

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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (29) 2011

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.
Костєв 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 № 10 від 24.12.2010 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 07.02.2011. Підписано до друку 24.02.2011
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура Ньютон С. Ум. друк. арк. 8
Наклад 500 прим. Замовлення № 250211

Друк ТОВ “Поліграф плюс”

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб’єктів видавничої справи
№ 2148 (серія ДК) від 07.04.2005 р.
03062, 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”, 2011

© Лісовий В. М., Андон'єва Н. М., Гуц О. А., Дубовик М.Я., Грушка М.А., Лісова Г.В., 2011

УДК: 616.61-008.6+616.71-009.7+616-08-035

**В. М. ЛІСОВИЙ, Н. М. АНДОН'ЄВА, О. А. ГУЦ, М. Я. ДУБОВИК, М. А. ГРУШКА, Г. В. ЛІСОВА
ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА Д₃-ТЕВА В КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО
ОБМІНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК
НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ*****V. N. LESOVOY, N. M. ANDONEVA, E. A. GUTZ, M. Y. DUBOVIK, M. A. GRUSHKA, A. V. LESOVAYA
APPLICATION ALPHA D₃-TEVA IN CORRECTION OF INFRINGEMENTS PHOSPHORUS-CALCIUM
METABOLISM AT PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES WHO ARE TREATED
WITH PERITONEAL DIALYSIS***Харківський національний медичний університет;
Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І.Шаповала, м. Харків**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, перитонеальний діаліз, фосфорно-кальцієвий обмін, ренальна остеопатія, вторинний гіперпаратиреоз, альфакальцидол, Альфа Д₃-Тева.**Резюме:** Целью работы было исследование эффективности применения Альфа Д₃-Тева для коррекции фосфорно-кальциевого обмена, паратиреоидной функции, состояния костной ткани у 88 пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, получающих заместительную почечную терапию методом перитонеального диализа. Больные на протяжении 12 месяцев получали терапию, включающую препарат Альфа Д₃-Тева. Полученные результаты подтверждают целесообразность применения данного препарата у пациентов с хронической почечной недостаточностью для коррекции фосфорно-кальциевого обмена и лечения ренальных остеопатий.**Summary:** Research of efficiency of application Alpha D₃-Teva for correction of phosphorus-calcium metabolism, parathyroid functions, conditions of a bone structure at 88 patients with a terminal stage of chronic kidney diseases receiving replaceable renal therapy by a method peritoneal dialysis was the work purpose. Patients throughout 12 months received the therapy including a preparation Alpha D₃-Teva. The received data suggest the expedient application of this preparation at patients with chronic renal insufficiency for correction phosphorus-calcium metabolism and treatment renal osteopathy.

Широке впровадження в клінічну практику методів діалізу і трансплантації, що замінюють втрачену функцію нирок і є етапом терапії хронічної хвороби нирок (ХХН), істотно збільшують тривалість та покращують якість життя пацієнтів. Однак одним лише діалізом не можна компенсувати втрату численних функцій нирок, до яких відноситься їх участь в обміні фосфору і кальцію.

Корекція фосфорно-кальцієвого обміну є однією з найбільш частих і важких проблем, що виникають при лікуванні пацієнтів із ХХН.

Уже на ранніх стадіях ХХН внаслідок транзитного підвищення рівня фосфатів у крові знижується концентрація іонізованого кальцію, що викликає підвищення рівня паратгормона. Цей гормон зменшує реабсорбцію фосфатів у нирках і стимулює синтез активної форми вітаміну Д₃ - кальцитриолу. Останній утворюється з холекальциферолу шляхом гідроксилювання

за 25-им положенням в печінці й 1-им положенням в нирках, при цьому утворюються відповідно кальцидиол [25(OH)D₃] і кальцитриол [1,25(OH)₂D₃]. Лімітуючим ферментом у цьому процесі є 1α-гідроксилаза проксимальних канальців нирок, що перетворює кальцидиол у кальцитриол [7]. Кальцитриол є головним стимулятором абсорбції кальцію в кишечнику й, до деякої міри, підсилює мобілізацію кальцію з кісток. Таким чином, підвищення рівня паратгормону й кальцитриолу на ранніх стадіях ХХН нормалізує рівень фосфатів і кальцію в крові.

У міру прогресування ХХН збільшується затримка фосфатів, і гіперфосфатемія стає постійною. Висока концентрація фосфатів стимулює синтез паратгормону. Важливим моментом патогенезу вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ) при ХХН є зменшення кількості кальцієвих рецепторів на мембранах паратиреоцитів, що знижує чутливість цих клітин до концентрації кальцію й збільшує гіперсекрецію паратгормону.

Порушення з боку фосфорно-кальцієвого обміну й метаболізму кальцитриолу є найважливішими причинами виникнення ренальної остеопатії у хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю, що може протікати у формі високообмінної кісткової хвороби (фіброзний остеїт і змішана форма) і низькообмін-

e-mail: alo_okcun@mail.ru

ної (остеомаляція й адинамічна кісткова хвороба (АКХ) [2], які проявляються біллю в кістках, міопатіями, деформаціями кістяка, компресійними переломами хребців і ребер.

Як результат порушення фосфорно-кальцієвого обміну 90% пацієнтів на діалізі мають остеодистрофію [4]. За даними F. F. Ersoy (2007) остеопенія у поперековому відділі хребетного стовпа має місце в 45% пацієнтів на діалізі, в області шийки стегнової кістки - в 56,9% пацієнтів; остеопороз шийки стегнової кістки виявлений в 21,5% пацієнтів [10]. Дослідження F.C.Bazzeto et al. (2006) показали, що остеопороз спостерігається в 55% чоловіків і 87% жінок, що перебувають на діалізі [8].

Частота остеопоротичних переломів і низького значення мінеральної щільності кістки (МЩК) у діалітичних пацієнтів в 3-4 рази вище в порівнянні із загальною популяцією. Смертність при остеопоротичному переломі шийки стегнової кістки в пацієнтів на діалізі в 2 рази вище, ніж у пацієнтів без діалізу [4,9].

У діалітичних пацієнтів переважно діагностуються фіброзний остеїт і АКХ.

Фіброзний остеїт асоціюється із вторинним гіперпаратиреозом (ГПТ) і при рівні паратиреоїдного гормону (ПТГ) у плазмі крові вище 450-500 пг/мл характеризується прискоренням процесів кісткового ремоделювання за рахунок посилення резорбції кістки остеокластами й вторинної активації остеобластів, що приводять до заміщення кісткової тканини фіброзною з утворенням кист.

Ризик виникнення АКХ виникає при фізіологічному або близькому до нього плазменному рівні ПТГ і пов'язаному із цим низьким оборотом кісткової тканини.

Останнім часом відбулися істотні зміни в підходах до терапії ВГПТ і кісткових порушень у пацієнтів на діалізі, які узагальнені в рекомендаціях K/DOQI [14]. Для профілактики й лікування ренальних остеопатій першорядне значення має контроль рівня фосфату крові й попередження як гіпер-, так і гіпофосфатемії. Відповідно до рекомендацій K/DOQI, цільовий рівень фосфату крові у хворих з III-IV стадією ХХН становить 0,87-1,49 ммоль/л, у хворих з V стадією ХХН, а також у пацієнтів на гемодіалізі й перитонеальному діалізі - 1,13-1,78 ммоль/л. Цільовими рівнями кальцію крові є 2,1-2,65 ммоль/л, ПТГ - 150-600 пг/мл [14].

Вирішальну роль у лікуванні ренальних остеопатій і підтримці здоров'я хворих на ХХН відіграє застосування активних метаболітів вітаміну D (альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева), кальцитриол). Відповідно до рекомендацій K/DOQI, у хворих на ХХН II-IV стадії при низькому рівні кальцидиолу (<30 нг/мл) призначається замісна терапія препаратами ергокальциферолу (вітамін D₂). При рівні кальцидиолу більше 30 нг/мл

перевага надається кальцитриолу (вітамін D₃) і його попередникам.

При ХХН V стадії й у хворих на замісній нирковій терапії, у яких рівень паратгормону перевищує 300 пг/мл, призначають кальцитриол або його аналоги [1,3,5,13].

Найбільш широке застосування одержали препарати попередника кальцитриолу - альфакальцидолу. Фармакокінетика альфакальцидолу (Альфа Д₃-Тева) має переваги в порівнянні з кальцитриолом, оскільки забезпечує нижчий рівень D-гормону в плазмі крові, а так само більш високий і більш стабільний рівень D-гормону в кістковій тканині, у порівнянні з використанням кальцитриолу. Це обумовлює менший ризик виникнення гіперкальціємії й більш високу потенційну ефективність в органах-мішенях.

При прийомі активних метаболітів вітаміну D (альфакальцидол і кальцитриол) відбувається еквівалентне підвищення рівня Ca в плазмі, при цьому прийом альфакальцидолу супроводжується більш інтенсивним зниженням рівня ПТГ [1, 12].

Терапевтичними ефектами альфакальцидолу є посилення активної абсорбції Ca в кишечнику, пряме та опосередковане (гіперкальціємія) пригнічення проліферації клітин парацитоподібних залоз, синтезу й секреції ПТГ, нормалізація кісткового ремоделювання (поліпшення мінералізації, нормалізація мікроархітекτονіки, прискорення загоєння мікропереломів тощо), збільшення м'язової сили й нервово-м'язової провідності [12,13].

Результати останніх досліджень, проведених Ringe J., Dorst A., Faber H., et al. (2004), Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L. et al. (2010) підтвердили позиції Альфа Д₃Тева (альфакальцидолу) як ефективного препарату для корекції порушень фосфорно-кальцієвого обміну. За результатами значної кількості досліджень альфакальцидол як проліки, проактивна форма має більш високу безпеку в порівнянні з кальцитриолом, що є вже готовою активною формою, активність якої не залежить від вихідних значень ендогенного рівня кальцитриолу, ПТГ і кальцію в плазми крові щодо ризику розвитку гіперкальціємії.

Альфа Д₃-Тева в дозі 0,25-0,1мкг/добу позитивно впливає на біохімічні й морфологічні прояви ВГПТ [12]. Крім того, на думку ряду дослідників, альфакальцидол більш активно, ніж кальцитриол впливає на рівень ПТГ і процеси кісткового ремоделювання.

Альфа Д₃-Тева у середній дозі 0,55 мкг/добу у пацієнтів на додіалітичній стадії ХХН і різними стадіями ниркової остеопатії й ВГПТ, викликає виражене зниження рівня ПТГ і поліпшення мінералізації кістки за даними морфометрії [13].

Альфа Д₃-Тева в дозі 4 мкг 2 рази на тиждень забезпечує зниження ПТГ із 515 пг/мл до 164 пг/мл, а в 58% хворих нормалізацію рівня гормону (< 100 пг/мл) [15].

Метою дослідження було вивчити ефективність терапії Альфа Д₃-Тева для корекції фосфорно-кальцієвого обміну у пацієнтів з термінальною стадією ХХН, що отримують перитонеальний діаліз.

Матеріали і методи

Дослідження проводилося у відділенні нефрології і перитонеального діалізу Обласного клінічного центру урології і нефрології ім.В.І.Шаповала. В дослідження включені 88 хворих на ХХН V стадії на перитонеальному діалізі (45 чоловіків та 43 жінки). Терапію альфакальцидолом (препарат Альфа Д₃-Тева виробництва Teva) проводили протягом 12 місяців. Вік хворих коливався від 19 до 73 років (в середньому $46 \pm 2,7$). Захворюваннями, що привели розвитку ниркової недостатності, були: у 58 пацієнтів (65,9%) - хронічний гломерулонефрит, 13 пацієнтів (14,8%) – полікістоз нирок, 11 пацієнтів (12,5%) – цукровий діабет, 5 пацієнтів (2,7%) – хронічний пієлонефрит, 1 пацієнт (1,1%) – гіпертонічна хвороба.

Середня тривалість ПД на початок дослідження склала 21 місяць. Пацієнти використовували діалізні розчини «діаніл» з вмістом Ca^{++} 1,25 ммоль/л і «екстраніл» з вмістом Ca^{++} 1,75 ммоль/л.

Всім хворим під час лікування проводилося щомісячне клініко-лабораторне обстеження, що включало дослідження вмісту іонізованого кальцію, фосфору, лужної фосфатази, альбуміну, а також показників адекватності діалізу (КТ/V, кліренс креатиніну). 1 раз на 6 місяців досліджувався рівень ПТГ. На початку прове-

дення замісної ниркової терапії методом ПД і через 12 місяців лікування Альфа Д₃-Тева проводилося денситометричне дослідження змін архітекτονіки кістки за допомогою апарата Achilles Express Lunar.

Після проведення ПД протягом місяця індекс КТ/V складав від 1,9 до 2,7, кліренс креатиніну – від 53,4 до 89,2 л/тиж. Рівень альбуміну сироватки крові складав від 27,4 до 44,3 ммоль/л, $\text{Ca} \times \text{P}$ – від 2,78 до 7,53, ІМТ – від 15,9 до 32,4.

1-а група пацієнтів (n=11) на момент початку перитонеального діалізу мали важкий ступінь гіперпаратиреозу (ПТГ > 600 пг/мл). В 2-й групі (n=69) спостерігалось помірне підвищення рівня ПТГ (300-600 пг/мл). Пацієнти 3-ї групи (n=8) мали легкий ступінь гіперпаратиреозу (ПТГ < 300 пг/мл).

Важку ступінь вторинного гіперпаратиреозу мали 11 пацієнтів (12,5%) віком від 41 до 49 років, з них 4 чоловіки та 7 жінок. Причинами ХНН були хронічний гломерулонефрит у 6-ти пацієнтів, полікістоз нирок – у 3-х пацієнтів, цукровий діабет – у 1-го пацієнта, хронічний пієлонефрит – у 1-го пацієнта. У 9-ти пацієнтів ІМТ був нижчим 18, у 2-х – вище 30. Рівень альбумінемії у всіх хворих знаходився в межах норми. $\text{Ca} \times \text{P}$ – від 3,10 до 7,53, рівень ПТГ – від 600 до 2780 пг/мл. При денситометричному дослідженні у всіх хворих виявлений остеопороз. КТ/V був в межах 2,0–2,4, тижневий кліренс креатиніну склав 61,3–77,5 л.

Клінічна характеристика всіх груп пацієнтів представлена в табл.1.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів із ХНН на перитонеальному діалізі в залежності від рівня ПТГ

Показник	ПТГ > 600 пг/мл, n=11	ПТГ 300-600 пг/мл, n=69	ПТГ < 300 пг/мл, n=8
Вік, роки	41-49 $44 \pm 1,6$	19-64 $39 \pm 2,8$	27-73 $42 \pm 2,5$
Стать, ч/ж	4/7	35/34	6/2
Причини ХНН, абс. (%):			
ХГН	6 (54,5%)	50 (72,5%)	2 (25,0%)
ПН	3 (27,3%)	7 (10,1%)	3 (37,5%)
ДН	1 (6,1%)	8 (11,6%)	2 (25,0%)
ХПН	1 (6,1%)	3 (4,3%)	1 (12,5%)
ГН		1 (1,4%)	
Тривалість ПД, міс.	12-16 $14 \pm 0,7$	12-39 $22 \pm 1,4$	12-37 $25 \pm 1,0$

Пацієнти 1-ї групи отримували Альфа Д₃-Тева в дозі 1,0 мкг/добу 3 рази на тиждень, 2-ї групи – 0,5 мкг/добу через день, 3-ї групи – 0,25 мкг/добу через день. При досягненні цільового рівня ПТГ доза Альфа Д₃-Тева знижувалася вдвічі. У 27 пацієнтів (30,7%), у яких

$\text{Ca} \times \text{P}$ був вищий за 4,4, терапія Альфа Д₃-Тева поєднувалася з карбонатом кальцію в дозі 2,0–6,0 г/добу. 5 пацієнтів (5,7%) з гіперкальціємією і гіперфосфатемією отримували ренагель в дозі 800 мг 2 рази на добу.

Ефективність терапії визначалася у відповідності до міжнародних клінічних практичних рекомендацій з метаболізму кістки і патології скелету при хронічній хворобі нирок [6, 14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка стану фосфорно-кальцієвого обміну, паратиреоїдної функції, а також адекватності ПД на фоні лікування Альфа Д₃-Тева представлена в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники адекватності діалізу та фосфорно-кальцієвого обміну у хворих на ПД, що лікувалися Альфа Д₃-Тева

Показник	ПТГ > 600 пг/мл, n=11		ПТГ 300-600 пг/мл, n=69		ПТГ < 300 пг/мл, n=8	
	На початку лікування	Через 12 місяців лікування	На початку лікування	Через 12 місяців лікування	На початку лікування	Через 12 місяців лікування
КТ/V	2,0±0,3	2,3±0,2	2,3±0,1	2,4±0,1	2,5±0,4	2,5±0,3
Сі Сг, л/тиж.	62,4±2,8	75,1±3,1 ¹	69,4±3,3	81,2±3,0	79,2±1,9	87,1±1,7
Альбумін, г/л	35,1±2,2	39,4±2,4 ¹	37,8±4,0	40,7±3,4 ²	40,9±2,7	42,1±2,1
Кальцій іонізований, ммоль/л	0,85±0,12	1,05±0,09 ²	0,89±0,14	1,10±0,10 ²	0,90±0,08	1,10±0,06
Фосфор неорганічний, ммоль/л	1,93±0,26	1,60±0,29 ^{1,2}	1,70±0,18	1,37±0,15 ²	1,39±0,21	1,33±0,19
Са х Р	7,15±1,17	4,11±1,01 ²	5,96±0,78	4,2±0,89 ²	4,3±0,99	3,75±1,02
ПТГ, пг/мл	951,0±20,4 ¹	639,2±18,2 ²	524,1±16,8	341,8±19,7 ²	268±21,7	234±23,1
Лужна фосфатаза, од/л	783,5±92,6 ¹	408,2±52,8 ²	489,6±24,9	170,3±19,4 ²	205,4±24,3	110,7±16,2 ²
ІМТ	19,4±1,8	22,3±1,4	20,1±2,0	22,1±2,3	22,3±1,9	22,4±1,7
Частота, абс. (%): - остеопороза - остеопенії - без патології	11 (100%) ¹	9 (81,8%) 2 (12,2%)	67 (97,1%) 2 (2,3%)	26 (37,7%) ² 43 (62,6%) ²	8 (100,0%) ¹	8 (100,0%)
Клінічні прояви абс. (%) - зміна ходи - м'язова слабкість - шкірний зуд - шкірні ущільнення	5 (45,5%) 11 (100%) 9 (81,8%) 1 (9,1%)	4 (36,4%) 9 (81,8%) 6 (54,5%) ² 1 (9,1%)	0 (0,0%) 32 (46,4%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	0 (0,0%) 10 (14,5%) ² 0 (0,0%) 0 (0,0%)	0 (0,0%) 3 (37,5%) 0 (0,0%) 0 (0,0%)	0 (0,0%) 0 (0,0%) ² 0 (0,0%) 0 (0,0%)

¹ - статистично достовірні різниці по відношенню до інших груп (p<0,05);

² - статистично достовірні різниці в порівнянні з даними на початку лікування (p<0,05).

Після 12 місяців терапії Альфа Д₃-Тева Са х Р у всіх 11 пацієнтів 1-ї групи став нижчим 4,4. Рівень ПТГ у 7-ми пацієнтів став нижче 600 пг/мл, у 2-х склав 700-800 пг/мл, у 2-х залишився вище 1000 пг/мл. У 9-ти пацієнтів зникли клінічні прояви вторинного гіперпаратиреозу. При денситометричному дослідженні в динаміці у 2-х пацієнтів остеопороз змінився остеопенією, у 9-ти пацієнтів архітектура кістки залишилася без змін. Достовірно знизився рівень лужної фосфатази. Зменшилися клінічні прояви порушення фосфорно-кальцієвого обміну.

У 43-х пацієнтів з 2-ї групи, що мали ВГПТ середньої важкості, рівень ПТГ знизився до 300-400 пг/мл, Са х Р нижче 4,4, при денсито-

метричному дослідженні ознаки остеопенії зникли. У решті 26-ти пацієнтів з групи середньої важкості та 8-ми пацієнтів з групи легкого ступеню ВГПТ показники фосфорно-кальцієвого обміну залишилися незмінними.

Показники адекватності ПД (КТ/V та кліренс креатиніну) дещо покращилися у 37-ми пацієнтів (42,0%), погіршилися к 3-х пацієнтів (3,4%), залишилися незмінними у 48-ми пацієнтів (54,5%).

Під час дослідження не було відзначено випадків гіперкальціємії. Важливо відзначити, що ризик розвитку гіперкальціємії при прийомі кальцитриолу більш високий. При влученні в організм кальцитриол негайно й безпосередньо

впливає на клітини слизової оболонки кишечника, що сприяє абсорбції кальцію в кишечнику. Це, у свою чергу, приводить до швидкого збільшення кальцію в сироватці крові.

ВИСНОВКИ

1. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну виявлені у всіх пацієнтів з ХХН, що знаходяться на лікуванні перитонеальним діалізом.
2. Дослідження вмісту кальцію, фосфору, альбуміну, показників адекватності діалізу, рівня ПТГ, денситометричне дослідження у хворих на ПД вважається нами за необхідне, тому що дозволяє не лише визначити стан фосфорно-кальцієвого обміну, а й контролювати адекватність терапії, що проводиться.
3. У цих пацієнтів порушення фосфорно-кальцієвого обміну супроводжується розвитком ренальної остеопатії і вторинним гіперпаратиреозом.
4. Застосування оригінального препарату Альфа Д₃-Тева в нашому дослідженні дозволило досягнути вірогідного зниження рівня паратиреоїдного гормону у більшості хворих, у тому числі з вираженим гіперпаратиреозом. Проведена терапія в більшості випадків сприяла нормалізації фосфорно-кальцієвого обміну і метаболізму кістки. Найбільш ефективним було лікування хворих з помірним гіперпаратиреозом.
5. В схему медикаментозної терапії вторинного гіперпаратиреозу у хворих на перитонеальному діалізу необхідно включати препарати для корекції ренальної остеопатії, серед яких оригінальний альфакальцидол Альфа Д₃-Тева являється переважним, забезпечуючи достатню ефективність й максимальну безпеку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бондарь И. А. Альфакальцидол в коррекции фосфорно-кальциевого обмена у больных с хронической болезнью почек / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, Е. А. Королева // РМЖ. - 2008. - Т. 16, № 7. - С. 463-465.
2. Ветчинникова О. Н. Варианты течения ренальной остеопатии у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе / О. Н. Ветчинникова, В. А. Губкина, А. В. Ватазин [и др.] // Нефрология и диализ - 2007. - Т. 9, № 4. - С. 427-433.
3. Волгина Г. В. Паратиреоидный гормон - универсальный уремический токсин / Г. В. Волгина // Нефрология и диализ. - 2000. - Т. 2. № 1-2. - С. 32-38.
4. Карлович Н. В. Остеопороз: особенности развития и диагностики у пациентов с ХБП / Н. В. Карлович, Т. В. Мохорт // Медицинские новости. - 2008. - № 4. - С. 23-28.
5. Новикова А. И. Способы коррекции гиперфосфатемии при хронической почечной недостаточности и при лечении диализом / А. И. Новикова // Терапевтический архив. - 1997. - № 12. - С. 63-67.
6. Протокол лікування хворих з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну у хворих, які лікуються методом гемодіалізу / Український журнал нефрології та діалізу. - 2010. - № 2 (26). - С. 39-42.
7. Baylink D. J. The action and therapeutic application of 1 α -Hydroxylated derivatives of vitamin D / Baylink D. J., Libanati C. R. // Akt. Rheumatol. - 1994. - Vol. 19. - P. 10-18.
8. Barreto F. C. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry : A new insight into an old problem / F. C. Barreto, D. V. Barreto, R. M. A. Moyses [et al.] // Kidney Intern. - 2006. - Vol. 69 (10). - P. 1852-1857.
9. Block G..A. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : A national study / G..A. Block, T..E. Hulbert-Shearon, N..W. Levin, F..K..Port // Am. J. Kidney Dis. - 1998. - Vol. 31 (Suppl. 4). - P. 607-617.
10. Ersoy F. F. Osteoporosis in the elderly with chronic kidney disease / F. Fevzi Ersoy // Intern. Urol. Nephrol. - 2007. - Vol. 39.(1). - P. 321-331.
11. Goodman W..G. The use 1,25(OH)2D3 in early renal failure / W..G..Goodman, J..W..Coburn // Ann. Rev. Of Med. - 1992. - Vol. 43. - P. 227-237.
12. Hamady A. T. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure / A. T. Hamady, J. A. Kanis [et al.] // BMJ. - 1995. - Vol. 310. - P. 358-363.
13. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly : consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications / P. Lips // Endocr. Rev. - 2001. - № 22. - P. 477-501.
14. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease / Kidney Disease Outcome Quality Initiative // Am. J. Kidney Dis. - 2003. - Vol. 42 (Suppl. 3).
15. Ringe J. D. Die renale Osteopathie / J. D. Ringe // Internistisch Welt. - 2008. - Vol. 8. - P. 223-228.

Надійшла до редакції 15.10.10
Прийнята до друку 24.12.10

© Бездітко Н. В., 2011

Н. В. БЕЗДІТКО

**КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЕПРЕКС
У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ,
ЩО ОТРИМУЮТЬ ЛІКУВАННЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ**

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: *хронічна ниркова недостатність, анемія, еритропоетини, фармакоекономіка.*

Вступ. Згідно даних ДУ «Інститут нефрології АМН України» [1], нефрологічна захворюваність в Україні, так само як в інших країнах світу, невпинно зростає. Однією з актуальних проблем сучасної нефрології є хронічна хвороба нирок (ХХН) — захворювання, яке характеризується тривалими (не менше 3 місяців) структурними та/або функціональними нирковими змінами за даними клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень [1]. Кінцевим результатом прогресування ХХН є формування хронічної ниркової недостатності (ХНН), яка призводить до суттєвого погіршення якості життя та передчасної смерті пацієнтів [2, 3].

Частим ускладненням ХНН є анемія. Вона представляє собою стан, що характеризується зниженням рівня гемоглобіну (Hb): для чоловіків та жінок після менопаузи $Hb < 120$ г/л; для жінок в доменопаузальному періоді та у пацієнтів препубертатного віку $Hb < 110$ г/л [2, 4]. Анемія може виникати ще задовго до термінальної стадії ХНН (діалізу) і потім посилюватися в міру її прогресування. На ранніх стадіях захворювання анемія зустрічається у 5-20% випадків, на 4-й стадії — у 60% і у 95% пацієнтів, що знаходяться на діалізі. Наявність у пацієнта анемії є одним з основних чинників, які погіршують стан хворих з ХНН. Вираженість і тривалість анемії при ХНН багато в чому визначає тяжкість стану та прогноз життя хворих. Ліквідація анемії сприяє гальмуванню темпів прогресування хронічних захворювань нирок, частковому покращенню функції нирок, подовжує додіалізний період, підвищує якість та тривалість життя пацієнтів на хронічні захворювання нирок шляхом органопroteкції серця та головного мозку.

