероїдів, хоч доза цих препаратів з часом поступово знижується. Циклоспорин є ліпофільним фактором, тому в його присутності порушується взаємодія між ЛПНЩ – рецептором та ЛПНЩ, що призводить

до зниження катаболізму ЛПНЩ та накопичення ХС ЛПНЩ. Підвищений рівень ХС ЛПНЩ в сироватці крові корелює з розвитком враження коронарних артерій. Під дією циклоспорину та стероїдів відбувається також зменшення активності метаболічних ферментів, що призводить до зниження обміну ліпопротеїнів [14].

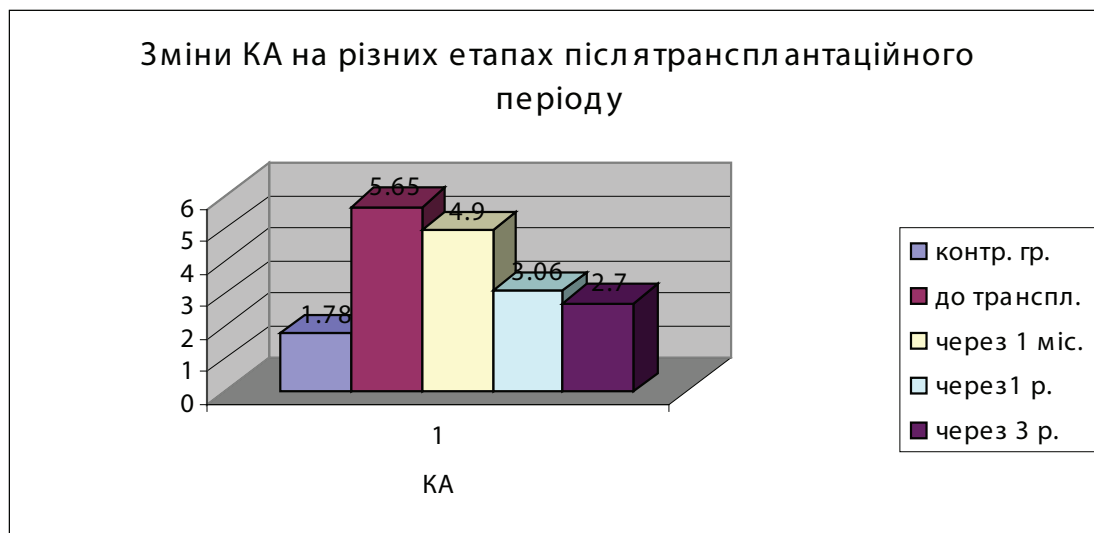


Рис. 1. Зміни коефіцієнта атерогенності на різних етапах післятрансплантаційного періоду.

Отримані нами дані свідчать про те, що ДЛП є частими ускладненнями які зустрічаються практично у всіх реципієнтів НАТ дитячого віку як в до-, так і післятрансплантаційному періодах.

У всіх реципієнтів НАТ в доопераційному та ранньому післяопераційному періодах превають ДЛП ІІб типу, які обумовлюють високий ризик виникнення атеросклерозу та вимагають медикаментозної корекції.

Починаючи з ІІ півріччя спостерігається виражена тенденція до покращення ліпідогам на фоні зниження доз імуносупресивних препаратів (інгібіторів кальціневрину та стероїдів).

У віддаленому післятрансплантаційному періоді спостерігаються достовірні зміни показників ліпідогам у бік нормалізації в порівнянні з до трансплантаційним періодом, а у 21% хворих дітей показники ліпідного обміну не відрізняються від значень в контрольній групі. В цей період на перший план у 39% реципієнтів виступають гіпо-ліпопротеїнемії, а у 32% - ДЛП ІІа типу, які також обумовлюють високий ризик виникнення атеросклерозу та вказують на необхідність призначення ліпідоснижуючої терапії, дотримання здорового способу життя та дієтичних рекомендацій, направлених на нормалізацію показників ліпідного обміну.

Таблиця 2

ДЛП, які зустрічаються у реципієнтів НАТ дитячого віку на різних етапах післятрансплантаційного періоду

ДЛП	Ризик виникнення атеросклерозу	Групи реципієнтів, період спостереження				
		до транспл. (n=8)	0 - 1 міс. (n=16)	6 - 9 міс. (n=24)	9 - 12 міс. (n=28)	18 - 24 міс. (n=28)
ІІа тип (ХС↑, ТГ(N) ЛПНП↑)	високий	-	1	3	14	9
ІІб тип (ХС↑, ТГ↑, ЛПНП↑, ПДНП↑)	дуже високий	8	11	13	2	2
ІV тип (ТГ↑, ЛПДНП↑)	від нормального до високого	-	-	-	1	-
V тип (хіломікрони↑, ХС↑, ТГ↑, ЛПДНП↑)	від нормального до високого	-	2	2	1	-
Гіпоα-ліпопротеїнемія	високий	-	1	3	6	11
Нормальні зачення	-	-	1	3	4	6

ВИСНОВКИ

1. У всіх обстежених дітей з ТХНН, які знаходилися на лікуванні програмним гемодіалізом, виявлено виражену гіперхолестеринемію та гіпертригліцеридемію, високий вміст ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ.
2. В ранньому післятрансплантаційному періоді показники ліпідного обміну суттєво не змінювалися в порівнянні з дотрансплантаційним періодом.
3. З другого півріччя після алотрансплантації нирки, на фоні зниження дози імуносупресорів, спостерігається виражена тенденція до нормалізації показників ліпідного обміну.
4. У віддаленому післятрансплантаційному періоді (через 2 – 3 роки після операції) показники ліпідограми достовірно змінюються в бік нормалізації в порівнянні з дотрансплантаційним періодом, хоча у більшості реципієнтів вони так і не досягають рівня контрольної групи.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Oda H.* Lipid abnormalities in end stage renal disease / H. Oda W. F. Keane // *Nephrology Dialysis Transplantation.* - 1998. - 13. - P. 45 – 49.
2. *Камышников В. С.* Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили / В. С. Камышников. – М. : «МЕДпресс-информ», 2007. – 313 с.
3. *Вебер В. Р.* Лабораторные методы исследования / В. Р. Вебер, Т. П. Швецова. – Москва. 2008. – 493 с.
4. *Дати Ф.* Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение / Ф. Дати, Э. Метцманн. - Москва : „Лабора”, 2007. – 548 с.
5. *Fernandes-Miranda C.* Increased lipoproteins and fibrinogen in chronic renal allograft dysfunction / C. Fernandes-Miranda, J. M. Morales, A. Porres [et al.] // *Am Nephrol.* – 1997. - 17. – P. 445.
6. *Морозов И. А.* Липидные включения печени / И. А. Морозов // *Гепатология.* – 2005. - № 3. – С. 11 – 15.
7. *Титов В. Н.* Жирные кислоты, липиды (транспортные формы жирных кислот) и аполипопротеины (липидпереносящие макромолекулы) – единая функциональная система / В. Н. Титов // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2007. - № 1. - С. 3 – 10.
8. *Фисенко Л. И.* Липидный спектр крови у больных острым инфарктом миокарда / Л. И. Фисенко // *Лабораторная диагностика.* – 1998. - № 1 (3), С. 15 – 16.
9. *Silverstein D. M.* Risk factors for hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplant recipients / Silverstein D. [et al.] // *Pediatr Nephrol.* – 2000. - 14. – P. 105–110.
10. *Butani L.* Pilot study describing the use of pravastatin in pediatric renal transplant recipients / L. Butani, M. V. Pai, S. Makker // *Pediatr Transplant.* - 2003. – 7. – P. 179–184.
11. *Igel-Korcagova A.* Cholesterol metabolism in patients with chronic renal failure on hemodialysis / A. Igel-Korcagova [et al.] // *J Nephrol.* – 2003. – 16. – P. 850–854.
12. *Butani L.* Prospective monitoring of lipid profiles in children receiving pravastatin preemptively after renal transplantation / L. Butani // *Pediatr Transplantation.* - 2005. – 9. – P. 746–753.
13. *Manske C. L.* Lipid abnormalities after renal transplantation / C. L. Manske, B. L. Kasiske // In : Keane W. F., Stein J. H. eds. *Lipids and renal disease. Contemporary Issues in Nephrology.* - Churchill Livingstone, New York, 1991. - P. 37 – 61.
14. *Attman P. O. Alaupovic P.* Lipoprotein metabolism and renal failure / P. O. Attman, O. Samuelsson, P. Alaupovic // *Am J Kidney Dis.* – 1993. – 21. – P. 579 – 592.

Надійшла до редакції 05.10.10

Прийнята до друку 15.10.10

© Могильник А. І., 2010

УДК: 616.61–002–78

А. І. МОГИЛЬНИК

**ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ, СТАН МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК
ІЗ ТРАНСПОРТНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ МЕМБРАНИ Й
РЕЗИДУАЛЬНОЮ ФУНКЦІЄЮ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ**

A. I. MOGYLNYK

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, STATE OF MICROCIRCULATION AND THEIR CONNECTION
WITH TRANSPORT ABILITY OF PERITONEAL MEMBRANE AND RESIDUAL KIDNEY FUNCTION IN
PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS**

ДУ « Інститут нефрології НАМН України », м. Київ

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляція, судинне ремоделювання, перитонеальний діаліз, транспортні властивості перитонеальної мембрани, резидуальна функція нирок.

Резюме. В последние годы всё большую популярность получает перитонеальный диализ. Одной из основных причин неадекватности методики считается снижение способности обеспечивать адекватную ультрафильтрацию на фоне повышения перитонеального транспорта. У 45 пациентов на перитонеальном диализе исследовали показатели функционального состояния сосудистого эндотелия, системы микроциркуляции, транспортные свойства перитонеальной мембраны и резидуальную функцию почек. Выявлена тесная связь между проявлениями эндотелиальной дисфункции, нарушениями микроциркуляции, ремоделированием стенок сосудов и выраженностью артериальной гипертензии. Доказана зависимость повышения проницаемости перитонеальной мембраны для низкомолекулярных веществ, со снижением способности её к ультрафильтрации, и ухудшения резидуальной функции почек от выраженности проявлений эндотелиальной дисфункции и глубины микроциркуляторных нарушений.

Summary. In the last years peritoneal dialysis is gaining popularity. One of the main reasons of this method inadequacy is decreasing ability to provide sufficient ultrafiltration against a background of peritoneal transport increase. Values of functional state of vessels endothelium, microcirculation system, transport abilities of peritoneal membrane and residual kidney function were evaluated in a 45 patients on peritoneal dialysis. Tight connection between manifestations of endothelial dysfunction, microcirculation disturbances, vessels walls remodelling and intensity of arterial hypertension was discovered. Dependence of increasing permeability of peritoneal membrane for low molecular weight substances with decreasing ability to ultrafiltration and deterioration of residual kidney function from intensity of endothelial dysfunction manifestations and degree of microcirculation disturbances was proven.

Вступ. Замісна ниркова терапія (ЗНТ) залишається основним методом лікування пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) V ст. Останніми роками все більшу розповсюдженість отримує перитонеальний діаліз (ПД). Питання про причини обмеженої можливості багаторічного використання цієї методики ЗНТ широко обговорюються в сучасній літературі [6].

Однією з основних причин припинення ПД вважають втрату здатності очеревини забезпечувати адекватну ультрафільтрацію [7]. На думку більшості з них, ключову роль у відносній недовговічності ПД грають зміни морфофункціональних властивостей очеревини як діалізної мембрани й пов'язані із цим зміни перитонеального транспорту [8].

На думку більшості дослідників, наслідком хронічних ушкоджуючих впливів є функціональна недостатність очеревини як діалізної мембрани. Суть цієї недостатності складається в порушенні транспортних властивостей очеревини та втраті її здатності до ультрафільтрації [5].

Вочевидь, що головним негативним наслідком посилення перитонеального транспорту є висока швидкість абсорбції глюкози й пов'язане із цим швидке зникнення осмотичного градієнту, індукуючого ультрафільтрацію. Втрата здатності до ультрафільтрації й виникаючі в зв'язку із цим проблеми контролю водного балансу й гіпергідратації і є, по загальному визнанню, головною причиною неспроможності ПД як методу ЗНТ [5, 7, 8].

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) – це насамперед дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів з одного боку, і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів – з іншого [10].

При ЕД утворення оксиду азоту (NO) знижується, а ендотелін-1 починає додатково утво-

А. І. Могильник
тел: (044) 455 93 77

рюватись ендотеліоцитами, що може змінювати реактивність кровеносних судин і впливати на агрегатний стан крові. Зниження вмісту NO в ендотелії може бути пов'язане з порушенням експресії або транскрипції ендотеліальної NO-синтази (eNOS), зниженням доступності запасів L-аргініну для eNOS, прискореним метаболізмом NO, зокрема при підвищеному утворенні вільних радикалів, або їх комбінаціями [9]. Зсув рівноваги між вазодилататорами й вазоконстрикторами в бік останніх характерний для ХХН.

Мета роботи – визначити показники функціонального стану ендотелію, системи мікроциркуляції, ступінь судинного ремоделювання та їх зв'язок із транспортними властивостями перитонеальної мембрани (ТВПМ) й резидуальною функцією нирок (РФН) у хворих ХХН V ст. на ПД.

Матеріали та методи дослідження

Було проведено клінічне спостереження та лабораторні дослідження у 45 хворих із ХХН V ст., які отримували ЗНТ методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД) в Нефрологічному центрі Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського протягом 2007–2009 років. Серед них було 20 (44,4%) чоловіків та 25 (55,6%) жінок віком від 25 до 69 років. Середній вік пацієнтів становив $43,6 \pm 3,5$ роки.

Гломерулонефрит став причиною ХХН у 19 хворих (42%), у 15 пацієнтів (34%) – діабетична нефропатія, у 4 – пієлонефрит (9%), у 6 пацієнтів (13%) ХХН була обумовлена аномаліями розвитку нирок, і в 1 хворого – системним червоним вовчаком (2%) (рис. 1).

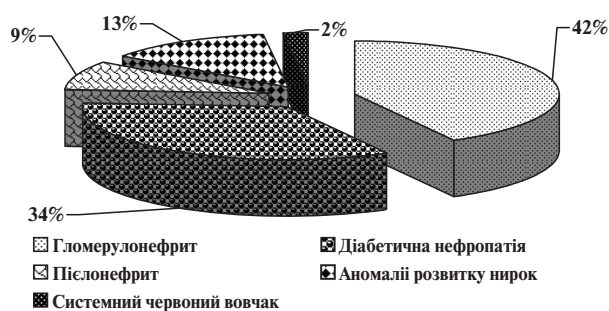


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за нозологіями, що призвели до ХХН.

Серед обстежених пацієнтів хворі з терміном лікування ПАПД до 3 років склали 22 чоловіка (49%), від 3 до 4 років – 13 (48%) пацієнтів та з терміном лікування понад 4 роки – 10 чоловік (22%) (рис. 2). Середній термін ЗНТ методом ПАПД склав $2,8 \pm 0,3$ роки. Усі хворі отримували 4–5 сеансів ПАПД на добу з використанням діалізуючого розчину Dianeal PD4 glucose 1,36% – 2,27% – 3,86%.

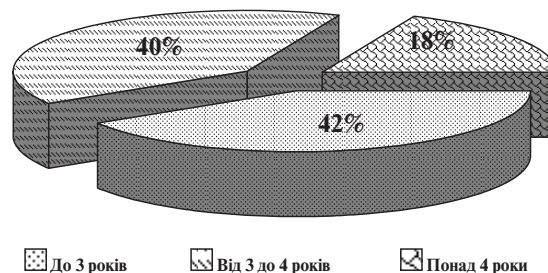


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за терміном ЗНТ методом ПАПД.

Як показники функціонального стану ендотелію, за допомогою визначення вмісту стабільних продуктів метаболізму NO – нітратів (NO_3) і нітритів (NO_2) фотометричним методом із реактивом Гріса [4], вивчали рівень продукції NO в організмі та добову протеїнурію. Ендотелійзалежну (ЕЗВД) та ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) оцінювали за допомогою компресійного тесту, за ступенем реакції плечової артерії на манжетову пробу, та проби з нітрогліцерином [3].

Вивчення еластичних властивостей судинної стінки та ступінь її ремоделювання проводилось використовуючи фотоплетизмографічний спосіб реєстрації об'ємної пульсової хвилі за методом Лебедева П.А. [1].

Досліджуваним пацієнтам проводилось ультразвукове дослідження (УЗД) плечової артерії. Оцінювали максимальну систолічну (V_{\max}), кінцеву діастолічну (V_{\min}), середню за часом (V_{mean}) швидкості кровотоку, систоло-діастолічне співвідношення швидкостей (S/D), параметри периферичного опору: пульсаційний індекс Гослінга (PI) та індекс резистентності Пурсело (RI), вимірювались товщина комплексу інтими-медії судини (КІМ), систолічний та діастолічний діаметри, відносний систолічний приріст діаметру плечової артерії (ВСП).

З метою дослідження структурно-функціонального стану мікроциркуляторного русла проводилась пряма неінвазивна неконтактна біомікроскопія мікросудин бульбарної кон'юнктиви (НБМБК), стан мікроциркуляторного русла оцінювали за системою критеріїв В.С. Волкова й співавт. з підрахунком індексів позасудинних змін (ІПЗ), судинних змін (ІСЗ), внутрішньосудинних змін (ІВЗ) та загального кон'юнктивального індексу (ЗКІ) [2].

У пацієнтів була досліджена РФН, показниками якої стали об'єм залишкового діурезу, добовий і тижневий нирковий Kt/V , ниркові кліренси сечовини ($\text{ClUr}_{\text{Renal}}$) та креатиніну ($\text{ClCr}_{\text{Renal}}$).

ТВПМ оцінювались за результатами стандартного тесту перитонеальної рівноваги (ТПР): величиною втрат білка з діалізатом, добовим і тижневим діалізічним Kt/V , діалізічними кліренса-

ми сечовини ($CI_{Ur_{Dial}}$), креатиніну ($CI_{Cr_{Dial}}$) та об'ємом ультрафільтрації (Uf_{PET}).

Результати дослідження та обговорення.

Під час дослідження вазомоторної функції ендотелію виявлене абсолютне зниження ЕЗВД у 16 пацієнтів (35,6%), помірне – у 28 пацієнтів (62,2%). Дослідження виявили, також, порушення ЕНВД у 28 пацієнтів, що становило 62,2%. Середній показник відношення ЕЗВД до ЕНВД становив $0,74 \pm 0,17$.