На сьогоднішній день вважається, що основною причиною анемії у хворих з ХНН є зниження синтезу нирками гормону еритропоетину. Впровадження в клінічну практику лікарських препаратів рекомбінантного людського еритропоетину (рЕПО) відкрило нову

еру в терапії анемії у хворих з патологією нирок [8]. В клінічних дослідженнях доведено, що при використанні рЕПО зменшується ризик летального результату, знижується частота і тривалість госпіталізацій, сповільнюється прогресування ХНН, зменшується ризик інфекційних ускладнень і підвищується якість життя пацієнта [2, 6]. На сьогодні замісна еритропоетинотерапія є найефективнішою і належить до стандартів лікування хворих на ХЗН, які мають анемію [8, 9].

Лікування анемії з використанням ЕПО слід проводити як на додіалізному етапі, так і на діалізній стадії лікування хворих. Еритропоетинотерапія зазвичай складається з 2 фаз (періодів): початкової фази корекції та наступної за нею фази підтримуючої терапії. З урахуванням того факту, що пацієнти з ХХН повинні лікуватися на протязі всього життя поряд з клінічними важливе значення набувають економічні аспекти лікування.

Мета роботи - клініко-економічний аналіз застосування різних оригінальних препаратів рЕПО еритропоетину — епоетину альфа (Епрекс) та епоетину бета (Рекормон) під час підтримуючої терапії анемії у пацієнтів з ХНН.

Для досягнення означеної мети під час дослідження вирішувалися наступні задачі:

- проаналізувати літературні джерела для визначення ефективності, безпечності та економічної доцільності використання різних препаратів епоетину;
- визначити вартість терапії кожним препаратом (епоетином альфа та бета) для одного пацієнта протягом року;
- визначити вартість терапії кожним препаратом для загальної кількості пацієнтів певного регіону протягом року;
- оцінити зміни бюджету на фармакотерапію анемії у певному регіоні при перерозподілі частки пацієнтів на користь епоетину альфа.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клініко-економічне дослідження проведено методами мінімізації витрат і впливу на бюджет з використанням моделювання.

Аналіз мінімізації витрат – cost minimization analysis (CMA) — вид фармакоекономічного аналізу, що передбачає порівняння вартості альтернативних методів лікування при умові їх однакової терапевтичної ефективності. В РКД [8]

Бездітко Н. В.

Тел.: (067) 214 88 34

ONmyrko@ITS.JNJ.com

показано, що ефективність оригінальних препаратів при підтримуючій терапії анемії є однаковою (Нб підтримується в цільовому діапазоні значень), відрізняється тільки їх дозування.

Аналіз «впливу на бюджет» має на увазі оцінку всіх видів витрат, пов'язаних з впровадженням нової лікувальної технології з урахуванням її ефективності. Розрахунок витрат проводиться відповідно до реальної частоти використання нової технології у певному ЛПЗ і витрат на одне використання. Підсумковий результат виражається у вигляді грошової суми, яку можна або заощадити, або, навпаки, додатково витратити при впровадженні в ЛПЗ оцінюваної медичної технології. При розрахунках враховували витрати на лікарську терапію протягом 1 року для підтримки цільового рівня Нб препаратами рЕПО і заліза (Венофер®).

Вартість препаратів визначалася станом на 01.06.2010 р. за даними електронної бази тижневика «Аптека» - «Аптека on line»

Основою для побудови моделі служило мультицентрове, проспективне, відкрите, рандомізоване дослідження D. Schiesser із співавторами [11] про сумісне застосування низьких доз сахарата заліза і епоетинів у пацієнтів на гемодіалізі. Згідно з цим дослідженням, середні дози препаратів на етапі підтримуючої терапії при постійному застосуванні Fe (50 мг внутрішньовенно один раз на тиждень незалежно від маси тіла хворого) складають: епрекс – 74 МЕ/кг, рекормон – 131 МЕ/кг.

При моделюванні витрат на фармакотерапію приймалися наступні допущення:

- усі пацієнти отримують підтримуючу терапію;
- розрахунок витрат на терапію проводиться для пацієнтів з масою тіла 70 кг;

- анемія вже скоректована, тому дози препаратів стабільні;
- тривалість терапії для моделювання – 1 рік.

Основним критерієм вибору препаратів для аналізу була наявність прямих порівняльних клінічних досліджень. Виключення з дослідження біоаналогів (генериків) рЕПО обумовлено відсутністю прямих порівняльних клінічних досліджень між ними та оригінальними препаратами. Крім того, за даними фізико-хімічних досліджень, біоаналогі рЕПО мають недостатній ступінь очищення, містять домішки, ізомери, й агрегати [11, 12] що може суттєво впливати на показники ефективності та безпеки цих ліків.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

1. Пошук даних про ефективність, безпечність та економічну доцільність різних препаратів епоетину.

В результаті пошуку оцінки ефективності застосування епоетина альфа (Епрекс) при лікуванні анемії у хворих з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, було виявлено більше 25 міжнародних клінічних досліджень, які довели ефективність і безпеку даного препарату. У 9 клінічних дослідженнях доведена рівна ефективність епоетину альфа і бета. Крім того, в проаналізованій літературі наявні дані про результати порівняльного аналізу використання різних препаратів епоетинів та витрат на їх застосування, з якого випливає, що епоетин альфа - найменш витратний порівняно з епоетином бета [10, 11, 12].

2. Розрахунки витрат на фармакотерапію анемії для одного пацієнта протягом року при використанні різних препаратів епоетину.

Результати розрахунків витрат на фармакотерапію анемії для одного пацієнта протягом року в залежності від препарату епоетину наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вартість року підтримуючої фармакотерапії анемії одного пацієнта з хронічним захворюванням нирок, що одержує гемодіаліз, при використанні різних препаратів епоетину

Препарат епоетину	Ціна за упаковку, грн	Одиниць в упаковці	Вартість 1 од. препарату, грн	Доза/кг на тиждень, од.	Вартість дози/кг на тиждень, грн	Доза/70 кг на тиждень, од.	Вартість дози/70 кг на тиждень, грн	Вартість епоетину на 1 рік лікування 1 пацієнта (70кг)	Вартість ЛП на 1 рік лікування 1 пацієнта (70кг) з урахуванням в/в заліза	Δ вартості грн/%
Рекормон	1485,45	12000	1485,45/ 12000 = 0,124	131	0,124*131 =16,22	9 170	0,124*131 =1135,13	0,124*131*70*52 =59 026,82	59 026,82+191,36 =59218,18	—
Епрекс	2019,48	12000	2019,48/ 12000 = 0,168	74	0,168*74 =12,45	5 180	0,168*5 180 =871,74	0,168*74*70*52 =45 330,56	45 330,56+191,36 =45 521,92	12 642,7/ 23,3%
Феролек - здоров'я	36,87	500 (мг)	—	—	—	50 мг незалежно від маси	36,87/ 500*50 = 3,68	3,68*52 =191,36		

Як свідчать наведені у таблиці 1 дані, витрати на 1 рік підтримуючої фармакотерапії анемії на одного пацієнта з хронічними захворюваннями нирок, що одержують гемодіаліз, при використанні препарату Епрекс менше, ніж при використанні препарату Рекормон. Різниця становить більш ніж 12 600 грн. Таким чином, економія складає 23,3% від вартості фармакотерапії.

3. Моделювання змін бюджету на фармакотерапію анемії при використанні різних препаратів епоетину.

Відповідно до даних Національного нефрологічного реєстру (2008 р.), в Україні гемодіаліз отримують 3052 пацієнта. Найбільша кількість хворих зареєстрована у Запорізькому, Харківському та Львівському регіонах (264, 243 та 238 осіб відповідно), дещо менше – у Рівненському та Дніпропетровському регіонах – 120 та 115 осіб. Згідно з цими даними, при використанні епоетину альфа (Епрекс) замість епоетину бета (Рекормон) для підтримуючої терапії анемії у хворих з хронічними захворюваннями нирок, що одержують гемодіаліз, економія бюджету в цих регіонах становить:

12 600 x 264 = 3 326 400 грн (Запорізький регіон);
12 600 x 264 = 3 061 800 грн (Харківський регіон);
12 600 x 264 = 2 998 800 грн (Львівський регіон);
12 600 x 120 = 1 577 740 грн (Рівненський регіон);
12 600 x 115 = 1 512 000 грн (Дніпропетровський регіон);

В масштабах всієї України економія бюджету складе $12\ 600 \times 3052 = 38\ 455\ 200$ грн., тобто

більше, ніж 38 млн грн. на рік. При збільшенні кількості хворих, які зможуть отримувати замісну гемодіалізу терапію, що передбачено планами розвитку охорони здоров'я населення, означена економія коштів може бути ще більш значною.

4. Моделювання бюджету на фармакотерапію анемії при перерозподілі пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок на лікування різними препаратами епоетину.

Відповідно до наведених вище даних Національного реєстру про кількість пацієнтів, що отримують лікування гемодіалізом, в різних регіонах було проведено моделювання зміни витрат на терапію анемії при перерозподілі частки пацієнтів, що отримують різні препарати епоетинів. Результати розрахунків представлено нижче у таблицях 2-3.

Якщо у Запорізькому регіоні терапію гемодіалізом отримують 264 пацієнти, то відповідно 264 особи повинні отримувати антианемічну терапію. Так само, у Рівненському – 120 осіб повинні отримувати антианемічну терапію. Припустимо, що лікування епоетином альфа (Епрекс) отримують в означених регіонах 50% з пацієнтів, епоетином бета (Рекормон) – інші 50%. У цьому випадку кошти, що протягом року необхідно витратити на фармакотерапію анемії цього контингенту хворих складуть значну суму – в Запоріжжі – 17 218 968 грн, а в Рівно – 7 826 803,5 грн. (табл.2).

Таблиця 2

Витрати на фармакотерапію анемії хворих з ХХН у Рівненському регіоні при використанні різних препаратів епоетину

Регіон	Вартість лікування епоетином альфа (Епрекс) грн	Вартість лікування епоетином бета (Рекормон), грн	Загальні витрати на фармакотерапію анемії епоетинами
Запоріжжя	$264 \times 50\% \times 45\ 521,92 = 6\ 008\ 904$	$264 \times 50\% \times 59\ 218,18 = 7\ 816\ 776$	$2\ 731\ 315,2 + 3\ 553\ 090,8 = 13\ 825\ 680$
Рівно	$120 \times 50\% \times 45\ 521,92 = 2\ 731\ 315$	$120 \times 50\% \times 59\ 218,18 = 3\ 553\ 091$	$2\ 731\ 315,2 + 3\ 553\ 090,8 = 7\ 826\ 804$

Якщо Епрекс будуть отримувати 80% пацієнтів, а Рекормон – 20%, то витрати на фармакотерапію анемії хворих ХХН, що отримують

гемодіаліз в Запоріжжі та Рівно становят відповідно 5 791 338,7 грн. (табл. 3).

Таблиця 3

Витрати на фармакотерапію анемії хворих з ХХН у Рівненському регіоні при перерозподілі частки використанні різних препаратів епоетину

Регіон	Вартість лікування епоетином альфа (Епрекс) грн	Вартість лікування епоетином бета (Рекормон), грн	Загальні витрати на фармакотерапію анемії епоетинами	Δ коштів грн
Запоріжжя	$264 \times 80\% \times 45\ 522 = 9\ 614\ 246$	$264 \times 20\% \times 59\ 218,18 = 3\ 126\ 710$	$2\ 731\ 315,2 + 3\ 553\ 090,8 = 12\ 740\ 956$	1084 723
Рівно	$120 \times 80\% \times 45\ 521,92 = 4\ 370\ 102$	$120 \times 20\% \times 59\ 218 = 1\ 421\ 236$	$4\ 370\ 102,4 + 1\ 421\ 236 = 5\ 791\ 338$	2035466

Таким чином, збільшення частки хворих, що отримують антианемічну терапію препаратом Епрекс на 30% дозволить економити у Запорізькому регіоні більше 1 млн грн., а в Рівенському — більше, ніж 2 млн грн., або 25,6% коштів.

Звісно, результати дослідження отримані методом моделювання і, отже, не можуть розглядатися як всеохоплюючі та цілком достовірні і остаточні. Тим не менше, отримані дані значною мірою відображають витрати на антианемічну терапію у хворих з ХНН, що отримують гемодіаліз.

ВИСНОВКИ

1. В результаті пошуку досліджень оцінки ефективності застосування епоетина альфа (Епрекс) при лікуванні анемії у хворих з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, було виявлено 9 клінічних досліджень, в яких доведена рівна ефективність епоетину альфа і бета.
2. Препарат Епрекс є економічно ефективним препаратом для лікування анемії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі. Відповідно до моделі, побудованої на підставі аналізу дослідження D. Schiesser і співавт., витрати на лікування протягом року одного хворого препаратом Епрекс (епоетин альфа) нижчі, ніж при лікуванні препаратом Рекормон (епоетин бета). Показник мінімізації витрат при використанні Епрексу у порівнянні з Рекормоном складає 12 642,7 грн. (23,3%).
3. Необхідні подальші дослідження з метою уточнення ефективності витрат на лікування анемії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, в практиці охорони здоров'я України

ЛІТЕРАТУРА

1. Хронічна хвороба нирок: нове поняття в нефрології // Здоров'я України. — 2006. — № 4.
2. Іванов Д. Д. Хронічна хвороба нирок / Д. Д. Іванов // Лікарю-практику. — 2007. — № 2. — С. 2-6.
3. Іванов Д. Д. Всесвітній день нирки (World Kidney Day) в Україні / Д. Д. Іванов // *Endocrinology Forum* <http://endocrinology.mif-ua.com/archive/issue-6035/article-611>.
4. Колесник М. О. Стан ниркової замісної терапії в Україні та перспективи його розвитку / М. О. Колесник, І. О. Дудар // Матеріали XV з'їзду терапевтів України. — Київ, 2004. — С. 186-188.
5. Лечение хронической почечной недостаточности / Под ред. С. И. Рябова. — СПб., 1997. — 448 с.
6. Николаев А. Ю. Лечение почечной недостаточности / А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов — М. : МИА, 1999. — 363 с.
7. Алексеева Т. Б. Препараты эритропоэтина у больных с хронической почечной недостаточностью в стадии консервативного лечения. Эффективность и побочные явления / Т. Б. Алексеева, А. Ю. Николаев, Л. А. Дасаева // Тер. архив. — 2000. — Т. 72, № 6. — С. 58-60.
8. Іванов Д. Еритропоетиндефіцитна анемія та її медикаментозна корекція / Д. Іванов, С. Кушніренко, Т. Іванова // Ліки України. — 2003. — № 4. — С. 11-12.
9. Милованова Л. Ю. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью / Л. Ю. Милованова [и др.] // Нефрол. и диал. — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 54-57.
10. Schiesser D. / D. Schiesser [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2006. - № 21. — P. 2841-2845.
11. Morreale A. / A. Morreale [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. — 2004. - № 20 (3). — P. 381-395.
12. Papatheofanis F. J. / F. J. Papatheofanis // *Current Medical Research and Opinion*. — 2006. - Vol. 22, № 5. - P. 837 -842.

Надійшла до редакції 13.10.10

Прийнята до друку 24.12.10

© Дудар І. О., Абрагамович Т. Н., Абрагамович Х. Я., Гончар Ю. І., 2011

УДК: 616.61-085.38-073.27 : 616.8-009.613.7

І. О. ДУДАР, Т. Н. АБРАГАМОВИЧ, Х. Я. АБРАГАМОВИЧ, Ю. І. ГОНЧАР
СВЕРБІЖ У ХВОРИХ НА ГЕМОДІАЛІЗІ ТА ЙОГО ЛІКУВАННЯ. ЕФЕКТ ЛІКУВАННЯ
УЛЬТРАФІОЛЕТОВИМ ВИПРОМІНЕННЯМ

I. DUDAR, T. ABRAGAMOVICH T., C. ABRAGAMOVIC, I. GONCHAR
ITCHING IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS. THE EFFECT OF
ULTRAVIOLET RADIATION TREATMENT

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ;
ЛОКЛ відділення гемодіалізу; ЛНМУ ім.Д.Галицького, Львів.

Ключові слова: свербіж, гемодіаліз, тучні клітини, цитокіни, ультрафіолетове випромінювання.

Резюме: Уремичний свербіж – це приклад того, що давні та досі невирішені клінічні проблеми ускладнюють лікування та погіршують якість життя хворих з термінальною стадією ниркової недостатності, через недостатньо вивчену патофізіологію та не визначення остаточних методів лікування.

Summary: Uremic pruritus - an example of that old and still unsolved clinical problems complicate treatment and worsen the quality of life of patients with end stage renal failure, because not enough is learned pathophysiology and treatment of final determination.

Уремичний свербіж (УС) спостерігається у багатьох пацієнтів, котрі отримують хронічну діалізу терапію маючи термінальну ниркову недостатність (ТНН) [3, 23]. Цей тривожний симптом негативно відображається на якості життя (ЯЖ) пацієнтів. Захворювання є джерелом серйозної тривоги як для пацієнта, так і для лікуючого лікаря, оскільки досі не знайдено ефективного засобу для зменшення свербіжів [3, 13].

За різними джерелами частота УС у пацієнтів на гемодіалізі (ГД) коливається від 40,0% до 75,0%. Таке коливання частоти свербіжів залежить від різних факторів, таких як країна проживання, умови життя, термін лікування ГД та ін. З цим захворюванням пов'язують низький рівень лікування та підвищений ризик смертності, який можливо пов'язаний з порушеннями сну [16].

Відповідно до DOPPS I (1996-2001) – «Дослідження результатів і особливостей практики ГД» - це обсерваційне дослідження, призначене для пояснення положень практики ГД, які пов'язані з кращими результатами лікування пацієнтів ГД, (у дослідженні брало участь 308 відділень ГД з 7 країн, включаючи 145 центрів зі США, 62 центри з Японії і 101 центр з Франції, Німеччини, Італії, Іспанії та Великобританії), у пацієнтів з УС від помірного до великого ступеня ризик летального кінця вищий на 13,0%, а дослідження DOPPS II ((2002-2004) включало 320 ГД відділень і більше

12 400 пацієнтів ГД з 7 країн, представлених у дослідженні DOPPS I, а також з Австралії, Бельгії, Канади, Нової Зеландії та Швеції) показали ризик летальності вищий на 21,0% [26].

Для лікування УС, який турбує ГД пацієнтів, необхідно вдосконалювати терапевтичні методики. Кожного разу, коли новий варіант лікування, як повідомляється, ефективний, через деякий час, опубліковуються суперечливі результати, в той же час настрої пацієнтів і лікарів змінюється від ейфорії до розчарування. Це відбулося із еритропоетином і налтрексоном [24, 30, 34], останні розповсюджені методи лікування в цьому питанні.

Головною перешкодою в зусиллях по створенню ефективних методів лікування є неповне знання основних патофізіологічних механізмів. Крім того, враховуючи велику клінічну гетерогенність УС, важко провести систематичні дослідження, тому вони є мізерні.

Інтенсивність і поширення УС значно змінюється з плином часу, і деякі пацієнти страждають в тій чи іншій мірі протягом усього терміну їх ниркової хвороби. Інтенсивність УС коливається від мінімального дискомфорту до повного неспокою протягом дня та вночі під час сну. Спочатку, у хворих з УС зовнішній вигляд шкіри не має змін. Садно від роздрапування з або без імпетиго можуть виникнути як вторинне явище і рідко спостерігається як свербіжеві вузлики або хвороба Кайрла (рис. 1, А-Г). Є міжособистісні відмінності у розповсюджені УС: 25,0-50,0% пацієнтів з УС скаржаться на генералізований свербіж [3, 31]. У решти хворих УС переважно впливає на спину, обличчя і руки [23]. У 25% пацієнтів УС проявляється особливо гостро під час або відразу після діалізу [23].

Дудар Ірина Олексіївна
Тел. 512 64 74
irina_d@ukr.net



Рис. 1. (А-Д) Уражена шкіра пацієнтів з уремичним свербіжем. (А) Подряпини на руці, (Б) глибокі шрами на плечах і спині пацієнтки на гемодіалізі, (В) свербіжеві вузлики з подряпинами і суперінфекцією на передпліччях пацієнта що лікується на перитонеальному діалізі, (Г) прояви хвороби Карлайла на спині пацієнта на гемодіалізі [23]

При свербіжі будь-якої причини, і особливо при сухості шкіри, слід дотримуватися загальних правил:

1. Підтримувати повітря в приміщенні прохолодним, але не дуже сухим.
2. Уникати перегрівання, для чого слід носити легкий одяг, користуватися легкою ковдрою.
3. Уникати гарячої води. Використовувати прохолодні ванни з додаванням харчової соди або вівсяного борошна, соєвого масла, ванни з солоною водою.
4. Уникати надмірного купання.
5. Не користуватися грубим і лужним милом.
6. Уникати контакту шкіри з дратівливими тканинами - вовною, синтетикою.
7. Користуватися пом'якшуючими шкіру засобами (вазелін, дитячий крем) і обов'язково мазати шкіру ними протягом кількох хвилин після купання [1, 2].

Наявність важкої УС незалежно поєднується з іншими клінічними факторами [19, 23], включаючи належність до чоловічої статі, передуючий діалізу високий вміст у крові азоту сечовини (BUN - blood urea nitrogen), 2-мікроглобуліну, кальцію, фосфору і інтактного паратгормону (і - РТН). Більш тривала процедура діалізу для пацієнтів з гострими формами сверблячки не розглядалася як незалежний чинник при проведенні мультиваріантного логістичного регресивного аналізу стану здоров'я великої групи пацієнтів, можливо, у зв'язку з тим, що вона корелює з іншими факторами ризику, такими як високі рівні BUN, 2-мікроглобуліну і і-РТН. Крім того,

з точки зору ймовірності розвитку УС існують значні відмінності між окремими країнами, які не піддаються поясненню навіть після коректування отриманих даних, проведених з урахуванням інформації, що стосується демографічних даних пацієнтів, ряду поєднаних захворювань і результатів лабораторних досліджень. Аналогічні відмінності існують і в області можливостей проведення діалізу в різних країнах [27]. Існує ряд до цих пір не вивчених факторів, що грають значну роль у патогенезі та лікуванні УС у ГД пацієнтів.

Загальне припущення полягає в тому, що стимули до розвитку запального процесу, що виникають під час уремії та / або ГД, призводять до підвищеної диференціації Th 1 лімфоцитів і подальшого придушення зменшуючих свербіж к-рецепторів, або посилення діяльності шкірних μ -рецепторів [23]. Місцеві анестезуючі засоби (лідокан, новокаїн) працюють, безпосередньо блокуючи передачу імпульсів вздовж сенсорних волокон або знижуючи чутливість шкірних рецепторів. Корисні при свербіжі невеликої інтенсивності. Місцеві анестетики можуть бути об'єднані з холодоагентом, таким як ментол, для збільшення ефективності [23].

Капсаїцин, активний інгредієнт червоного перцю, також прибирає свербіж за рахунок десенсибілізації ноцицептивних рецепторів, відповідальних за передачу відчуття свербіння. Він корисний при обмеженому важкому свербіжі в концентраціях 0,025-0,075%, але може викликати локальне печіння. Правда, роздратування шкіри зменшується в ході повторного застосування, якщо пацієнт знайде в собі сили змиритися з початковим побічним ефектом [1, 2].

За останні 20 років були запропоновані різні гіпотези про патофізіологію УС. Найбільш відомі концепції зосереджені на паратироїдному гормоні (ПТГ), оскільки УС, мабуть, найбільш виражений у хворих з гіперпаратирозом і проходить він після паратироїдектомії. Тим не менш, наступні дані патофізіології УС не можуть підтвердити цю теорію. Крім того, відкладення кристалів фосфату кальцію теж не можна стійко поєднати з виникненням УС. Нещодавно виникла полеміка щодо того, що гістамін який секретується тучними клітинами, може бути причиною УС. Однак, як і концепції згадані вище, «гістамінова гіпотеза» має суперечливість результатів [5].

Антигістамінні засоби зменшують викликані гістаміном підвищення проникності капілярів, набряк тканин, свербіж і гіперемію. Ефект настає через 15-30 хвилин після застосування [2].

Доксепін (Сінекван) блокує центральні H1-рецептори і може використовуватися для ліквідації свербіжів при atopічному дерматиті. Доксепін крім антигістамінної дії має антидепресивний ефект, тому буде корисний при невротичних порушеннях. Стартова доза 25-50 мг внутрішньо перед сном (одноразова доза не повинна перевищувати 150 мг). Місцево можна використовувати 5% крем Доксепін. Побічні ефекти лікування включають сонливість, локальне печіння і зазвичай є мінущими [4].

Хлоропірамін (Супрастин) 25 мг або дифенгідрамін (Димедрол) 25-50 мг застосовують перед сном, коли свербіж проявляється більш сильно.

При генералізованому свербіжі антигістамінні засоби часто неефективні. Вони можуть забезпечити седативну дію, яка допоможе заснути, але разом з тим вони можуть принести і до небажаних побічних ефектів: сухість у роті, диспепсія, нудота, головний біль, уповільнення психомоторних реакцій.

Наприкінці XX століття стали доступні нові антигістамінні засоби без седативного ефекту, що не викликають сонливості: лоратидин (Кларитин, Кларотадин та ін), Фексофенадин (Телфаст, Рапід та ін), цетиризин (Зітек, Цетрин, Аллертек та ін) Ці препарати не проходять через гематоенцефалічний бар'єр і тому не викликають сонливості. Однак вони малоефективні для лікування свербіжів [2].

Лікарські засоби групи стабілізаторів мембран тучних клітин мають гальмівну дію на вивільнення гістаміну та інших медіаторів (брадикініну, лімфокінів та ін), що беруть участь в розвитку алергічних явищ, запалення а отже і шкірного свербіжів, із тучних клітин, в яких відбувається їх біосинтез і депонування, а також з базофілів і нейтрофілів. Ці препарати інгібують фосфодієстеразу тучних клітин, що

веде до накопичення в них цАМФ. Ймовірно, у зв'язку з цим стабілізується мембрана тучних клітин і блокується надходження до них Ca²⁺ або навіть стимулюється його виведення. Активність фосфодієстерази зменшується також у гладком'язових клітинах, що попереджає констрикторний вплив на них медіаторів. Деякі препарати мають одночасно здатність блокувати рецептори (кетотифен). Препарати цієї групи не призначені для купірування гострих алергічних станів, оскільки терапевтичний ефект розвивається повільно (протягом 2-4 тижнів), лікування повинно бути тривалим. Стабілізатори мембран тучних клітин можуть бути використані при свербіжі, пов'язаному з аліментарною або інгаляційною алергією, вони помітно зменшують свербіння при системному мастоцитозі, хворобі Ходжкіна, у тих випадках, коли він опинився резистентним до інших методів лікування. Мембраностабілізуючу дію має циннаризин (стугерон) - препарат, що відноситься до групи засобів, які поліпшують кровообіг [4].

Ряд досліджень з вивчення зв'язку між УС та іонами кальцію, показали, що паратироїдектомія знизила рівень паратиреоїдного гормону, іонів кальцію і неорганічного фосфору в сироватці крові та вміст кальцію в шкірі. Крім того, ниркова трансплантація приводить до збільшення кальцію сироватки крові та зменшення в сироватці крові неорганічного фосфору, у той час як ультрафіолетове опромінення В активувало вітамін D3 і знизило фосфор в шкірі. Протисвербіжний механізм антигістамінних або антиалергічних препаратів може призвести до блокування поступлення іонів кальцію в тучні клітини у шкірі, які перешкоджають дегрануляції [5]. Ліпідні продукти, які продукують субстрат для утворення вітаміну D3, можуть створити ліпідні бішари в роговому прошарку шкіри, і вологі креми запобігають випаровування води, яка підтримує градієнт іонів кальцію. Такролімус мазь може блокувати зв'язки між іонами кальцію і кальмодуліном у лімфоцитах [20]. Застосування вітаміну D3 аналог (КН1060), що використовуються спеціально для псоріазу на епітелії шурів знижував концентрації іонів кальцію у верхньому шарі епідермісу.

Menon et al. [22] повідомили, що в нормальній шкірі концентрація іонів кальцію збільшується у зовнішньому епідермісі, формуючи градієнт кальцію в епідермісі. В цьому дослідженні вивчення УС показало, що концентрація іонів кальцію в більш глибоких шарах епідермісу була значно вище в групі де був свербіж, ніж де не було. Крім того, у групи зі свербіжем іони кальцію були розподілені рівномірно у всіх шарах, за винятком рогового шару, в якому зазначені порушення кальцієвого градієнта.

Одні з останніх гіпотез стосуються змін в опіодергічній системі і розладів імунної системи [23].

Опіїдна гіпотеза це патогенетична концепція про те, що зміни в опіїдергічній системі можуть бути залучені в патофізіології свербіж, була вперше розроблена для холестатичного свербіж (ХС) та була підтримана різними лініями доказів: по-перше, кілька медикаментів антагоністів μ -рецепторів, як відомо, викликають свербіж, особливо центральної дії [1, 2]. По-друге, це можна показати в дослідженнях на тваринах, що холестаза пов'язаний з підвищеним опіїдергічним тонусом [10]. По-третє, введення опіатних антагоністів має успішний ефект у лікуванні ХС [12]. Було відзначено, що ХС може бути спричинений патологічними змінами в центральній нервовій системі. Ця гіпотеза була підтримана відкриттями про те, що загальний низхідний шлях регулювання μ -рецепторів відбувається в головному мозку щурів з холестазом [11], а також у хворих з хронічним холестазом, усунення опіат-подібного синдрому відбувалося завдяки призначення оральних опіат – антагоністів.

У 1985 році була перша доповідь опису випадку успішного лікування УС внутрішньовенним введенням антагоніста опіатів налоксону. Терапевтичне застосування опіатних антагоністів у хворих з УС було засновано на припущенні, що ендогенні опіатні пептиди, також можуть брати участь у патогенезі УС. Наступні плацебо-контрольовані клінічні випробування Peer et al. [25] показали, що введення орально налтрексону антагоніста до μ -рецепторів, було пов'язано зі значним зменшенням свербіння у всіх пацієнтів з важким УС. Однак число досліджених пацієнтів було маленьким і період лікування (1 тиждень) був недовгим.

При спробі підтвердити дані від Peer et al [21] з більшою численністю пацієнтів (23 пацієнти з помірним та важким УС), лікованих більш тривалий період часу (4 тижні), вчені не змогли отримати ніякого статистично значущого зв'язку з налтрексоном.

Нещодавно Kumagai запропонував гіпотезу, що активація рецепторів виражена через клітини шкіри та лімфоцити може вести до пригнічення відчуття свербіж. Тому, коли ці рецептори належним чином не стимулювати або μ -рецептори перестимульовані, пацієнти можуть мати більш сильний свербіж. Отже, автори збираються перевірити здатність рецептора-агоніста (TRK-820) зменшити УС, їх попередні результати видаються перспективними (Hiroo Kumagai).

Як вказувалося вище, альтернативних способів лікування УС мало. Більшість успішних повідомлень перетворилися на невдачі. На підставі вищезазначених патофізіологічних концепцій, зосередимо увагу на двох останніх моделях, які були вивчені в цих групах: (I) місцеве лікування маззю такролімус, і (II) системна терапія налтрексоном, антагоніст до μ -рецепторів.

Результати лікування УС антагоністами опіїдних рецепторів поки спірні. До отримання даних майбутніх досліджень Twycross et al. рекомендують хворим з важким неконтрольованим свербіжем лікування налтрексоном з поступовим підвищенням дози до 250 мг на добу, якщо доза 50 мг недостатня. Налтрексон (аналоги: Антаксон, Вівітрол) блокує опіатні рецептори. Дослідники виявили, що пероральне застосування налтрексону може бути гарною альтернативою у пацієнтів несприйнятливих до стандартних протисвербіжних препаратів [1, 2].

Побічні ефекти включають запаморочення, нудоту, блювання, головний біль, сонливість, сухість у роті, і судоми, є минулими і не вимагають лікування.

Через ряд спостережень та інформації з інших досліджень, з'являється все більше доказів того, що УС є системним, а не ізольованим шкірним захворюванням, і розлади імунної системи з розвитком запалення можуть бути залучені в патогенезі УС. Ця гіпотеза підтримується кількома лініями доказів.

Деякі дослідження показали, що збільшення дози ГД призводить до зменшення УС [3, 4]. Отже, зниження рівня УС протягом останніх десятиліть було пов'язано з поліпшенням умов ГД. Зростаюча стурбованість з приводу визначення адекватної дози ГД і широке застосування Kt/V, розробка схем ГД, можливо, сприяло зниженню частоти УС. Крім того, ефективність ГД зросла після застосування високоочисних діалізаторів з великими площами поверхні і поліпшеною біосумісністю завдяки введенню синтетичних мембран, таких, як полісульфонові або поліактилінітрилові. Ці нові матеріали активують комплемент і лейкоцити у набагато меншій мірі, ніж звичайні, з менш біосумісних матеріалів, таких як купрофан [28].

Виготовлені на основі поліметилметакрилату (ПММА) діалізні мембрани з синтетичних матеріалів, мають гарну проникність і високий ступінь біосумісності, що пов'язують з гідрофобними характеристиками цього полімеру [9, 32].

Серія BG-U ПММА ГД мембран дають хорошу можливість дозволяючи виводити з організму широкий спектр молекул і забезпечують дуже хорошу біосумісність, що сприяє зменшенню переданого цитокинами запалення [13]. Крім того, було показано, що плазма пацієнтів, що страждають сверблячкою, стимулює тучні клітини, а в незначній мірі аніонізовані ПММА мембрани здатні адсорбувати компоненти з МВ 160000 дальтон, що містяться в плазмі таких пацієнтів [33].

Результати попереднього дослідження дозволяють припустити, що ПММА діалізатори можуть сприяти полегшенню УС у пацієнтів з ТНН. Крім того, була виявлена незначна тенденція до

зниження рівня С — реактивного білка (СРБ), так само як і до скорочення числа випадків інтрадіалізної гіпотензії. Схоже, що ці явища не пов'язані з підвищенням ефективності ГД або поліпшенням інших біохімічних показників [32].

Слід зазначити, що оскільки BG-U (ПММА мембрани), схоже здатні сприяти зменшенню УС, можна припустити, що іонні субстанції можуть прямо або побічно абсорбуватися полімерним складом мембран. Інше припущення полягає в тому, що мембрани можуть впливати на пов'язане з уремією запалення, що підтверджується зниженням рівня СРБ. Вважають, що ідентифікація викликаючих свербіж уремічних токсинів потребує подальших зусиль, які у поєднанні з протеомним підходом, можуть сприяти просуванню в дослідженні проблеми [6].

Було показано, що талідомід і такролімус (як мазь) є ефективними в лікуванні УС, принаймні до певної міри. Талідомід, який в даний час використовується в якості імуномодулятора для лікування реакції відторгнення трансплантату, пригнічує TNF-виробництво, веде до домінування диференціації Th2 лімфоцитів з пригніченням інтерлейкіну-2 (IL-2) - виробництва Th1 клітин [4, 21]. Доведено ефективність талідоміду (ентерально 100 мг ввечері) в лікуванні свербіжу різної етіології, зокрема більш ніж у 50% хворих з уремічним свербіжем. Дія талідоміду пов'язана з його здатністю знижувати синтез фактора некрозу пухлин (TNF) і інших прозапальних цитокінів. Його застосування обмежене побічними ефектами: сонливістю, дефектами розвитку плоду, периферичної невропатії. Жінкам дітородного віку з важким свербіжем при безуспішності його лікування іншими засобами призначають талідомід разом з надійною контрацепцією. Аналогічний ефект можна спостерігати з такролімусом, який також пригнічує диференціацію Th1-лімфоцитів і подальшого IL-2 виробництва. Мазь Такролімус, здається, безпечний і високо-ефективний короткотривалий варіант лікування для пацієнтів, які страждають від важкого УС. Однак, враховуючи потенційно канцерогенний ефект при системному введенні такролімусу, слід проявляти обережність при лікуванні хворих протягом тривалих періодів часу.

Після пересадки нирки пацієнти майже ніколи не скаржаться на УС доки імуносупресивна терапія, в тому числі циклоспорином, призначена, навіть тоді, коли сталися істотні втрати функції трансплантата.

Результат всіх цих спостережень вказує на значну роль імунних механізмів у патогенезі УС. Численні фактори залучені, можлива участь швидше за все IL-2, який виділяється активованими Th1 лімфоцитами. Спростовує цю гіпотезу те, що пацієнти, які отримують IL-2 для лікування злоякісних пухлин, часто повідомляють про болісний свербіж [14]. Крім

того, було показано, що внутрішньошкірне застосування IL-2 мало швидкий, хоча і слабкий, прuritогенний ефект [17].

Для подальшого вивчення гіпотези, що IL-2 має відношення до цитокінів УС та Т клітинної диференціації, мають досліджуватись пацієнти з і без УС. Крім того, Т-клітинне диференціювання і цитокінова картина повинні бути досліджені у дітей на ГД, які рідко скаржаться на УС. Стало відомо, що у літніх людей частіше диференціюються клітини Т-хелпери на Th1, ніж у молодих людей, тому в цьому напрямку теж треба працювати [29].

Попередні результати багатоцентрового дослідження показали, що у пацієнтів з УС більш вираженіша Th1 диференціація, ніж у пацієнтів без УС, що визначалося шляхом вимірювання мікроін'єкцій TNF- в CD4 клітинах. Ці результати підтримують гіпотезу, що запальні процеси можуть провокувати УС.

Інгібітори кальцій-залежної фосфатази (кальциневрину) мають протисвербіжний ефект і подібно кортикостероїдами зменшують запалення шкіри. Препарати пригнічують активацію Т-лімфоцитів, блокуючи синтез прозапальних цитокінів (інтерлейкінів) і запобігаючи вивільненню медіаторів запалення із тучних клітин у відповідь на стимуляцію антигеном IgE.

Було запропоновано альтернативу традиційному лікуванню УС. Були повідомлення про те, що ефективним методом боротьби з УС у хворих з ТНН є голковколювання. Мета такого рандомізованого, контрольованого дослідження полягала в тому, щоб підтвердити зменшення УС при впливі на єдину акуточку. Тайванські автори рандомізували 40 пацієнтів з рефрактерним УС на дві групи. У групі 1 (n = 20), голковколювання в акуточці Quchi (LI11) застосовували з одного боку тіла тричі на тиждень протягом 1 місяця. У групі 2 (контрольна група, n = 20), голковколювання застосовували в точці, яка не відповідала акуточці, і розташовувалася на 2 см латеральніше від Quchi (LI11), тричі на тиждень протягом 1 місяця. Хворі заповнювали опитувальники по УС на початку і в кінці 1 місяця лікування, а також через 3 місяці спостереження. Результати в балах були проаналізовані з метою виявлення зв'язку акупунктури з набраними балами за допомогою звичайної лінійної моделі повторних вимірювань. В результаті в 1-й групі бали по інтенсивності УС були значно нижчими після голковколювання та через 3-и місяці спостережень, ніж у групі 2-й. Вчені зробили висновок, що голковколювання в акуточці Quchi (LI11) — легкий, безпечний та ефективний засіб зменшення УС [15].

Gilchrest et al. показали, що засмага у хворих ультрафіолетовим В випромінювання (УФВ, УФО) приводить до полегшення УС у значній кількості хворих. Цей ефект може бути продемонстровано,

навіть якщо тільки половина тіла опромінена. Це спостереження привело до припущення, що УФ-випромінювання носить системний ефект. Цікаво, що вплив УФ було показано вираженим модулятором диференціації Th1 і Th2 лімфоцитів і послаблювачем проявів Th1 [18].

Н. Фінзен (Данія) вперше застосував ультрафіолетове випромінювання для лікування ряду захворювань в 1899 році.

Ультрафіолетове випромінювання — електромагнітне випромінювання, яке займає діапазон між фіолетовим кінцем видимого випромінювання та рентгенівським випромінювання (380 — 10 нм, $7,9 \times 10^{14}$ — 3×10^{16} Гц). Діапазон умовно ділять на ближній (380 — 200 нм) і дальній або вакуумний (200 — 10 нм) ультрафіолет, останній так названий тому, що інтенсивно поглинається атмосферою і досліджується тільки вакуумними приладами [8].

Сонячна радіація, що доходить до поверхні землі на 59,0% складається із інфрачервоного випромінювання, 40,0% — видимого та 1,0% — ультрафіолетового.

Ультрафіолет (ultraviolet) — такий, що перебуває за межами фіолетового спектра. Термін вживається до електромагнітних променів або випромінювання між фіолетовими і рентгенівськими променями, тобто променями з довжиною хвиль від 200 до 400 нм. Ці промені мають сильні актинічні й хімічні властивості, індукуючи засмагу шкіри, утворюючи ергокальциферол (вітамін D_3) своєю дією на ергостерол у шкірі [7].

Ультрафіолет А (УФ А) (ultraviolet A, UVA) — ультрафіолетове випромінювання з довжиною хвиль від 320 до 400 нм. Охоплює понад 99,0% ультрафіолетового випромінювання, що досягає поверхні Землі. УФ А збільшує шкідливі впливи УФ В і також є відповідальним за деякі реакції фоточутливості. Використовується терапевтично в лікуванні різноманітних шкірних захворювань [7].

Ультрафіолет В (УФ В) (ultraviolet B, UVB) — ультрафіолетове випромінювання з довжиною хвиль від 290 до 320 нм. Охоплює менше 1,0% ультрафіолетового випромінювання, що досягає поверхні Землі. УФ В спричиняє засмагу і цілий ряд шкідливих фотохімічних змін у клітинах, включаючи ушкодження ДНК, яке призводить до передчасного старіння шкіри, передракових і ракових змін та різноманітних реакцій фоточутливості. Використовується також для лікування шкірних захворювань [7].

Ультрафіолет С (УФ С) (ultraviolet C, UVC) — ультрафіолетове випромінювання з довжиною хвиль від 200 до 290 нм. Весь ультрафіолет С фільтрується шаром озону таким чином, що він не досягає поверхні Землі. УФ С є герміцидним (такий, що згубний для патогенетичної флори), використовується також в ультрафіолетовій фототерапії [7].

Ефект опромінення залежить від проникаючої здатності променів і від товщини рогового шару. Чим коротша довжина хвилі випромінювання тим менша його проникаюча здатність. Промені коротші 310 нм не проникають глибше епідермісу. Промені з великою довжиною хвилі досягають сосочкового шару дерми, в якому проходять кровоносні судини. Таким чином, взаємодія УФ з речовинами відбувається виключно в шкірі, головним чином в епідермісі.

Найбільш чутлива до УФ променів шкіра поверхні тулуба, найменше — шкіра кінцівок. Чутливість до УФ променів підвищена у дітей, особливо у ранньому віці. Застосування УФ променів в лікувальних цілях з добре підбраною індивідуальною дозою і при чіткому контролі дає високий терапевтичний ефект при багатьох захворюваннях.

Дозують УФ випромінювання біологічним методом Горбачьова-Дакфельда. Метод являється простим і базується на властивості УФ променів викликати при опроміненні шкіри еритему. Одиницею виміру в цьому методі є одна біодоза. За одну біодозу приймають мінімальний час опромінення даного хворого з певної відстані, визначеним джерелом УФ променів, яке необхідно для отримання слабкої однак чітко окресленої еритеми. Час вимірюють в секундах або в хвилинах.

Біодозу визначають в зоні живота, сідниць або на тильній стороні передпліччя обоєї руки з відстані 10-15 см від випромінювача до опромінюваної частини тіла. Біодозиметр фіксують на тулубі. По-черзі через 30-60 сек. опромінюють шкіру через 6 отворів біодозиметра шляхом відкривання заслінки перед віконцями. Таким чином, якщо кожне віконце відкривати через 60 сек., шкіра в зоні першого віконця буде опромінена протягом 6 хв., в зоні другого — 5 хв., в зоні шостого — 1 хв.

Результат біодозиметрії проявляється через 24 год. Одною біодозою буде рахуватись найбільш слабка гіперемія шкіри. Якщо змінювати відстань від випромінюючої поверхні до отримувача тої ж біодози час опромінення змінюється прямо пропорційно квадрату відстані. Все залежить від типу шкіри, але вибрати ці параметри треба так, щоб отримати наглядну картину еритеми шкіри.

УФВ має активну і різносторонню біологічну дію на організм. Проникаючи в тканини на 0,5-1 мм, промені ведуть до активізації біохімічних процесів.

УФ-промені застосовуються:

- Для досягнення легкого лущення шкіри;
- Для розсмоктування інфільтратів і ущільнень;
- З метою дезінфекції.

Застосування УФ променів в лікувальних цілях при добре підібраній індивідуальній дозі і чіткому контролі дає високий терапевтичний ефект при багатьох захворюваннях. Він складається з:

- знеболюючої,
- протизапальної,
- десенсибілізуючої,
- імуностимулюючої,
- загальнозміцнюючої дії.

Вже добре відоме місце і загальне застосування УФО для:

- компенсації УФ недостатності,
- підвищення опірності організму до різних інфекцій (наприклад, грипу),
- лікування запальних захворювань (ангіна, риніт різного походження, отит, алергічний нежить, фурункул слухового проходу і т. д.),
- як болезаспокійливий і протизапальний засіб при захворюваннях суглобів, периферичної нервової (неврити, невралгії, радикуліти), м'язової (міозити), дихальної (бронхіти, плеврити) систем, при шкірних (грибок, екземи, псоріаз, дерматит), гінекологічних захворюваннях, порушеннях обміну речовин, деяких формах туберкульозу.

В сьогоденні УФО це один найбільш важливий з фізичних методів, що застосовуються в даний час для лікування УС. Може використовуватися середньохвильове ($\lambda=320-280$ нм), що викликає запальну реакцію, ультрафіолетове ($\lambda=400-320$ нм), що викликає утворення пігменту (УФ-А), хоча біологічна активність УФ-А набагато нижче, ніж УФ-В. УФО можна застосовувати при багатьох дерматозах, нирковому, печінковому свербіжі, гематологічних захворюваннях, мастоцитозі. Аквагенний свербіж краще лікується при опроміненні УФ-В, ніж за допомогою антигістамінних препаратів.

При тривалому УФО шкіри в невеликих дозах розвивається хронічний дерматит, що проявляється гіперпігментацією і ліхеніфікацією. При цьому ушкоджуються клітини Лангерганса або зменшується їх кількість, що призводить до втрати певної частки рецепторів та імунної гіпоактивності. Можуть страждати також кровоносні судини сосочкового шару дерми та шкірні нерви, що сприяє підвищенню порогу чутливості шкіри. Кількість тучних клітин в дермі зменшується, і при цьому зростає поріг вивільнення гістаміну. Таким чином, УФ-В, УФ-А і ПУВА-терапія (поєднання прийому псоралена та опромінення УФ-А) пригнічують реакції, в яких бере участь гістамін, а УФ-В, крім того, може зни-

жувати чутливість до пруритогенних стимулів. Є дані, що УФ-В інактивує циркулюючі пруритогени або ж викликає утворення якихось речовин, що пригнічують свербіж.

УФО володіє також системними ефектами. Відомо, що воно знижує кров'яний тиск, впливає на метаболізм вітаміну D і обмін кальцію, а також на популяцію Т-клітин у периферичній крові. І нарешті, УФО дає певний психологічний, відволікаючий, тобто плацебо-ефект. Поєднання цих ефектів пояснює здатність УФО значно зменшувати відчуття сверблячки при системних захворюваннях.

УФВ використовується при різних захворюваннях, що супроводжуються свербіжем: уремія, ВІЛ-інфекція, кропив'янка, еритремія, лімфома Ходжкіна, Т-клітинна лімфома, системний мастоцитоз, інфільтрація шкіри при раку грудей, хронічна патологія печінки.

До неї часто вдаються після багаторазових безуспішних спроб лікування свербіжу за допомогою інших засобів. Вартість і побічні ефекти можуть стати перешкодою для пацієнтів.

Сеанси опромінення УФ-В призначаються 2-3 рази на тиждень, починаючи з дози, що становить 75% від мінімальної еритемної. Поліпшення звичайно настає на 2-3-му тижні, і ремісія може тривати протягом декількох тижнів або місяців.

Багато дослідників при УС з гарним результатом використовували УФО. У більшості хворих, які отримували 1-3 процедури середньохвильового опромінення УФ-В у тиждень, після 6-8 сеансів свербіж зменшувався. Тривалість ремісії після курсу лікування становила від 1-2 тижнів до 3-х місяців. УФВ-терапія може бути використана при генералізованому УС ще до призначення ліків. УФВ-опромінення проводиться 9-12 хв в день (в залежності від типу шкіри) 2-3 рази на тиждень протягом 3 тижнів. Вважається, що ефект УФО пов'язаний з інактивацією якихось речовин, циркулюючих в крові при уремії. Є докази біологічної дії УФО на тканині: на тлі опромінення в шкірі знижувався рівень фосфору і вітаміну А, а також зменшувалося число тучних клітин. Воно гальмує проліферацію тучних клітин і вивільнення гістаміну і протеаз. Не виключається можливість ультраструктурних змін нервових волокон або підвищення порогу чутливості нервових закінчень. У зв'язку з тим, що антигістамінні препарати і зовнішня терапія ефективні тільки в 20% хворих, що страждають УС, застосування УФО представляється доцільним.

Пролонговане лікування УФВ хворих з важким свербіжем небезпечно, особливо хворих похилого та старечого віку, через збільшення ризику розвитку пухлин шкіри.

Найбільш ефективне лікування свербіжу - це лікування причини, що викликало його.

Поряд з цим проводиться симптоматична терапія свербіжів.

Важливо перервати коло «свербіж — розчісування», так як розчісування лише на дуже короткий період полегшує свербіж, який потім ще більше посилюється, особливо при вторинному пошкодженні шкіри.

Уремичний свербіж потребує проведення за показаннями при ХНН регулярного гемодіалізу, який зазвичай полегшує його. Основною метою лікування є усунення провокуючих свербіж факторів. В ідеалі лікування не можна починати, якщо не встановлена причина свербіжів. Проте у ряді випадків, незважаючи на проведені обстеження, причину свербіжів визначити не вдається або навіть визначивши, її не можливо усунути. У таких випадках, а також з метою полегшення стану хворого ще в процесі обстеження, призначається симптоматична терапія.

ЛІТЕРАТУРА

- Герман С. В. Зуд при системных заболеваниях. Причины и механизмы / С. В. Герман // Клиническая медицина. — 2004. — № 8. — С. 66-69.
- Герман С. В. Зуд при системных заболеваниях / С. В. Герман // Клиническая медицина. — 2004. — № 9. — С. 59-66.
- Дудар І. О. Свербіж шкіри та якість життя у хворих на гемодіалізі / І. О. Дудар, Ю. І. Гончар, Х. Я. Абрагамович // Український журнал нефрології та діалізу. — 2007. — № 3 (15). — С. 33-35.
- Дудар І. О. Свербіж шкіри як загальне поняття. Свербіж шкіри при хронічній нирковій недостатності / І. О. Дудар, Т. Н. Абрагамович, Х. Я. Абрагамович // Український журнал нефрології та діалізу. — 2008. — № 1 (17). — С. 77
- Опасиста клітина. Роль опасистої клітини у свербіжі шкіри у хворих хронічною нирковою недостатністю, котрі лікуються програмним гемодіалізом / Х. Я. Абрагамович, І. О. Дудар, Ю. В. Бісярін, Т. Н. Абрагамович // Український журнал нефрології та діалізу. — 2009. — № 4 (24). — С. 3
- Уремический зуд : имеют ли значение диализные мембраны из полиметилметакрилата / пер. с англ. ; под ред. к. б. н. М. Д. Путинцева // Гемодиализ для специалистов. — 2008.
- Українсько-Англійський ілюстрований медичний словник Дорланда : в 2 т. / [упор. проф. П. І. Джуль та ін.]. — Л. : «НАУТІЛУС», 2007. Т. 2. — 1863 с.
- Физика. Большой энциклопедический словарь / гл. ред. А. М. Прохоров. — [4-е изд.] — М. : Большая Российская энциклопедия, 1999. — 874—876 с.
- Albertazzi A. Clinical experience with PMMA membrane / A. Albertazzi, M. Bonomini // Contrib Nephrol. — 1999. — № 125. — P. 213-221.
- Bergasa N. V. The pruritus of cholestasis: potential pathogenic and therapeutic implications of opioids / N. V. Bergasa, E. A. Jones // Gastroenterology. — 1995. — № 108. — P. 1582—1588.
- Central μ -opioid-receptors are down-regulated in a rat model of acute cholestasis / N. V. Bergasa, R. B. Rothman, J. Vergalla [et al.] // J Hepatol. — 1992. — № 15 — P. 220—224.
- Open-label trial of oral nalmefene therapy for the pruritus of cholestasis / N. V. Bergasa, J. M. Schmitt, T. L. Talbot [et al.] // Hepatology. — 1998. — № 27— P. 679—684.
- How best to fight that nasty itch - from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches / T. Biro, M. C. Ko, B. Bromm [et al.] // Exp. Dermatol. — 2005. — № 14 — P. 225-240.
- Phase I trial of combined interleukin-2 with lev in patients with advanced malignant disease / T. G. Call, E. T. Creagan, S. Frytak [et al.] // Am J Clin Oncol. — 1994. — № 17 — P. 344—347.
- Acupuncture in haemodialysis patients at the Quchi (LI11) acupoint for refractory uraemic pruritus / Che-Yi. C., Wen C. Y., Min-Tsung K., Chiu-Ching H. // Nephrol Dial Transplant. — 2005. — № 20 (9) — P. 1912-1915.
- Hemodialysis patients' symptom experiences : effects on physical and mental functioning / R. B. Curtin, D. C. Bultman, C. Thomas-Hawkins [et al.] // Nephrol Nursing J. — 2002. — № 29 — P. 562-574.
- Skin testing of the pruritogenic activity of histamine and cytokines (interleukin-2 and tumour necrosis factor-) at the dermo-epidermal junction / U. Darsow, E. Scharein, B. Bromm, J. Br. Ring // J Dermatol. — 1997. — № 137. — P. 415—417.
- UVB exposure-induced systemic modulation of Th1- and Th2-mediated immune responses / J. Garssen, R. J. Vandebruel, F. R. De Gruijl [et al.] // Immunology. — 1999. — № 97. — P. 506—514.
- Kosmadakis G. C. Uremic pruritus : a review / G. C. Kosmadakis, N. Zerefos // Hemodial Int. — 2005. — № 9. — P. 180-188.
- Short-term efficacy of tacrolimus ointment in severe uremic pruritus / C. P. Magnus, S. Klumpp, D. M. Alschier [et al.] // Perit Dial Int. — 2000. — № 20. — P. 802—809.
- The immunosuppressive drug thalidomide induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen- and antigen-stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures / S. M. Mc Hugh, I. R. Rifkin, J. Deighton [et al.] // Clin Exp Immunol. — 1995. — № 99. — P. 160—167.
- Menon G. K. Ultrastructural localization of calcium in psoriatic and normal human epidermis / G. K. Menon, P. M. Elias // Arch Dermatol. — 1991. — № 127 — P. 57—63.
- Mettang T. Uraemic pruritus-new perspectives and insights from recent trials / T. Mettang, C. Pauli-Magnus, D.M. Alschier // Nephrol Dial Transplant. — 2002. — № 9. — P. 1558-1563.

24. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study / C. Pauli-Magnus, G. Mikus, D. M. Alschér [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2000. — № 3. — P. 514-519.
25. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus / G. Peer, S. Kivity, O. Agami [et al.] // *Lancet.* — 1996. — № 7. — P. 1552-1554.
26. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) : design, data elements, and methodology / R. L. Pisoni, B. W. Gillespie, D. M. Dickinson, [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases.* — 2004. — № 5. — P. 7-15.
27. Pruritus in haemodialysis patients: international results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / Ronald L. Pisoni, Björn Wikström, Stacey J. Elder [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2006. — № 12. — P. 3495-3505.
28. In vivo intracellular cytokine production by leukocytes during hemodialysis / Y. Rousseau, N. Haeffner-Cavaillon, J. L. Poignet [et al.] // *Cytokine.* — 2000. — № 12. — P. 506-517.
29. Altered Th1/Th2 commitment in human CD4+ T cells with ageing / S. Sakata-Kaneko, Y. Wakatsuki, Y. Matsunaga [et al.] // *Clin Exp Immunol.* — 2000. — № 120. — P. 267-273.
30. Schwartz I. F. Management of uremic pruritus / I. F. Schwartz, A. Iaina // *Semin Dial.* — 2000. — № 13. — P. 177-180.
31. Szepletowski J. C. Uremic pruritus / J. C. Szepletowski, R. A. Schwartz // *Int J Dermatol.* — 1998. — № 37. — P. 247-253.
32. Takeyama T. Polymethylmethacrylate: one biomaterial for a series of membrane / T. Takeyama, Y. Sakai // *Contrib Nephrol.* — 1999. — № 125. — P. 9-24.
33. Isolation of mast cell degranulation factor from dialysis patients with pruritus and its removal by dialysis membrane / S. Yamada, H. Sugaya, I. Aoike [et al.] // *Kidney and Dialysis.* — 2003. — № 1. — P. 167-171.
34. Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis: Uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease / I. Zucker, G. Yosipovitch, M. David [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* — 2003. — № 49 (5). — P. 842-846.

Надійшла до редакції 20.12.10

Прийнята до друку 24.12.10

© Законь К., Дударенко В., Радченко Г., Колесник М., 2011

К. ЗАКОНЬ¹, В.ДУДАРЕНКО¹, Г. РАДЧЕНКО², М. КОЛЕСНИК¹**ДІАЛІЗНА НИРКОВА ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ
КАРДІОХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ З СИНДРОМОМ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**ДУ «Інститут нефрології НАМН України»¹ДУ «Національний Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»²

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, гостра ниркова недостатність, діалізна ниркова замісна терапія, тривала вено-венозна гемофільтрація, щоденний гемодіаліз, синдром поліорганної недостатності, кардіохірургія.

Резюме: Развитие острого повреждения почек (ОПП) у кардиохирургических пациентов приводит к формированию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и повышению госпитальной летальности до 79% и более. Проведен анализ подгруппы 58 кардиохирургических пациентов с ОПП в составе СПОН, которые нуждались в диализной почечной заместительной терапии (ДПЗТ): 24 пациента лечились ежедневным гемодиализом (ЕГД) и составили первую группу, а 34 пациента, получавших лечение длительной вено-венозной гемофильтрацией (ДВВГФ), были включены во вторую группу.

Установлено, что госпитальная летальность была ниже в группе 2 как по сравнению с группой 1 (32,4% и 66,7%, соответственно, $p=0,011$), так и по сравнению с прогнозируемой летальностью по шкале APACHE II (32,4% и 49,7%, соответственно, $p=0,041$). При этом госпитальная летальность была ассоциирована с ЕГД ($r=0,578$, $p=0,005$), более высокой скоростью ультрафильтрации (УФ) ($r=0,553$, $p=0,005$) и меньшей длительностью ДПЗТ в первые 3-е суток лечения ($r=-0,554$, $p=0,008$). Полное восстановление функции наблюдалось у 87,5% пациентов группы 1 и 65,5% группы 2, а частичное — у 12,5% и 21,5%, соответственно, и статистически достоверно не отличалось между группами. Полное восстановление функции почек было ассоциировано с уменьшением дозы адреномиметиков в 1-е сутки ДПЗТ ($r=0,376$, $p=0,031$).

Показатели 180-дневной летальности статистически достоверно не отличались между группами (0% в группе 1 и 14,7% в группе 2, $p=0,51$).

Применение ДВВГФ у кардиохирургических пациентов со СПОН позволяет снизить госпитальную, но не 180-дневную летальность. Увеличение госпитальной летальности наблюдается при скорости УФ более 1 мл/кг/час (при ДВВГФ — более 0,6 мл/кг/час и длительностью сеанса менее 39,4 часов в первые 3-е суток ДПЗТ). Восстановление диуреза и функции почек связано с ранней отменой адреномиметиков, а отделанные результаты не связаны с модальностью ДПЗТ.

Summary: Development of acute kidney injury (AKI) in cardiac surgery patients may lead to multiorgan failure (MOF) formation and cause a rise of hospital mortality up to 79%. There is an analysis of subgroup of 58 cardiac surgery patients with MOF, who need renal replacement therapy (RRT). 24 patients (Group 1) were treated with daily hemodialysis (DHD) and 34 (Group 2) with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH).

Hospital mortality was lower in Group 2 in comparison with Group 1 (32,4% vs 66,7%, respectively, $p=0,011$) and predicted value of hospital mortality by APACHE II scale (32,4% vs 49,7%, respectively, $p=0,041$). Hospital mortality were associated with DHD ($r=0,578$, $p=0,005$), faster ultrafiltration (UF) ($r=0,553$, $p=0,005$) and lower duration of RRT session for the first 3 days of treatment ($r=-0,554$, $p=0,008$). Complete recovery of renal function at the day of discharge was observed in 87,5% of patients in Group 1 and in 65,5% in Group 2. Partial recovery - in 12,5% (Group 1) and 21,5% (Group 2) of patients. Complete recovery of renal function was associated with reducing of vasoactive drugs dose during 1st day of RRT ($r=0,376$, $p=0,031$). There were no statistical difference in mortality at day 180 after RRT initiation between two groups (0% vs 14,7%, respectively, $p=0,51$).

CVVH can reduce hospital mortality, but not mortality at day 180 of cardiac surgery patients with MOF. Augmentation of hospital mortality cardiac surgery patients with MOF is associated with UF rate above 1 ml/kg/h (in CVVH — above 0,6 ml/kg/h and session duration less than 39,4 H for the first 3 days of treatment). Complete recovery of renal function is associated with earlier withdrawal of vasoactive drugs. Late results of treatment cardiac surgery patients with MOD do not depend on RRT modality and, possible role of comorbidity must be studied.

Вступ. Розвиток гострого пошкодження нирок (ГПН) призводить до збільшення госпі-

тальної летальності в 3-10 разів порівняно з пацієнтами без гострого пошкодження нирок [4]. Разом з цим, практично відсутні роботи, які б вивчали підходи до застосування діалісної ниркової замісної терапії та результати лікування у пацієнтів кардіохірургічного профілю, а мало-чисельні дослідження свідчать, що госпітальна летальність пацієнтів кардіохірургічного профілю з гострим пошкодженням нирок сягає 76% [3]. Крім того, пацієнти, які потребують карді-

Законь Костянтин Миколайович**Тел. (044) 5048375****e-mail: Kostya <knz@online.ua>**

охірургічних втручань мають підвищений ризик розвитку ГПН та формування синдрому поліорганої недостатності (СПОН).

З метою оцінки результатів лікування пацієнтів кардіохірургічного профілю зі СПОН, які отримували лікування діалізною нирковою замісною терапією (ДНЗТ), та визначення факторів, що впливають на відновлення функції нирок, був проведений аналіз підгрупи пацієнтів кардіохірургічного профілю з ГПН, у яких розвинувся СПОН і вони отримували лікування ДНЗТ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Аналізувались результати лікування пацієнтів, які отримували щоденний гемодіаліз (ЩГД) – група 1, або тривалу вено-венозну гемофільтрацію (ТВВГФ) – група 2 (рис. 1). Первинною кінцевою точкою був обраний показник госпітальної летальності, а вторинними – частота та ступінь відновлення функції нирок і показник 180-денної летальності.

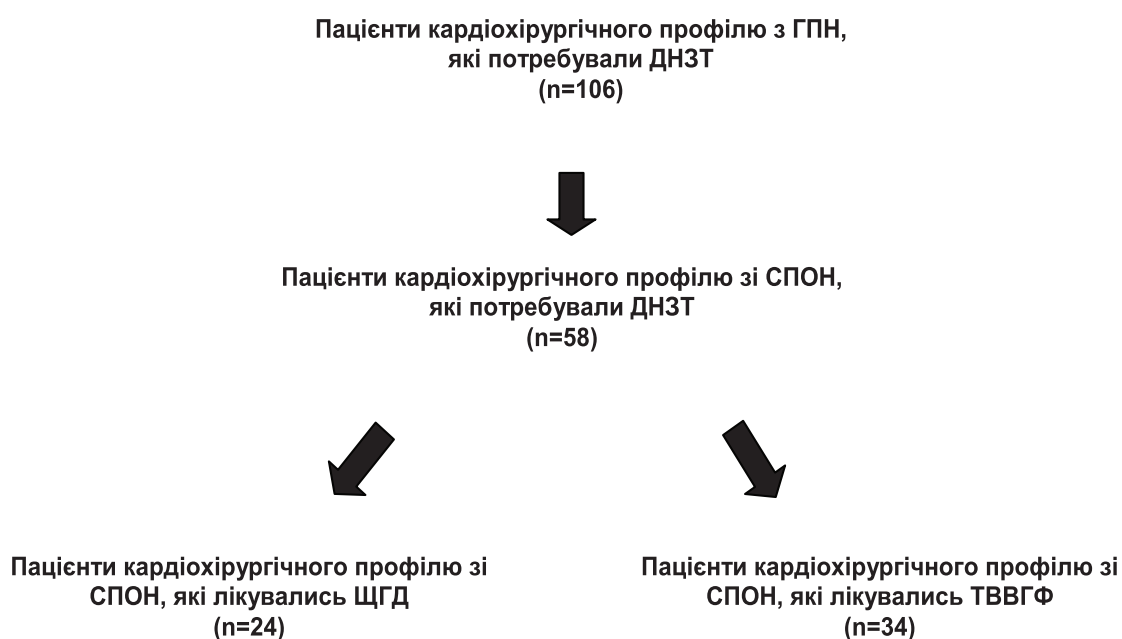


Рис. 1. Дизайн дослідження.

В дослідження були включені пацієнти в до- та післяопераційному періоді віком 18 років і старші з кардіальною патологією, що мали показання до її хірургічної корекції, і СПОН, які лікувались ДНЗТ. З дослідження були виключені пацієнти молодші 18 років і з ХХН-V ст.

ЩГД проводився з використанням апаратів Innova (Gambro Dasco S.p.A., Італія) та АК-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Швеція) тривалістю 4 – 8 год./добу з використанням діалізату Polyflux 17L (Gambro Dialyzatoren GmbH, Німеччина) і бікарбонатного діалізуючого. Швидкість потоку крові становила 250-350 мл/хв., швидкість потоку діалізату – 500 мл/хв.

ТВВГФ тривалістю 24 год./добу проводилась на апараті Prisma (Gambro Dasco S.p.A.,

Італія) з використанням сету HF1000 (Gambro Dasco S.p.A., Італія) та заміщуючого розчину Гамбросол 2 і Гамбросол 4 (Gambro Dasco S.p.A., Італія). Швидкість потоку крові становила 180 мл/хв., швидкість потоку заміщуючого розчину – 35 – 45 мл/кг/год.

Показання до лікування ДНЗТ визначались локальним протоколом. Пацієнти, які лікувались ТВВГФ, могли бути переведені на ЩГД після 3-ї доби лікування ДНЗТ, припинення введення адреноміметиків, штучної вентиляції легень (ШВЛ) та у разі діурезу близько 1 мл/кг/год., який забезпечував нульовий або негативний водний баланс.

СПОН визначався, як порушення функції, що вимагає підтримки, 2-х або більше систем органів (табл. 1).

Таблиця 1

Критерії недостатності функції систем органів

1. Порушення функції нервової системи: – кількість балів за шкалою Глазго 10 і менше.
2. Серцево-судинна недостатність: – середній артеріальний тиск менше 70; – необхідність застосування інотропів або адреноміметиків в будь-якій дозі; – необхідність проведення ВАБК*; – фракція викиду менше 35%.
3. Дихальна недостатність: – необхідність проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ); – $PaO_2/FiO_2 < 300$.
4. Печінкова недостатність: – збільшення концентрації в плазмі загального білірубину та/або АЛТ, АСТ у 3 і більше разів.
5. Порушення гемостазу: – кількість тромбоцитів менше 100 тис. в 1 мл.

*ВАБК – внутрішньоаортальна балонна контрапульсація.

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми SPSS Statistic 17.0.0 for Windows і включав розрахунок описових статистик, непараметричних тестів (критерій Манн-Уїтні), Т-тесту порівняння середніх, непараметричних біваріантних та часткових кореляцій (тау-В Кендалл) і аналіз виживання за Каплан-Майєр.

РЕЗУЛЬТАТИ

Ретропективно проаналізовані дані 58 пацієнтів кардіохірургічного профілю зі СПОН, які потребували лікування ДНЗТ. Чоловіків було 39 (67,2%), жінок - 32,8%.

До групи 1 увійшли пацієнти, які отримували лікування ЩГД (n=24), а до групи 2 – ТВВГФ (n=34). Групи статистично достовірно не відрізнялись між собою за віком, статтю, вагою, ростом, індексом маси тіла (ІМТ), площею поверхні тіла (ППТ), діурезом, швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), кількістю систем органів з порушеною функцією, важкістю стану (за шкалами APACHE II, SOFA і MODS), рівнем креатиніну і сечовини та супутніми захворюваннями.

В групі 2 порівняно з групою 1 було статистично достовірно менше пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) (7 (20,6%) та 11 (45,9%), відповідно, $p=0,018$) та більше з дихальною недостатністю (26 (76,5%) і 11 (45,8%), відповідно, $p=0,018$). Вихідні характеристики (на момент початку ДНЗТ) пацієнтів представлені в таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

Характеристика пацієнтів

	Група 1 (Сер.±Ст. відхил.)	Група 2 (Сер.±Ст. відхил.)	Р
Вік, років	58 ± 13,6	53,7 ± 14,7	Н/Д
Вага, кг	75 ± 16	77 ± 18,2	Н/Д
Зріст, см	166,5 ± 9,5	169,9 ± 7,9	Н/Д
ІМТ	26,7 ± 4,3	26,4 ± 5,5	Н/Д
ППТ, м ²	1,87 ± 0,24	1,91 ± 0,25	Н/Д
Діурез, мл/кг/год.	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,4	Н/Д
ШКФ (MDRD), мл/хв/1,73 м ²	15,6 ± 5	15,5 ± 6,7	Н/Д
Кількість систем органів з порушеною функцією	3 ± 1	3 ± 1	Н/Д
APACHE II	23 ± 6	24 ± 6	Н/Д
SOFA	9 ± 4	10 ± 4	Н/Д
MODS	7 ± 4	7 ± 3	Н/Д
Сечовина, ммоль/л	27,9 ± 6,9	32 ± 9,9	Н/Д
Креатинін, мкмоль/л	331,5 ± 97,2	376,5 ± 142,4	Н/Д

Таблиця 3

Характеристика пацієнтів

	Група 1 (n-%)	Група 2 (n-%)	p
Чоловіки	13 – 54,2%	26 – 76,5%	Н/Д
Жінки	11 – 45,8%	8 – 23,5%	Н/Д
Оліго-, анурія	16 – 66,7%	22 – 64,7%	Н/Д
ХХН	11 – 45,9%	7 – 20,6%	0,018
- I ст.	0	1 – 2,9%	-
- II ст.	3 – 12,5%	4 – 11,8%	-
- III ст.	7 – 29,2%	2 – 5,9%	-
- IV ст.	1 – 4,2%	0	-
Цукровий діабет	4 – 16,7%	7 – 20,6%	Н/Д
- I тип	0	0	-
- II тип	4 – 16,7%	7 – 20,6%	-
ССН	20 – 83,3%	27 – 79,4%	Н/Д
ШВЛ	12 – 50%	25 – 73,5%	Н/Д
Дихальна недостатність	11 – 45,8%	26 – 76,5%	0,018
Порушення функції ЦНС	5 – 20,8%	10 – 29,4%	Н/Д
Печінкова недостатність	2 – 8,3%	6 – 17,6%	Н/Д
Порушення коагуляції	2 – 8,3%	1 – 2,9%	Н/Д

Причинами розвитку ГПН були: ішемічна нефропатія – 16 (27,7%) випадків, ГПН асоційована з кардіохірургічним втручанням – 10 (17,2%), гломерулонефрит, асоційований з інфекційним ендокардитом – 10 (17,2%), гострий тубуло-інтерстиціальний нефрит – 10 (17,2%), рентгенконтраст індукована нефропатія – 2 (3,5%). У 10 (17,2%) хворих етіологія ГПН не була встановлена.

Госпітальна летальність в групі 1 становила 66,7% (n=16) і була статистично достовірно

вищою, ніж в групі 2 – 32,4% (n=11) (p=0,011). Крім того, летальність в групі 1 була статистично достовірно вище розрахункової летальності за шкалою APACHE II (66,7% та 46%, відповідно, p = 0,047). Разом з цим, госпітальна летальність в групі 2 була статистично достовірно нижче прогнозованої летальності за тією самою шкалою (32,4% та 49,7% відповідно, p=0,041, табл. 4). Причини летальності наведені в таблиці і статистично достовірно не відрізнялись між групами (табл. 5).

Таблиця 4

Госпітальна летальність

	Група 1 (n - %)	Група 2 (n - %)	p
Госпітальна летальність	16 – 66,7%	11 – 32,4%	0,011
APACHE II	23 ± 6	24 ± 6	0,64
Прогнозовуєма летальність, %	46	49,7	
p (летальність, що спостерігається і прогнозується)	0,047	0,041	

Таблиця 5

Причини смерті

	Група 1 (n - %)	Група 2 (n - %)	p
Гостре порушення мозкового кровообігу	4 - 25%	2 - 18,2%	Н/д
Гостра серцево-судинна недостатність	4 - 25%	3 - 27,2%	Н/д
Сепсис	4 - 25%	2 - 18,2%	Н/д
Гострий інфаркт міокарда	0	2 - 18,2%	Н/д
Панкреонекроз	0	1 - 9,1%	Н/д
Тромбоемболія гілок легеневої артерії	1 - 6,2%	0	Н/д
Пневмонія	3 - 18,8%	1 - 9,1%	Н/д
Всього	16 - 100%	11 - 100%	

При проведенні біваріантного кореляційно-го аналізу збільшення госпітальної летальності було пов'язане з наступними показниками (на момент початку ДНЗТ): низьким об'ємом діурезу на початку ДНЗТ, низькою ШКФ на початку ДНЗТ, меншою тривалістю ДНЗТ протягом пер-

ших 3-х діб лікування, застосуванням ЩГД, необхідністю застосування норадреналіну та допаміну, більшою сумарною дозою адреноміметиків через 24 години від початку ДНЗТ та збільшенням сумарної дози адреноміметиків протягом 1-ї доби застосування ДНЗТ (табл.6).

Таблиця 6

Біваріанта кореляція госпітальної летальності

	Госпітальна летальність	
	Коеф. кореляції	p
Діурез на початку ДНЗТ	- 0,266	0,016
ШКФ на початку ДНЗТ	- 0,275	0,012
Тривалість ДНЗТ протягом перших 3-х діб	- 0,34	0,003
ЩГД	0,339	0,011
ТВВГФ	- 0,339	0,011
Застосування норадреналіну	0,342	0,011
Застосування допаміну	0,274	0,038
Сумарна доза адреноміметиків через 24 години від початку ДНЗТ	0,328	0,011
Зміна дози адреноміметиків за першу добу ДНЗТ	0,345	0,007

При проведенні часткової кореляції статистично достовірною кореляцією спостерігалась лише між госпітальною летальністю і тривалістю сеансу ДНЗТ за перші 3-и доби ($r=-0,554$, $p=0,008$), застосуванням ТВВГФ ($r=-0,578$, $p=0,005$) та швидкістю ультрафільтрації ($r=0,553$, $p=0,005$). При виключенні будь-якого з цих показників кореляції з жодним з параметрів більше не відмічалось. У всієї вибірки спостерігалась статистично достовірною різниця в швидкості ультрафільтрації

(УФ) між померлими пацієнтами і пацієнтами, які вижили. Однак, ні в групі 1, ні в групі 2 не спостерігалось статистично достовірної різниці в швидкості УФ померлими і пацієнтами, які вижили. Також у всій вибірці та в групі 2 пацієнти, які вижили, мали статистично достовірну більшу тривалість сеансів ДНЗТ протягом перших 3-х діб лікування. В групі 1 спостерігалась подібна тенденція, яка, втім, не досягнула статистичної достовірності (табл. 7).

Таблиця 7

Різниця в швидкості УФ і тривалістю сеансів ДНЗТ протягом перших 3-днів лікування між пацієнтами, які вижили і померли

	Всі пацієнти	Група 1	Група 2	^p (Група 1-Група 2)
Швидкість УФ (мл/кг/год.)				
Померли	1,7±1,8	2,4±2,1	0,8±0,6	0,004
Вижили	1±1,2	2,2±1,8	0,6±0,5	0,013
p (померли-вижили)	0,05	0,82	0,451	
Тривалість сеансів ДНЗТ протягом перших 3-х днів лікування (год.)				
	Всі пацієнти	Група 1	Група 2	^p (Група 1-Група 2)
Померли	18,1±11,2	15,9±11,7	21,6±14,4	0,162
Вижили	32,6±17,5	9,6±7,5	39,4±13	0,000
p (померли-вижили)	0,003	0,07	0,006	

Ступінь відновлення функції нирок оцінювалась на момент виписки пацієнтів зі стаціонару. Повним одужанням вважалась нормалізація функції нирок або повернення до її вихідного рівня. Частковим одужанням – критеріальність

RIFLE краще ніж RIFLE-F. Не було виявлено статистично достовірної різниці між групами в частоті повного або часткового одужання, необхідності в ДНЗТ на момент виписки або в розвитку ХХН-V ст. (табл. 8)

Таблиця 8

Результати лікування

	Група 1 (n - %)	Група 2 (n - %)	p
Повне одужання	7 – 87,5%	15 – 65,5%	Н/д
Часткове одужання	1 – 12,5%	5 – 21,5%	Н/д
Необхідність в ДНЗТ на момент виписки	0	2 – 8,7%	Н/д
ХХН-V ст.	0	1 – 4,3%	Н/д

При проведенні біваріантних кореляцій повне одужанням було пов'язане з меншою тривалістю оліго-, анурії, відсутністю ХХН, жіночою статтю, більшою ШКФ на початку ДНЗТ,

меншою кількістю балів за шкалою APACHE II і зменшенням дози адреноміметиків за першу добу лікування ДНЗТ (табл. 9).

Таблиця 9

Біваріанта кореляція повного одужання

	Повне одужання	
	Коеф. кореляції	p
Тривалість оліго-, анурії	- 0,294	0,024
ХХН	- 0,29	0,022
Жіноча стать	0,319	0,016
ШКФ на початку ДНЗТ	0,22	0,045
Зміна дози адреноміметиків за першу добу	- 0,408	0,001
APACHE II	- 0,404	0,000

При проведенні часткової кореляції повне одужання було асоційоване лише зі зміною дози адреноміметиків за першу добу лікування ДНЗТ ($r = -0,376$, $p=0,031$). Так, у пацієнтів, які повністю одужали, спостерігалось зменшення дози адреноміметиків на 1,17 мкг/кг/хв за першу добу лікування ДНЗТ, в той час, як у пацієнтів, у яких не було повного одужання, спостерігалось зростання дози на 0,91 мкг/кг/хв ($p=0,001$).

Вивчення показників летальності між випискою зі стаціонару і на 180 день від початку ДНЗТ не виявило статистично достовірної різниці між групами (0% в групі 1 і 14,7% в групі 2, $p=0,51$). Так само, на 180 день не спостерігалось статистично достовірної різниці між групами за стадією ХХН, ШКФ, необхідністю в ДНЗТ на 180-й день (табл. 10).