Середній показник умісту NO_2 становив $2,5 \pm 0,14$ мкмоль/л, NO_3 – $22,82 \pm 0,99$ мкмоль/л, сумарний вміст метаболітів NO (NO_x) склав $25,32 \pm 1,12$ мкмоль/л. При порівнянні з віковою нормою, згідно даної методики дослідження, виявлене зниження вмісту NO_2 у 6 пацієнтів (13,3%), NO_3 у 14 пацієнтів (31%) та NO_x – у 20 пацієнтів (44,4%), що найвірогідніше пов'язано зі зниженням продукції та метаболізму NO на фоні ЕД. Протеїнурія, як маркер ЕД, становила $0,96 \pm 0,09$ г/л, при чому в 16 пацієнтів (35,6%) перевищувала 1,0 г/л.

Відомо, що ХХН V ст. протікає на тлі порушень мікроциркуляторного русла, в патогенезі яких мають значення патологічні зміни функціонального стану ендотелію, гемокоагуляції, судинної проникності й гідрофільності тканин. Тому нами було проведено дослідження стану мікроциркуляції за допомогою НБМБК. ІПЗ склав $0,89 \pm 0,29$, ІСЗ – $14,84 \pm 0,68$, ІВЗ – $3,93 \pm 0,44$, а ЗКІ – $19,67 \pm 1,3$. Отримані результати більш ніж удвічі перевищують середні вікові показники [2].

Під час аналізу результатів дослідження артеріального тиску (АТ) у пацієнтів ХХН V ст. на ПАПД виявлене перевищення цільового систолічного та діастолічного АТ у 36 (80 %) пацієнтів. Середній показник АТ_{сис.} становив $149,9 \pm 3,7$ мм.рт.ст., АТ_{діаст.} – $96,6 \pm 2,7$ мм.рт.ст., АТ_{пульс.} – $53,2 \pm 1,6$ мм.рт.ст., середня величина АТ_{сер.} склала $114,4 \pm 3,0$ мм.рт.ст.

З метою дослідження вираженості судинного ремоделювання проведено УЗД плечової артерії з підрахунком індексів периферичного судинного опору (табл. 1).

Таблиця 1

Результати УЗ дослідження плечової артерії в порівнянні з віковою нормою

Параметри	Результати дослідження	Вікова норма
Товщина комплексу інтима-медіа (КІМ), мм	$0,78 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,02$
Систолічний діаметр судини (D_s), см	$0,41 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,04$
Діастолічний діаметр судини (D_d), см	$0,37 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,04$
Відносний систолічний приріст (ВСП)	$0,12 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,02$
Максимальна систолічна швидкість кровотоку (V_{ps}), м/с	$0,78 \pm 0,04$	$0,65 \pm 0,06$
Індекс опору (RI)	$0,97 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,04$
Індекс пульсації (PI)	$4,84 \pm 0,18$	$6,1 \pm 0,27$

Примітка: ВСП вираховується за формулою – $(D_s - D_d) / D_d$.

У досліджуваних пацієнтів виявлене потовщення КІМ ($0,78 \pm 0,02$ мм), зменшення D_s ($0,41 \pm 0,01$ см) та ВСП плечової артерії ($0,12 \pm 0,01$), як ознак ремоделювання судинної стінки. Крім того, збільшення V_{ps} до $0,78 \pm 0,04$ м/с, підвищення RI до $0,97 \pm 0,04$ та зменшення PI до $4,84 \pm 0,2$ свідчить про підвищення загального периферичного опору судин (ЗПОС).

Контур периферичної об'ємної пульсової хвилі, отриманий за допомогою пальцевої фотоплетизмографії (ПФПГ), визначається характеристиками великого кола кровообігу та мікросудинним тонусом, тому відображує ступінь функціонального та морфологічного ремоделю-

вання судинного русла, а також стану функції ендотелію судин. Для оцінки швидкості поширення пульсової хвилі в артеріальних судинах ми використали підрахунок індексів відбиття (ІВ) та жорсткості (ІЖ) [1]. Виявлене підвищення ІВ, який у середньому склав $75,9 \pm 1,3\%$ та збільшення ІЖ до $13,4 \pm 0,6$. ІВ перевищував норму в 41 пацієнта (91,1 %), ІЖ був за межами вікової норми в 40 хворих, що становило 88,9% від загальної когорти.

Дослідження кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану ендотелію, станом мікроциркуляції та показниками гемодинаміки й судинного ремоделювання ви-

явили негативну кореляцію між вмістом NO_2 , NO_3 , NO_x та протеїнурією, що становила $-0,56$, $-0,54$ та $-0,54$ відповідно. Цей факт черговий раз підтверджує достовірність протеїнурії, як маркера ЕД. Крім того, виявлена тенденція до кореляційного зв'язку між вмістом продуктів метаболізму NO та ЕЗВД, яка становила для NO_2 $r = -0,49$, для NO_3 $r = -0,46$ та для NO_x $r = -0,47$. На ряду із цим доведена чітка достовірність негативна кореляція між вмістом метаболітів NO в сироватці та показником ЕЗВД / ЕНВД, що становила $r = -0,59$ для кожного з метаболітів.

З метою виявлення зв'язку вираженості проявів ЕД та станом мікроциркуляції, ми дослідили кореляцію між показниками функціонального стану ендотелію та результатами НБМБК і виявили чітку негативну кореляцію між вмістом продуктів метаболізму NO в сироватці та величиною кон'юнктивальних індексів (r в межах від $-0,77$ до $-0,91$). Негативний кореляційний зв'язок виявлений, також, між величиною ЕЗВД, ЕЗВД/ЕНВД та всіма кон'юнктивальними індексами, але більш виражений для індексу судинних змін ($-0,82$, $-0,88$) та індексу внутрішньосудинних змін ($-0,83$, $-0,84$). Виявлена позитивна кореляція між вираженістю протеїнурії та величиною індексу судинних змін ($r = 0,57$), індексу внутрішньосудинних змін ($r = 0,59$), загального кон'юнктивального індексу ($r = 0,59$), що свідчить про нерозривний зв'язок між вираженістю

проявів ЕД та глибиною мікроциркуляторних порушень.

Середній $\text{CIUr}_{\text{Renal}}$ становив $1,22 \pm 0,04$ мл/хв, середній нирковий Kt/V склав $-0,48 \pm 0,04$, середній $\text{ClCr}_{\text{Renal}}$ $-1,63 \pm 0,03$ мл/хв. З метою дослідження залишкової водовидільної функції нирок контролювали добовий діурез, який у середньому становив $887 \pm 34,5$ мл/добу, та підраховували погодинний діурез, середня величина якого склала $37 \pm 1,44$ мл/год.

Виявлена чітка кореляція між продукцією NO , вираженістю артеріальної гіпертензії, ознаками судинного ремоделювання, проявами мікроциркуляторних порушень та РФН, яка свідчить про прогресування пошкодження нирок на фоні ЕД та порушень мікроциркуляції.

При виконанні стандартного ТПР середня Uf_{PET} становила $384 \pm 25,8$ мл. Вміст білку в злитому діалізаті становив у середньому $0,94 \pm 0,09$ г/л. В середньому ТВПМ відповідали середньо-високому рівню транспорту. При цьому середньо-високий рівень виявлений у 36 пацієнтів, що становило 80 % від загальної кількості досліджуваних, а середньо-низький – лише в 9 пацієнтів.

Вираженість проявів ЕД та порушень мікроциркуляції в досліджуваних пацієнтів чітко корелюють із проникністю перитонеальної мембрани для низькомолекулярних речовин та швидкістю абсорбції глюкози з діалізуючого розчину (табл. 2).

Таблиця 2

Результати дослідження кореляції показників ТВПМ та функціонального стану ендотелію й мікроциркуляції.

Показники ТВПМ	Показники функціонального стану ендотелію й системи мікроциркуляції										
	NO_2	NO_3	NO_x	АТ сист.	АТ діаст	АТ сер.	КІМ	ІСЗ	ІВЗ	ЗКІ	Протеїнурія
Uf_{PET}	0,48	0,49	0,49	-0,67	-0,63	-0,66	-0,48	-0,45	-0,50	-0,48	-0,84
$\text{Cr D}_4/\text{P}$	-0,45	-0,44	-0,45	0,82	0,78	0,82	0,52	0,55	0,53	0,54	0,87
$\text{Gl D}_4/\text{D}_0$	0,37	0,36	0,36	-0,73	-0,67	-0,71	-0,46	-0,43	-0,41	-0,42	-0,84
$\text{CIUr}_{\text{Dial}}$	-0,48	-0,46	-0,47	0,72	0,74	0,75	0,49	0,49	0,49	0,49	0,85
$\text{Kt}_{\text{Dial}}/\text{V}$	-0,46	-0,45	-0,46	0,81	0,79	0,81	0,48	0,51	0,51	0,52	0,79
$\text{ClCr}_{\text{Dial}}$	-0,52	-0,51	-0,51	0,76	0,79	0,79	0,56	0,50	0,53	0,52	0,84

Примітка: $\text{Cr D}_4/\text{P}$ – відношення вмісту креатиніну в діалізаті та вмісту креатиніну в сироватці крові через та 4 години.

$\text{Gl D}_4/\text{D}_0$ – відношення вмісту глюкози в порції діалізату 4-годинної та нульової проби. Нульова проба – це забір діалізату відразу після заливки після ретельного перемішування.

ВИСНОВКИ

У більшості пацієнтів із ХХН V ст. на ПАПД виявлені прояви ЕД у вигляді значного погіршення вазодилатаційної функції ендотелію, зменшення продукції NO та посилення протейнурії.

ЕД у пацієнтів на ПАПД асоціюється зі значними порушеннями мікроциркуляції, ремоделюванням стінок судин зі збільшенням ЗПОС та артеріальною гіпертензією.

Вираженість проявів ЕД та порушень мікроциркуляції в пацієнтів на ПАПД чітко корелюють із підвищенням проникності перитонеальної мембрани для низькомолекулярних речовин, високою швидкістю абсорбції глюкози з діалізуючого розчину, результатом чого є швидке зникнення осмотичного градієнту та зменшення діалізної ультрафільтрації.

Наявність ЕД та вираженість мікроциркуляторних порушень у пацієнтів ХХН V ст. на ПАПД асоціюється з погіршенням РФН, у тому числі водовидільної.

ЛІТЕРАТУРА

1. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: метод. указания / [Лебедев П. А., Калакутский Л. И., Власова С. П., Горлов А. П.] ; Самарский государственный аэрокосмический университет. – Самара, 2004. – 18 с.
2. Малая Л. Т. Микроциркуляция в кардиологии /Л. Т. Малая, И. Ю. Микляев, П. Г. Кравчук. – Харьков : “Вища школа”, 1977. – 278 с.
3. Малая Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы /Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. – Харьков : Торсинг, 2000. – 432 с.
4. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids /L. C. Geen, A. W. David, J. Golawski [et al.] // *Anal. Biochem.* –1982. – Vol.126, Issue 1. – P. 131-138.
5. Analysis of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis patients by means of standard peritoneal permeability analysis / M. M. Ho-dac-Pannekeet, B. Atasever, D.G. Struijk [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 1997. – Vol. 17, Issue 2. – P. 144–150.
6. Bistrup C. Technique survival and complication rates in a newly started CAPD centre (five years of experience) / C. Bistrup, A. Holm-Nielsen, R. S. Pedersen // *Perit. Dial. Int.* – 1996. – Vol. 16, Issue 1. – P. 90–91.
7. Icodextrin instead of glucose during the daytime dwell in CCPD increases ultrafiltration and 24-h dialysate creatinine clearance / N. Posthuma, P. M. ter Wee, H. A. Verbrugh [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1997. –Vol. 12, Issue 3. – P. 550–553.
8. Impact of peritoneal membrane function on long-term clinical outcome in peritoneal dialysis patients / S. J. Davies, L. Phillips, A. M. Griffiths, Russel L. H. [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, Issue Suppl 2. – P. 91–94.
9. Kazuhiro S. Expression and regulation of endothelial nitric oxide syntase / S. Kazuhiro // *Journal of Traditional Chinese Medicine.* – 1987. – Vol. 7, Issue 1. – P. 28–37.
10. Vane J. R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J. R. Vane, E. E. Anggard, R. M. Botting // *New Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323, Issue 1. – P. 27–36.

Надійшла до редакції 14.10.10

Прийнята до друку 15.10.10

© Петренко О. В., Законь К. М., Дударенко В. Б., 2010

УДК: 616.61: 616.24] - 001

О. В. ПЕТРЕНКО, К. М. ЗАКОНЬ, В. Б. ДУДАРЕНКО
ПОЄДНАНЕ ГОСТРЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК ТА ЛЕГЕНЬ**O. V. PETRENKO, K. M. ZAKON, V. B. DUDARENKO**
COMBINED ACUTE LUNG AND RENAL INJURY

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, гостре пошкодження легень, гострий респіраторний дистрес синдром, штучна вентиляція легень, екстракорпоральна мембранна оксигенація.**Резюме.** В статті розглянуті базові принципи взаємозв'язку між острым пошкодженням нирок і легень, їх патофізіологічні механізми виникнення і взаємного впливу. Розглянуті результати останніх досліджень, стосовно терапії гострого респіраторного дистрес синдрому (ОРДС) – протекторні методи штучної вентиляції легень (ШВЛ), екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО), фармакотерапія, діалізна нирково-заместительна терапія (ДПЗТ) і їх вплив на функцію нирок.**Summary.** This is a review of the basic interaction principles between acute lung injury (ALI) and acute kidney injury (AKI), pathophysiology of their development and bidirectional interplaying. We inspect the results of recent trials, which have investigated methods of treatment acute respiratory distress syndrome (ARDS) – protective mechanical ventilation, extracorporeal membrane oxygenation, pharmacological therapy, dialysis renal replacement therapy and their influence on renal function.**Вступ.** На теперішній час термін гостра ниркова недостатність (ГНН) еволюціонував в поняття гостре пошкодження нирок (ГПН), оскільки наявність більше 30 визначень ГНН робила неможливим порівняльний аналіз досліджень, присвячених цій проблемі. Визначення ГПН та стадій його тяжкості сформульована групою експертів з якості гострого діалізу (Acute Dialysis Quality Initiative) та отримала назву RIFLE. За стадіями тяжкості ГПН розділена на: R – risk (ризик виникнення ГПН), I – injury (пошкодження нирок), F – failure (ниркова недостатність), L – loss (втрата функції нирок), E – end stage kidney disease (термінальна стадія захворювання нирок) [1, 8, 32].

ГПН – це раптове зниження клубочкової фільтрації, яке призводить до підвищення концентрації кінцевих продуктів обміну білку (креатиніну, сечовини) та може супроводжуватись зменшенням хвилинного діурезу [1].

В разі поєднання ГПН та гострого пошкодження легень (ГПЛ) чи гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС) смертність досягає 80% [31, 32].

Дослідження останніх років присвячені застосуванню протекторних методик штучної вен-

тиляції легень (ШВЛ), продемонстрували значну роль медіаторів запалення та специфічного ШВЛ-індукованого пошкодження легень як тригерів ГПН та взаємообтяжуючий вплив цих патологій [20].

Гостре пошкодження легень

Починаючи з 1967 року, коли Ashbaugh та співав. вперше описали респіраторний дистрес синдром у дорослих, ця патологія стала предметом багатьох досліджень. Згодом виявилось, що подібна картина захворювання спостерігається також і у дітей, тому термін змінили на гострий респіраторний дистрес синдром [41]. Сьогодні для визначення ГРДС користуються дефініцією, що була запропонована American European Consensus Conference [4, 41] (табл. 1).

Розрахунок співвідношення PaO_2/FiO_2 – простий спосіб розрахунку показника, котрий добре корелює із змінами фракції шунта (Q_s/Q_t). Цей зв'язок виглядає наступним чином: при PaO_2/FiO_2 більше 200 – фракція шунта < 20%, при значенні PaO_2/FiO_2 < 200 - Q_s/Q_t становить > 20% [23]. Однак, співвідношення PaO_2/FiO_2 не дає повної уяви щодо адекватності газообміну та постачання тканин киснем, тому для клінічної оцінки і визначення лікувальної тактики застосовують додаткові показники: доставка, споживання та ступінь утилізації кисню крові (KVO_2), альвеолярно-артеріальна різниця за киснем (градієнт А-а PO_2), співвідношення а/А PO_2 [23] (табл. 2).**Законь Костянтин Миколайович****Тел. (044) 5048375;****e-mail: Kostya <knz@online.ua>**

Таблиця 1

Три найбільш розповсюджені визначення ГРДС

Виражена задишка, тахіпное, рефрактерний до оксигенотерапії ціаноз, низький комплаєнс дихальної системи*, дифузні альвеолярні інфільтрати на рентгенограмі органів грудної клітки (ОГК), ателектази; Геморагії, набряк легень, гіалінові мембрани при аутопсії	Ashbaugh та співав., 1967 [3]
4-х бальна система оцінки, що включає в себе: оксигенацію, рівень підвищеного тиску в кінці видиху (ПТКВ), комплаєнс, ступінь інтенсивності інфільтратів на рентгенограмі ОГК	Murray та співав., 1988 [29]
Триада, що включає оцінку рентгенограми ОГК, ступеня оксигенації та виключення наявності кардіологічної патології: Гострий початок, білатеральні інфільтрати на рентгенограмі; тиск в легеневій артерії ≤ 19 мм рт.ст. або відсутнє підвищення тиску в лівому передсерді; Гостре пошкодження легень діагностується при $P_{aO_2}/FiO_2 \leq 300$, а ГРДС - $P_{aO_2}/FiO_2 \leq 200$ **	Bernard та співав., 1994 (American European Consensus Conference Definition) [4]

*Комплаєнс – обчислюється за формулою: $K = DO_2 / (PTV - PTKV)$ і в нормі становить ≥ 80 мл/см вод.ст., де DO_2 – дихальний об'єм, PTV – піковий тиск на вдиху, $PTKV$ – позитивний тиск в кінці видиху [26],

** P_{aO_2} - парціальний тиск кисню в артеріальній крові, FiO_2 - фракція кисню в повітряній суміші, що вдихається.

Таблиця 2

Показник	Пояснення	Формула	Нормальні значення
Вміст кисню в артеріальній крові (C_aO_2)	Сумарна кількість кисню у вільному стані та зв'язаному із гемоглобіном. Визначають із врахуванням рівня гемоглобіну (Hb), насичення гемоглобіну киснем (S_aO_2) та парціального тиску кисню (P_aO_2).	$C_aO_2 = (1,3 \times Hb \times S_aO_2) + (0,003 \times P_aO_2)$, визначається у об'ємних відсотках.	Внесок P_aO_2 у вміст кисню крові незначний, тому другою половиною рівняння можна знехтувати. Нормальні значення коливаються у межах 15,0-21,0 об'ємних відсотків.
Доставка кисню (DO_2)	Швидкість транспорту кисню артеріальною кров'ю, яка залежить від величини серцевого викиду (CB) і вмісту кисню в артеріальній крові.	$DO_2 = CB \times C_aO_2 = CB \times (1,3 \times Hb \times S_aO_2) \times 10$, де 10 – це фактор перетворення об'ємних відсотків в мл/с.	Нормальна величина DO_2 коливається в межах 520 – 720 мл/хв \times м ² .
Споживання кисню (VO_2)	Кількість кисню, яка споживається тканинами.	$VO_2 = CB \times (C_aO_2 - C_vO_2) = CB \times (13 \times Hb) \times (S_aO_2 - S_vO_2)$.	Нормальне значення VO_2 коливається у межах 110-160 мл/хв \times м ² .
Градiєнт А-а PO_2	Різниця між тиском кисню у альвеолярному газі та в артеріальній крові.	Відмічено збільшення градиєнту А-а PO_2 на 5-7 мм рт.ст. на кожні 10% збільшення FiO_2 .	У здорових людей при диханні кімнатним повітрям і нормальному атмосферному тиску нормальна його величина становить 10-20 мм рт.ст., при $FiO_2 = 1,0$ нормальна величина його буде становити 60-70 мм рт.ст. Нормальне значення градиєнту А-а PO_2 свідчить про відсутність патології легень, тоді як підвищене – про порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення.
Відношення А/а PO_2	Співвідношення тиску кисню у альвеолярному газі до тиску кисню в артеріальній крові.	Розраховується наступним чином: $A/a PO_2 = 1 - (A-a PO_2 / P_aO_2)$.	При $FiO_2 = 0,21$ нормальні значення А/а PO_2 коливаються 0,74-0,77, при $FiO_2 = 1,0 - A/a PO_2$ у межах 0,80-0,82.
Коефіцієнт утилізації кисню (KVO_2)	Це та частина кисню, що поглинається тканинами з капілярного русла. Визначається як відношення споживання кисню до його доставки.	$KVO_2 = VO_2 / DO_2 \times 100$.	В нормі $KVO_2 = 130/540 \times 100 = 24\%$. У стані спокою $KVO_2 = 22-32\%$, під час важкої фізичної праці може підвищуватись до 60-80%.