Таблиця 10

Віддалені результати лікування

	Група 1 (n - %)	Група 2 (n - %)	p
180-денна летальність	0	5 (14,7%)	Н/д
ХХН	4 (16,6%)	5 (14,7%)	Н/д
- I ст.	2 (8,3%)	0	Н/д
- II ст.	1 (4,2%)	2 (5,9%)	Н/д
- III ст.	1 (4,2%)	1	Н/д
- IV ст.	0	0	Н/д
- V ст.	0	2 (5,9%)	Н/д
Необхідність в ДНЗТ	0	2 (5,9%)	Н/д
	Група 1 (Сер ± Ст. відхил.)	Група 2 (Сер ± Ст. відхил.)	
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	64,1 ± 44,7	62,7 ± 42	Н/д

Проведення біваріантної кореляції виявило зв'язок між збільшенням 180-денної летальності і більшою тривалістю оліго-, анурії ($r=0,46$, $p=0,01$), повним одужанням на момент виписки ($r=0,266$, $p=0,044$), більш низьким рівнем сечовини на момент виписки ($r=-0,316$, $p=0,05$) та більшим об'ємом заміщення ($r=0,241$, $p=0,031$). При визначенні часткової кореляції статистично достовірної асоціації між жодним з показників і 180-денною летальністю виявлено не було.

Обговорення. Розвиток ГПН пов'язаний з підвищенням рівня госпітальної летальності пацієнтів. Більшість опублікованих досліджень щодо впливу ДНЗТ на результати лікування пацієнтів з ГПН проводились у пацієнтів з сепсисом. Так, добре відоме рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) VA/NIN Acute Renal Failure Trial Network, що включало 1122 пацієнта з гострим пошкодженням нирок і порівнювало інтенсивне лікування (ТБВГФ в дозі 35 мл/кг/год або ЩГД чи повільний низько ефективний гемодіаліз (ПНГД) з Kt/V 1,2 – 1,4 6 разів на тиждень) і менш інтенсивне лікування (ТБВГФ в дозі 20 мл/кг/год або ЩГД чи повільний низько ефективний гемодіаліз (ПНГД) з Kt/V 1,2 – 1,4 3 рази на тиждень) не виявило різниці в госпітальній і 60-денній летальності між групами. Разом з цим, госпітальна летальність в цьому дослідженні становила 51,2% і 48% і відповідала показнику госпітальної летальності в нашому дослідженні – 48,6%. Разом з цим, частота повного та часткового одужання серед наших пацієнтів було значно вищою. Так, серед пацієнтів, які вижили, частота повного одужання в дослідженні VA/NIN Acute Renal Failure Trial Network становила 15,4% і 18,4% (в нашому – 87,5% і 65,5%), а частота часткового одужання – 8,9% і 9% (в нашому – 12,5% і 21,5%). Необхідно відмітити, що пацієнти дослідження VA/NIN Acute Renal Failure Trial Network дослідження були старшими за пацієнтів нашого дослідження, мали більшу кількість балів за шкалою APACHE II, більший відсоток пацієнтів на ШВЛ і з сепсисом, але нижчий рівень сечовини крові на початок ДНЗТ [5].

За даними М. Naase et al. (2009), госпітальна летальність серед кардіохірургічних пацієнтів з ГПН, які потребували ДНЗТ, складала 55,6%, що відповідає результату нашого дослідження [1].

С. Hobson et al. (2009) встановили, що госпітальна летальність серед кардіохірургічних пацієнтів з ГПН класу RIFLE-F складала 62%. Повне одужання спостерігалось у 36% пацієнтів, а часткове - у 50%, що дещо нижче ніж у серед наших пацієнтів [2].

В двоцентровому дослідженні Р. Кнапик et al. (2008) госпітальна летальність серед кардіохірургічних пацієнтів з ГПП, які отримували лікування ДНЗТ становила 47 і 76%. При цьому, пацієнти цього дослідження перенесли схожі кардіохірургічні втручання, але мали значно нижчі рівні креатиніну крові на початок ДНЗТ, і відповідно вищі показники ШКФ [3].

ВИСНОВКИ

Застосування ТВВГФ протягом 72 годин з наступним переводом хворого на ЩГД (після відміни адреноміметиків, ШВЛ, при швидкості діурезу близько 1 мл/кг/год, що забезпечувало нульовий або негативний водний баланс) знижує госпітальну, але не 180-денну летальність пацієнтів кардіохірургічного профілю зі СПОН порівняно з використанням лише ЩГД.

Збільшення госпітальної летальності кардіохірургічних пацієнтів зі СПОН спостерігається при швидкості УФ більше 1 мл/кг/год. (при ТВВГФ – більше 0,6 мл/кг/год. і тривалісті сеансу менше 39,4 годин протягом перших 3-х діб лікування).

Відновлення діурезу і функції нирок у кардіохірургічних пацієнтів зі СПОН асоціюється з ранньою відміною адреноміметиків.

Віддалені результати лікування пацієнтів кардіохірургічного профілю зі СПОН, ймовірно, обумовлені супутніми захворюваннями і не залежать від модальності ДНЗТ.

Подальше вивчення впливу різноманітних методик ДНЗТ на результати лікування пацієнтів з ГПП в складі СПОН вимагає проведення добре організованих РКД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Haase M. A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classification for cardiac surgery-associated acute kidney injury: A prospective cohort study // M. Haase [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2009. – Vol. 138. – P. 1370-1376.
2. Hobson C. E. , Acute Kidney Injury Is Associated With Increased Long-Term Mortality After Cardiothoracic Surgery / C. E. Hobson [et al.] // *Circulation.* - 2009. – Vol. 119. – P. 2444-2453.
3. Knapik P. Retrospective cross-validation of simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery / P. Knapik [et al.] // *Interact CardioVasc Thorac Surg.* – 2008. – Vol. 7. – P. 1101-1106.
4. Uchino S. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients / S. Uchino [et al.] // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34 (7). – P. 1913-1917.
5. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. / VA/NIH // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 7–20.

Надійшла до редакції 23.12.10

Прийнята до друку 24.12.10

© Топчій І. І., Денисенко В. П., Гальчинська В. Ю., Семенових П. С., Щенявська О. М., 2011

УДК 616.61:616.379-008.64-092:615.357

І. І. ТОПЧІЙ, В. П. ДЕНИСЕНКО, В. Ю. ГАЛЬЧИНСЬКА, П. С. СЕМЕНОВИХ, О. М. ЩЕНЯВСЬКА**ВПЛИВ АЛЬДОСТЕРОНУ НА ПРОДУКЦІЮ PAI-1 У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ****I. I. TOPCHIIY, V. P. DENISENKO, V. YU. GALCHINSKAYA, P. S. SEMENOVICH, O. M. SCHENYAVSKA****INFLUENCE ALDOSTERONE ON PRODUCTION PAI-1 AT DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS**

ДУ “Інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України”, Харків.

Ключові слова: діабетична нефропатія, PAI-1, альдостерон.

Резюме. Изучено содержание PAI-1 в плазме крови и культуре лейкоцитов, и содержание альдостерона на разных стадиях диабетической нефропатии в динамике лечения с использованием антагонистов альдостерона, для чего было обследовано 58 больных. Показано, что альдостерон стимулирует секрецию PAI-1 лейкоцитами крови больных диабетической нефропатией. На фоне динамического повышения содержания альдостерона определяется и прогрессирующее повышение концентрации PAI-1, что играет существенную роль в развитии гломерулосклероза. В динамике нефропротекторной терапии, особенно с использованием антагонистов альдостерона, происходит существенное уменьшение содержания изучаемых веществ.

Summary. The work purpose - studying of maintenance PAI-1 in plasma of blood and culture of leukocytes, and the maintenance aldosterone at different stages diabetic nephropathy in dynamics treatment with aldosterone antagonists for what 58 patients have been surveyed. It is shown, that aldosterone stimulates secretion PAI-1 by leukocytes of blood of diabetic nephropathy patients. Against dynamical increase of the maintenance aldosterone it is defined and progressing increase of concentration PAI-1 that plays an essential role in sclerosis of glomeruli. In dynamics nephroprotective therapies, especially with use of aldosterone antagonists there is an essential reduction of the maintenance of studied substances.

Вступ. Порушення функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) має принципове значення в прогресуванні хронічних захворювань нирок, зокрема діабетичної нефропатії (ДН) [1]. В багаточисленних дослідженнях доказана терапевтична ефективність інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину II (АП) в лікуванні захворювань нирок шляхом зменшення патогенетичної дії АП [2, 3]. Проте, далеко не завжди блокада РААС призводить до очікуваних результатів [4, 5, 6]. Доведено, що не лише АП, але і альдостерон відіграє значну роль в формуванні ДН, хоча вважалося, що патогенетична роль цього гормону в розвитку та прогресуванні ниркових захворювань в основному визначається його негативним впливом на водно-сольовий баланс. На даний час не викликає сумніву, що під впливом альдостерону прискорюються процеси запалення і фіброзу, які викликають фібропроліферативну деструкцію ниркової тканини. Останнє сприяє розвитку

хронічної хвороби нирок і прогресуванню ХНН [7, 8, 9].

Принципове значення для процесів фіброзування та накопичення позаклітинного матрикса в клубочках та інтерстиційній тканині нирок має інгібітор активатора плазміногену першого типу – PAI-1, який є багатофункціональним інгібітором судинних та тканинних протеаз [10, 11, 12]. Достатньо велика кількість публікацій свідчить, що PAI-1 приймає активну участь в патогенезі гострих та хронічних гломерулярних уражень, сприяючи накопиченню фібрину та є маркером фіброзу при ДН [13, 14].

На сьогоднішній день дані про ефективність блокади альдостерону при захворюваннях нирок, а зокрема ДН досить неоднозначні. Виявлення нефропротекторних властивостей антагоністів альдостерону у хворих на ДН дозволить по-новому оцінювати їх клінічні можливості. Передбачається, що ці лікарські засоби можуть володіти не тільки виразною нефропротекторною дією, але й здатні потенціювати аналогічний ефект інгібіторів АПФ, значно посилюючи їх антипротеїнуричний вплив [15, 16].

Мета. Метою даного дослідження є вивчення вмісту PAI-1 в плазмі крові і культуральному середовищі лейкоцитів, а також вмісту альдостерону в плазмі крові на різних стадіях ДН і в динаміці лікування з включенням в гіпотензивну комбінацію антагоністів альдостерону.

Топчій Іван Іванович
Тел. 8 057 3706179
itopchiy@yandex.ru

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 58 хворих на ДН у віці від 39 до 80 років. Хворі були розподілені на групи в залежності від ступеня ураження нирок. Так першу групу склали 38 осіб з початковими доклінічними стадіями захворювання – ДН I-III стадій. Друга група складалася з 20 хворих з вираженими клінічними проявами ураження нирок: протеїнурією та порушенням азотовидільної функції (ДН IV-V стадій). Контрольну групу склали 10 здорових донорів.

Лейкоцити виділяли шляхом градієнтного центрифугування з периферичної крові у хворих на ДН та здорових донорів. В експериментах використовували суспензію лейкоцитів, що містила не менш 90% живих клітин. Контролем за життєздатністю клітин служило вітальне фарбування трипановим синім.

Лейкоцити культивували в поліетиленових пластикових планшетах з діаметром лунок $d=20$ мм, при концентрації лейкоцитів 1×10^9 клітин на лунку при температурі 37°C в інкубаційній суміші, що складалася із середовища 199 з додаванням 20 ммоль/л HEPES, сироваткового альбуміну бика (1 мг/мол), 10 % ембріональної сироватки теляти і антибіотиків (200 мкг/мл стрептоміцину і 100 Од/мл пеніциліну). Для стимуляції клітинної відповіді був використаний альдостерон (Sigma Aldrich, США) в концентрації 10-7 Моль/л та глікозований білок (Sigma Aldrich, США). Через 18 годин після додавання альдостерону та глікозованого білка забирали аліквоти інкубаційного середовища для визначення PAI-1. Концентрацію PAI-1 в плазмі крові та в культуральному середовищі визначали методом імуноферментного аналізу з використанням імуноферментної тест-системи Biopool TintElise (Trinity Biotech, США) з межею чутливості 0,5 нг/мл.

Рівень альдостерону визначався імуноферментним методом. Слід зазначити, що в процесі дослідження по статевій ознаці не було виявлено розходжень параметрів, що вивчаються, тому порівняння результатів дослідження проводили без урахування статі.

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин і їх погрішності ($M \pm m$) оцінювали за допомогою критерію Стюдента-Фішера. Достовірною вважалася ймовірна погрішність менше 5 % ($P < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Накопичення міжклітинного матриксу та формування фібринових депозитів в нирках в даний час розглядається як безперечний етап розвитку й прогресування ДН. Ці процеси здебільшого обумовлені порушеннями синтезу і де-

градації основних елементів екстрацелюлярного матрикса та дефіцитом фібринолізу. Одним з основних факторів, що регулюють протеолітичну та фібринолітичну активність, є баланс між активаторами плазміногену, зокрема урокінази, та інгібітором активаторів плазміногену першого типу PAI-1.

Виконані нами дослідження показали, що процес розвитку ДН супроводжується достовірним підвищенням рівня PAI-1 (на 102 %) у плазмі крові хворих у порівнянні зі здоровими донорами вже на початкових етапах захворювання. Подальший розвиток захворювання супроводжується більш виразним підвищенням концентрації PAI-1 (на 180%) у порівнянні з контролем.

Таким чином, виявлене підвищення концентрації PAI-1 в плазмі крові хворих на ДН може бути ранньою ознакою виникнення та розвитку порушень у нирках та дозволить вже на початкових стадіях (стадії нормо- та мікроальбумінурії) захворювання визначити своєчасну та обґрунтовану терапевтичну тактику.

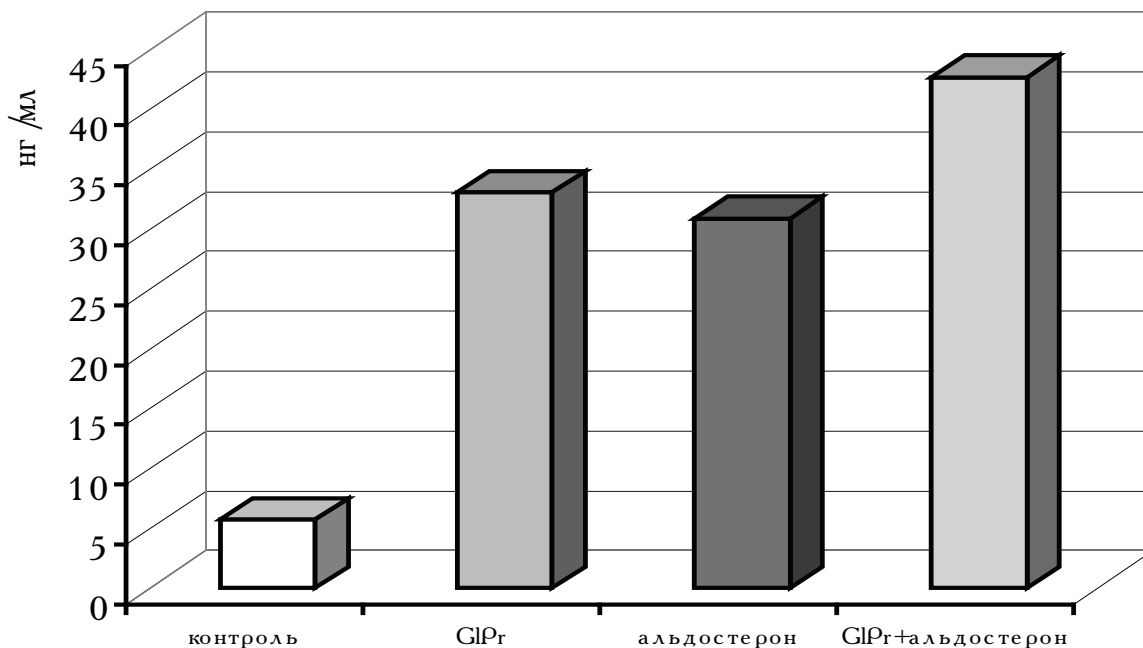
Незважаючи на інтенсивність досліджень, присвячених PAI-1, до теперішнього часу немає єдиної думки про характер та причини змін його концентрації в процесі розвитку ДН. З метою більш детального дослідження взаємодії PAI-1 з клітинами крові в нормі і його ролі в реалізації патологічного процесу вивчали вміст та динаміку секреції PAI-1 в первинній культурі лейкоцитів під впливом альдостерону та глікозованого протеїну.

Результати дослідження показали, що як альдостерон так і глікозований білок в рівній мірі стимулювали секрецію PAI-1 лейкоцитами крові хворих на ДН ($P < 0,05$). Концентрація PAI в культуральному середовищі під впливом альдостерону та глікозованого білка зростала більш ніж в 5 раз та становила $(30,9 \pm 3,2)$ нг/мл і $(33,1 \pm 2,9)$ нг/мл, контроль – $(5,7 \pm 0,8)$ нг/мл (рис. 1).

Лейкоцити інкубували в культуральному середовищі протягом 18 годин з додаванням альдостерону або глікозованого протеїну.

Одночасна інкубація моноцитів з альдостероном та глікозованим білком призводила до ще більшого зростання концентрації PAI-1 в культуральному середовищі – більш ніж в 7 разів та становила $(42,7 \pm 5,1)$ нг/мл. Останнє може свідчити про адитивність ефектів цих агентів та про різні механізми їх впливу на лейкоцити.

Таким чином, такі патогенетичні фактори розвитку ДН, як альдостерон та глікозований протеїн в значній мірі стимулюють секрецію PAI-1 лейкоцитами. Не викликає сумніву, що саме підвищення рівня PAI-1 є принциповим для реалізації їх основних патологічних ефектів, має безумовне прогностичне значення та може служити критерієм ефективності терапії.



Примітка: * - вірогідно у порівнянні з контролем (секреція PAI-1 лейкоцитами в культуральне середовище без стимуляції), $p < 0,05$.

Рис. 1. Вплив глікозованого протеїну та альдостерону на секрецію PAI-1 лейкоцитами хворих на ДН.

Для більшості хворих на ДН потрібна комбінована антигіпертензивна терапія, основу якої становлять інгібітори АПФ і блокатори ангіотензинових рецепторів, що мають найбільш виражені нефропротекторні властивості. Такий підхід до антигіпертензивної терапії за умови досягнення цільових значень артеріального тиску забезпечує досить ефективну нефропротекцію у більшості гіпертензивних хворих із клінічними проявами нефропатії діабетичного походження. Однак, приблизно у 30-40% з них при тривалому лікуванні препаратами, що пригнічують активність РАС, розвивається феномен «вислизання» альдостерону, який послабляє їх лікувальний ефект, сприяючи подальшому розвитку патологічного процесу. Найбільш адекватним способом його медикаментозної корекції є призначення специфічних антагоністів альдостерону, які мають не тільки досить виражені антигіпертензивні властивості, але й безпосередньо послабляють його шкідливу дію на нирки.

У нашому дослідженні хворі на ДН були розподілені на 2 групи: хворі першої групи отримували інгібітор АПФ періндоприл у дозі 5-10 мг на добу, а хворі другої - комбінацію періндоприлу й спіронолактону в дозах 5-10 мг і 25 мг, відповідно. Монотерапія періндоприлом викликала достовірне зниження добової екс-

креції білка з $(1,26 \pm 0,2)$ г/добу до $(0,74 \pm 0,1)$ г/добу. Додаткове призначення спіронолактону супроводжувалося зниженням протеїнурії ще на 24%, хоча істотно не впливало на величину артеріального тиску. В обох групах пацієнтів спостерігався приблизно однаковий антигіпертензивний ефект зі зменшенням систолічного артеріального тиску на 48,4 мм рт.ст. у групі періндоприлу і на 53,6 мм рт.ст. у групі з комбінованою терапією. Діастолічний артеріальний тиск зменшувався при цьому в середньому на 29,5 мм рт.ст. і 32,8 мм рт.ст., відповідно. Випадків гіперкаліємії при використанні спіронолактону в зазначеній дозі на тлі лікування інгібітором АПФ відзначено не було. Як показали результати нашого дослідження, в динаміці монотерапії періндоприлом концентрація PAI-1 в плазмі крові хворих на ДН знижувалася, $p < 0,05$ (табл. 1).

Так, рівень PAI-1 в плазмі крові хворих знизився на 27,3%. Додавання до схеми лікування спіронолактону приводило до достовірного зниження концентрації інгібітору на 43,8%, ($P < 0,05$). Таким чином, у хворих на ДН застосування комплексного лікування з використанням антагоніста альдостерону спіронолактону приводить до більш демонстративного зниження концентрації PAI-1 в плазмі крові.

Таблиця 1

Рівень РАІ-1 в плазмі крові хворих на ДН в динаміці лікування (М ± m).

Групи хворих		Показник		
		n	РАІ-1 (X) пг/мл	Sx
Контроль (здорові донори)		10	26,7	1,9
Хворі на ДН	до лікування периндоприлом	30	68,4	3,7
	після лікування периндоприлом	30	49,7	3,3
	до лікування периндоприлом і спіронолактоном	28	67,8	3,2
	після лікування периндоприлом і спіронолактоном	28	38,1	2,6

Примітка. n – кількість спостережень, X – середнє арифметичне, Sx – статистична помилка.

Проведене дослідження взаємозв'язків прогресування ДН і вмісту альдостерону показало, що з прогресуванням ДН збільшується вміст альдостерону, досягаючи максимальних значень на стадії протеїнурії (таблиця 2). Встановлено також залежність вмісту альдостерону від рівня артеріального тиску (АТ) та від давності захворювання на ЦД навіть при відсутності клінічних даних за прогресування ДН та АГ. Нами визначені чіткі позитивні кореляційні зв'язки між величиною артеріального тиску і вмістом альдостерону ($r=+0,58$; $p<0,05$), а також між величиною АТ та вмістом альдостерону ($r=+0,40$; $p<0,05$).

У групі порівняння відзначалось вірогідне підвищення вмісту альдостерону у хворих на ГХ II стадії ($p<0,05$), тоді як з прогресуванням хвороби і розвитком ускладнень (хворі на ГХ III стадії) подальше зростання вмісту альдостерону було несуттєвим, що свідчить про виснаження механізмів синтезу альдостерону у хворих на ГХ та/або зміною чутливості рецепторного апарату до альдостерону.

Таблиця 2

Вміст альдостерону у хворих ГХ та хворих на ДН із АГ при різних стадіях діабетичної нефропатії (М ± m)

Показник	Група контролю, (n=10)	ГХ, (n=20)	ДН I, (n=14)	ДН II (n=18)	ДН III (n=12)
Вміст альдостерону, пг/мл	65 ± 8	129 ± 26*	139 ± 10*	164 ± 32**	212 ± 42**

Примітка. * - Ступінь вірогідності відмінностей в порівнянні з групою контролю ($p<0,05$).

** - Ступінь вірогідності відмінностей порівняно з ГХ ($p<0,05$).

Таблиця 3

Вміст альдостерону в динаміці лікування (М ± m)

Показники	Гіпертонічна хвороба (n=20)			Діабетична нефропатія (n=44)		
	До лікув. (n=20)	Після лік. ІАПФ. (n=10)	Після лік. ІАПФ+спіронолактон (n=10)	До лікув. (n=44)	Після лік. ІАПФ. (n=18)	Після лік. ІАП+спіронолактон (n=26)
Вміст альдостерону, пг/мл	129 ± 26	96 ± 28*	94 ± 18*	148 ± 12	98 ± 10*	83 ± 6**

Примітка. * - Ступінь вірогідності відмінностей порівняно з показниками до лікування ($p<0,05$);

** - Ступінь вірогідності відмінностей порівняно з показниками лікування лізіноприлом ($p<0,05$).

В динаміці медикаментозної гіпотензивної терапії встановлено (табл. 3), що при лікуванні периндоприлом визначено вірогідне зменшення рівня альдостерону як у хворих на ДН із АГ, так і у хворих на ГХ. При використанні комбінації ІАПФ + спіронолактон визначено додаткове ві-

рогідне зменшення рівня альдостерону у хворих на ДН із АГ, тоді як рівень альдостерону у хворих групи порівняння суттєво не змінювався.

Експериментальні дані свідчать, що альдостерон також відіграє істотну роль у розвитку або прогресуванні існуючого порушення функції

ендотелію, у ремоделюванні серцево-судинної системи, при атеросклерозі [17]. Рівні альдостерону зберігаються високими при серцевій недостатності незважаючи на повну блокаду РААС [18]. Контрольовані клінічні дослідження, такі як RALES і EPHESUS [19] продемонстрували ефективність спіронолактону та еплеренону, які призначали додатково до базисної терапії у хворих із серцевою недостатністю. Ця терапевтична стратегія привела до зниження летальності, частоти госпіталізацій і серцево-судинної смертності в порівнянні із хворими, що одержували стандартне лікування [20]. В 2009 році Iragi W. у піддослідженні EPHESUS виміряв біомаркери колагену й рівні інгібітору металопротеїнази у пацієнтів, яких лікували із застосуванням еплеренону й відзначили їхнє зменшення в сироватці в порівнянні з їхніми рівнями у хворих на стандартній терапії. Антагоністи мінералокортикоїдного рецептора впливали на ремоделювання позаклітинного матриксу міокарда у хворих із серцевою недостатністю після інфаркту міокарда [17]. Проте, зберігається ризик розвитку гіперкаліємії у таких хворих. В 2008 Pitt B. і ін. опублікували аналіз рівня калію за результатами дослідження EPHESUS [21]. У порівнянні із плацебо гіперкаліємія була більше високою у хворих, у лікуванні яких застосовувався еплеренон. Незважаючи на це, показання для обережного застосування антагоністів альдостерону залишаються, особливо коли вони застосовується у пацієнтів із хворобами нирок, які одержують інгібітори АПФ в монотерапії або в комбінації із блокаторами рецепторів до ангіотензину.

Виходячи з того, що блокатори ангіотензину та альдостерону зменшують рівень альдостерону та, разом із тим і рівень РАІ-1, можна вважати, що гіперпродукція РАІ-1 при ДН пов'язана саме з активацією РААС. Зважаючи на те, що останнім часом РАІ-1 розцінюють як маркер фіброзу нирок при хронічній нирковій патології, можна припустити, що одним з механізмів нефропротекторної дії ІАПФ та антагоністів альдостерону є зменшення рівня даного агента в плазмі крові хворих.

Таким чином, РАІ-1 приймає безпосередню участь в патогенезі ДН, а підвищення його рівня має принципове значення для розвитку та прогресування цього захворювання. Зменшення вмісту РАІ-1 на тлі зменшення концентрації альдостерону під впливом періндоприлу та спіронолактону, вказує на те, що комбінація інгібіторів АПФ та антагоністів альдостерону є досить ефективним патогенетичним компонентом лікування ДН.

ВИСНОВКИ

1. Альдостерон стимулює секрецію РАІ-1 лейкоцитами крові хворих на ДН.