Також виділяють ШВЛ-індуковане пошкодження легень та ШВЛ-асоційоване пошкодження легень. Їх визначення були затверджені на конференції з інтенсивної терапії в Торонто (1998 рік).

ШВЛ-індуковане пошкодження легень (Ventilator-induced lung injury - VILI) - це гостре пошкодження легень, обумовлене безпосереднім впливом ШВЛ при моделюванні на тваринах [38].

ШВЛ-асоційоване пошкодження легень (Ventilator-associated lung injury - VALI) - це пошкодження легень, подібне ГРДС і трапляється у пацієнтів яким проводиться ШВЛ. VALI може бути обумовлене патологією, що існувала раніше, та бути прихованим або носити явний характер. Наприклад, розвинулись унаслідок баротравми (діагностується наявністю екстраальвеолярного повітря на рентгенограмі ОГК). На відміну від VILI, не можна з впевненістю стверджувати, що VALI пов'язано лише з ШВЛ. Механізми VALI більш складні, швидше за все, для їх запуску потрібно декілька повторних механічних пошкоджень, тоді як баротравма може виникнути від єдиного перероздування легень [38].

Високий ризик VALI у хворих з ГРДС/ГПЛ обумовлений тим, що рівень пневматизації легень за таких умов неоднорідний; у певних ділянках переважають процеси ущільнення тканини та легеневого набряку, які різко зменшують інтенсивність газообміну в них. Ці бідні на повітря частини легень збільшують фракцію шунта та зменшують ступінь оксигенації. Цікавим є феномен «залучення/не залучення» легеневої тканини у дихальний процес, коли альвеоли колабують під час видиху і погано розправляються на вдиху. Хоча не всі автори підтримують гіпотезу незалучення легеневої тканини, її прихильники найбільшу увагу звертають на те, що повторні цикли «колабування-відкриття» збільшують пошкодження легень через підвищене механічне навантаження та індукцію синтезу запальних медіаторів [36, 37].

Патофізіологічні взаємозв'язки ГПН та ГПЛ

Існує багато механізмів, що призводять до пошкодження легеневої тканини у пацієнтів з хворобами нирок (ренопульмональний синдром). Один з них – це легенева гіпертензія. Тяжка легенева гіпертензія може спостерігатися при переважанні рідиною, діастолічній дисфункції лівого шлуночка, при різкому підвищенні системного судинного опору. Виражене підвищення тиску в легневих капілярах може пошкодити фільтраційний бар'єр. Але навіть за відсутності пошкодження чи розшарування капілярів, що спричинюється безпосередньою дією тиску, легенева гіпертензія може призвести до підвищення фільтрації рідини крізь альвеоло-капілярний бар'єр, разом з якою може також фільтруватись білок. Потрапляння білку в альвеолярний про-

стір призводить до інактивації сурфактанту і, як наслідок, виникає порушення легеневої механіки та кліренсу альвеолярної рідини. Таким чином, порушення функції сурфактанту, інтерстиціального набряку, наповнення рідиною альвеолярного повітряного простору значно зменшує газообмін, посилюючи диспное та гіпоксію у пацієнтів, які дихають самостійно. Щодо пацієнтів на ШВЛ, вищеперераховані зміни можуть обумовити розвиток ШВЛ-асоційованого пошкодження легень (VALI) [37].

Останні експериментальні роботи продемонстрували підвищення проникності легенево-капілярного бар'єру при ГПН в тому числі для білку, а також зниження активності ряду мембранних каналів – епітеліальних натрієвих каналів (ENaC), аквапорину-1 (AQ1), які в свою чергу, збільшують чутливість до ішемічно-реперфузійного пошкодження та ймовірність VALI [20].

Відомо, що запальна відповідь та цитокіновий каскад, що супроводжує перебіг ГПН, відіграє суттєву роль в розвитку ГПЛ. Rabb та співав. дослідили механізми взаємозв'язку ГПН та ГПЛ. Використовуючі експериментальні моделі, вони продемонстрували, що ішемічне ГПН асоціюється зі зміною антигенної експресії легеневої тканини. Двобічне ішемічне ГПН знижує кількість представлених в легенях специфічних транспортних протеїнів: ENaC, Na/K АТФ-ази, аквапорину-5. Необхідно відмітити, що одностороннє ішемічне пошкодження не веде до зміни кількості цих протеїнів. Таким чином, підвищення проникності альвеоло-капілярного бар'єру обумовлене системними ефектами ГПН, а не речовинами, що потрапляють до кровотоку після реперфузії [28, 30].

Іммуноопосередковане пошкодження нирок може також викликати ураження легень. Прикладом цього є синдром Гудпасчера, коли іммунологічний вплив на NC-1 домен колагену IV типу призводить до пошкодження обох органів. Так само в обох органах можуть пошкоджуватись стінки капілярів при ANCA-васкуліті, при системному червоному вовчакові (СЧВ), криоглобулінемії, антифосфоліпідному синдромі [20].

Ймовірно, певну роль у розвитку ГПН та ГПЛ відіграє оксид азоту, проте механізми його впливу ще недостатньо вивчені. При важкому ГПН відмічено збільшення його продукції, що підвищує ризик пероксинітрид-індукованого легеневого пошкодження. Крім того, Choi та співав. на моделі ШВЛ-асоційованого пошкодження легень встановили збільшення утворення синтетики окиду азоту (NOS) як в легенях, так і в нирках [20, 28].

Відомо, що при ШВЛ підвищується внутрішньогрудний тиск, знижується венозне повернення до серця (переднавантаження), що, в свою

чергу, призводить до зниження серцевого викиду. Це може обумовити розвиток гіпотензії та шоку, що іноді трапляється після інтубації, коли починають штучну вентиляцію. Підвищення внутрішньогрудного тиску корелює із зниженням плазматокру в нирках, ШКФ та виділенням сечі під час ШВЛ [20, 28]. Внаслідок вентиляції можуть стискатись структури межистиння та судини легень, що призводить до підвищення післянавантаження на правий шлуночок. Це також призводить до зниження серцевого викиду та зменшення перфузії нирок [20]. Однак, зниження серцевого викиду та перфузії нирок повністю не пояснює механізми виникнення олігурії та ниркової дисфункції, що виникає внаслідок ШВЛ.

Серед інших механізмів розвитку цього синдрому розглядаються зміни у нейрогуморальних системах регуляції – симпатичній,

ренін-ангіотензиновій, продукції антидіуретичного гормону (АДГ) та у регуляції вивільнення передсердного натрійуретичного пептиду (ПНП). Відомо, що ШВЛ призводить до підвищення тону сипатичної нервової системи, вторинної активації ренін-ангіотензинової системи з продукцією вазоактивних речовин і, як наслідок, до зменшення ниркового кровотоку, ШКФ, діурезу. В свою чергу, зменшення кровотоку веде до підвищення продукції альдостерону та до затримки натрію та рідини [17, 20, 28].

Штучна вентиляція легень

Починаючи з 60-х років тактика ведення хворих з ГРДС суттєво змінилась, спираючись на останні розробки ШВЛ-стратегій в даній клінічній групі. Шлях її становлення [41] підсумований в табл. 3.

Таблиця 3

Історія дослідження альтернативних ШВЛ-стратегій, що застосовуються при лікуванні ГПЛ та ГРДС

Тактика ШВЛ	Тип дослідження (к-ть пацієнтів)	Результати	Дослідники та рік дослідження
Високі рівні ПТКВ	Оглядове (28)	Велика частота пневмотораксу	Kirby та співав., 1975
Високочастотна поточна ШВЛ	Одноцентрове, 3 фаза (309)	Немає переваг	Carlson та співав., 1983
Профілактичне ПТКВ (8 см вод.ст.)	Одноцентрове, 3 фаза (92)	Немає переваг у пацієнтів з ризиком ГРДС	Perre та співав., 1984
Вентиляція з контролем по тиску (Pressure controlled inverse ratio ventilation, PCIRV)	Оглядове (9)	Непереконливі результати, потребує подальшого вивчення	Lessard та співав., 1994
Рідинна ШВЛ	Оглядове (10)	Можливо безпечна, потребує подальшого вивчення	Hirschl та співав., 1996
Високочастотна осциляторна вентиляція (ВЧОВ)	Оглядове (17)	Можливо безпечна, потребує подальшого вивчення	Fort та співав., 1997
Пронована позиція під час ШВЛ	Оглядове (13)	Непереконливі результати, потребує подальшого вивчення	Mure та співав., 1997
Пронована позиція під час ШВЛ	Оглядове (39)	Непереконливі результати, потребує подальшого вивчення	Nakos та співав., 2000
Методика «відкритої легені»	Одноцентрове, 3 фаза (53)	Зниження 28-денної летальності, проте не госпітальної смертності	Amato та співав., 1998
Малі дихальні об'єми	Одноцентрове, не рандомізоване (50)	Було відмічено зниження смертності до 16% з 39,6% (p=0.001)	Hickling та співав., 1990 [15]
Малі дихальні об'єми	3 фаза (120)	Немає переваги у пацієнтів з ризиком ГРДС	Stewart та співав., 1998 [36]
Малі дихальні об'єми	3 фаза (116)	Немає переваги	Brochard та співав., 1998 [6]
Малі дихальні об'єми	3 фаза (861)	Зниження летальності на 22% (в порівнянні із звичайними ДО)	ARDS Network, 2000 [37]

Для покращення оксигенації найбільш часто застосовують позитивний тиск в кінці видиху (ПТКВ). Проте, складно визначити, який саме рівень ПТКВ потрібен, щоб залучити до акту дихання неареовані ділянки легеневої тканини та не викликати при цьому її перерозтягнення.

The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network провів велике рандомізоване дослідження ізольованого впливу високого ПТКВ, відоме як ALVEOLI trial (Assessment of Low tidal Volume and Elevated End-Expiratory Pressure To Obviate Lung Injury). Всім пацієнтам проводилось ШВЛ з ДО 6 мл/кг ідеальної маси тіла та розділили на дві групи: високого ПТКВ (12-24 см вод.ст.) та низького (5-24 см вод.ст.). Середнє ПТКВ на 1 добу склало $14,7 \pm 3,5$ проти $8,9 \pm 3,5$ см вод.ст., ретроспективно; на 3 добу – $12,9 \pm 4,5$ проти $8,5 \pm 3,7$ см вод.ст., ретроспективно; на 7 добу – $12,9 \pm 4,0$ проти $8,4 \pm 4,3$ см вод.ст., ретроспективно). Група пацієнтів, що отримувала ШВЛ з високим ПТКВ показала вищі показники оксигенації (оцінювалось за PaO_2/FiO_2 співвідношенням), ніж пацієнти, що отримували ШВЛ з малим ПТКВ. Однак внутрішньогоспітальна летальність та тривалість недостатності інших систем та органів, крім дихальної, були однакові в обох групах [10, 14].

Для вибору оптимального ПТКВ деякі експерти радять проводити запис в реальному часі кривої тиск-об'єм у конкретного пацієнта, що, на жаль, не завжди доступно через необхідність додаткового обладнання. В нових апаратах для штучної вентиляції є монітор, і, за певного програмування, вони здатні обчислити та показати

дану криву. Криву тиск-об'єм можна скласти і власноруч, це допоможе у визначенні потрібного рівня ПТКВ, хоча і не так ефективно, як комп'ютерний метод розрахунку.

Крива залежності тиск-об'єм має два окремі вигини (рис. 1), що називаються точками перелому. Рівень над нижнім вигином кривої вважається тим, що утримує альвеоли відкритими на кінці видиху і попереджує пошкодження, він також дозволяє залучити в процес дихання більше ділянок легеневої тканини. В загальному вигляді – найнижчий вигин кривої показує рівень обов'язкового ПТКВ, який дозволяє уникнути колапсу альвеол, а тиск вище від верхнього вигину кривої сигналізує про перерозтягнення легеневої тканини. Проте це поняття дуже спрощене, співвідношення між формою кривої та процесами, що відбуваються в альвеолах, визначається багатьма факторами. Ці фактори на даний момент активно досліджуються та дискутуються [14, 36].

Albaiceta та співав. в своєму дослідженні вивчали ефекти двох рівнів ПТКВ: перший – на 2 см вод.ст. вище нижньої точки перелому на кривій вдиху (15 ± 3 см вод.ст.), другий – відповідав максимальній точці кривої видиху ($23,5 \pm 4$ см вод.ст.). ПТКВ, що відповідав максимальній точці кривої видиху, покращував оксигенацію, збільшував об'єм добре аерованих ділянок легень, призводив до більшої стабільності альвеол та також підвищував $PaCO_2$ і тиск у повітроносних шляхах, тобто виявив як переваги, так і недоліки його застосування [43].

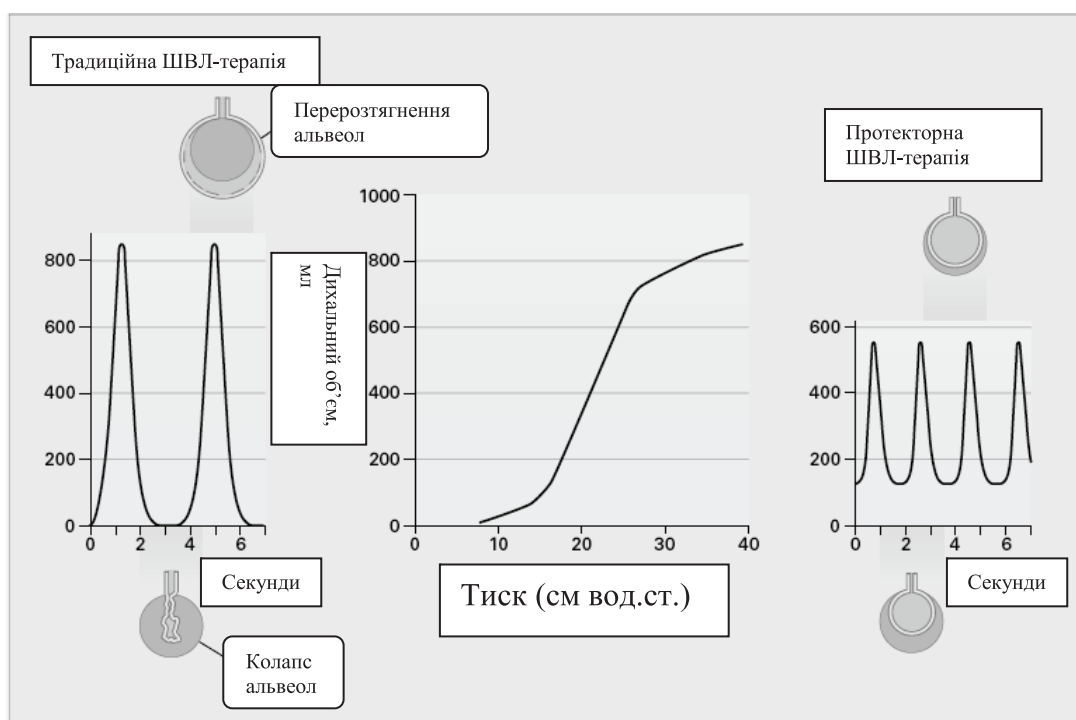


Рис. 1. Дихальна крива залежності тиск-об'єм та ефекти традиційної та протекторної методик ШВЛ у пацієнта вагою 70 кг з ГРДС [39]

Нижня та верхня точки перелому кривої тиск-об'єм на вдиху (центральна частина) – 14 та 26 см вод.ст. відповідно. У випадку традиційної ШВЛ терапії з ДО 12 мл/кг маси тіла та ПТКВ на рівні 0 (ліва частина малюнка) під кінець видиху виникає колапс альвеол. При протекторній методиці з ДО 6 мл/кг (права частина малюнка) ПТКВ залишається нижче верхньої точки перелому, а збільшення ПТКВ на 2 см вод.ст. від нижньої точки перелому може попередити колапс альвеол на кінці видиху.