2. На тлі підвищення вмісту альдостерону, при ДН визначається статистично достовірне підвищення вмісту РАІ-1, що відіграє потенційну роль у розвитку гломерулосклерозу та інтерстиціального фіброзу нирок. Прогресування ДН супроводжується суттєвим зростанням альдостерону та РАІ-1 в плазмі крові.
3. У хворих на ДН монотерапія періндоприлом зменшує рівень альдостерону та РАІ-1 в плазмі крові, а застосування комплексного лікування з використанням антагоніста альдостерону спіронолактону приводить до більш демонстративного зниження концентрацій цих показників.

ЛІТЕРАТУРА

1. From Fibrosis to Sclerosis : Mechanisms of Glomerulosclerosis in Diabetic Nephropathy [The text] / Y. Qian, E. Feldman, S. Pennathur, M. Kretzler, F. C. Brosius // *Diabetes*. - 2008. - Vol. 57. - P. 1439 - 1445.
2. Рандомізоване контрольоване дослідження подвійної блокади ренін-ангіотензинової системи в пацієнтів з гіпертензією, мікроальбумінурією та інсулінозалежним цукровим діабетом: дослідження CALM. [Текст] / С. Е. Mogensen, S. Neldam, I. Tikkanen et al. // *Медицина світу*. - 2004. - № 3. - С. 8-12.
3. The renin-angiotensin-aldosterone system and fibrinolysis in progressive renal disease [The text] / N. J. Brown, D. E. Vaughan, A. B. Fogo // *Semin Nephrol.* - 2002. - Vol. 22. - P. 399-406.
4. Стан ренін-ангіотензинової системи у хворих з діабетичною нефропатією та артеріальною гіпертензією [Текст] / В. П. Денисенко // *Український терапевтичний журнал*. - 2009. - № 4. - С. 7-10.
5. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью под влиянием различных схем лечения. [Текст] / Г. В. Дзяк, Л. И. Васильева, А. А. Ханюков // *Український кардіологічний журнал*. - 2002. - № 1. - С. 58-60.
6. Стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на артеріальну гіпертензію та хронічну серцеву недостатність. [Текст] / Г. В. Дзяк, О. О. Ханюков // *Медичні перспективи*. - 2003. - № 1. - С. 5-9.
7. Савинецкая Г. А. Влияние генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гена NO-синтазы на развитие артериальной гипертонии: Обзоры и лекции. [Текст] / Г. А. Савинецкая, А. А. Голубева, Т. В. Погода, Э. В. Генерозов // *Клиническая медицина*. - 2008. - № 8. - С. 12-17.
8. Чикладзе Н. М. Новые перспективы медикаментозного воздействия на ренин-ангиотензиновую и симпатическую системы у больных артериальной гипертонией : Обзор. [Текст] / Н. М. Чикладзе // *Терапевтический архив*. - 2000. - № 12. - С. 67-69.

9. Длительное амбулаторное наблюдение за больными артериальной гипертонией с низкой активностью ренина в крови. [Текст] / А. П. Юренев, И. Ф. Патрушева // Терапевтический архив. – 2002. – № 9. – С. 57-59.
10. The fibrinolytic system and the regulation of lung epithelial cell proteolysis, signaling, and cellular viability [The text] / S. Shetty, J. Padijnayayveetil, T. Tucker, D. Stankowska, S. Idell // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. 967-975.
11. A PAI-1 mutant, PAI-1R, slows progression of diabetic nephropathy [The text] / Y. Huang, W. A. Border, L. Yu, J. Zhang, D. A. Lawrence, N. A. Noble // J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 329-338.
12. PAI-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action. [The text] / A. A. Eddy, A. B. Fogio // J Am Soc Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – Vol. 2999–3012.
13. The structural basis for the pathophysiological relevance of PAI-I in cardiovascular diseases and the development of potential PAI-I inhibitors [The text] / A. Gils, P. J. Declerck // Thromb Haemost. – 2004. – Vol. 91. – P. 425–437.
14. Plasminogen activator inhibitor-type 1: its plasma determinants and relation with cardiovascular risk [The text] / T. Hoekstra, J. M. Geleijnse, E. G. Schouten, et al. // Thromb. Haemost. – 2004. – Vol. 91. – P. 861–872.
15. Plasminogen activator inhibitor-1 and diabetic nephropathy [The text] / H. B. Lee, H. Ha // Nephrology. – 2005. – Vol. 10. – P. 11-13.
16. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney [The text] / A. A. Eddy // American journal of physiology. – 2002. – Vol. 283. – P. 209–220.
17. Elevated plasma aldosterone levels despite complete inhibition of the vascular angiotensin-converting enzyme in chronic heart failure. [The text] / U. R. Jorde // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1055-1057.
18. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria [The text] / B. A. Perkins, L. H. Ficociello, B. Roshan, J. H. Warram, A. S. Krolewski // Kidney Int. – 2010. – Vol. 77. – P. 57-64.
19. Iraqi W. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure : insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. [The text] / W. Iraqi // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 2471-2479.
20. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction [The text] / B. Pitt // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1309-1321.
21. Pitt B. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) [The text] / B. Pitt, G. Bakris, L. M. Ruilope, L. DiCarlo, R. Mukherjee // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1643-1650.

Надійшла до редакції 13.10.10

Прийнята до друку 24.12.10

© Могильник А. І., 2011

УДК: 616.61-78:615.254

А. І. МОГИЛЬНИК

ВПЛИВ L-АРГІНІНУ–L-ГЛУТАМАТУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІЇ, МІКРОЦИРКУЛЯЦІЮ, ТРАНСПОРТНІ ВЛАСТИВОСТІ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ МЕМБРАНИ Й РЕЗИДУАЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ

A. I. MOGYLNYK

INFLUENCE OF L-ARGININE–L-GLUTAMATE ON FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM, MICROCIRCULATION, TRANSPORT CHARACTERISTICS OF PERITONEAL MEMBRANE AND RESIDUAL KIDNEY FUNCTION IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS

ДУ « Інститут нефрології АМН України », м. Київ

Ключові слова: перитонеальний діаліз, ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляція, транспортні властивості перитонеальної мембрани, резидуальна функція нирок, L-аргініну–L-глутамат.

Резюме. Перитонеальний діаліз як метод почечної замещающей терапії в последние годы получает всё большую популярность. Одной из основных причин неадекватности методики считается снижение способности обеспечивать адекватную ультрафильтрацию на фоне повышения перитонеального транспорта. При эндотелиальной дисфункции, сопровождающейся снижением продукции оксида азота из L-аргинина, меняется реактивность и проницаемость сосудистой стенки, что приводит к изменениям транспортных свойств брюшины и ухудшению резидуальной функции почек. Исследовалась способность L-аргинина–L-глутамата коррегировать эндотелиальную дисфункцию и тем самым влиять на состояние системы микроциркуляции, транспортные свойства перитонеальной мембраны и резидуальную функцию почек у пациентов на перитонеальном диализе. Выявлено положительное влияние L-аргинина–L-глутамата на функции эндотелия и состояние микроциркуляции, а также связанное с ним снижение проницаемости перитонеальной мембраны для низкомолекулярных веществ и незначительное улучшение резидуальной функции почек.

Summary. In the last years peritoneal dialysis, as a method of substitutive kidney therapy, is becoming more popular. One of the main reasons of method inadequacy is decreasing ability to perform adequate ultrafiltration against a background of increasing of peritoneal transport. In case of endothelial dysfunction production of nitric oxide from L-arginine, reactivity and permeability of vessel wall is changing, what is leading to changes in transport abilities of peritoneum and to deterioration of kidney function. Ability of L-arginine–L-glutamate to correct endothelial dysfunction and to influence to state of microcirculation system, transport abilities of peritoneal membrane and residual kidney function in patients on peritoneal dialysis was discovered. Positive influence of L-arginine–L-glutamate on endothelial function and state of microcirculation and related to this decreasing permeability of peritoneal membrane for low molecular weight substances and non significant improvement of residual kidney function was brought to light.

Вступ. Перитонеальний діаліз (ПД) як метод ниркової замісної терапії (НЗТ) у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) V ст. останніми роками отримує все більшу популярність.

Інтраперитонеальні кровоносні судини є шляхами, по яких у тканини й органи черевної порожнини надходять поживні речовини, а в зворотному напрямку транспортуються продукти метаболізму. В нормальних умовах цей обмін відбувається на рівні капіляра й посткапілярної венули та регулюється проникністю ендотелію капілярів [12]. Останній являє собою, головним

чином, ендотелій безперервного типу, і лише невелика його частина є фенестрованою.

У світлі сказаного, бар'єр для перитонеального транспорту являє собою комплексну систему, утворену ендотелієм, мезотелієм і сполучною тканиною, їх розділяючою [9]. При цьому основною перешкодою на шляху трансперитонеального транспорту рідини й розчинених у ній речовин є ендотелій мезентеріальних і перитонеальних капілярів [12].

У спеціальних дослідженнях був продемонстрований зв'язок між транспортними характеристиками очеревини, що визначаються в тесті перитонеальної рівноваги (ТПР) [4], і результатами ПД [13]. Зокрема, було встановлено, що висока проникність очеревини для низькомолекулярних речовин сполучена з підвищеною ймовірністю негативних результатів лікування [13].

Питання про причини обмеженої можливості багаторічного використання цієї методики

Могильник Антон Ігорович**Тел.: роб. (053)222-57-94,****моб. (066)146-0-186**

НЗТ широко обговорюються в сучасній літературі [5]. Однією з основних причин припинення ПД вважають втрату здатності очеревини забезпечувати адекватну ультрафільтрацію [6]. 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 [7].

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 є головною причиною неспроможності ПД як методу НЗТ [4, 6, 7].

При ендотеліальній дисфункції (ЕД) утворення оксиду азоту (NO) знижується, а ендотелін-1 починає додатково утворюватись ендотеліоцитами, що може змінювати реактивність кровоносних судин, погіршувати перфузію очеревини, впливати на агрегатний стан крові та змінювати проникність капілярної стінки [11]. Процес синтезу NO з амінокислоти L-аргініну являє собою комплексну окисну реакцію, що каталізується групою ферментів NO-синтаз у присутності нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ), кальмодуліну та інших кофакторів, що утворюють у сукупності L-аргінін-NO систему. Регуляція активності NO-синтази йде за принципом зворотного зв'язку, NO здатний зв'язуватися з гемічною групою ферменту, знижуючи тим самим його активність.

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, прискоренням метаболізмом NO або їх комбінаціями [8]. Прозапальні цитокіни грають істотну роль у генезі ЕД у хворих із ХХН. Виявлено значимі кореляції проявів запального процесу з ЕД у хворих ХХН V ст.

У багатьох дослідженнях був показаний позитивний вплив L-аргініну на функціональний стан ендотелію у хворих ІХС, описане пригнічення гіперпластичних процесів в судинній стінці, поліпшення реологічних властивостей крові та покращення мікроциркуляції шляхом корекції ЕД [10].

Мета роботи – визначити вплив L-аргініну–L-глутамату на показники функціонального стану ендотелію, системи мікроциркуляції, ступінь судинного ремоделювання, транспортні властивості перитонеальної мембрани (ТВПМ) й резидуальну функцію нирок (РФН) у хворих ХХН V ст. на ПД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено клінічне спостереження та лабораторні дослідження у 45 хворих із ХХН V ст., які отримували НЗТ методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД). Пацієнти були розділені на дві групи. Групу дослідження склали 23 пацієнта, середній вік пацієнтів становив $42,6 \pm 5,04$ роки, середня тривалість замісної терапії ПАПД – $2,74 \pm 0,45$ років, серед них чоловіків – 13, жінок – 10. Розподіл хворих за нозологіями, що спричинили розвиток ХХН, був таким: гломерулонефрит – 9 (39 %) пацієнтів, діабетична нефропатія – 9 (39 %) пацієнтів, інші – 5 (22 %) пацієнтів.

Групу порівняння склали 22 пацієнта на ПАПД. Середній вік пацієнтів цієї групи становив $44,7 \pm 4,95$ роки, середня тривалість замісної терапії ПАПД – $2,95 \pm 0,46$ років, серед них чоловіків – 10, жінок – 12. Розподіл пацієнтів за захворюваннями, що призвели до ХХН: гломерулонефрит – 10 (46 %) пацієнтів, діабетична нефропатія – 6 (27 %) пацієнтів, інші – 6 (27 %) пацієнтів.

Для збільшення запасів L-аргініну в організмі з метою корекції ЕД пацієнти досліджуваної групи отримували терапію L-аргініном–L-глутаматом (Глутаргін, ТОВ “Фармацевтична компанія “Здоров’я”, Україна) у зростаючій дозі за схемою: 1-й місяць – 1,5 г/доб; 2-й – 3 г/доб; 3-й – 4,5 г/доб; (добова доза розділялась на 2 прийоми, вживалась під час або після їжі). Метою застосування цієї схеми було визначення достовірно ефективною добовою дозою L-аргініну–L-глутамату для корекції ЕД та патологічних змін у системі мікроциркуляції.

Як показники функціонального стану ендотелію вивчали рівень продукції NO в організмі, за допомогою визначення вмісту стабільних продуктів метаболізму NO – нітратів (NO₃) і нітритів (NO₂) фотометричним методом із реактивом Гріса [3] 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 [2].

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 (KIM), 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).

У пацієнтів була досліджена РФН, показниками якої стали об'єм залишкового діурезу, добовий і тижневий нирковий Kt/V, нирко-

ві кліренси сечовини ($CI_{Ur_{Renal}}$) та креатиніну ($CI_{Cr_{Renal}}$).

ТВПМ оцінювались за результатами стандартного тесту перитонеальної рівноваги (ТПР): величиною втрат білка з діалізатом, добовим і тижневим діалітичним Kt/V, діалітичними кліренсами сечовини ($CI_{Ur_{Dial}}$), креатиніну ($CI_{Cr_{Dial}}$) та об'ємом ультрафільтрації (Uf_{PET}).

Результати дослідження та обговорення. При дослідженні функціонального стану ендотелію на фоні лікування L-аргініном—L-глутаматом спостерігалось максимальне достовірне покращення функцій ендотелію та стану мікроциркуляції при застосуванні добової дози 3,0 г/доб, подальше збільшення дози до 4,5 г/доб виявилось неефективним (табл. 1).

Таблиця 1

Результати порівняльного аналізу середніх показників функціонального стану ендотелію та системи мікроциркуляції в групі дослідження на фоні терапії L-аргініном—L-глутаматом.

Показники	Добова доза L-аргініну—L-глутамату				p			
	1	2	3	4				
	0 г/добу	1,5 г/добу	3,0 г/добу	4,5 г/добу	1-2	1-3	2-3	3-4
NO ₂ , мкмоль/л	2,5 ± 0,23	2,6 ± 0,22	2,9 ± 0,12	2,8 ± 0,11	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01
NO ₃ , мкмоль/л	22,9 ± 1,51	24,8 ± 0,96	26,9 ± 1,22	27,0 ± 1,17	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
NO _x , мкмоль/л	25,4 ± 1,73	27,4 ± 1,07	29,8 ± 1,24	29,8 ± 1,18	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
ЕЗВД, %	15,9 ± 4,24	21,7 ± 5,26	26,4 ± 5,78	21,8 ± 6,61	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05
ЕНВД, %	19,7 ± 2,39	22,3 ± 4,13	19,6 ± 4,21	19,3 ± 4,72	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ЕЗВД/ЕНВД	0,84 ± 0,24	1,16 ± 0,39	0,83 ± 1,1	1,04 ± 0,34	> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05
ІВ, %	75,9 ± 2,2	73,1 ± 1,6	70,2 ± 1,1	70,2 ± 1,2	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
ІЖ	13,4 ± 1,0	12,4 ± 0,8	12,4 ± 0,8	12,5 ± 0,8	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05
ІСЗ	14,6 ± 1,08	13,0 ± 1,11	12,1 ± 0,83	12,0 ± 0,94	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
ІВЗ	3,78 ± 0,7	2,96 ± 0,66	2,91 ± 0,66	3,04 ± 0,67	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05
ЗКІ	19,1 ± 2,03	16,7 ± 1,93	15,7 ± 1,54	15,7 ± 1,69	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05

Як видно з наведених даних, на фоні терапії L-аргініном—L-глутаматом поступово збільшується вміст у сироватці продуктів метаболізму NO та досягає норми при добовій дозі 3,0 г/добу. В середньому вміст NO₂ збільшується на 16%, NO₃ — на 17,5%, NO_x — на 17,3%. ЕЗВД достовірно збільшилась в середньому на 66%, достовірних даних про зміну ЕНВД не отримано. Виявлене покращення результатів ПФПГ: ІВ зменшився на 7,5 %, ІЖ — на 7,46%. Крім того, виявлене покращення стану мікроциркуляції у вигляді достовірного зменшення кон'юнктивальних індексів при дослідженні мікросудин бульбарної кон'юнктиви (ІСЗ, ІВЗ, ЗКІ). ІПЗ зменшився не достовірно. При подальшому збільшенні

добової дози L-аргініну—L-глутамату результати не покращились, або зміни були не достовірними.

Результати порівняльного аналізу середніх показників стану ендотелію та мікроциркуляції між групами свідчать, що після 3-місячного курсу лікування L-аргініном—L-глутаматом у пацієнтів збільшився вміст продуктів метаболізму NO у сироватці крові, що пояснюється збільшенням синтезу NO на фоні покращення функції ендотелію. Крім цього, зменшилась протеїнурия, яка слугує маркером ЕД. Не зважаючи на це, ми не отримали достовірного збільшення вазомоторної функції ендотелію, а покращення результатів дослідження мікроциркуляції виявилися недостовірними (табл. 2).

Таблиця 2

Результати порівняльного аналізу середніх показників функціонального стану ендотелію та системи мікроциркуляції між групами дослідження та порівняння після 3-місячного курсу терапії L-аргініном–L-глутаматом.

Показники	Група		p
	Порівняння	Дослідження	
Протеїнурія, г/л	0,94 ± 0,15	0,84 ± 0,08	< 0,05
NO ₂ , мкмоль/л	2,6 ± 0,34	2,8 ± 0,11	< 0,01
NO ₃ , мкмоль/л	23,4 ± 2,37	27,0 ± 1,17	< 0,01
NOx, мкмоль/л	26,0 ± 2,68	29,8 ± 1,18	< 0,01
ЕЗВД, %	9,07 ± 3,89	21,8 ± 6,61	> 0,05
ЕНВД, %	17,4 ± 4,57	19,3 ± 4,72	> 0,05
ЕЗВД/ЕНВД	0,27 ± 0,39	1,04 ± 0,34	> 0,05
ІВ, %	75,0 ± 2,71	70,2 ± 1,2	< 0,01
ІЖ	13,4 ± 0,98	12,5 ± 0,8	> 0,05
ІСЗ	14,8 ± 1,25	12,0 ± 0,94	> 0,05
ІВЗ	4,1 ± 0,79	3,04 ± 0,67	> 0,05
ЗКІ	19,8 ± 2,23	15,7 ± 1,69	> 0,05

Для визначення впливу терапії L-аргініном–L-глутаматом на ТВПМ та РФН ми провели порівняльний аналіз цих показників у середині групи дослідження, а потім по-

рівняли отримані результати з результатами в групі порівняння. Результати цього дослідження наведені в таблицях 3 та 4.

Таблиця 3

Результати порівняльного аналізу середніх показників ТВПМ та РФН у групі дослідження до лікування та після 3-місячного курсу терапії L-аргініном–L-глутаматом.

Показники	До лікування	Після лікування	p
Транспортні властивості перитонеальної мембрани			
Uf PET, (мл)	383,9 ± 36,0	396,3 ± 26,5	> 0,05
Вміст білку в діалізаті, (г/л)	0,94 ± 0,11	0,72 ± 0,1	< 0,01
Cr D2/P	0,56 ± 0,02	0,52 ± 0,02	< 0,01
Cr D4/P	0,73 ± 0,02	0,65 ± 0,04	< 0,01
Gl D2/D0	0,51 ± 0,02	0,55 ± 0,02	< 0,01
Gl D4/D0	0,35 ± 0,02	0,39 ± 0,02	< 0,01
CIUr Dial, (мл/хв)	5,75 ± 0,1	5,71 ± 0,09	< 0,01
KtDial / V	1,93 ± 0,05	1,9 ± 0,04	< 0,01
CI Cr Dial, (мл/хв)	5,84 ± 0,08	5,72 ± 0,04	< 0,01
Резидуальна функція нирок			
Погодинний діурез, (мл/год)	37,0 ± 2,0	41,4 ± 1,9	< 0,01
CIUr Renal, (мл/хв)	1,22 ± 0,05	1,23 ± 0,05	> 0,05
Нирковий Kt/V	0,48 ± 0,05	0,49 ± 0,05	> 0,05
CI Cr Renal, (мл/хв)	1,63 ± 0,05	1,67 ± 0,03	< 0,05
Доза ПАПД			
KtTotal/V	2,41 ± 0,02	2,39 ± 0,02	> 0,05
CI Cr Total Corr (л/тижд/1,73 м2)	67,2 ± 0,6	65,1 ± 0,5	< 0,01

Отримані результати говорять про те, що на фоні терапії L-аргініном–L-глутаматом зменшилась проникність ПМ для білка, що може бути пов'язане як із корекцією функції ендотелію судин очеревини, оскільки ендотелій є основною перепорою переходу білків із

судинного русла до діалізуючого розчину, так і зі зменшенням процесів хронічного запалення в очеревині, пов'язаного з ушкоджуючим впливом діалізуючого розчину [12]. Дещо зменшилась проникність ПМ для глюкози, за рахунок чого збільшився градієнт ультрафільтрації, що

проявилось в підвищенні G1 D2/D0 та G1 D4/D0 до $0,55 \pm 0,02$ та $0,39 \pm 0,02$ відповідно. Але, не зважаючи на це, ультрафільтрація збільшилась не достовірно.

Незначно зменшилась проникність ПМ для креатиніну, що видно зі зменшення показника відношення концентрації креатиніну в діалізаті через 2 та 4 години діалізу та сироватці крові - Cr D₂/P та Cr D₄/P, який становив $0,52 \pm 0,02$ та $0,65 \pm 0,04$ відповідно. Відповідно до цього дещо зменшилися діалізні кліренси: CIUr_{Dial} склав $5,71 \pm 0,09$ мл/хв, CIUr_{Dial} - $5,72 \pm 0,04$ мл/хв, Kt_{Dial}/V достовірно майже не змінився й становив $1,9 \pm 0,04$.

Аналізуючи показники РФН виявлене незначне, але достовірне збільшення погодинного діурезу до $41,4 \pm 1,9$ (p < 0,01), що, вірогідно, пов'язане зі зменшенням тону артеріоли в нефроні й збільшенням швидкості клубочкової фільтрації на фоні покращення вазодилататорної функції ендотелію. CIUr_{Renal} збільшився не значно й становив $1,67 \pm 0,03$ мл/хв, а зміни CIUr_{Renal} та ниркового Kt/V виявилися не достовірними.

Зважаючи на зміни діалізних та ниркових кліренсів, відповідно отримане деяке зменшення CIUr_{Total} Согг до $65,1 \pm 0,5$ л/тижд/1,73 м², Kt_{Total}/V змінився не достовірно.

Таблиця 4

Результати порівняльного аналізу середніх показників ТВПМ та РФН між групами дослідження та порівняння після 3-місячного курсу терапії L-аргініном—L-глутаматом.

Показники	Група		p
	Порівняння	Дослідження	
Транспортні властивості перитонеальної мембрани			
Uf PET , (мл)	386 ± 41,2	396,3 ± 26,5	> 0,05
Вміст білку в діалізаті, (г/л)	0,94 ± 0,15	0,72 ± 0,1	< 0,05
Cr D2/P	0,56 ± 0,03	0,52 ± 0,02	< 0,05
Cr D4/P	0,74 ± 0,03	0,65 ± 0,04	> 0,05
G1 D2/D0	0,52 ± 0,02	0,55 ± 0,02	> 0,05
G1 D4/D0	0,32 ± 0,03	0,39 ± 0,02	> 0,05
CIUr Dial ,(мл/хв)	5,77 ± 0,12	5,71 ± 0,09	> 0,05
KtDial / V	1,94 ± 0,06	1,9 ± 0,04	< 0,05
CI Cr Dial ,(мл/хв)	5,88 ± 0,1	5,72 ± 0,04	< 0,01
Резидуальна функція нирок			
Погодинний діурез, (мл/год)	36,5 ± 2,5	41,4 ± 1,9	> 0,05
CIUr Renal, (мл/хв)	1,24 ± 0,06	1,23 ± 0,05	> 0,05
Нирковий Kt/V	0,47 ± 0,05	0,49 ± 0,05	> 0,05
CI Cr Renal , (мл/хв)	1,58 ± 0,05	1,67 ± 0,03	< 0,05
Доза ПАПД			
KtTotal/V	2,41 ± 0,03	2,39 ± 0,02	> 0,05
CI Cr Total Corr (л/тижд/1,73 м2)	66,9 ± 0,66	65,1 ± 0,48	> 0,05

Аналіз порівняння між результатами в групі дослідження та групі порівняння майже не виявив значущої достовірної різниці показників ТВПМ та РФН, крім достовірно нижчого вмісту білка в діалізаті $0,72 \pm 0,1$ проти $0,94 \pm 0,15$ в групі порівняння (p < 0,05), незначного зниження CIUr_{Dial} до $5,72 \pm 0,04$ мл/хв та Kt_{Dial}/V до $1,9 \pm 0,04$. Також виявлене достовірне збільшення CIUr_{Renal} до $1,67 \pm 0,03$ мл/хв порівняно з $1,58 \pm 0,05$ в групі порівняння (p < 0,05), що слугує доказом помірного зменшення проникності ПМ для креатиніну, а насамперед білку, та покращення РФН.

ВИСНОВКИ

На фоні терапії L-аргініном—L-глутаматом у пацієнтів ХХН V ст. на ПАПД виявлене покращення функціонального стану ендотелію та мікроциркуляції, що проявилось у збільшенні вмісту продуктів метаболізму NO в сироватці крові, зростанні ЕЗВД, зменшенні протеїнурії, покращенні показників ПФПГ та зменшенні кон'юнктивальних індексів при НБМБК.

Прояви ЕД та мікроциркуляторні порушення зменшуються при застосуванні добової дози L-аргініну—L-глутамату 3,0 г/доб. Подальше збільшення дози не призводить до покращення

результатів, або зміни, що реєструються, не достовірні.

Терапія L–аргініном–L–глутаматом, спрямована на корекцію ЕД у хворих ХХН V ст. на ПАПД, призводить до незначного зменшення рівня трансперитонеального транспорту, зниженню втрат білку з діалізатом та покращенню РФН, в основному за рахунок збільшення швидкості залишкового діурезу.