В разі, якщо немає можливості обчислити графік залежності тиск-об'єм, встановлюється мінімальний ПТКВ, який поступово збільшують у комбінації із збільшенням FiO_2 з метою отримання адекватної оксигенації ($PaO_2 = 55-80$ мм рт.ст., $SaO_2 = 88-95\%$) [26]. Традиційно у хворих з ГПЛ/ГРДС застосовують ПТКВ 5 – 12 см вод.ст., у клінічних дослідженнях застосування більшого ПТКВ не показало кращих результатів [14].

Поки що єдиним методом, що довів свою ефективність і показав значиме зниження летальності при ГПЛ/ГРДС, є застосування малих дихальних об'ємів (ДО).

Ера зацікавленості стратегією малих дихальних об'ємів почалася із оглядового дослідження Nickling та співав., коли було зареєстровано значне зниження смертності у пацієнтів з ГРДС в разі зменшення ДО [10, 15].

Два дослідження, проведені в Канаді та Європі не показали переваги малих ДО на відміну від NIH Acute Respiratory Distress Syndrome Network дослідження. Це пояснюється тим, що дослідження NIH включало найбільшу кількість пацієнтів, мало найменший ДО (6 мл/кг ідеальної маси тіла) і в ньому використовували протокол щодо корекції ацидозу та гіперкапнії [37, 41].

Підсумовуючи дані останніх досліджень Міжнародний консенсус з інтенсивної терапії присвячений питанням VALI при ГРДС дійшов наступних висновків:

- Використання великих ДО (12 мл/кг ідеальної ваги тіла) призводить до підвищення транспульмонарного тиску (тиск у повітряних шляхах під час паузи в кінці вдиху мінус тиск у плевральній порожнині) та тиску плато більше ніж 30-35 см вод.ст., що несе ризик баротравми і смерті.
- Необхідно дотримуватись стратегії зменшення ДО (до 6 мл/кг ідеальної ваги тіла і менше), якщо це потрібно для утримання тиску плато в дихальних шляхах менше ніж 30 см вод.ст. Дана терапія показала кращі результати.
- Підвищення ПТКВ дозоване на основі кривої тиск-об'єм може запобігти виникненню VALI. Рекомендують використовувати ПТКВ вище на 2 см вод.ст. від нижньої точки перелому кривої вдиху. Проте ці дані потребують подальшого дослідження, і, поки що, не впроваджені для повсякденного використання [39, 43].

Отже, пацієнтам з ГРДС рекомендована ШВЛ-терапія з використання малих ДО, що дозволяє зменшити тиск в дихальних шляхах і уникнути перерозтягнення легеневої тканини; такі стратегії ШВЛ почали називати протекторними в зв'язку із зниженням ризику виникнення баротравми і зменшенням показників смертності. Всі інші альтернативні методи ШВЛ (рідинна ШВЛ, пронована позиція, ВЧОВ, неінвазивна ШВЛ) потребують подальшого вивчення, оскільки дані вже проведених досліджень не показали суттєвих переваг лікування або позитивний результат був непереконливий [20, 39, 41].

Оцінюючи вплив протекторних методик ШВЛ на ГПН, Ranieri та співав. в РКД з включенням 44 пацієнтів з ГРДС показав, що при вентиляції з малими ДО та вищим ПТКВ інтенсивність системної та місцевої запальної відповіді менша (вимірювались як сироваткові, так і бронхоальвеолярні рівні фактору некрозу пухлин α , інтерлейкінів 6 та 8), ніж при стандартних режимах. Крім того, вони встановили, що використання протекторних методик призвело до зменшення кількості пацієнтів зі СПОН, і значно знизило частоту розвитку ГПН ($P = 0.04$) [20].

Отже, з метою профілактики розвитку VALI та ГПН у всіх пацієнтів з ГПЛ/ГРДС ШВЛ повинна проводитись з використанням малих ДО (6-8 мл/кг ідеальної ваги тіла), які забезпечують підтримання тиску плато < 30 см вод.ст., ПТКВ встановлюється на мінімальному значенні (5 см вод.ст.). Частота дихання варіює у межах від 5-35 за хвилину. у випадку, коли застосування цього методу ШВЛ не забезпечує адекватної оксигенації, необхідно застосувати ПТКВ, рівень якого розраховується за даними кривої тиск-об'єм і повинен бути на 2 см вищим від нижньої точки перелому на кривій вдиху. Якщо можливості розрахувати криву тиск-об'єм немає допускається поступове збільшення ПТКВ до 12 см вод.ст. разом із збільшенням FiO_2 більше ніж 60% для отримання адекватної оксигенації ($PaO_2 = 55-80$ мм рт.ст., $SaO_2 = 88-95\%$). Якщо при цьому зберігається виражена гіпоксія, варто застосовувати проновану позицію [14, 31, 39].

Корекція кислото-основного стану

Метою використання ДО у розмірі 6 мл/кг ідеальної маси тіла є утримання тиску плато не вище 30 см вод.ст., щоб уникнути ШВЛ-асоційованого пошкодження легень, однак при цьому виникає пермісивна гіперкапнія [21, 39, 43]. Пермісивна гіперкапнія має як позитивні, так і негативні ефекти. В дослідженнях на тваринах виявили її певний гемодинамічний ефект, що включає в себе зниження системного судинного опору, підвищення серцевого викиду, хоча ці зміни реєструвались не в усіх дослідженнях [21, 28].

Вплив пермісивної гіперкапнії на вентиляційно-перфузійне співвідношення виявився різноспрямованим. З одного боку ацидоз посилює гіпоксичну вазоконстрикцію легеневих капілярів з подальшим погіршенням оксигенації [20], з іншого - збільшується серцевий викид (СВ). До того ж, гіперкапнічний ацидоз спричинює зсув праворуч в кривій кисень-гемоглобінової диссоціації та покращує доставку кисню органам та тканинам в разі шоку [15, 18, 20]. Деякі клінічні дослідження продемонстрували, що оксигенація тканин при пермісивній гіперкапнії не змінюється чи навіть покращується із збільшенням СВ, зменшенням артеріо-венозної різниці вмісту O_2 та зниженням концентрації лактату крові (оскільки гостра гіперкапнія сама по собі пригнічує утворення лактату) [15, 16, 20].

З обережністю пермісивна гіперкапнія повинна застосовуватись у пацієнтів з легеневою гіпертензією та недостатністю правих відділів серця, у яких виражена легенева вазоконстрикція може суттєво посилити негативні гемодинамічні ефекти. Треба пам'ятати, що використання помірної гіперкапнії протипоказано у пацієнтів з підвищеним внутрішньочерепним тиском (набряком мозку), оскільки це пов'язано з вазодилатацією судин мозку та подальшим підвищенням внутрішньочерепного тиску [20].

Оригінальний протокол NIH дослідження ARDS Network включав наступні рекомендації щодо цільового рН та управління ацидемією та алкалемією:

1. Цільовий рН = 7,30-7,45
2. Якщо рН більше 7,45 – знизити частоту дихань в апараті наскільки можливо
3. Якщо рН 7,15-7,30: а – збільшити частоту дихань до 35/хв поки рН не досягне 7,30 або $PaCO_2$ знизиться до 25 мм рт.ст.; б – якщо частота дихань = 35/хв або $PaCO_2$ менше 25 мм рт.ст – можна застосувати натрію гідрокарбонат;
4. Якщо рН менше 7,15: а - збільшити частоту дихань до 35/хв; б – якщо частота дихань 35/хв та рН менше 7,15, і вже проводиться інфузія гідрокарбонату натрію, можна розглянути питання про збільшення ДО на 1мл/кг поки рН не стане більше 7,15 (в цьому випадку тиск плато може перевищувати цільовий).

На жаль, детальна інформація щодо частоти та обсягу застосування даного протоколу в дослідженні малих ДО NIH ARDS Network не була опублікована. Тому на даний момент, спираючись на оригінальну доповідь, ми можемо лише зробити висновок, що тяжка ацидемія реєструвалась рідко. В перший день дослідження в групі з малими ДО рН варіювало $7,38 \pm 0,08$ ($PaCO_2$ 40 ± 10 мм рт.ст), в групі із звичними ДО рН становило $7,41 \pm 0,07$ ($PaCO_2$

35 ± 8 мм рт.ст). Із зростання рН в наступні 7 діб не було необхідності застосовувати інфузію бікарбонату [20, 43].

Підхід до корекції рН, використаний в цьому дослідженні, здеться розважливим, оскільки асоціювався з добрими результатами, хоча і потребує подальшого вивчення.

Необхідно відмітити, що цей підхід запропонований для пацієнтів з ГПЛ, а не з загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), багато з яких мають хронічний респіраторний ацидоз з компенсаторним метаболічним алкалозом. В таких хворих бікарбонат потрібно використовувати, для утримання концентрації бікарбонатів плазми на їх звичному рівні (якщо він відомий), оскільки це полегшує перехід таких пацієнтів на самостійне дихання.

Водний баланс

Simmons та співав. у 1987 році провели дослідження 113 пацієнтів з ГРДС, в якому виявили, що негативний водний баланс та зменшення ваги знижує летальність в даній групі пацієнтів. На 14 добу пацієнти, що втратили 3 кг і більше, мали набагато меншу летальність, ніж ті які додали у вазі 3 кг та більше (33% проти 100%, ретроспективно) [34]. Огляд досліджень 1996-1999 щодо впливу водного балансу на наслідки лікування ГРДС показав, що сумарний негативний водний баланс на 4 добу пов'язаний з зниженням смертності навіть у разі вкрай важкого стану [33, 36, 39].

Mangialardi та співав. виявили, що гіпопротеїнемія та зменшення онкотичного тиску погіршує наслідки лікування ГПЛ/ГРДС [26]. В подальшому було показано, що використання діуретиків для досягнення негативного водного балансу та для покращення оксигенації разом із внутрішньовенним введенням альбуміну скорочувало тривалість ШВЛ та потреби перебування у ВРІТ (різниця статистично недостовірна) [24, 25, 26].

Всі вищеперераховані дослідження не включали достатньої кількості пацієнтів, що могла б виявити достовірний вплив негативного водного балансу на наслідки лікування. На даний момент закінчено дослідження FACTT (Fluid and Catheter Treatment Trial), що включало 1001 пацієнта з ГПЛ чи ГРДС, і яке порівнювало консервативну інфузійну терапію (центральний венозний тиск (ЦВТ) менше 4 мм рт.ст./52 мм вод.ст. чи тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА) менше 8 мм рт.ст.) з ліберальною (ЦВТ 10-14 мм рт.ст./130-182 мм вод.ст. чи ТЗЛА 14-18 мм рт.ст.). Впливу на летальність виявлено не було. Проте консервативний підхід до терапії покращував дихальну функцію, збільшував кількість діб без ШВЛ, зменшував тривалість перебування у ВРІТ. Консервативна група у дослідженні FACTT отримувала в середньо-

му 3,5 л інфузій/добу протягом першого тижня дослідження, а ліберальна більше 4 л. Це дозволило забезпечити водний баланс за 7 днів лікування в групі консервативного підходу -136 мл, в той час, як в групі ліберального підходу водний баланс становив +7000 мл. Необхідно зазначити, що у консервативній групі крім обмеження об'єму інфузій застосовувались діуретики, тому азот сечовини та креатинін були дещо вищі у консервативній групі (статистично достовірна різниця лише для азоту сечовини), проте частота виникнення ГПН не була високою (10% проти 14%, $p=0.06$) [11, 20, 21, 42].

Отже, у хворих з ГПЛ та ГРДС рекомендується підтримувати негативний/нульовий водний баланс.

Замісна ниркова терапія

Ретроспективні дослідження показали, що негативний водний баланс у пацієнтів з ГПЛ та підвищеною проникністю легеневих капілярів збільшують кількість днів без ШВЛ. Вважається, що зниження гідростатичного тиску легеневих капілярів веде до покращення оксигенації та комплаєнсу дихальної системи [20].

Виходячи з гіпотези, що негативний водний баланс покращує перебіг ГПЛ/ГРДС, використання інтермітуючої чи тривалої ДНЗТ для підтримки негативного чи нульового балансу може мати позитивний ефект. Але під час тривалої ДНЗТ часто проводиться корекція буферного складу, а, як обговорювалось раніше, отримано експериментальні дані щодо протекторного впливу пермісивної гіперкапнії, тоді як підвищення концентрації гідрокарбонатів може бути шкідливим [15, 16, 20].

Більшість досліджень ДНЗТ у пацієнтів з ГПЛ/ГРДС та ГПН сфокусовано на вивченні здатності впливати на перебіг запального процесу, а не на підтримку негативного чи нульового водного балансу. Крім того, немає клінічних досліджень, які показали б перевагу якогось конкретного методу ДНЗТ. Частіше для лікування пацієнтів з ГПН та ГПЛ/ГРДС застосовують гемофільтрацію з негативним чи нульовим балансом, через її здатність видаляти медіатори

запалення та гуморальні фактори ГПН та ГПЛ з циркуляторного русла [20].

Декілька досліджень на тваринах (свині, собаки) підтверджують зменшення легеневого набряку за допомогою вищевказаних механізмів. Інші ж відмітили, як і клінічне покращення, так і зменшення рівнів різноманітних медіаторів запалення в плазмі (включаючи IL-6 та NF- κ B) [19]. Подальші дослідження тривалої ДНЗТ продемонстрували суперечливі результати [18, 20].

Ronco та співав. ретроспективно оцінили 80 випадків септичного шоку поєднаного з ГРДС. Вони порівняли 40 пацієнтів, яким проводилась рання ізволемічна гемофільтрація (ІГФ) з 40 пацієнтами, які отримували традиційну терапію. Виявилось, що ІГФ підвищувала співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p=0.05$) та покращувала гемодинаміку (вищий середній артеріальний тиск - САТ та менша доза вазопресорів). До того ж, пацієнти, які отримували ранню ІГФ перебували в ВРІТ коротший термін ($p=0.002$) та мали нижчі показники летальності на 28 добу (55% і 27.5% відповідно, $p=0.05$). З іншого боку, Hoste та співав. провели ретроспективне дослідження 37 пацієнтів з ГПН та ГПЛ, які отримували тривалу веновенозну гемодіафільтрацію. Вони не виявили різниці в показниках гемодинаміки (САТ, ЦВТ), ШВЛ (FiO_2 , РЕЕР) чи газообміну (PaO_2 , PaCO_2), після 24 год ДНЗТ. Оскільки швидкість потоку крові становила 100 мл/хв, а потоку діалізату 1 л/год, доза ДНЗТ була недостатньою. Тому потрібні подальші проспективні дослідження, для визначення оптимальних характеристик ДНЗТ для пацієнтів з ГРДС та ГПН [20].

Загалом на сьогодні пацієнтам з ГПЛ/ГРДС у комбінації з ГПН показано проведення ДНЗТ з метою підтримки негативного водного балансу.

Фармакотерапія ГПЛ та ГРДС

Проведено небагато досліджень фармакологічної терапії ГРДС, та й ті мали обмежений успіх та потребують подальшого вивчення (інгаляції оксиду азоту, сурфактант, альпростадил, глюкокортикоїди). Результати деяких [41] сумовано в табл. 4.

Таблиця 4

Результати клінічних досліджень щодо фармакотерапії ГПЛ та ГРДС

Вид терапії	Дослідження (к-сть пацієнтів)	Результати	Автори та рік дослідження
Глюкокортикоїди (під час гострої стадії)	Фаза 3 (87)	Немає переваг	Bernard та співав., 1987
Глюкокортикоїди (під час гострої стадії)	Фаза 3 (59)	Немає переваг	Luce та співав., 1988
Альпростадил, в/в	Фаза 3 (100)	Немає переваг	Bone та співав., 1989
Альпростадил, ліпосомальний	Фаза 3 (350)	Зупинено через недостатню ефективність	Abraham та співав., 1999

Прожовження таблиці 4

Сурфактант	Фаза 3 (725)	Немає переваг. Зараз досліджуються нові препарати та шляхи доставки.	Anzueto та співав., 1996
Глюкокортикоїди (під час стадії фіброзуючого альвеоліту)	Фаза 3 (24)	Знизило смертність, проте дослідження занадто мале	Meduri та співав., 1998
Глюкокортикоїди (метилпреднізолон)	Багатоцентрове РКД (180)	Не рекомендовано для рутинного використання. Застосування метилпреднізолону через 14 діб від початку ГРДС може збільшити летальність.	NIH Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network, 2006 [35]
Інгаляційний оксид азоту	Фаза 3 (177)	Немає переваги	Dellinger та співав., 1998
Інгаляційний оксид азоту	Фаза 3	Немає переваги	Payen та співав., 1999
Кетоконазол	Фаза 3 (234)	Немає переваги	NIH Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network Network, 2000
Процистеїн	Фаза 3 (214)	Зупинено через недостатню ефективність	Bernard G: unpublished data, 1998
Лізофілін	Фаза 2-3 (235)	Зупинено через недостатню ефективність	Unpublished data, 1999

Раніше вважали, що дефіцит сурфактанту – важливий компонент ГРДС, як і у випадку респіраторного дистрес-синдрому новонароджених. Декілька малих досліджень терапії сурфактантом показали, що призначення її пацієнтам з ГПЛ може покращити оксигенацію, але подальші дослідження мають визначити оптимальну дозу, шлях доставки, кратність прийому і віддалені результати лікування. На даний момент у дорослих терапія сурфактантом не рекомендована [4, 41].

Вплив терапії глюкокортикоїдами (ГК) широко дискутується і по цей час. Так, Ashbaugh та співавтори у 1967 р. вважали, що цінність ГК – в їх протизапальному та проти набряковому ефекті. Численні дослідження ГК у пацієнтів з ризиком ГРДС не змогли продемонструвати переваги, так само як високі дози ГК на початку захворювання не змінювали його перебігу [9].

Певний позитивний ефект було відмічено при застосуванні ГК на пізній стадії ГРДС (фіброзуючого альвеоліту). Було проведено невелике проспективне РКД: 8 пацієнтів з ГРДС тривалістю більше 7 діб отримували плацебо, а 16 – високодозову терапію метилпреднізолоном. Половина пацієнтів, що отримували плацебо, змінили терапію через неможливість покращити їх стан більше ніж на 1 бал, тоді як жодному з пацієнтів, що отримували ГК, зміна терапії не знадобилась [4].

NIH ARDS Clinical Trials Network в США закінчило велике сліпе плацебо-контрольоване РКД щодо терапії високими дозами метилпреднізолону. Пацієнти отримували початкову дозу 2 мг/кг ідеальної маси тіла метилпредні-

золону, згодом по 0,5 мг/кг ідеальної маси тіла кожні 6 год протягом 14 діб, потім 0,5 мг/кг ідеальної маси тіла кожні 12 год протягом 7 діб, а згодом поступова відміна препарату. В результаті дослідження не виявили різниці у термінах 28- та 60-добової летальності, не зважаючи на покращення газообміну, артеріального тиску, зменшення кількості днів ШВЛ в групі, що отримувала лікування метилпреднізолоном. У групі, що отримувала лікування метилпреднізолоном, частіше розвивалась нервово-м'язова слабкість, ніж у контрольній. Більше того, застосування високих доз метилпреднізолону через 14 діб від початку ГРДС збільшило летальність [4, 14, 31, 35].

Отже, високі дози ГК можна рекомендувати тільки як «терапію відчаю» у разі тяжкого стану хворого на ранньому етапі ГПЛ/ ГРДС [35, 41].

Стандартною терапією (на прикладі протоколів лікування, прийнятих в університеті Мічигану) вважають: 1) ШВЛ контрольована по тиску (PCIRV) з тиском плато на вдосі 30-40 см вод.ст. (гіперкапнія прийнятна, якщо гіповентиляція є наслідком зазначених лімітів ШВЛ-показників); 2) FiO₂ до 60% (гіпоксемія прийнятна, якщо є наслідком зазначених обмежень); 3) покращення співвідношення доставки кисню (DO₂)/споживання кисню (VO₂) принаймні до 4:1, визначають за змішаною венозною сатурацією; 4) покращення дихальних функцій за допомогою пронованої позиції, підтримання негативного водного балансу; 5) гематокрит >40%, харчування із розрахунку 30 ккал/кг/добу, білка 1 г/кг/добу, підтримання венозної сатурації (SvO₂) >70 [27].

Щодо впливу інгаляцій оксиду азоту, вони не зменшують летальності та не призводять до покращення оксигенації. Тиск в легеневій артерії оксид азоту знижував незначно і лише в перший день застосування. Даний препарат може бути використаний лише як «терапія відчаю» в разі рефрактерної гіпоксемії [41].

Лікування іншими, менш селективними, вазодилататорами (альпростадил, епопростенол/простациклін) також було малоефективним [41].

Таким чином, на сьогодні загально визнані ефективні методи фармакотерапії ГПЛ та ГРДС не створені. Високі дози ГК можна рекомендувати тільки як «терапію відчаю» у разі тяжкого стану хворого на ранньому етапі ГПЛ/ГРДС [35, 41]. Превентивне застосування ГК може збільшити частоту виникнення ГРДС у важкохворих пацієнтів [31].

Екстракорпоральна мембранна оксигенація

ЕКМО було запропоновано як метод, що гарантує постійне підтримання параметрів газо-

обміну з можливістю зниження пікового тиску вдиху, ДО, частоти дихань, фракції кисню в дихальній суміші. Hill та співав. доповіли перший успішний випадок використання ЕКМО у дорослого пацієнта з ГРДС в 1972 році. Bartlett та співав. доповіли перший випадок, коли новонароджений вижив завдяки застосування ЕКМО у 1976 році [5].

Новий метод лікування зацікавив наукову спільноту, проте його висока ефективність була доведена лише в дитячій популяції: в 1981 року Bartlett та співав. повідомили про успішне лікування понад 50% з 45 немовлят з ГРДС. У 1986 року було опубліковано результати РКД серед 715 немовлят, лікування було ефективним у 80% [8]. Дослідження ЕКМО у дорослих хворих було започатковано NIN у 1975 році та припинене в 1979 році, оскільки результати були розчаровуючі. Було залучено менше третини з 300 запланованих пацієнтів; дослідження припинили так як рівень смертності складав більше 90% у обох групах (табл. 5) [5, 7].

Таблиця 5

Історія дослідження методів екстракорпоральної підтримки газообміну

Вид підтримки	Дослідження (к-сть пацієнтів)	Результати	Дослідники
Пролонгована екстракорпоральна оксигенація, використовувався як ВА, так і ВВ метод	Оглядове (11+6)	Непереконливі, метод потребує подальшого вивчення	Fallat R. Та співав., 1974 [12]
ЕКМО	Багатоцентрове, фаза 3 (92, дорослі)	Змушені були припинити через низьку ефективність	National Institutes of Health, 1979 [7]
Екстракорпоральне видалення CO ₂ (ECCO2R)	Одноцентрове, неконтрольоване (43)	У 72,8% хворих спостерігалось покращення легеневої функції, 48,8% пацієнтів вижили. Результати непереконливі (через відсутність контрольної групи), метод потребує подальшого вивчення	Gattinoni L. Та співав., 1982 [13]
Екстракорпоральне видалення CO ₂ (ECCO2R)	Одноцентрове, фаза 3 (40, дорослі)	Немає переваг	Morris та співав., 1994 [7]
ЕКМО	Фаза 3 (190, дорослі)	Відмічено зниження частоти комбінованої кінцевої точки (смертності та тяжкого безсилля) на 31% (P=0.03)	CESAR trial, 2003 [2, 7]

Розглядаючи складові дослідження NIN 1975 року з позиції сьогодення, слід підкреслити суттєві недоліки в організації РКД: ЕКМО виконувалось за допомогою вено-артеріального доступу; центри, які брали участь в дослідженні, не мали попереднього досвіду роботи з цією

методикою, що призвело до дуже високої кількості ускладнень антикоагуляційної терапії. Як результат, в США припинили дослідження та використання ЕКМО як методу терапії дихальної недостатності серед дорослих. Декілька робіт продемонстрували тісний зв'язок між триваліс-

тю ШВЛ до проведення ЕКМО терапії і рівнем летальності: чим довше проводилось ШВЛ до початку ЕКМО – тим вищим був рівень летальності (рис. 2) [28]. А середня тривалість ШВЛ у пацієнтів, що були включені в NIN дослідження 1975 року складала 9 діб [7].

Kolobow та співав. модифікували методику: зменшили ДО, знизили піковий тиск вдиху (низькочастотна штучна вентиляція легень (НЧШВЛ)), - керуючись ідеєю обмежити рухливість легень та дозволити їм «відпочити». Сенс цих змін полягав у тому, щоб розділити газообмін на доставку кисню та видалення CO_2 . Оксигенація відбувалась через власні легені, поки CO_2 видалявся через «штучні». Так звана НЧШВЛ- CO_2 техніка видалення дозволила зменшити потік крові в екстракорпоральному контурі до 20-30% серцевого викиду [19]. Gattinoni та ін. продемонстрували 49% рівень виживання у пацієнтів з тяжкою дихальною недостатністю, використовуючи цю техніку. На базі цих результатів інші центри в Європі та США відновили використання ЕКМО у дорослих пацієнтів [15].

Нещодавно було проведено РКД методики екстракорпорального видалення CO_2 (ECCO₂R). Воно не показало різниці між традиційним лікуванням та ECCO₂R, що можна пояснити використанням відмінної методики перфузії та тактики ведення хворих, ніж ті, що використовують зараз. Насамперед, пацієнти з тяжким захворюванням легень потребують високопоточного ЕКМО з повною підтримкою оксигенації та видалення діоксиду вуглецю, тоді як використовувалось низькопоточне ECCO₂R. Це призвело до виникнення необхідності покращити оксигенацію у групі ECCO₂R, шляхом збільшення ДО, що призводило до підвищення тиску в дихальних шляхах і виключило можливість для відпочинку легень. До того ж, лише один з членів команди брав участь у NIN дослідженні ЕКМО у 1970, інші представники не мали відповідного досвіду, що призвело до високої частоти кровотеч та тромботичних ускладнень. Крім того, у контрольній групі у якості традиційної терапії використали ШВЛ з контролем за тиском за зворотнім співвідношенням (PCIRV). Тому дослідники отримали як в контрольній, так і в ECCO₂R групі приблизно однакові рівні смертності (але все ж таки менше 60%, замість очікуваних більше 80%) [6]. Успіх PCIRV протоколу призвів до широкого розповсюдження його серед методів традиційної ШВЛ терапії, оскільки 66% пацієнтів з середньотяжкою та тяжкою дихальною недостатністю (2,8 бали по Mugaу, середній $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 88 мм рт.ст.) виживали. На жаль, жоден з авторів не зміг повторити результати Morris та співав. для пацієнтів з вкрайважкою, прогресуючою ДН, тому PCIRV метод ШВЛ терапії потребує подальшого вивчення [2, 7].

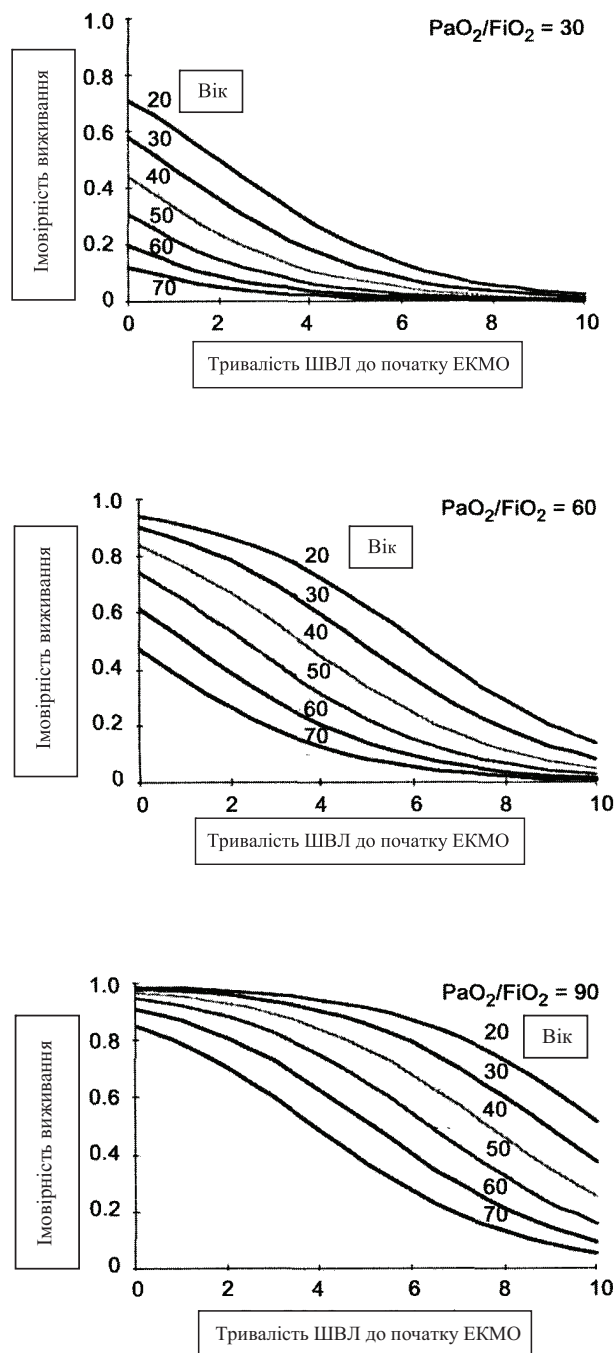


Рис. 2. Графік зв'язку тривалості ШВЛ перед початком ЕКМО, віку та імовірності виживання для трьох співвідношень $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [27]

Показання до проведення ЕКМО у дорослих пацієнтів відрізняються в різних центрах. Зазвичай вони представляють собою модифіковані критерії «негайного» та «відстроченого» включення в дослідження ЕКМО, що проводилось у США в 1979 (табл. 6) [21].

Таблиця 6

Показання до лікування ЕКМО в різних медичних центрах

Центри (Джерела)	«Негайні» показання	«Відстрочені» показання
Orange County Medical Centre, Peter Bent Brigham Hospital, Hospital of the University of Pennsylvania, Pacific Medical Centre, Latter-day Saints Hospital, Mount Sinai Hospital NYC, University of North Carolina, University of California S.F., Massachusetts General Hospital, USA	$PaO_2 \leq 50$ мм рт.ст. більше 2 год при $FiO_2=100$; $PEEP \geq 5$ см вод.ст.	$PaO_2 \leq 50$ мм рт.ст. більше 12 год при $FiO_2 = 60$; $PEEP \geq 5$ см вод.ст.; неефективність максимально інтенсивного лікування протягом 48 год.
University of Milan, Italy	Такі ж	Такі ж, крім того $Q_s/Q_t \geq 30\%$, $CT_{stat} \leq 30$ мл/см вод.ст.
Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden	Такі ж	Такі ж
Philipps University, Marburg, Germany	A-a $PO_2 \geq 525$ мм рт.ст.; $CT_{stat} \leq 30$ мл/см вод.ст.; $PIP \geq 35$ см вод.ст.; розповсюджені інфільтрати на рентгенограмі ОГК; максимально інтенсивне лікування протягом 24 год (немає розподілу на негайні та відстрочені)	
Charite/Campus Virchow, Humboldt-University Berlin Germany; Heartlink EKMO-Centre, Leicester, UK	$PaO_2 \leq 50$ мм рт.ст. більше 2 год при $FiO_2=100$; $PEEP \geq 10$ см вод.ст.	Максимально інтенсивне лікування протягом 24-120 год; $PaO_2/FiO_2 \leq 150$ мм рт.ст.; $PEEP \geq 10$ см вод.ст.; $Q_s/Q_t \geq 30\%$ при $FiO_2=100$; екстраваскулярна рідина ≥ 15 мл/кг; $CT_{stat} \leq 30$ мл/см вод.ст. або повторна баротравми
Cochin University Hospital, Paris, France	Такі ж, крім того кількість балів по шкалі Murray $\geq 2,5$; неспроможність покращити дихальну функцію за допомогою різних методів ШВЛ	Такі ж, крім того кількість балів по шкалі Murray $\geq 2,5$; неспроможність покращити дихальну функцію за допомогою різних методів ШВЛ
Freiburg University Hospital, Freiburg, Germany	$PaO_2 \leq 50$ мм рт.ст.; $FiO_2=100$; $PEEP \geq 10$ см вод.ст.	$FiO_2 \geq 70$; $PEEP \geq 10$ см вод.ст.; максимальна медикаментозна терапія більше 48 год
University of Michigan Medical School, Ann Arbor, USA	Оптимальна традиційна терапія; $Q_s/Q_t \geq 30\%$; $CT_{stat} \leq 0,5$ мл/см вод.ст./кг; дифузні інфільтрати на рентгенограмі ОГК в 4-х сегментах (немає розподілу на негайні та відстрочені)	
University of Utah, School of Medicine, Salt Lake City, USA	Такі ж	Такі ж
Ludwigs-Maximilians-University, Munich, Germany	$PaO_2/FiO_2 \leq 50$ мм рт.ст. при $PEEP \geq 5$ см вод.ст. більше 2 год, $CT_{stat} \leq 30$ мл/см вод.ст.	При наявності 3-х із 4-х наступних критеріїв після 48-96 год традиційної терапії: $PaO_2/FiO_2 \leq 150$ мм рт.ст. при $PEEP \geq 5$ см вод.ст. більше 2 год; $PaCO_2 \geq 60$ мм рт.ст. при $VE \geq 200$ мл/кг; $PIP \geq 40$ см вод.ст.; $CT_{stat} \leq 30$ мл/см вод.ст. та $Q_s/Q_t \geq 30\%$
Toronto General Hospital, Toronto, Canada	Пацієнти із поєднаною серцевою та дихальною недостатністю, що загрожує життю, пацієнти з переважно дихальною недостатністю, що прогресує та ступінь гіпоксії може бути несумісний з життям (немає розподілу на негайні та відстрочені)	
University of Vienna, Austria	$PaO_2/FiO_2 \leq 70$ мм рт.ст. при $PEEP \geq 10$ см вод.ст. більше 96 год;	

A-a PO_2 альвеоло-артеріальний кисневий градієнт CT_{stat} – загальний торако-легеневий комплаєнс, FiO_2 – фракція кисню у суміші, що вдихається PaO_2 – парціальний тиск кисню в артеріальній крові PIP – піковий тиск вдиху, Q_s/Q_t – фракція внутрішньолегеневого шунта, V_E – хвилинний об'єм вентиляції.

Протипоказаннями до використання ЕКМО є наявність протипоказань до антикоагуляції, незворотне пошкодження ЦНС, тяжке ХОЗЛ, вкрай несприятливий прогноз через основне захворювання (наприклад, термінальна стадія раку). Проте останнім часом, через розповсюдження обладнання для ЕКМО з гепаринізованою поверхнею, протипоказання до використання антикоагулянтів більше не є причиною відмови від лікування ЕКМО [22].

Залежно від судинного доступу виділяють вено-артеріальний (ВА) та вено-венозний (ВВ) типи ЕКМО (табл. 7). ВВ ЕКМО має наступні варіанти: постійне двохточкове, постійне односточкове, приливно-поточне, екстракорпоральне видалення діоксиду вуглецю.

Вважається, що ВВ метод більш безпечний, тому що дозволяє уникнути канюляції та перев'язки сонної артерії [7, 27]. Клінічні дослідження серед новонароджених та дослідження на новонароджених ягнятах вивчали зміни мозкового кровообігу при ВА та ВВ ЕКМО за допомогою доплеру та виявили, що ВА ЕКМО викликає тривале зниження мозкового кровотоку. Крім того, при ВА ЕКМО через зменшення легеневого кровотоку виникає ішемічне пошкодження легеневої тканини [27].

Оксигенація при ВВ ЕКМО може бути нижчою, ніж при ВА, оскільки кров, що повертається з екстракорпорального контуру, перемішується з неоксигенованою венозною кров'ю. Але найвагомий недолік ВВ ЕКМО – воно не заміщує функцію серця, як це відбувається при ВА ЕКМО [27]. При цьому під час ВА ЕКМО зменшується переднавантаження на правий шлуночок та легеневий кровотік, та збільшується постнавантаження на лівий шлуночок. В той час, як ВВ ЕКМО не знижує переднавантаження правого шлуночка, легеневий кровотік, чи серцевий викид лівого шлуночка. Відсутність впливу ВВ ЕКМО на постнавантаження лівого шлуночка виключає розвиток синдрому лівошлуночкової «зупинки», що розвивався у частини пацієнтів при ВА ЕКМО [7, 27]. Ехокардіографія показала відсутність негативного впливу ВВ ЕКМО на функцію серця, крім того ВВ ЕКМО може непрямым шляхом покращувати серцеву діяльність через підвищення повернення змішаної венозної крові до малого кола кровообігу. Інша перевага ВВ ЕКМО – воно зберігає фізіологічну пульсацію, що знижує судинний опір та покращує перфузію органів (в тому числі і нирок) [27].