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. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы /Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. – Харьков : Торсинг, 2000. – 432 с.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Mitic L. L. Molecular architecture of tight junctions / L. L. Mitic, J. M. Anderson // Annu. Rev. Physiol. – 1998. – Vol. 60. – P. 121 – 142.
10. Moncada S. Mechanisms of disease: the L-arginine – nitric oxide pathway / S. Moncada, A. Higgs // New Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 2002 – 2012.
11. 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.
12. Waniewski J. Mathematical models for peritoneal transport characteristics / J. Waniewski // Perit. Dial. Int. – 1999. – Vol. 19, Issue Suppl 2. – P. 193 – 201.
13. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis ? / S. J. Davies, L. Phillips, A. M. Griffiths, L. H. Russell [et al.] // Kidney. Int. – 1998. – Vol. 54. – P. 2207 – 2217.

Надійшла до редакції 23.12.10

Прийнята до друку 24.12.10

© Ліксунова Л.О., 2011

УДК: 616.611-002:616.61-004:616.61-008.6

Л. О. ЛІКСУНОВА

КЛІНІЧНА ТА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ПЕРВИННИМ
ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНИМ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗОМ

L. O. LIKSUNOVA

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC IN PATIENTS WITH PRIMARY FOCAL
SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

Ключові слова: фокально-сегментарний гломерулосклероз, морфологічна діагностика, гістологічні варіанти, клінічна характеристика.

Резюме: В статті представлені результати ретроспективного і проспективного спостереження пацієнтів з первинним фокально-сегментарним гломерулосклерозом (ФСГС), нефротическим синдромом. Определена частота морфологічних варіантів ФСГС согласно Колумбійської класифікації – NOS варіант становив 58,2%, tip – 35,8%, колапсируючий варіант – 3%, клітинний – 1,5% і перихілярний варіант – 1,5%. Проаналізовані клінічні та морфологічні особливості найбільш часто зустрічаються форм ФСГС (NOS, tip).

Summary: The article presents the results of retrospective and prospective study of patients with primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and nephrotic syndrome, we describe frequency of morphological variants FSGS according to the classification of Columbia classification: NOS – 58,2%, tip – 35,8%, collapsing variant – 3%, cellular – 1,5% and perihilar – 1,5%. Clinical and morphological features of most frequently forms FSGS (NOS, tip) are analyzed.

Вступ. Фокально-сегментарний гломерулосклероз (FSGS) – клініко-морфологічний синдром різної етіології [1] з протеїнурією зазвичай нефротичного рівня, асоційований з фокальним та сегментарним склерозом/гіалінозом гломерул без відкладання депозитів імунних комплексів [2]. У 1970 році, у звіті Інтернаціонального дослідження Хвороб Нирок у Дітей, ФСГС був виділений як окремий клініко-патологічний стан, який відрізняється від хвороби мінімальних змін більш вираженою резистентністю до стероїдів та розвитком ниркової недостатності [3], а в 1973 році R. Nabel виділив її в самостійну форму гломерулонефриту [2].

На ранній стадії захворювання патерн гломерулярного склерозу є фокальним, який залучає <80% клубочків, та сегментарним, який залучає тільки частину капілярів клубочку. Навіть при відсутності уражень в інших капілярах клубочку прохідність нефрону в цілому вже порушена унаслідок зміни напрямлення гломерулярного ультрафільтрату [4].

Сегментарний склероз, який є характерною ознакою хвороби, починається з накопичення мезангіального матриксу та/або проліферації

клітин [5] в результаті чого відбувається облітерація капілярів. Порушення зв'язку між подоцитами та ГБМ, оголення останньої призводить до адгезії капілярних петель, їх колапсу та формуванню синехій з капсулою Боумена. Петлі облітеруються, склерозуються та гіалінізуються [6, 7]. Одного разу почавшись, пошкодження розповсюджується на частину клубочка, яка постачається первинною гілкою аферентної артерії, і на сьогодні незрозуміло, чому патологічний процес вибирає частку клубочку перед тим як перейти на весь клубочок [8]. З прогресуванням хвороби процес стає більш дифузним та глобальним [9]. Повторні біопсії у деяких пацієнтів демонструють прогресування фокального сегментарного до глобального гломерулосклерозу з розвитком ниркової недостатності.

Неоднозначними є відомості, що стосуються наявності глобального та сегментарного гломерулосклерозу. Ранні дослідження свідчили, що наявність глобального та сегментарного склерозу більше ніж 20-30% клубочків погіршують прогноз виживання нирок [10], але недавні дослідження спростували ці твердження [11, 12].

Така ж дискусія відбувається з приводу наявності мезангіальної гіперклітинності. Деякими авторами представлені дані, які демонструють незадовільний прогноз у пацієнтів з наявною мезангіальною гіперклітинністю, тоді як інші заперечують кореляцію з негативним прогнозом [13].

Нерідко сегментарний склероз поєднується з гіалінозом. Типовою локалізацією гіалінозу є

Ліксунова Людмила Олександрівна
Тел.: (044) 455 93 86

периферія капілярних петель поблизу капсули Боумена. Гіалін виявляється у понад 80 % випадків ФСГС [14]. Огляд біопсій 60 дорослих пацієнтів з ідіопатичним ФСГС показав значимий зв'язок наявності гіалінозу артерій з рівнем протеїнурії, кретинінемії та високою частотою глобального склерозу. Окрім того, що гіаліноз артерій виявився прогностично значимим фактором, автори вважають можливий зв'язок гіалінозу саме з ФСГС як з морфологічною формою гломерулонефриту [10].

Але ФСГС не тільки гломерулярна хвороба. Супутні тубулоінтерстиціальні та васкулярні ураження, що супроводжують захворювання, а особливо ступінь їх вираженості, тісно корелюють з прогнозом хвороби та рівнем протеїнурії. Морфологія канальцевих змін лишається відповідною до пошкодження клубочків. Типовим є дрібні вогнища атрофії канальців та поступовий розвиток склерозу інтерстицію (14). Прогноз захворювання погіршується зі збільшенням ступеня вираженості атрофії канальців та наявності інтерстиціального фіброзу [16, 17]. При відсутності змін в клубочку, ознаки апоптозу епітелію канальців змушують запідозрити ФСГС [18].

Підвищена апоптотична активність проксимальних та дистальних тубулярних клітин є раннім маркером та самостійним предиктором прогресування хвороби до термінальної ниркової недостатності [19]. Дискусія з приводу того чи дають гістологічні зміни, що виявляються при біопсії нирки, додаткову прогностичну інформацію, продовжується [20].

Зважаючи на значну неоднорідність гістологічних змін, клінічного перебігу та ефективності лікування, в 2004 році робочою групою [21] була представлена класифікація ФСГС (Колумбійська класифікація), згідно якої розрізняють 5 морфологічних варіантів або підтипів ФСГС: верхівковий (tip), перихілярний, клітинний, колапсуючий, неспецифічний (класичний, NOS).

Мета: вивчити частоту морфологічних варіантів ФСГС, визначити клінічну та морфологічну характеристику пацієнтів з різними варіантами ФСГС.

Матеріали та методи дослідження. За період з 2007 по 2010 рр. ретроспективно оцінені та проспективно спостерігались 77 пацієнтів з первинним ФСГС, нефротичним синдромом, що знаходились на лікуванні у відділенні нефрології та діалізу ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Серед обстежених хворих 42 (55%) чоловіків та 35 (45%) жінок у віці від 18 до 64 років (в середньому $39,3 \pm 15,2$ роки). Розподіл за статтю та віком обстежених хворих представлений на рисунках 1 та 2.

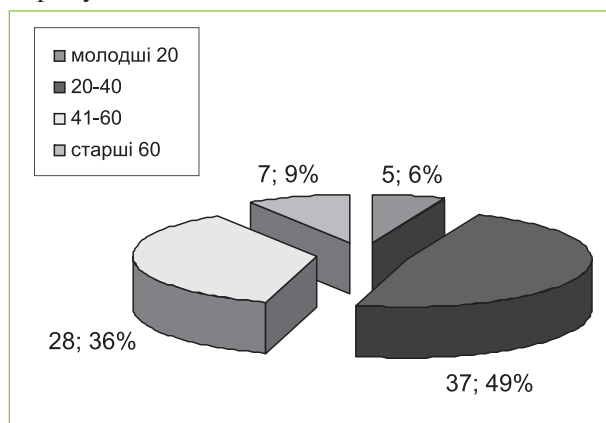


Рис. 1. Розподіл пацієнтів з ФСГС, н.с. за віком.

Для морфологічної діагностики використовували світлову та імунофлюоресцентну мікроскопію. Гістологічні варіанти ФСГС визначалися згідно Колумбійської класифікації, прийнятої в 2004 р. Отримані в результаті дослідження цифрові дані оброблялись за допомогою програми Statistica 6.0. Значення досліджуваних показників представлені як частка ознаки у відсотках та середні з визначенням стандартного відхилення. Різниця між групами вважалась статистично значимою при $p < 0,05$.

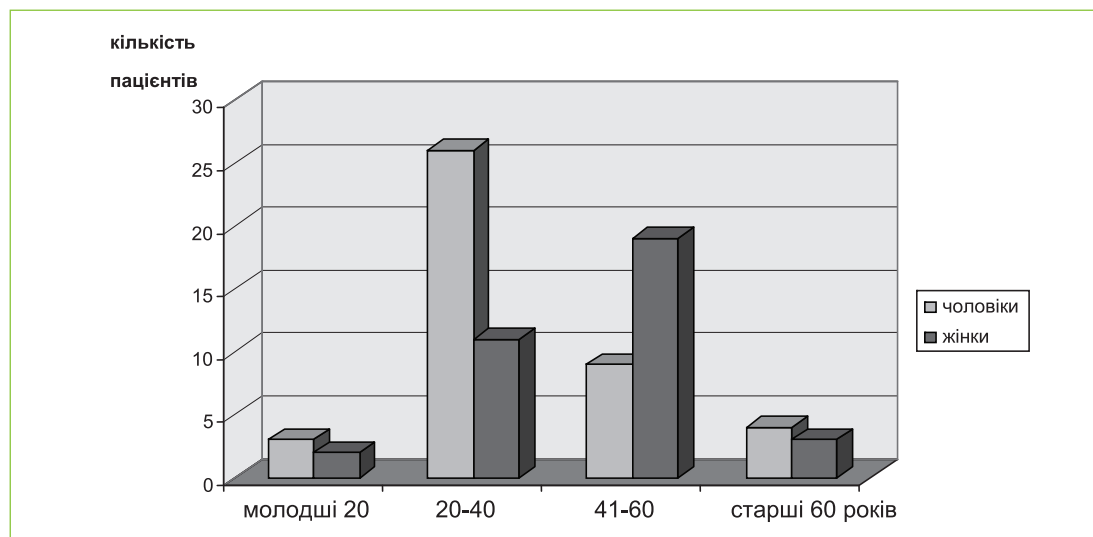


Рис. 2. Розподіл пацієнтів з ФСГС, н.с. за віком та статтю.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Морфологічні варіанти ФСГС були визначені у 67 пацієнтів. Згідно колумбійської класифікації частота морфологічних варіантів

склала: варіант NOS у 39 (58,2%), варіант *tip* у 24 (35,8%), колапсуючий варіант у 2 (3%), клітинний у 1 (1,5%) та перихілярний у 1 (1,5%) пацієнта (рис. 3).

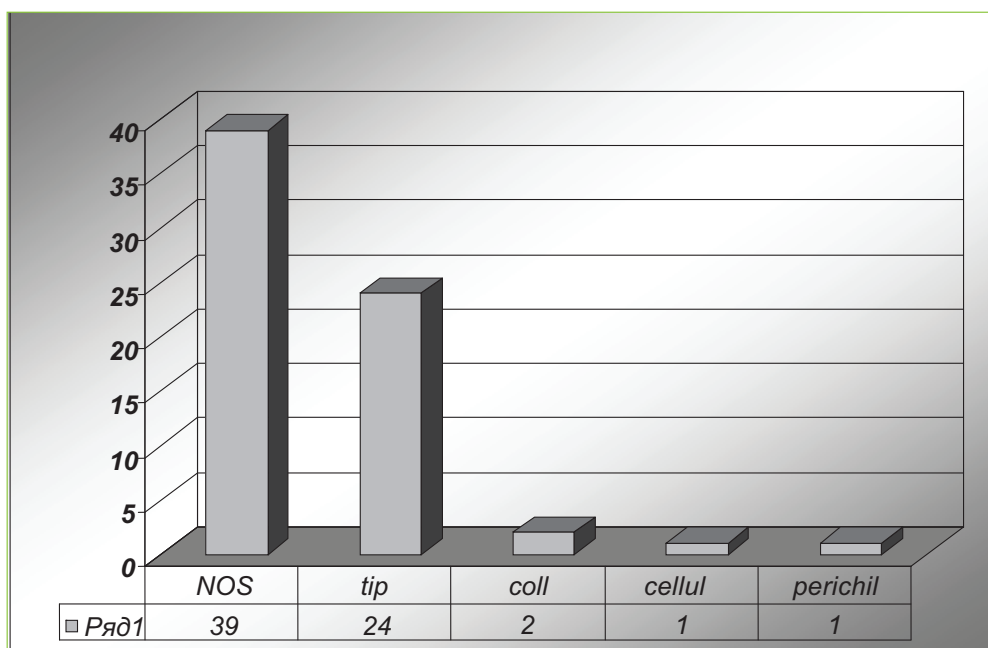


Рис. 3. Частота морфологічних варіантів ФСГС.

Клінічно характеристика пацієнтів формувалась з використанням наступних даних: вік, стать, артеріальний тиск, рівень добової протеїнурії, сироваткового креатиніну, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), альбуміну,

холестерину (таблиця 1). Слід відзначити, що групи пацієнтів з колапсуючим, перихілярним та клітинним варіантом не порівнювались в зв'язку з невеликою кількістю хворих в групах.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів на момент біопсії

Клінічні дані	N=63	NOS (N=39)	Tip (N=24)	P NOS- Tip
Стать (ч/ж)	34/29	21/18	13/11	0,93
Вік (роки)	37,8±14,7	39±14,7	35,8±15,02	0,45
Сироватковий креатинін (ммоль/л)	112,1±54,9	118,2±61,2	102±42,2	0,26
ШКФ (мл/хв)	66,9±31,1	64,4±30,7	71,7±32,3	0,37
Сироватковий альбумін (г/л)	27,3±6,8	26,4±6,08	20,07±8,04	0,14
Добова протеїнурія (г/л)	5,9±2,4	5,9±2,5	5,9±2,4	1,0
Сироватковий холестерин (ммоль/л)	11,2±4,5	11,6±5	10,5±3,7	0,35
Систолічний АТ (мм рт ст)	137±17,2	141±17,6	129±14	0,006
Діастолічний АТ (мм рт ст)	86,3±10,4	88,3±10,9	83±8,7	0,048
Гіпертензія (%)	34 (53,9%)	26 (66,6%)	8 (33,3%)	0,006

Як видно з представлених даних, рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску достовірно вищий серед пацієнтів з варіантом «NOS» ($p < 0,05$), ніж серед пацієнтів з варіантом «*tip*». За іншими показниками групи статистично не відрізнялись.

При аналізі морфологічної картини кожного з варіантів оцінювались зміни клубочку, а саме: наявність мезангіальної гіперклетинності, ендокapілярної гіперклетинності, сегментарного

склерозу та/або адгезії, наявність клітинних/фіброклітинних півмісяців, % клубочків з глобальним склерозом та наявність тубулярної атрофії, інтерстиціального фіброзу. Результати морфологічного дослідження за даними світлової мікроскопії представлені в таблиці 2. Середня кількість гломерул, що досліджувалась - 13. Зміни клубочку спостерігались майже у всіх пацієнтів, зокрема у 18 (28,6%) хворих сегментарний склероз з або без адгезії гломерулярного пучка з капсулою

Боумена охоплював менше 25% клубочків, у 38 (60,3%) випадках виявились ушкодженими від 26 до 50% клубочків та у 7 (11,1%) спостерігався виражений сегментарний склероз з ураженням більше ніж 50% клубочків. Глобальний склероз виявлено у 6 (9,5%) пацієнтів.

Мезангіальна гіперклітинність спостерігалась у 40 (63,5%) пацієнтів, ендокапілярна гіперклітинність у 19 (30,2%) хворих. Клітинні та/або фіброклітинні півмісяці мали місце у 5 (7,9%) хворих. Прояви тубулоінтерстиціальних змін (тубулярна атрофія, фіброз інтерстицію) виявлені у більшості хворих та варіювали від мінімальних у 35 (55,5%) хворих до помірних у 25 (39,7%) хворих та виражених у 3 (4,8%) хворих. Гіаліноз судин виявлено у 25 (39,7%) хворих.

При аналізі морфологічних особливостей варіантів ФСГС сегментарний склероз, що охоплював більше ніж 50% гломерул переважно виражений у пацієнтів з варіантом «NOS» ніж у пацієнтів з варіантом «tip» (15,5% проти 4,2%; $p < 0,05$). Значно частіше у пацієнтів з «NOS» варіантом визначалась мезангіальна гіперклітинність (84,6% проти 29,2%; $p < 0,001$) та гіаліноз судин (48,7% проти 25%; $p < 0,001$) ніж у пацієнтів іншої групи, відповідно. Однак ендокапілярна гіперклітинність переважала в групі пацієнтів з варіантом «tip» (62,5% проти 10,3%; $p < 0,001$). Інші показники суттєво не відрізнялись між групами (для всіх порівнюваних пар ознак $p > 0,05$).

Імунофлюоресцентне дослідження виконане у 57 пацієнтів, дані дослідження представлені у таблиці 3. За даними імунофлюоресцентного дослідження виявлено, що для переважної більшості хворих (66,7%) на ФСГС характерна сегментарна депозиція IgM. У 11 (19,3%) пацієнтів виявлена депозиція легких ланцюгів λ , у 23 (40,4%) – легких ланцюгів κ , у 5 (8,8%) пацієнтів відмічається депозиція C3 компонента комплексу. При визначенні відмінностей між морфологічними варіантами за даними імунофлюоресцентної мікроскопії не виявлено статистично значимої різниці в двох групах.

ОБГОВОРЕННЯ

В даному дослідженні ми представили клінічну та морфологічну характеристику пацієнтів з ФСГС в цілому та морфологічних варіантів зокрема. Як видно з представлених даних, серед варіантів ФСГС переважають пацієнти з варіантом «NOS», а такі варіанти як колапсуючий та клітинний є рідкісними, що відповідає літературним даним. Частота перихілярного варіанту серед європейців, за даними досліджень, складає до 26% [22], що не підтверджено в нашому дослідженні. В першу чергу це обумовлено тим, що перихілярний варіант протікає частіше без формування нефротичного синдрому, тому таким хворим пункційна біопсія нирки не ви-

конувалась. Серед наших пацієнтів частота колапсуючого варіанту склала 3%, за даними літератури, цей показник складає від 5% до 11% [22, 24], а переважна більшість хворих (від 54 до 91%) є афроамериканцями, яких не було в нашому дослідженні. Окрім того, деякими авторами заперечується різниця між колапсуючим та клітинним варіантами [21], і дискусія з цього приводу продовжується. Для колапсуючого варіанту притаманний агресивний перебіг з швидким погіршенням функції. Обидва пацієнти, у яких був визначений колапсуючий варіант ФСГС, мали нефротичний синдром з прогресуючим погіршенням функції нирок, і через 6–8 міс після початку захворювання була розпочата ниркова замісна терапія.

При ФСГС імунофлюорисцентні дослідження зазвичай виявляють відсутність депозитів імунних комплексів за виключенням IgM, C3 та рідше C1 фракцій комплексу з локалізацією в зонах сегментарного склерозу та гіалінозу [22]. У переважній більшості обстежених нами хворих виявлено гранулярне відкладання IgM, в меншому ступені легких ланцюгів κ та компонентів комплексу. З метою визначення можливих відмінностей між морфологічними варіантами нами була проведена оцінка різниці між відносними частотами в групі пацієнтів з варіантом «NOS» і «tip», та визначено, що різниця між порівнюваними групами відсутня.

ВИСНОВКИ

При розподілі морфологічних варіантів ФСГС згідно Колумбійської класифікації 2004 р серед обстежених нами хворих: варіант «NOS» – 58,2%, «tip» – 35,8%; колапсуючий, клітинний та перихілярний варіанти є рідкісними. Серед клінічних характеристик пацієнтів достовірні відмінності між варіантами «NOS» та «tip» виявлено лише для систолічного і діастолічного артеріального тиску. Систолічний АТ у групах пацієнтів з варіантами «NOS» та «tip» становив $141 \pm 17,6$ ммHg та 129 ± 14 ммHg ($p = 0,006$), а діастолічний АТ $88,3 \pm 10,9$ ммHg та $83 \pm 8,7$ ммHg ($p = 0,048$) відповідно. Серед таких характеристик як стать, вік, сироватковий креатинін, ШКФ, сироватковий альбумін, добова протеїнурія, холестерин різниці не виявлено. При аналізі морфологічних особливостей виявлено, що при варіанті «NOS» переважають такі характеристики як, мезангіальна гіперклітинність (84,6% проти 29,2%; $p < 0,0001$), гіаліноз судин (48,7% проти 25%; $p = 0,04$) та сегментарний склероз, що охоплює $> 50\%$ клубочків (15,5% проти 4,2%; $p = 0,03$). При морфологічному варіанті «tip» серед морфологічних характеристик достовірно переважає наявність ендокапілярної гіперклітинності – 62,5% проти 10,3% ($p < 0,0001$).

Таблиця 2

Морфологічна характеристика пацієнтів за даними світлової мікроскопії

Морфологічні параметри	Кількість хворих		NOS		Тіп		P _{NOS-тіп}
	Абс. числа	%	Абс. числа	%	Абс. числа	%	
Всього хворих	63	100	39	100	24	100	
Мезангіальна гіперклітинність немає є	23 40	35,5 63,5	6 33	15,4 84,6	17 7	70,8 29,2	0,000
Ендокапілярна гіперклітинність немає є	44 19	69,8 30,2	35 4	89,7 10,3	9 15	37,5 62,5	0,000
Сегментарний склероз/адгезія <25% 26-50% >50%	18 38 7	28,6 60,3 11,1	10 23 6	25,6 58,9 15,5	8 15 1	33,3 62,5 4,2	0,5 0,7 0,03
Глобальний склероз немає є	57 6	90,5 9,5	34 5	87,2 12,8	23 1	95,8 4,2	0,24
Клітинні/фіброклітинні півмісяці немає є	58 5	92,1 7,9	36 3	92,3 7,7	22 2	91,6 8,4	0,88
Тубулярна атрофія/інтерстиціальний фіброз немає/мінімальний помірний виражений	35 25 3	55,5 39,7 4,8	19 18 2	48,7 46,1 5,2	16 7 1	66,7 29,2 4,1	0,18 0,8
Гіаліноз судин немає є	38 25	60,3 39,7	20 19	51,3 48,7	18 6	75 25	0,04

Таблиця 3

Морфологічна характеристика хворих за даними імунофлюоресцентної мікроскопії

Параметри	Кількість хворих		NOS		Тіп		P _{NOS-тіп}
	Абс. Число	%	Абс. Число	%	Абс. Число	%	
Всього хворих	57	100	35	100	22	100	
Депозити IgM немає є	19 38	33,3 66,7	12 23	34,3 65,7	7 15	31,8 68,1	0,93
Депозити IgG немає є	57 0	100 0	35 0	100 0	22 0	100 0	
Депозити IgA немає є	53 4	93 7	31 4	88,6 11,4	22 0	100 0	0,11
Депозити легких ланцюгів k немає є	34 23	59,6 40,4	21 14	60 40	13 9	59,1 40,9	0,94
λ немає є	46 11	80,7 19,3	30 5	85,7 14,3	16 6	72,7 27,3	0,22
Депозити C3 немає є	52 5	91,2 8,8	30 5	85,7 14,3	22 0	100 0	0,11
C1q немає є	53 4	93 7	31 4	88,6 11,4	22 0	100 0	0,11
фібриногену немає є	54 3	94,7 5,3	32 3	91,4 8,6	22 0	100 0	0,11

ЛІТЕРАТУРА

1. Meyrier Alain. Mechanisms of Disease: focal segmental glomerulosclerosis / A. Meyrier // *Nature Clinical practice nephrology*. - 2005. - V. 1. - P. 44-54.
2. Habib R. Focal glomerulosclerosis / R. Habib // *Kidney Int.* - 1973. - № 4. - P. 355-361.
3. Churg J. Pathology of the nephritic syndrome in children : A report for the International Study of Kidney Disease in Children / J. Churg, R. Habib, R. H. White // *Lancet*. - 1970. - V. 760. - P. 1299-1302.
4. Kris W. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases – insights from animal models / W. Kris, M. Le Hir // *Kidney Int.* - 2005. - V. 67. - P. 404-419.
5. Thomas D. B. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants / D. B. Thomas, N. Franceschini, S. L. Hogan et al. // *Kidney Int.* 2006. V. 69. P. 920-926.
6. Pavenstadt H. Cell biology of the glomerular podocyte. /H. Pavenstadt, W. Kriz, M. Kretzler // *Physiol Rev.* - 2003. - V. 83. - P. 253-307.
7. Kerjaschki D. Caught flat-footed: podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis / D. Kerjaschki // *J Clin Invest.* - 2001. - V. 108. - P. 1583-1587
8. Meyrier A. E pluribus unum : the riddle of focal segmental glomerulosclerosis / A. Meyrier // *Semin Nephrol.* - 2003. - V. 23. - P. 135-140.
9. Kohaut E. C. Focal glomerulosclerosis. Extent of involvement related to steroid resistance / E. C. Kohaut, G. A. Edwards, L. L. Hill, H. S. Rosenberg, M. W. Hartley // *Am J Clin Pathol.* - 1981. - V. 75. - P. 181-185.
10. Schwartz M. M. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults : prognostic value of histologic variants / M. M. Schwartz, S. M. Korbet, J. Rydell, R. Borok, R. Genchi // *Am J Kidney Dis.* - 1995. - V. 25. - P. 845-852.
11. Shiiki H. Clinical and morphological predictors of renal outcome in adult patients with focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) / H. Shiiki, T. Nishino, H. Uyama // *Clin Nephrol.* - 1996. - V. 46. - P. 362-368.
12. Miyata J. Evaluation and correlation of clinical and histological features of focal segmental glomerulosclerosis / J. Miyata, S. Takebayashi, T. Taguchi // *Harada Nephron* / - 1986. - V. 44. - P. 115-120.
13. Гістологічна класифікація, глосарій та морфологічна характеристика первинних гломерулярних захворювань. Методичні рекомендації /М. О. Колесник, В. М. Непомнящий, А. М. Романенко та ін. - 2003. - С. 12-14.
14. Hyun Soon Lee. Significance of Renal Hyaline Arteriosclerosis in Focal Segmental Glomerulosclerosis / H. S. Lee, B. H. Spargo // *Nephron.* - 1985. - V. 41. - P. 86-93.
15. Rivera J. Rojas. Factors predicting for renal survival in primary focal segmental glomerulosclerosis / J. Rojas Rivera, M. P rez, A. Hurtado, C. Asato // *Nefrolog a.* - 2008. - V. 2. - P. 439-446.
16. Schwartz M. Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion / M. Schwartz, J. Evans, R. Bain, S. Korbet // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. V. 10. P. 1900-1907.
17. Schwartz M. M. Focal segmental glomerular sclerosis : The cellular lesion / M. M. Schwartz, E. J. Lewis // *Kidney Int.* - 1985. - V. 28. - P. 968-974.
18. Erkan E. Induction of renal tubular cell apoptosis in focal segmental glomerulosclerosis: roles of proteinuria and Fas-dependent pathways / E. Erkan, C. D. Garsia, L. T. Paterson // *J Am Soc Nephrol.* - 2005. - V. 16. - P. 398-407.
19. Chun M. J. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults : presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants / M. J. Chun, S. M. Korbet, M. M. Schwartz, E. J. Lewis // *J Am Soc Nephrol.* 2004. V. 15. P. 2169-2177.
20. Thomas David B. Focal Segmental Glomerulosclerosis : A Morphologic Diagnosis in Evolution / D. B. Thomas // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine.* - 2008. - Vol. 133. - P. 217-223.
21. D'Agati V. D. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis : a working proposal / V. D. D'Agati, A. B. Fogo, J. A. Bruijn, J. C. Jennette // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. V. 43. P. 368-82.
22. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis / V. D'Agati // *Semin. Nephrol.* 2003. V. 23. P. 117-134.
23. Thomas D. B. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants / D. B. Thomas, N. Franceschini, S. L. Hogan et al. // *Kidney Int.* 2006. V. 69. P. 920-926.
24. Deegens J. K. J. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population epidemiology and outcome / J. K. Deegens, E. J. Steenbergen, G. F. Borm and J. F. Wetzels // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. V. 23. P. 186-92.