Таблиця 7

Порівняння ВА та ВВ ЕКМО [27]

	ВА ЕКМО	ВВ ЕКМО
Місця для канюляції	Внутрішня яремна вена, праве передсердя, стегнова вена плюс загальна сонна артерія, стегнова артерія чи аорта	Лише внутрішня яремна вена, яремно-стегнове поєднання, стегново-стегново, сафено-сафенозне поєднання чи праве передсердя
Досягне PaO ₂	60-150 мм рт.ст.	45-80 мм рт.ст.
Індикатор достатньої оксигенації	«Змішана» венозна сатурація чи PaO ₂ та розрахунок споживання кисню.	Мозкова венозна сатурація; різниця PO ₂ до та після оксигенатора, PaO ₂ пацієнта, сатурація перед мембраною.
Вплив на серцеву діяльність	Знижує пренавантаження, підвищує постнавантаження. ЦВТ варіабельне, пульсовий тиск низький; коронарні артерії отримують кров з лівого шлуночка; можливий розвиток синдрому лівошлуночкової «зупинки».	Незначні ефекти, ЦВТ та пульсовий тиск не змінюються. Може покращуватись оксигенація серцевого м'язу, може зменшувати постнавантаження на правий шлуночок, може підвищувати серцевий викид.
Заміщення функції серця	Часткова або повна.	Немає.
Легеневий кровотік	Помірний або значно знижений.	Незмінений.
Наявність шунта право-лівого	Зниження сатурації крові в аорті.	Підвищення сатурації в аорті.
Рециркуляція	Немає.	Може впливати при неадекватному доступі.

ЦВТ – центральний венозний тиск.

При проведенні ВА чи ВВ ЕКМО часто стикаються з проблемою перевантаження рідиною. Погіршення функції нирок через неппульсуючий кровотік під час ВА ЕКМО привело до рутинного використання гемофільтрації в даному випадку, при ВВ ЕКМО зареєстровано схожі порушення функції нирок [28]. Під час перших 48 год ВВ ЕКМО діурез часто менше 1 мл/кг/год, навіть у пацієтів з нормальним артеріальним тиском та вмістом альбуміну крові та із значним позитивним водним балансом. Після 96 год ЕКМО процедури функція нирок, зазвичай, повертається до вихідного рівня. Вважають, що причиною цього стану можуть бути вазоактивні речовини, виділення яких викликає кровотік в екстракорпоральному контурі та які знижують нирковий кровотік [27].

Низькопоточне ВВ ЕКМО виконується наступним чином – за допомогою двох катетерів просвіт яких покритий гепарином, які транскатантно імплантовані в нижню порожнисту. Розмір катетеру – 23F, що дозволяє отримати швидкість кровотоку до 5 л/хв. Оксигенована кров повертається у верхню порожнисту вену через катетер, який встановлюється підшкірно через праву яремну вену. Стегново-яремний шунт проводиться використовуючи герметичну роликову помпу та паралельно розташовані оксигенатори (рис.3). За необхідності, система заповнюється еритроцитарною масою та свіжозамороженою плазмою у співвідношенні 2:1. Під час процедури часто необхідна інфузія еритроцитарної маси, оскільки ефективність ЕКМО залежить від гематокриту, який повинен утримуватись на рівні 45-48%. Крізь оксигенатор пропускається чистий кисень, потік газу встановлюється відповідно із цільовим значенням тиску вуглекислого газу в артеріальній крові. Оксигенація проводиться як через власні легені, так і за допомогою оксигенатора. Описана техніка – один із варіантів проведення ЕКМО, екстра-

корпоральний контур може використовуватись в інших модифікаціях [21, 27].

При підключенні ВВ потік встановлюється на рівні 10-15 мл/кг/хв і через 10-15 хв поступово збільшується до максимального 40-50 мл/кг/хв (близько 5 л/хв). Це необхідно для визначення максимально досяжного потоку крові через доступ пацієнта. Згодом потік крові зменшують, контролюючи сатурацію крові за даними пульсоксиметра так, щоб SvO₂ було в рамках 80-85%, це буде відповідати артеріальній сатурації 80-90%, що при нормальному СВ та гематокриті забезпечить адекватну оксигенацію тканин. При необхідності споживання кисню зменшують за допомогою міорелаксантів та гіпотермії. Після початку процедури ЕКМО параметри ШВЛ змінюються наступним чином: FiO₂ = 0,5, ЧДР = 6/хв, тиск на рівні 30/10 см вод.ст. (при відсутності можливості проводити ШВЛ з контролем по тиску – ДО встановлюється на рівні 6 мл/кг ідеальної маси тіла). Антикоагуляцію проводять гепарином, початковий болюс становить 100 Од/кг, постійна інфузія встановлюється так, щоб утримувати АЧТВ на рівні 180-200 с, зазвичай, це 25-100 Од/кг/год. АЧТВ вимірюється кожну годину [21, 27].

Для тривалого використання рекомендовані силіконові мембранні оксигенатори. Розмір площі оксигенатора обирається залежно від маси пацієнта та очікуваної швидкості току крові. Максимальна швидкість кровотоку може у 1,5 рази перевищувати розмір площі оксигенатора, а швидкість потоку газу у 3 рази. Тобто, якщо, наприклад, площа оксигенатора становить 0,8 м², то максимальна швидкість потоку крові становитиме – 1,2 л/хв, а потоку газу – 2,4 л/хв. Для пацієнтів вагою 40-60 кг рекомендована площа мембрани оксигенатора становить 4,5 м², а для пацієнтів вагою більше ніж 60 кг рекомендують використовувати паралельні оксигенатори [27].

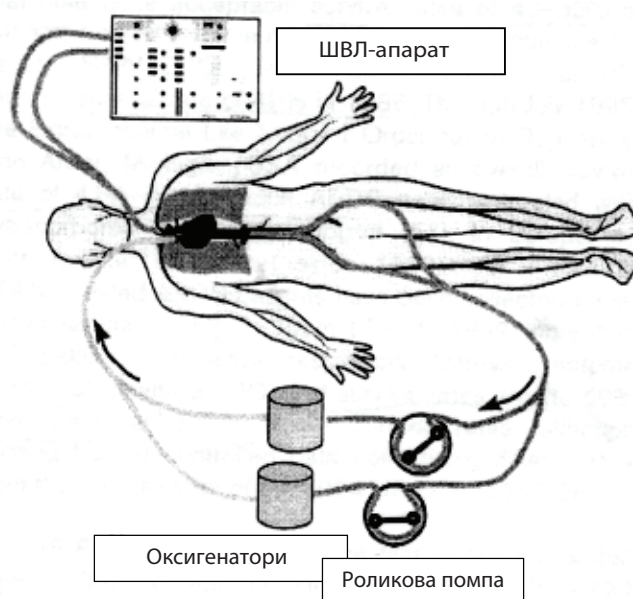


Рис. 3. Схематичне зображення екстракорпорального контуру при ЕКМО [21]

Отже, пацієнтам з ГПЛ/ГРДС в разі неефективності максимальної застосованої традиційної терапії протягом 2-х діб показано проведення ЕКМО терапії. При відсутності потреби в заміщенні функції серця більш безпечним методом вважається ВВ ЕКМО.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Таким чином, поєднання ГПЛ/ГРДС та ГПН є важкою патологією з летальністю близько 80% і вимагає мультидисциплінарного підходу до лікування з широким використанням екстракорпоральних методів оксигенації крові та видалення CO_2 , корекції електролітного та кислото-основного стану крові, водного балансу. Саме такий підхід, разом з етапністю лікування (дивись рис.4), дозволить зменшити летальність в цій групі пацієнтів.

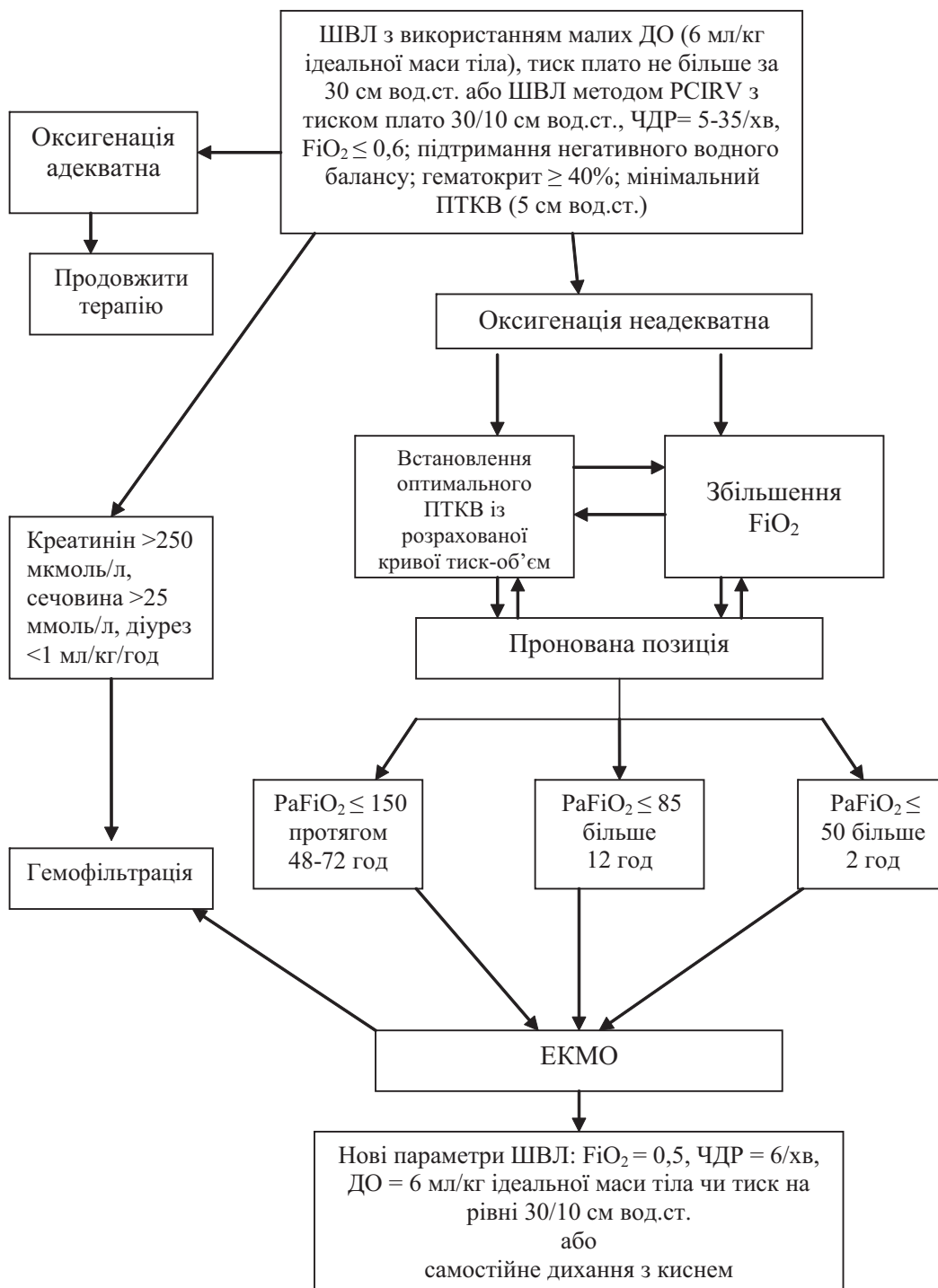


Рис. 4. Алгоритм респіраторної підтримки хворих з ГПЛ/ГРДС

ЛІТЕРАТУРА

1. Колесник М. О. Медичний стандарт медико-профілактичної допомоги хворим з гострим пошкодженням нирок / М. О. Колесник, К. М. Законь, Л. Марченко, О. А. Береговий, Г. К. Радченко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2008. – Т. 4, N 20. – С. 16-22.
2. Agus Z. S. SCCM: Extracorporeal oxygenation wins in adult respiratory failure // Medical news from SCCM: Society of critical care medicine meeting. – Режим доступу :<http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/SCCM/tb/8202> – Дата доступу : 04. 02. 2008. – Medpage today.
3. Ashbaugh D. G. Acute respiratory distress in adults / D. G. Ashbaugh, D. B. Bigelow, T. L. Petty, B. E. Levine // Lancet. – 1967. – Vol. 29. – P. 319–323.
4. Bernard G. R. Acute Respiratory Distress Syndrome A Historical Perspective / G. R. Bernard // Am J Respir Crit Care Med. – 2005. – Vol. 172. – P. 798–806.
5. Bartlett R. H. Historical Perspectives : Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) / R.H. Bartlett // NeoReviews. – 2005. – Vol. 6, N 6. – P. 251-254.
6. Brochard L. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome / L. Brochard, F. Roudot-Thoraval, E. Roupie [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 1831-1838.
7. CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure / G. J. Peek, F. Clemens, D. Elbourne [et al.] // BMC Health Serv Res. – 2006. – Vol.6. – P. 163-176.
8. Chertow G. M. Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis / G. M. Chertow, C. L. Christiansen, P. D. Cleary [et al.] // Arch Intern Med. - 1995. – Vol. 155. – P. 1505–1511.
9. Deal E. N. Role of corticosteroids in the management of acute respiratory distress syndrome / E. N. Deal, J. M. Hollands, G. E. Schramm, S. T. Micek // Clin Ther. – 2008. - Vol. 30, N 5. – P. 787-99.
10. Delong P. Mechanical Ventilation in the Management of Acute Respiratory Distress Syndrome / P. Delong, J. A. Murray // Cook Seminars in Dialysis. – Vol. 19, N 6. – 2006. - P. 517–524.
11. Durairaj L. Fluid Therapy in Resuscitated Sepsis / L. Durairaj, G. A. Schmidt // CHEST. – 2008. – Vol. 133. – P. 252-263.
12. Fallat R. Treatment of Acute Respiratory Failure with Prolonged Extracorporeal oxygenation / R. Fallat, J. Donald, R. C. Eberhart [et al.] // CHEST. – 1974. – Vol. 66, N 1. – P. 34-40.
13. Gattinoni L. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure / L. Gattinoni, A. Pesenti, D. Mascheroni [et al.] // JAMA. – 1986. – Vol. 256, N 7. - P. 881-886.
14. Girard T. D. Mechanical Ventilation in ARDS, a State-of-the-Art Review / T. D. Girard, G. R. Bernard // CHEST. – 2007. - Vol. 131, N 3. – P. 921-929.
15. Hickling K. G. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe respiratory distress syndrome / K. G. Hickling, S. J. Henderson, R. Jackson // Intensive Care Med. – 1990. – Vol. 16. – P. 372–377.
16. Hickling K. G. Permissive hypercapnia in ARDS and its effect on tissue oxygenation / K. G. Hickling, C. Joyce // Acta Anaesthesiol Scand Suppl. – 1995. – Vol. 107. – P. 201-208.
17. Hoag J. B. Effects of acid aspiration-induced acute lung injury on kidney function / J. B. Hoag, M. Liu, R. B. Easley [et al.] // Am J Physiol Renal Physiol. – 2008. – Vol. 294. – P. 900-908.
18. Hoste E. A. J. No early respiratory benefit with CVVHDF in patients with acute renal failure and acute lung injury / E. A. J. Hoste, R. C. Vanholder, N. H. Lameire [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 2153–2158.
19. Kolobow T. Control of artificial breathing using an extracorporeal membrane lung / T. Kolobow, L. Gattinoni, T. Tomlinson, J. E. Pierce // Anesthesiology. – 1977. – Vol. 46. – P. 138-141.
20. Koyner J. L. Mechanical Ventilation and Lung–Kidney Interactions / J. L. Koyner, P. T. Murray // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – Vol. 3, N 2. – P. 562-570.
21. Lewandowski K. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure / K. Lewandowski // Crit Care. – 2000. – N 4. – P. 156-168.
22. Lopes M. R. Volume management in critically ill patients: new insights / M. R. Lopes, J. O. C. Auler, F. Michard // Clinics. – 2006. - Vol. 61, N 4. – P. 345-350.
23. Marino P. L. The ICU book / P. L. Marino - The 2nd Edition // Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business, USA. – 2007.
24. Martin G. S. Fluid balance and colloid osmotic pressure in acute respiratory failure: emerging clinical evidence / G. S. Martin // Crit Care. – 2000. - N 4, suppl. 2. – P. 21–25.
25. Martin G. S. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury / G. S. Martin, M. Moss, A. P. Wheeler [et al.] // Crit Care Med. – 2005. – N 33. – P. 1681–1687.
26. Mangialardi R. J. Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group / R. J. Mangialardi, G. S. Martin, G. R. Bernard [et al.] // Crit Care Med. – 2000. - N 28. – P. 3137–3145.
27. Meurs V. K. ECMO : extracorporeal cardiopulmonary support in critical care / V. K. Meurs, K. P. Lally, G. Peek, J. B. Zwischenberger – the 3rd edition // Stanford, California – 2005.
28. Murray P. T. Intensive care in Nephrology / P. T. Murray, H. R. Brady, J. B. Hall // United Kingdom: Informa. – 2006.
29. Murray J. F. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome / J. F. Murray, M. A. Matthay, J. M. Luce, M. R. Flick // Am Rev Respir Dis. – 1988. – Vol. 138. – P. 720–723.
30. Rabb H. Molecular mechanisms underlying combined kidney-lung dysfunction during acute renal failure / H. Rabb, F. Chamoun, J. Hotchkiss // Contrib Nephrol. – 2001. – Vol. 132 – P. 41–52.
31. Ricci Z. Clinical features and treatment options for ARDS / Z. Ricci, E. Burdmann, M. Schetz // CME Slides Forum. – Режим доступу : <http://www.ndt-educational.org> – Дата доступу : 22. 06. 2009 – CME Slides Forum.

32. *Ronco C.* Acute Kidney Injury / C. Ronco, R. Bellomo, J. A. Kellum // USA : Karger – 2007.
33. *Rosenberg A. L.* Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort / A. L. Rosenberg, R. E. Dechert, P. K. Park, R. H. Bartlett // J Intensive Care Med. – 2009. – Vol. 24, N 1. – P. 35-46.
34. *Simmons R. S.* Fluid balance and the adult respiratory distress syndrome / R. S. Simmons, G. G. Berdine, J. J. Seidenfeld [et al.] // Am Rev Respir Dis. – 1987. – Vol. 135, N 4. – P. 924-929.
35. *Steinberg K. P.* The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome / K.P. Steinberg, L.D. Hudson, R.B. Goodman [et al.] // N Engl J Med. – 2006. - Vol., 354, N 16. – P. 1671-1684.
36. *Stewart T. E.* Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk of acute respiratory distress syndrome / T. E. Stewart, M. O. Meade, D. J. Cook [et al.] // N Engl J Med. – 1998. – Vol. 338 – P. 355-361.
37. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome/ R. Eng. Brower, M. A. Matthay, A. Moris [et al.] // N Engl J Med. – 2000. –Vol. 342, N 18. – P. 1301-1308.
38. The official conference report by American Thoracic Society the European Society of Intensive Care Medicine and the Societe de Reanimation de Langue Française. International consensus conferences intensive care medicine : Ventilator-associated lung injury in ARDS/ J. Russell, A. Slutsky, F. Lemaire et al. // Intensive Care Med. - 1999. - N 25. – P. 1444-1452.
39. *Tobin M. J.* Advances in mechanical ventilation / M. J. Tobin // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344, N 26. – P. 1986-1996.
40. *Uchino S.* Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: a prospective epidemiological study // S. Uchino, R. Bellomo, H. Morimatsu [et al.] // Critical Care. – 2006. - Vol. 10, N 6. – P. 174-184.
41. *Ware L. B.* The acute respiratory distress syndrome / L. B. Ware, M. A. Matthay // The New England Journal of Medicine. - 2007. – Vol. 342, N 18. - P. 1334-1349.
42. *Wiedemann H. P.* Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury / H. P. Wiedemann, A. P. Wheeler, G. R. Bernard [et al.] // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354 – P. 2564–2575.
43. Year in review in intensive care medicine. 2005. I. Acute respiratory failure and acute lung injury, ventilation, hemodynamics, education, renal failure / P. Andrews, E. Azoulay, L. Brochard [et al.] // Intensive Care Med. – 2006. – Vol. 32. – P. 207–216.

Надійшла до редакції 30.08.10
Прийнята до друку 15.10.10

© Дядык А. И., Багрий А. Э., Дядык Е. А., Шукина Е. В., Холопов Л. С., Яровая Н. Ф., Гольдис И. В., 2010

УДК: 616.379-008.64:616.61

**А. И. ДЯДЫК, А. Э. БАГРИЙ, Е. А. ДЯДЫК, Е. В. ШУКИНА, Л. С. ХОЛОПОВ,
Н. Ф. ЯРОВАЯ, И. В. ГОЛЬДИС**
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). СООБЩЕНИЕ 1

**A. I. DYADYK, A. E. BAGRIY, E. A. DYADYK, E. V. SCHUKINA, L. S. KHOLOPOV,
N. F. YAROVAYA, I. V. GOLDIS**
DIABETIC NEPHROPATHY
(REVIEW LITERATURE). PART 1

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького
Кафедра внутренних болезней и общей практики – семейной медицины ФИПО, Донецк, Украина

Ключевые слова: *диабетическая нефропатия, эпидемиология, патогенез, морфология.*

Резюме. *В сообщении 1 рассмотрены проблемы эпидемиологии, патогенеза и морфологии диабетической нефропатии.*

Summary. *In the report 1 epidemiology, pathogenesis and morphology diabetic nephropathy are discussed.*

Дядык Александр Иванович
тел.: (0622) 57 40 74

Поопределению Американской Ассоциации Диабета, сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, развивающейся в результате нарушения секреции инсулина или инсулиновой резистентности, или комбинации этих дефектов.

Выделяют несколько классов СД, включающие СД 1 типа (также именуемый инсулинзависимым); СД 2 типа (также именуемый инсулиннезависимым); специфические типы СД, обусловленные генетическими дефектами или воздействием лекарственных препаратов или химических веществ; и гестационный СД [2, 6, 18, 33].

По мнению некоторых авторов, СД следует рассматривать как сосудистое заболевание, так как он характеризуется метаболическими нарушениями с широким спектром макро- и микрососудистых осложнений, определяющих у большинства больных морбидность и летальность [2, 6, 8, 21]. J. Lin et al. (2006) также определяет СД 2 типа как воспалительное состояние с инсулиновой резистентностью и патологической эндотелиальной сосудистой реактивностью [33]. F.M. Nakhoul et al. (2007) рассматривают СД 2 типа как прототип комплексного полигенного заболевания с существенным наследственным компонентом [18].

Особое место среди различных вариантов диабета занимает СД 2 типа, составляющий 90-95% случаев и характеризующийся неуклонным ростом распространенности во всех странах. Генеральная Ассамблея ООН в 2006 году констатировала угрозу, которую представляет для людей эпидемия СД. Так, в США распространенность СД составляет около 8% и наблюдается ежегодное увеличение числа больных СД (в 2005 году было диагностировано 1,5 млн. новых случаев СД у лиц старше 20 лет). Резкое прогрессирующее увеличение числа больных СД 2 типа рассматривается эпидемиологами как неинфекционная эпидемия [1, 2, 17, 19, 32].

Эксперты предсказывают пугающую картину, о чем в 2006 году сказал президент Интернациональной Ассоциации Диабета: «СД является одной из тяжелых катастроф здоровья человека, какие существовали в Мире. Эпидемия СД превысит финансовые возможности всех стран мира, если правительства не будут осуществлять адекватное финансирование по профилактике метаболического синдрома, СД и его осложнений». В настоящее время примерно 10% медицинского бюджета приходится на лечение СД и его осложнений [14].

В крупном многонациональном исследовании, включавшем 8 индустриально развитых стран Европы (Франция, Германия, Великобритания, Италия и др.) CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe – type 2), в которое вошли по 700 человек из каждой страны, было показано, что в 1988 году в целом финансовые затраты составили 29 миллиардов Евро [6].

СД представляет серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему для нашей страны. По состоянию на 1 января 2008 года в Украине было зарегистрировано 1 094 126 больных СД, что составляет 2354,7 случаев на 100

000 населения. Ежегодный прирост показателей распространенности СД в Украине составляет 4,4 % [2].

Характер течения СД 2 типа определяет особенности и тяжесть микрососудистых (диабетическая нефропатия - ДН, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (прежде всего кардиоваскулярных), а также автономных нейропатий [5, 6, 8, 16, 17].

Серьезной проблемой является запоздалая диагностика СД и его осложнений у многих пациентов, что значительно снижает лечебные возможности, а также неадекватное отношение многих больных к своему заболеванию. Качественное ведение больных СД требует больших усилий единой «команды» эндокринологов, кардиологов, нефрологов, неврологов, окулистов, хирургов, психоневрологов, сексологов, что бесспорно повысит эффективность лечения. Очевидно, сегодня стало жизненно необходимым проведение активных мероприятий, направленных на первичную и вторичную профилактику СД и его осложнений. И, наконец, достижение благоприятных эффектов лечебных мероприятий станет по настоящему реальным, если пациенты с СД станут истинными активными членами «лечебной команды» [6, 13, 20, 32].

ДН – одно из серьезнейших осложнений СД 1 и 2 типов, характеризующееся развитием почечной недостаточности и её неуклонным прогрессированием в терминальную стадию, что требует проведения заместительной терапии. В связи с неуклонным ростом распространенности СД 2 типа наблюдается прогрессирующее увеличение числа больных с ДН. Сегодня среди больных, получающих терапию, замещающую почки, лица с ДН составляют около 40-50% [5, 22, 24].

Несмотря на современные лечебные подходы, у 25-30% больных СД 1 типа и у 40-45% больных СД 2 типа через 20-40 лет и 10-15 лет соответственно развивается ДН. Причем, развитие ДН наблюдается в более ранние сроки у лиц с неадекватным контролем гликемии, артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии [5, 29, 34].

Важно отметить, что развитие ДН у больных СД существенно усугубляет кардиоваскулярный прогноз [6, 17, 32]. Так, в крупных контролируемых рандомизированных исследованиях (КРИ) LIFE и RENAAL было показано прогрессирующее увеличение риска развития инфаркта миокарда, инсультов и кардиоваскулярной летальности у больных СД 2 типа при развитии ДН (особенно при персистирующей умеренной или большой протеинурии и нарушенной функции) [9, 26].

Патогенез ДН

За последние десятилетия достигнуты существенные успехи в понимании механизмов развития ДН и других осложнений СД. Однако,

целый ряд вопросов требует дальнейшего изучения и уточнения. Так, не получил аргументированного объяснения широкий спектр метаболических нарушений, развивающихся при СД, ведущих к развитию микроваскулярных и макроваскулярных осложнений и, в частности, к ДН. ДН развивается только у части больных СД 1 и 2 типов. Кроме того, у части больных СД с плохим контролем гликемии, АГ и дислипидемии ДН не развивается. В то же время, современные ренопротекторные средства далеко не всегда превентивуют развитие или прогрессирование ДН. Остается недостаточно изученным риск развития ДН у конкретного больного [10, 25].

Однозначно признается комплексный характер патогенеза ДН, включающий генетическую предрасположенность, сложные взаимодействия метаболических и гемодинамических факторов [30].

В пользу генетической предрасположенности к развитию ДН свидетельствует более высокая частота ее развития у лиц, в анамнезе которых были кровные родственники с ДН. Кроме того, при одинаковых лечебных подходах у одних больных СД 1 и 2 типов развивается ДН, а у других – нет. Высказывается предположение о наличии «нефропатического» гена, ответственного за развитие ДН [10, 11, 18]. Представлены доказательства, что АГ является важной детерминантой риска развития СД и ДН в частности [29].

Первоначальным звеном в развитии ДН рассматривается персистирующая гипергликемия. Непосредственное воздействие экстрацеллюлярной глюкозы на почечные структуры (мезангиальные, тубулярные, интерстициальные и сосудистые клетки) ведет к стимуляции факторов роста и цитокинов, таких как ангиотензин II (АП), трансформирующий фактор роста бета, моноцитарный хемоаттрактный протеин-1 и другие, играющие важную роль в развитии ДН [24, 25].

Продемонстрировано участие провоспалительных цитокинов в развитии ДН. Мезангиальные и эпителиальные клетки проксимальных канальцев способны синтезировать провоспалительные цитокины, оказывающие существенные эффекты на различные почечные структуры. Так, интерлейкин-1 повышает сосудистую эндотелиальную проницаемость и способствует пролиферации мезангиальных клеток (МК) и синтезу мезангиального матрикса (ММ). Интерлейкин-6 влияет на динамику экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) на мезангиальном и подоцитарном уровнях, стимулирует пролиферацию МК, увеличивает экспрессию фибронектина и повышает эндотелиальную сосудистую проницаемость. Показана тесная положительная корреляционная связь сывороточных уровней фактора некроза опухоли альфа с наличием микроальбу-

минурии (МАУ), величинами протеинурии и нарушением функции почек у больных с ДН. При этом также увеличивается продукция свободных кислородных радикалов (СКР), что активирует различные биохимические пути, участвующие в патогенезе диабетических осложнений, а также способствует дальнейшему накоплению СКР, ведущему к развитию капиллярной вазопатии, снижению прекапиллярной резистентности и в конечном итоге формированию капиллярной гипертензии [21].

Оксидативному стрессу, обусловленному повышением продукции СКР, отводится важное место в повреждении почечных структур [30].

Трансформирующий фактор роста бета способствует увеличению продукции ЭЦМ, что способствует развитию ДН [23].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста – мощный мультифункциональный цитокин, играет ключевую роль в патогенезе диабетических микроваскулярных поражений. Он индуцирует ангиогенез, является потенциальным медиатором микроваскулярной проницаемости, регулирует пролиферацию сосудистых эндотелиальных клеток во многих тканях, включая гломерулярные капилляры, а также ведет к повреждению подоцитов. В ряде исследований показано повышение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста у больных с ДН [8, 25, 35].

Присущие СД 2 типа инсулиновая резистентность и гиперинсулинемия также способствуют развитию гломерулярной гипертензии [28]. Кроме того, повышение гломерулярного капиллярного давления (ГКД) связывают со снижением резистентности афферентных артериол и/или увеличением резистентности эфферентных артериол. Гломерулярную гипертензию усугубляет трансмиссия АГ. Независимо от характера первоначальных процессов, обусловивших развитие гломерулярной гипертензии, последняя вызывает эндотелиальные, мезангиальные и подоцитарные повреждения, развитие фокально-сегментарного и глобального гломерулосклероза. Это, в свою очередь, ведет к снижению числа функционирующих нефронов и дальнейшему повышению ГКД, формируя так называемый «порочный круг» [7, 24].

Активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) играет важную роль в развитии и прогрессировании хронических заболеваний почек (в том числе и при ДН). АП – главный эффекторный компонент РАС – является мощным вазоконстриктором, обуславливающим констрикцию сосудистой гладкой мускулатуры, ведущей к развитию системной АГ, генерирует интраренальные гемодинамические и воспалительные процессы, ведущие к МАУ/протеинурии, росту гломерулярных и тубулярных клеток, ингибции синтеза NO, стимуляции синтеза

ЭЦМ и продукции СКР. Кроме гемодинамических эффектов, он индуцирует апоптоз и воспаление через 1 тип рецепторов, непосредственно стимулирует продукцию трансформирующего фактора роста бета, активирует такие пути как митоген-активированная протеиназа и липооксигеназа, способствует развитию и персистенции гипертрофии нефронов, экспансии ЭЦМ и развитию гломерулосклероза. Подтверждением важной роли активации РАС при СД в развитии и прогрессировании ДН служат результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований, продемонстрировавших замедление развития ДН (в частности, МАУ), устранение МАУ, снижение уровней протеинурии, превентирование или замедление прогрессирования гломерулосклероза или интерстициального фиброза [4, 6, 24, 27].

Важное место в развитии гломерулярной гипертензии отводится активации локальной интратенальной РАС. Эфферентные гломерулярные артериолы в 10-100 раз чувствительней к действию АП, в связи с чем повышается ГКД. Этот феномен усугубляется неспособностью афферентных артериол к адекватной вазоконстрикции в ответ на повышение системного артериального давления [10, 24].

При СД уровень почечного интерстициального АП в 1 000 раз превышает таковой в плазме. Персистирующая гипергликемия способна стимулировать синтез ренина и АП в мезангиальных и эндотелиальных клетках, а также в эпителиальных клетках проксимальных канальцев. Интратенальный АП оказывает многочисленные эффекты, способствующие формированию и прогрессированию почечного повреждения, т.е. увеличению ГКД и проницаемости гломерулярного фильтра, что ведет к развитию МАУ и протеинурии, стимуляции клеточной пролиферации и гипертрофии нефронов, синтезу цитокинов и ЭЦМ, а также промоции инфильтрации интерстиция макрофагами, оксидативному стрессу и воспалению [7, 10, 11, 12, 15].

Считают, что активация РАС, наблюдаемая при СД, ведет к развитию и/или прогрессированию ДН тремя различными путями дополнительно к системному гипертензивному эффекту:

- прямая стимуляция рецепторов ангиотензиногена АП, генерированному по классическому пути (ренин – ангиотензинпревращающий фермент);
- активация энзиматического действия проренина в результате соединения с проренин/ренин рецептором, что увеличивает площадь ангиотензинового синтеза;
- непосредственная активация проренин/ренин рецепторов с последующим увеличением генерации фибротических цитокинов (трансформирующего фактора роста бета) [13].

В эксперименте показано участие альдостерона в развитии дисфункции эндотелия, воспаления, интерстициального фиброза и МАУ/протеинурии. Активация РАС играет важную роль в развитии и прогрессировании хронического заболевания почек (в том числе и при ДН). АП генерирует интратенальные гемодинамические и воспалительные изменения, ведущие к МАУ/протеинурии, росту гломерулярных и тубулярных клеток, ингибиции синтеза NO, стимуляции синтеза ЭЦМ и продукции хемокинов, реактивных кислородных радикалов к апоптозу. Гипергликемия посредством различных механизмов (оксидативного стресса и повышенной продукции конечных продуктов метаболизма глюкозы, активации РАС и протеин-киназы С) ведёт к дисфункции сосудистого эндотелия, васкулярному воспалению и изменению экспрессии генов роста [29].

Среди многочисленных факторов, ведущих к повышению гломерулярной проницаемости (простагландины, предсердный натрийуретический пептид, инсулин, активация протеиназ и др.), NO является одним из ведущих. Установлено увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы почечным эндотелием у больных СД 2 типа, что прямо коррелировало с тяжестью сосудистых поражений и уровнем протеинурии [12].

Эндотелиальный NO играет ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза, включая сосудистый тонус, адгезию лейкоцитов к эндотелию, а также адгезию и агрегацию тромбоцитов к сосудистой стенке. В эксперименте было показано, что дефицит эндотелиального NO ведет к повреждению гломерулярного эндотелия, проявляющемуся МАУ или протеинурией. Снижение синтеза эндотелиального NO ассоциируется с увеличением синтеза ЭЦМ [12]. Представлены доказательства, что дисфункция сосудистого эндотелия, развивающаяся в условиях персистирующей гипергликемии, определяет скорость прогрессирования ДН и тяжесть ее клинических проявлений [3].

В эксперименте продемонстрировано важное место оксидативного стресса в развитии ДН и его ингибиция под влиянием тиоредоксина, обладающего антиоксидантными свойствами, замедляет прогрессирование нефропатии [23].

Важным компонентом в развитии и прогрессировании ДН также является нарушение фибринолиза и протеолиза у больных СД.

В ряде исследований показано неблагоприятное влияние на течение ДН дислипидемий, часто наблюдаемых у больных СД (особенно при развитии ДН). Так, J. Lin et al. (2006), изучив 732 больных с СД 2 типа, установили наличие отрицательной корреляции между показателями почечной функции с уровнями холестерина липо-

протеидов низкой плотности, триглицеридов и фибронектина и положительную корреляцию с уровнями холестерина липопротеидов высокой плотности. Основываясь на результатах данного исследования, авторы считают, что дислипидемия и хроническое воспаление, присущее СД, могут способствовать развитию и прогрессированию ДН [33].

ДН характеризуется первоначально гиперfiltrацией, обусловленной гипергликемия-индуцированным снижением артериальной резистентности, ведущей к повышению гломерулярного фильтрационного давления. В ее развитии предполагается участие ряда механизмов, включающих увеличение продукции АП, вазодилаторных простагландинов, NO, а также активацию диацилглицерол протеинкиназы С, способствующей увеличению продукции АП и вазодилаторных простагландинов [24].

Существенное нарушение гломерулярного барьера, развивающееся у больных ДН, ведет к прохождению через гломерулярный фильтр протеинов, иммуноглобулинов, факторов роста, компонентов комплемента и железа, что инициирует самоповреждающий процесс прогрессирования гломерулосклероза, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, способствующим развитию или усугублению почечной недостаточности и неуклонному ее прогрессированию [28].

ДН длительное время рассматривалась как синоним гломерулосклероза, а последний считался первоначальным и кардинальным проявлением почечного поражения. В последние годы получены убедительные доказательства вовлечения в патологический процесс тубулоинтерстициального аппарата (ТИА) у больных СД. Уже на ранних этапах течения СД развивается персистирующая гипоксия ТИА, обусловленная персистирующей гипергликемией, патологическими изменениями эритроцитов, оксидативным стрессом, автономной нейропатией почек, что ведет к дистрофическим изменениям эпителиальных тубулярных клеток, их апоптозу и интерстициальному фиброзу [10].

Дисфункция и/или потеря тубулярных и перитубулярных клеток ведет к снижению продукции 1,25-дигидроксивитамина D₃ и эритропоэтина, что снижает локальные трофические эффекты этих гормонов, а, следовательно, ведет и/или усугубляет поражение почечной паренхимы и снижение почечной функции, а также к развитию анемии [15].

Проксимальные каналцы являются ключевым объектом ранней СКР-индуцированной активности патологического процесса, ведущего к апоптозу и атрофии каналцевых эпителиальных клеток, что может обуславливать нарушение почечной функции независимо от тяжести гломерулярных поражений [10, 15].

Активация МК играет важную роль в развитии диабетического гломерулосклероза. Первоначальным, наиболее характерным гломерулярным повреждением при СД, является экспансия экстрацеллюлярного ММ, что предшествует интерстициальному поражению. Высказывают точку зрения, что экспансия ММ должна рассматриваться как центральный механизм в развитии ДН. При этом считают, что повреждение подоцитов и прогрессирующие патологические процессы в интерстиции занимают важное место в патогенезе ДН [24, 35].

Получены доказательства, что при СД изменяется фенотип мезангиальных и тубулярных эпителиальных клеток, в результате чего они становятся репрограммированными и способными секретировать и аккумулировать ЭЦМ, что ведет к прогрессирующему почечному фиброзу [31].

В последние годы особое внимание в патогенезе ДН уделяется патологическим процессам в подоцитах. Во многих исследованиях продемонстрировано, что при СД метаболические нарушения *per se*, гемодинамические нарушения и локальные факторы роста (трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли бета, АП и др.) индуцируют непосредственно или опосредованно гипертрофию, апоптоз подоцитов и увеличивают синтез IV типа коллагена в них. По данным прижизненного морфологического исследования почек, установлена отчетливая связь снижения числа подоцитов с уровнями протеинурии и прогрессированием ДН. При клиническом улучшении (снижении МАУ/протеинурии) у больных с ДН наблюдается уменьшение подоцитирии. Кроме того, показана прямая корреляция уменьшения числа подоцитов с развитием гломерулосклероза. Приведенные данные послужили основанием считать убедительной концепцию, что повреждение подоцитов играет центральную роль в развитии и прогрессировании ДН [25, 35].

Морфологическая картина

При ДН почки увеличены в размерах, что в первую очередь, обусловлено гломерулярной и тубулярной гипертрофией, а также аккумуляцией ЭЦМ и инфильтрацией воспалительными клетками.

Морфологическая картина ДН у больных СД I типа признается уникальной и характеризуется утолщением гломерулярных базальных мембран (ГБМ) с параллельным утолщением тубулярных базальных мембран, экспансией ММ, гломерулярным склерозом и экспансией интерстиция.

Экспансия ММ и утолщение ГБМ обусловлены аккумуляцией нормальных белков ЭЦМ и/или белков, не представленных в нормальной ткани. Увеличение ММ первоначально обусловлено патологическим метаболизмом ЭЦМ,

а утолщение ГБМ является также следствием изменения метаболизма ЭЦМ (увеличение синтеза ЭЦМ и снижение продукции матрикс-деградирующих протеиназ) преимущественно в подоцитах и эндотелиальных клетках. В отличие от мезангиума, начальная интерстициальная экспансия обусловлена увеличением клеточного компонента. Характерным для этих изменений является их неуклонное прогрессирование. Диффузный и генерализованный процесс мезангиальной экспансии обозначается термином «диффузный диабетический гломерулосклероз». Нодулярный гломерулосклероз представлен участками выраженной мезангиальной экспансии в виде больших округлых фибриллярных зон и компрессией прилегающих гломерулярных капилляров (узелки Kimmelstiel-Wilson). Описанные морфологические изменения при ДН у лиц с СД 1 типа чаще носят фокально-сегментарный характер [24].

Представляют интерес недавно опубликованные (2007 г.) результаты прижизненного морфологического изучения почек 149 больных с ДН, у 72 из которых была выявлена депозиция анилина (анилин-островковый амилоидный пептид) в мезангии, узелках Kimmelstiel-Wilson, капсуле Боумена и в интратенальных сосудах. Тяжесть морфологических изменений в почках (мезангиальная экспансия, гломерулярные узелковые и диффузные повреждения, а также тубуло-интерстициальные изменения) оказалась значительно выше у лиц с наличием отложений анилина.

Длительное время морфологическая картина почек при ДН считалась однозначной при СД 1 и 2 типов. В ряде крупных исследований, посвященных прижизненному морфологическому исследованию почек у больных СД было показано, что структурные почечные изменения при СД 2 типа довольно гетерогенные. Приблизительно у 40-50% больных СД 2 типа выявляются изменения, нехарактерные для описанных выше у больных СД 1 типа [24].

J. Zhou et al. (2008) проанализировали 110 биоптатов почек больных СД 2 типа с наличием протеинурии. При этом были выделены две группы изменений: одна (60 человек) с классическими диабетическими изменениями, развивающимися при СД 1 типа и вторая (50 человек), где не были представлены изменения, характеризующиеся как классические для СД. У больных с типичными диабетическими поражениями были представлены мезангиальная экспансия с превалирующим увеличением ММ, узелковые структуры Kimmelstiel-Wilson и утолщение ГБМ. Среди больных с нетипичными для СД поражениями в 17 (34%) случаях имела место IgA нефропатия; в 11 (22%) – мембранозный гломерулонефрит (ГН), в 7 (14%) – мезангиопролиферативный ГН и по 2 случая

полулунного ГН и ГН с минимальными изменениями. Важно отметить, что клинические проявления в сравниваемых двух различных группах не имели каких-либо существенных различий [5].

В исследованиях, посвященных прижизненному морфологическому исследованию почек у больных СД 2 типа с МАУ, также показана гетерогенность морфологических изменений (данные световой микроскопии). Только у 1/3 больных выявлялись классические диабетические изменения; у 1/3 пациентов морфологические изменения отсутствовали; в 1/3 случаев отсутствовали (или были незначительными) гломерулярные изменения, но были представлены тяжелые поражения ТИА [24, 35].

Очевидно, описанные выше нетипичные для ДН морфологические изменения приблизительно у половины больных СД 2 типа обусловлены особенностями патогенеза СД 2 типа, отличными от такового при СД 1 типа. Кроме того, СД 2 типа обычно развивается после 30-40 лет; часто ассоциируется с ожирением, АГ, повышенными уровнями триглицеридов, снижением холестерина липопротеидов высокой плотности, ранним развитием атеросклероза и высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и хронической сердечной недостаточности, что может оказывать существенное влияние на характер морфологических поражений почек [24, 28].

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремская. – М.: Медицина, 2005. – 511 с.
2. Дорогой А. П. Тривалість життя, потенційні втрати трудового потенціалу й повікова смертність при цукровому діабеті : динаміка показників / А. П. Дорогой // Міжнародн. ендокрин. журн. – 2007. – № 3 (9). – С. 17-22.
3. Ефимов А. Диабетическая нефропатия / А. Ефимов, Н. Скробонская, Н. Зуева // Ліки України. – 2004. – № 10. – С. 34-38.
4. Либов И. А. Микроальбуминурия – один из лабораторных маркеров или важный фактор прогноза сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии / И. А. Либов, И. Л. Уразовская // Укр. кардіол. журн. – 2005. – Додат. 2. – С. 45-47.
5. A differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases / J. Zhou, X. Chen, Y. Xie [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 1940-1945.
6. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus / H. W. Rodbard, L. Blonde, S. S. Braithwaite [et al.] // Endocr. Pract. – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 4-68.

7. *Arima S.* The mechanisms underlying altered vascular resistance of glomerular afferent and efferent arterioles in diabetic nephropathy / S. Arima, S. Ito // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, № 10. – P. 1966-1969.
8. Association of the VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients / M. Buraczynska, P. Ksiazek, I. Baranowicz-Gaszczyk [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 827-832.
9. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlöf, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359, № 9311. – P. 995-1003.
10. Cooper M. E. Targets to retard the progression of diabetic nephropathy / M. E. Cooper, K. Jandeleit-Dahm, M. C. Thomas // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68, № 4. – P. 1439-1445.
11. Coughlan M. T. Role of the AGE crosslink breaker, alagebrium, as a renoprotective agent in diabetes / M. T. Coughlan, J. M. Forbes, M. E. Cooper // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72 (Suppl. 6). – P. S54-S60.
12. Eberhardt W. Nitric oxide and vascular remodeling: Spotlight on the kidney / W. Eberhardt, J. Pfeilschifter // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72 (Suppl. 106). – P. S9-S16.
13. Efficacy of manidipine/delapril versus losartan/hydrochlorothiazide fixed combinations in patients with hypertension and diabetes / A. Roca-Cusachs, R. E. Schmieder, F. Triposkiadis [et al.] // *J. Hypertension.* – 2008. – Vol. 26, № 4. – P. 813-818.
14. *Friedman E. A.* Is there really good news about pandemic diabetic nephropathy? / E. A. Friedman, A. L. Friedman // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 681-683.
15. *Gross M.-L.* Diabetic nephropathy : Recent insights into the pathophysiology and the progression of diabetic nephropathy / M. L. Gross, R. Dikow, E. Ritz // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67 (Suppl. 94). – P. S50-S53.
16. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension : The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology / G. Mancia, G. D. Backer, A. Dominiczak [et al.] // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 1105-1187.
17. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text / The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes // *Eur. Heart J. Suppl.* – 2007. – Vol. 9 (Suppl. C). – P. 3-74.
18. Hypothesis-haptoglobin genotype and diabetic nephropathy / F. M. Nakhoul, R. Miller-Lotan, H. Awaad [et al.] // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3, № 6. – P. 339-344.
19. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes) Study / M. C. E. Rossi, A. Nicolucci, F. Pellegrini [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 1278-1284.
20. *Kindermann M.* Sweet hearts die earlier—lessons from CHARM / M. Kindermann, M. Böhm // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, No. 11. – P. 1342-1343.
21. *Marre M.* Reducing cardiovascular risk in diabetes / M. Marre // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25 (Suppl. 1). – P. 19-22.
22. *Noh H.* The role of protein kinase C activation in diabetic nephropathy / H. Noh, G. L. King // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72 (Suppl. 6). – P. S49-S53.
23. Overexpression of thioredoxin1 in transgenic mice suppresses development of diabetic nephropathy / Y. Hamada, S. Miyata, T. Nii-Kono [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 6. – P. 1547-1557.
24. *Parving H. H.* Diabetic Nephropathy / H. H. Parving, M. Mauer, E. Ritz // *The kidney* / Ed. B. M. Brenner – 7 ed. «Saunders», 2004. – Vol. 2. – P. 1777-1818.
25. Podocyte biology in diabetic nephropathy / J. J. Li, S. J. Kwak, D. S. Jung [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72 (Suppl. 106). – P. S36-S42.
26. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy : Lessons from RENAAL / D. Zeeuw, G. Remuzzi, H.-H. Parving [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65, № 6. – P. 2309-2320.
27. *Ritz E.* Hypertension and antihypertensive treatment of diabetic nephropathy / E. Ritz, R. Dikow // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2006. – Vol. 2, № 10. – P. 563-567.
28. *Ruggenenti P.* Time to abandon microalbuminuria ? / P. Ruggenenti, G. Remuzzi // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70, № 7. – P. 1214-1222.
29. *Scherntzner G.* Kidney disease in diabetology / G. Scherntzner // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 703-707.
30. *Schleicher E.* Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis / E. Schleicher, U. Friess // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72 (Suppl. 106). – P. S17-S26.
31. *Simonson M. S.* Phenotypic transitions and fibrosis in diabetic nephropathy / M. S. Simonson // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71, № 9. – P. 846-854.
32. Standards of Medical Care in Diabetes —2007 / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30, Suppl. 1. – P. S4-S41.
33. The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type II diabetes mellitus / J. Lin, F. B. Hu, E. B. Rimm [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69, № 2. – P. 336-342.
34. The importance of diabetic nephropathy in current nephrological practice / F. Locatelli, B. Canaud, K. U. Eckardt [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18, № 9. – P. 1716-1725.
35. *Wiggins R. C.* The spectrum of podocytopathies: A unifying view of glomerular diseases / R. C. Wiggins // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71, № 12. – P. 1205-1214.

Надійшла до редакції 12.10.10
Прийнята до друку 15.10.10

КОНГРЕСС НЕФРОЛОГОВ НОВЫХ НЕЗАВИСИМЫХ ГОСУДАРСТВ

С 30 сентября по 2 октября в г. Киеве в конгресс-холле « Президент отель» состоялся Первый конгресс нефрологов новых независимых государств. Конгресс организован Национальной Академией медицинских наук Украины, МЗ Украины, государственным учреждением «Институт нефрологии АМН Украины», Ассоциацией нефрологов Украины, Национальным почечным фондом Украины при поддержке ISN, Российского диализного общества.

Президентами конгресса были директор ГУ «Институт нефрологии АМН Украины» Н. Колесник и главный нефролог управления охраны здоровья г.Москвы Н. Томилина.

В работе конгресса приняли участие 460 нефрологов из 8 стран бывшего СССР.

С докладами выступили известные зарубежные нефрологи: R. Schrier (США), R.Kredit, P. Rutherford и H. Lachmann (Великобритания), J. Divino (Швейцария), P. Schena (Италия), B.Sanaud (Франция), U. Holdback и E.Englund (Швеция).

О состоянии нефрологической службы и почечной заместительной терапии доложили представители Азербайджана, Белоруси, Грузии, Казахстана, России, Украины, Узбекистана. Участники отметили значительные успехи в развитии нефрологической помощи в Грузии и Беларуси.

Значительное внимание было уделено вопросам диализной почечной заместительной терапии.

На пленарных заседаниях конгресса обсуждались вопросы острого повреждения почек, лечения гломерулонефрита, методы влияния на темпы прогрессирования хронической болезни почек.

Участники конгресса ознакомились с опытом работы первого в Украине центра Fresenius

Nephrocare в г. Черкассы, отделения интенсивной нефрологии государственного учреждения «Институт нефрологии АМН Украины», отделения интенсивной нефрологии Ивано-Франковского центра нефрологии и диализа.

Большой интерес вызвала работа секции детской нефрологии, возглавляемая акад. Майданником В.Г., проф. Багдасаровой И.В. и проф. Шейманом Б.С.

Нефрологи новых независимых государств, оставив политику вне залов заседаний, работали интенсивно; было заслушано 60 докладов, посвященных актуальным проблемам современной нефрологии.

Участники конгресса, понимая общность проблем, учредили Ассоциацию нефрологов новых независимых государств. Президентом ассоциации единогласно избран проф. Колесник Николай Алексеевич.

Коллегами из разных стран отмечен высокий уровень организации конгресса и качества представленных докладов.

Мы благодарим генерального спонсора компанию «Baxter» и спонсоров: «Gambro», «Fresenius Medical Care», «Roche», «Янссен-Силаг», без участия которых проведение конгресса на таком высоком уровне едва ли было бы возможным.

Оргкомитет конгресса

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

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

Журнал структуровано за 5 основними розділами:

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

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

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

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

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

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

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

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

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

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

Послідовність розміщення матеріалу наступна:

1. УДК;
2. Ініціали та прізвища авторів (мовою, якою написана стаття);
3. Назва статті (мовою, якою написана стаття);
4. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
5. Назва статті англійською мовою;
6. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто;
7. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті);
8. Резюме російською та англійською мовами. **Структура викладення резюме в оригінальних наукових роботах повинна відповідати структурі тексту статті, тобто мати підрозділи: “Вступ”, “Матеріали та методи”, “Результати”, “Обговорення” та “Висновки”, в яких стисло подається суть роботи. Об'єм реферату – до 250 слів (0,5 стор.).** Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1,2,4,5) оформляється довільно.
9. Текст статті;
10. Список використаних джерел за ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

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

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

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

сліджень, котрим присвячується означена робота за останні 5-7 років та формулюється мета роботи. В підрозділі “Матеріали та методи” описують дизайн, об’єкти та методи дослідження (тільки авторські або суть авторської модифікації, в інших випадках подається тільки назва методики та її автор), а також використані методи статистичного аналізу. В підрозділі “Результати дослідження” подаються тільки отримані автором (чи авторами) конкретні дані. В підрозділі “Обговорення” отримані результати аналізуються або порівнюються з відомими. У «Заклученні» або «Висновках» коротко подаються результати виконаної роботи та їх узагальнення.

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

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

Ілюстрації (фотографії, мікрофотографії, рисунки, схеми, діаграми) надсилаються в двох екземплярах, перший – розміщується за текстом статті, другий у окремому файлі. На звороті фото- і мікрофотографії, розміром 6x9 см або

5x8 см., обов’язково необхідно вказати її номер, прізвище авторів, помітку “верх”, “низ”. У підписах до мікрофотографій слід зазначити метод забарвлення та імпрегнації зрізів, збільшення. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глянцевому папері, рисунки – чіткими, креслення і діаграми – виконані чорною тушшю. Графіки та схеми не повинні бути переважані текстовими надписами. Таблиці повинні бути компактними, мати назву, їх шапка повинна чітко відповідати змісту граф. Цифри в таблиці повинні відповідати цифрам у тексті, опрацьовані статистично. У формулах слід розмічати всі елементи (латинські літери – синім олівцем, грецькі – червоним, малі та великі літери, схожі при написанні літери й цифри).

Усі позначення різних мір, одиниці фізичних величин, результати клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи (МС), усі терміни мають бути уніфіковані з урахуванням Міжнародної анатомічної та Міжнародної гістологічної номенклатури, назви захворювань – з урахувань міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, лікарські засоби – з урахуванням Державної Фармакопеї (X, XI). Назви форм та апаратів необхідно наводити в оригінальній транскрипції.

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

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

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

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

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