Надійшла до редакції 23.12.10

Прийнята до друку 24.12.10

© Крутиков Е. С., Холодов Д. А., Всеволожская Л. Д., Усаченко И. Е., 2011

УДК: 616.61-008.64+616-002+616-08

**КРУТИКОВ Е. С., ХОЛОДОВ Д. А., ВСЕВОЛОЖСКАЯ Л. Д., УСАЧЕНКО И. Е.
СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ****KRUTIKOV E. S., HOLODOV D. A., VSEVOLOZSKAYA L. D., USACHENKO I. E.
CHRONIC INFLAMMATORY SYNDROME IN CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN DIALYSIS
PATIENTS**

Кафедра внутренней медицины № 2 ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского»; Отделение интенсивной нефрологии и диализа КРУ «Клиническая Больница имени Н.А.Семашко», г. Симферополь

Ключевые слова: почечная недостаточность, гемодиализ, воспаление, кардиоваскулярные осложнения.

Резюме. Було проведено обстеження 30 хворих з термінальною стадією хронічної хвороби нирок, що знаходяться на гемодіалізі. Виявлена висока активність запального процесу у діалізних хворих, що пов'язана з розвитком ендотеліальної дисфункції та ураженням міокарду. Доведено, що хронічне запалення взаємопов'язано з тяжкістю анемічного синдрому, що веде до ремоделювання міокарду та погіршення ішемічної хвороби серця в популяції діалізних пацієнтів.

Summary. We investigated 30 patients with terminal stage of chronic kidneys disease who are treated by hemodialysis. We revealed high activity of inflammatory process which concerned with endothelium dysfunctions and myocardium injury. It is proven that chronic inflammatory process associated with anemic syndrome leads to remodeling of myocardium and worsening of ischemic heart disease in dialysis patients.

В последнее время специалисты-нефрологи все больше внимания уделяют синдрому хронического воспаления (СХВ), развивающемуся у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе [1, 8, 9]. В развитии СХВ у диализных пациентов играют многие факторы, среди которых выделяют уремические токсины, биосовместимость мембран, диализата, инфекции и др. СХВ значительно усугубляет качество жизни диализных больных и, как показывают недавно проведенные исследования, даже влияет на прогноз [10, 11]. Известно, например, что СХВ тесно связан с прогрессированием атеросклероза, поскольку размер атеросклеротических бляшек у больных почечной недостаточностью коррелирует с концентрацией в крови острофазовых белков [5, 7, 11]. При морфологическом исследовании атеросклеротически пораженных сосудов у диализных больных находят инфильтрацию стенок клетками воспаления (моноцитами, лимфоцитами). Обнаружена взаимосвязь между активностью СХВ и степенью выраженности окислительного стресса у больных на гемодиализе [4].

В своих исследованиях мы решили продолжить исследование патогенеза СХВ и его роли в развитии кардио-васкулярных осложнений у больных, получающих заместительную терапию гемодиализом.

Цель работы - исследование взаимосвязи активности хронического воспаления с маркерами развития кардиоваскулярной патологии у больных, находящихся на программном гемодиализе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях отделения интенсивной нефрологии и диализа было обследовано 30 больных с ХБП V стадии, пролонгированной гемодиализом. Средний возраст больных составил $41,6 \pm 4,5$ лет. В группе обследованных было 18 мужчин и 12 женщин. Все пациенты получали сеансы хронического гемодиализа 3 раза в неделю, длительность сеанса составляла 4-5 часов. Диализ проводился на аппаратах «искусственная почка» АК-95 (Швеция) и «TINA» (США) с использованием бикарбонатного буфера. Использовался диализатор GFS-16, мембрана - гемофан фирмы «Gambro» (Швеция). Контрольная группа состояла из 22 практически здоровых лиц, соотносимых по полу и возрасту с обследуемыми больными.

Всем обследуемым больным и лицам контрольной группы выполнялись стандартные лабораторные методы обследования. Для диагностики сердечно-сосудистых нарушений проводили суточное мониторирование АД и ЭКГ

Крутиков Евгений Сергеевич
Тел (050) 275-39-00
e-mail: nephrostar@yandex.ru

(аппарат CardioTens-01) и стандартное ЭхоКГ исследование (аппарат Acuson-128 XP).

С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) проводили количественное определение С-реактивного белка (С-РБ) и содержание тропонина-I (ТнI) в сыворотке крови. Использовались тест-системы ELISA KIT производства Diagnostic Automation INC (США). Также определяли в сыворотке концентрацию фактора некроза опухоли (ФНО- α) и уровень интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α), использовались тест-системы производства ООО «Цитокин» (Россия). Оценку степени эндотелиальной дисфункции проводили на основании исследования активности фактора Виллебранда (реагент НПО РЕНАМ (Россия)).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 5,0 и MedStat.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании было отмечено, что у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом, высокая активность воспалительного процесса по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Об этом свидетельствовал достоверно высокий уровень С-РБ и содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ФНО- α) в сыворотке больных.

Таблица 1

Иммунологические показатели, характеризующие активность воспаления у больных на гемодиализе

Показатель	Контроль n=22	Больные на гемодиализе n=30
С-РБ (мкг/мл)	19,79 $\pm$ 3,8	58,14 $\pm$ 8,9*
ИЛ-1 α (пкг/мл)	347,97 $\pm$ 25,9	881,7 $\pm$ 64,7*
ФНО- α (пг/мл)	2,31 $\pm$ 0,37	15,07 $\pm$ 4,02*

* ($p < 0,01$) достоверность различий показателей больных относительно контроля

Проводя дальнейшие исследования, было обнаружено, что у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе имеются признаки развития дисфункции эндотелия. На это указывал высокий уровень фактора Виллебранда – плазменного гликопротеина, обеспечивающего взаимодействие тромбоцитов с поврежденной поверхностью сосуда. Фактор Виллебранда синтезируется в эндотелиальных клетках сосудов и мегакариоцитах, и его повышение в крови рассматривается как маркер, характеризующий эндотелиальную дисфункцию при развивающихся васкулопатиях. Так, у больных, находящихся на программном гемодиализе, было обнаружено достоверное увеличение активности фактора Виллебранда в крови, по сравнению с контрольной группой. В контроле уровень фактора Виллебранда составлял 87,5 $\pm$ 2,3%, а у диализных больных 147,2 $\pm$ 6,2% ($p < 0,01$). При этом данный показатель имел прямую корреляционную взаимосвязь с активностью воспаления (рис. 1). Коэффициент парной корреляции между показателями активности фактора Виллебранда у больных на гемодиализе и уровнем С-РБ составлял $r = 0,36$.

Для дальнейшей оценки роли СХВ в развитии и прогрессировании поражения сердечно-сосудистой системы нами было проведено исследование уровня ТнI и его взаимосвязи с С-РБ. Известно, что ТнI, является маркером, позволя-

ющим диагностировать повреждение миокарда при различных заболеваниях [2]. У диализных больных содержание ТнI в крови было достоверно выше - 1,92 $\pm$ 0,12 в сравнении с контролем - 0,79 $\pm$ 0,025 нг/мл ($p < 0,01$), взаимосвязь активности СХВ и уровня ТнI была достаточно высокой. Коэффициент парной корреляции между содержанием ТнI и С-РБ в сыворотке крови у диализных больных составил $r = 0,51$ (рис. 2).

Таким образом, хронический системный воспалительный процесс, сопутствующий длительной гемодиализной терапии у больных с терминальной почечной недостаточностью, способствует повреждению миокарда и развитию васкулопатий.

Изучая и анализируя данные Холтеровского мониторирования динамики АД, ЭКГ и данных ЭхоКГ, какой-либо достоверной взаимосвязи между этими показателями и активностью СХВ выявлено не было. Однако исследования показали, что воспалительный процесс имеет достаточно тесную взаимосвязь с анемическим синдромом - практически постоянным спутником больных, получающих сеансы программного гемодиализа. Так, отмечается обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем С-РБ и количеством гемоглобина у диализных пациентов, при этом коэффициент корреляции составлял $r = -0,33$ (рис. 3).

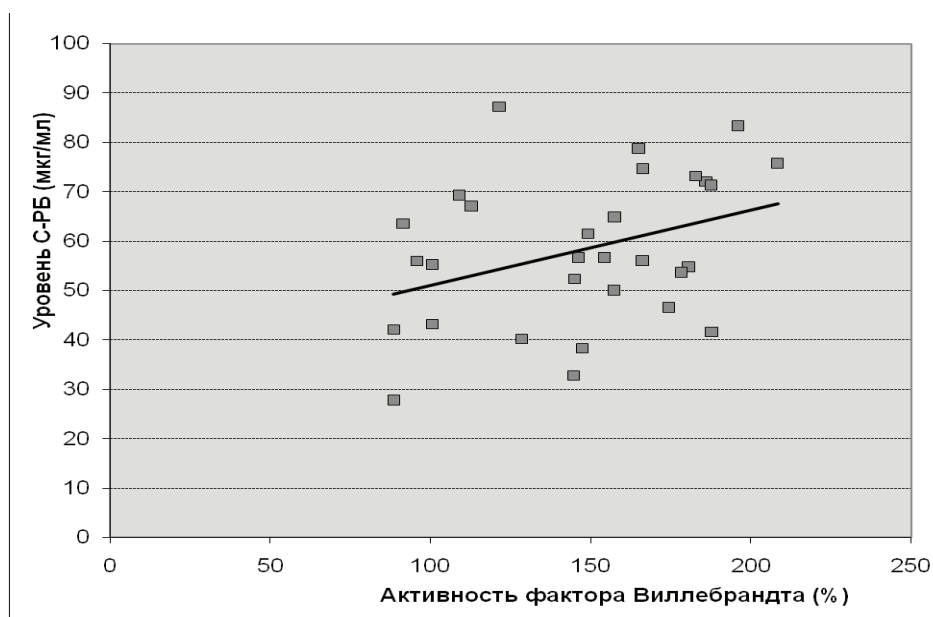


Рис. 1. Взаимосвязь уровня С-РБ с активностью фактора Виллебранда у больных на гемодиализе.

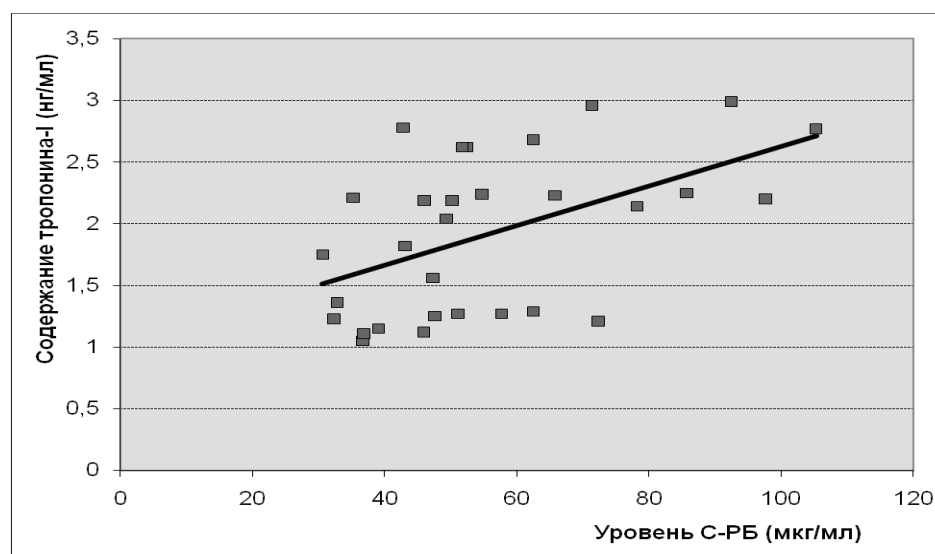


Рис. 2. Взаимосвязь уровня С-РБ и Тропонина-I в сыворотке у больных на программном гемодиализе.

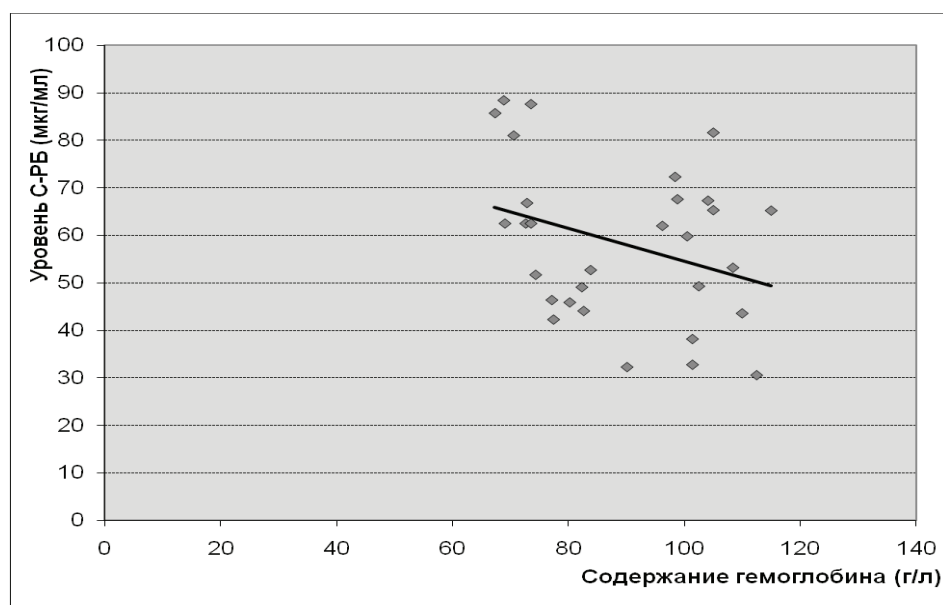


Рис. 3. Взаимосвязь уровня С-РБ и гемоглобина у больных на программном гемодиализе.

Как показывают данные современной литературы, посвященной проблемам лечения диализных больных на гемодиализе, анемия у таких пациентов очень тесно взаимосвязана с патологией миокарда и ишемической болезнью сердца [3, 4, 6]. Нами был проведен анализ параметров гемоглобина у обследованных больных с данными Холтеровского мониторирования ЭКГ и данными ЭхоКГ. В группе больных коэффициент парной корреляции между уровнем гемоглобина и количеством ишемических приступов имел обратную взаимосвязь и составлял $r = -0,52$. По результатам ЭхоКГ обнаружено, что масса миокарда левого желудочка сердца у диализных больных также имела обратную корреляционную взаимосвязь с показателем гемоглобина на уровне $r = -0,51$.

Таким образом, высокая степень активности СХВ у больных на гемодиализе способствует развитию и прогрессированию кардиоваскулярных осложнений. Прослеживается достоверная взаимосвязь воспаления с развитием дисфункции эндотелия и повреждением миокарда. СХВ, по всей вероятности, играет роль в развитии анемии у диализных больных, которая согласно проведенным исследованиям ведет к прогрессированию ремоделирования миокарда и усугублению ишемической болезни сердца. Поэтому лечение и профилактику кардио-васкулярных осложнений у больных, находящихся на программном гемодиализе, необходимо проводить одновременно с коррекцией СХВ.

ВЫВОДЫ

1. У больных с терминальной стадией хронической болезни почек, находящихся на заместительной терапии гемодиализом, обнаруживаются признаки высокой активности воспалительного процесса, сопутствующего длительному лечению данных больных.
2. Активность воспалительного процесса у диализных больных тесно связана с уровнем фактора Виллебранда и содержанием кардиального тропонина-I, которые являются маркерами эндотелиальной дисфункции и повреждения миокарда соответственно.
3. Хроническое воспаление взаимосвязано с тяжестью анемического синдрома, ведущего в свою очередь к ремоделированию миокарда и усугублению ишемической болезни сердца в популяции диализных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов Б. Т. Анализ выживаемости и факторов риска неблагоприятных исходов у больных на программном гемодиализе : автор. ... канд. мед. наук : 14.00.41 / Б. Т. Бикбов. — М., 2004. — 27 с.
2. Кочарян Л. Л. Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / Л. Л. Кочарян, Э. А. Галоян, А. С. Сисакян [и др.] // Нефрология и диализ. - 2005. - Т. 7, № 2. - С. 149-152.
3. Назаренко Е. А. Исследование гемодинамических показателей и влияния гемодиализа на функциональное состояние миокарда у больных с ХПН / Е. А. Назаренко, В. А. Синозерская // Нефрология и диализ. - 2003. - Т. 5, № 4. - С. 391-394.
4. Саенко Ю. В. Роль оксидативного стресса в патологии сердечнососудистой системы у больных с заболеваниями почек (Сообщение I) / Ю. В. Саенко, А. М. Шутов // Нефрология и диализ. - 2004. - Т. 6, № 1. - С. 47-53.
5. Томилина Н. А. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности / Н. А. Томилина, Г. В. Волгина, Б. Т. Бикбов. [и др.] // Нефрология и диализ. - 2003. - Т. 5, № 1. - С. 15-24.
6. Kalantar-Zadeh K. Reverse epidemiology of cardiovascular risk Factors in maintenance dialysis patients / K. Kalantar-Zadeh // Kidney International. - 2003. - V. 63. - P. 793-808.
7. Kato A. Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients / A. Kato, M. Odamaki, T. Takita [et al.] // Kidney Int. - 2003. - V. 61. - P. 1143-1152.
8. Menon V. Relationship between CRP, albumin and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease / V. Menon, X. Wang // American Journal of Kidney Disease. - 2003. - V. 42, N 1. - P. 44-52.
9. Spittle M. A. Oxidative stress and inflammation in dialysis patients / M. A. Spittle, N. A. Hoenich, G. I. Handelman // American Journal of Kidney Disease. - 2001. - V. 38. - P. 1408-1413.
10. Wanner C. Inflammation and cardiovascular risk in dialysis patients / C. Wanner, J. Zimmerman, S. Schwedler // Kidney International. - 2002. - V. 61, (Suppl.80). - P. 99-102.
11. Yeun J. Y. C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients / J. Y. Yeun, R. A. Levine, V. Mantadilok [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2000. - V. 35. - P. 469-476.

Надійшла до редакції 17.12.10

Прийнята до друку 24.12.11

© Дядык А. И., Багрий А. Э., Дядык Е. А., Шукина Е. В.,
Холопов Л. С., Яровая Н. Ф., Гольдис И. В., 2011

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 2

**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 2

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

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, клиника, тактика ведения.

Резюме. В сообщении 2 рассмотрены проблемы клиники и тактики ведения больных сахарным диабетом с диабетической нефропатией. Особое внимание уделено лечебной тактике с использованием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II и блокаторов кальциевых каналов.

Summary. In the report 2 clinical course and problems management patients with diabetic mellitus and diabetic nephropathy are discussed. The great attention is paid treatment strategy with inhibitor angiotensin-converting enzyme, antagonists receptors angiotensin II and blockers calcium channels.

Диабетическая нефропатия (ДН) рассматривается как клинический синдром, характеризующийся микроальбуминурией (МАУ) или протеинурией, прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (особенно после развития протеинурии), развитием или усугублением артериальной гипертензии (АГ). В осадке мочи выявляется минимальная или умеренная гематурия (преимущественно измененные эритроциты) и цилиндрурия [22, 27].

Естественное течение ДН детально изучено у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа и классически представляется 5 стадиями. 1 и 2 стадии характеризуются почечной гипертрофией и гиперфильтрацией, обуславливающей повышение СКФ на 20-40%. На этих стадиях, продолжающихся на протяжении 5-15 лет отсутствуют МАУ/протеинурия, гематурия, цилиндрурия, отеки и АГ. Гиперфильтрация устанавливаемая у части больных СД 1 типа, обычно выявляется на начальных этапах заболевания и ассоциируется с плохим метаболическим контролем. По мере улучшения гликемических показателей наблюдается нормализация СКФ [7, 22]. При 3 стадии, обозначаемой некоторыми авторами как «скры-

тая ДН» («incipient nephropathy»), увеличивается экскреция альбумина с мочой до 30-300 мг/сутки, что обозначается как МАУ. На этой стадии уровни СКФ снижаются до нормальных значений. Продолжительность этой стадии широко варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей ДН, качества контроля гликемии, а также применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и обычно составляет несколько лет. 4 стадия ДН, обозначаемая рядом авторов как «явная ДН» («overt nephropathy»), характеризуется развитием протеинурии, нередко составляющей более 3,0 – 3,5 г/сутки, что обуславливает формирование нефротического синдрома, микрогематурии, цилиндрурии и АГ. На этой стадии наблюдается прогрессирующее снижение СКФ, развитие или усугубление АГ. Снижение СКФ характеризуется широкой индивидуальной вариабельностью и составляет от 2,0 до 10 мл/мин/год. 5 стадия ДН представляет терминальную стадию почечной недостаточности (ТСПН), которая развивается через несколько лет после развития протеинурии с АГ [22, 27, 29].

Подобная динамика клинико-лабораторных показателей наблюдается только у части больных ДН с СД 2 типа, что обусловлено возрастными и морфологическими особенностями почечного поражения, что было показано в 1 части нашего обзора литературы.

Многие авторы склонны выделять две клинические стадии ДН, обозначаемые как «скрытая ДН» («incipient nephropathy») и как «явная ДН» («overt nephropathy»). При первой клиниче-

Дядык Александр Иванович
e-mail: fpo@ukr.net

ской стадии, протекающей субклинически, проявлением ДН является развитие МАУ. Вторая стадия ДН характеризуется развитием протеинурии, микрогематурии, цилиндрурии и АГ [22, 29]. Нам представляются не совсем корректными такие обозначения ДН и более корректно обозначать эти две стадии ДН как «микроальбуминурическая» и «протеинурическая».

Многие годы считалось, что ДН у взрослых с СД 2 типа протекает подобно таковой у больных СД 1 типа и что в обоих случаях ранним проявлением поражения почек является МАУ. Однако больные СД 2 типа, в отличие от лиц с СД 1 типа, представляют гетерогенный компонент. В большинстве случаев они существенно старше больных СД 1 типа; у них обычно имеются сопутствующие заболевания, нередко оказывающие неблагоприятное воздействие на функцию почек, сердца и других органов, что требует постоянного приема различных лекарственных средств, часть из которых способна оказывать нефротоксические эффекты. Приблизительно у 1/3 больных СД 2 типа выявляется снижение СКФ при отсутствии МАУ [22, 23, 29]. Кроме того, в разделе посвященном морфологии почек при СД 2 типа, нами была показана существенная гетерогенность почечных поражений [23, 24]. Приведенные выше факторы могут объяснить снижение функции почек у больных СД 2 типа, не связанные с классическими для СД морфологическими изменениями [32, 35].

Очевидно, при обсуждении микроальбуминурической стадии ДН необходимо обсудить ряд кардинальных вопросов, включающих механизм ее развития, клиническое значение и исход.

Под термином «МАУ» подразумевается наличие низких уровней альбумина в моче (30 – 300 мг/сутки), т.е. ниже уровней, определяемых рутинными методиками [18, 32].

Развитие МАУ связывают с эндотелиальной дисфункцией гломерул и коррелирует с эндотелиальной сосудистой дисфункцией в целом. Патогенез МАУ представляется сложным, многогранным и недостаточно изученным. Первоначальное локальное вовлечение эндотелиальных клеток сосудов связывают с «shear stress» с последующим уменьшением продукции NO и увеличением продукции различных цитокинов, ведущей к клеточной пролиферации, что в целом приводит к увеличению сосудистой проницаемости [1, 11, 17, 18].

МАУ рассматривается как индикатор генерализованного эндотелиального повреждения и эндотелиальной дисфункции и как показатель начальных этапов диабетического поражения почек. МАУ может также служить в качестве «диагностического окна» для целого ряда патологических состояний (ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, диасто-

лическая или систолическая дисфункция левого желудочка, хроническая и острая сердечная недостаточность, АГ и др.) [4, 16, 22]. Остается неясным является ли МАУ независимым предиктором или маркером органного поражения [4, 12, 16, 28, 33].

Развитие повышенной генерализованной сосудистой проницаемости связывают с изменениями экстрацеллюлярного матрикса, которые инициируются увеличением микроваскулярного давления, что, в свою очередь, ведет к повреждению эндотелия, в ответ на что, избыток белка депонируется в экстрацеллюлярном матриксе, что ведет к склерозированию базальных мембран капилляров (в частности, капилляров клубочка). Такой ответ присущ различным острым и хроническим заболеваниям и медируется разными стимулами, включая активацию комплемента макрофагов, нейтрофилов. У больных СД эти процессы существенно ускоряются. В гипергликемическом состоянии альбумин трансформируется в антиген-подобную молекулу, что ассоциируется с генерацией реактивных кислородных радикалов, которые непосредственно повреждают эпителиальные клетки (подоциты) капилляров клубочка и мезангиальные клетки, что, в конечном итоге, ведет к увеличению прохождения через клубочковый фильтр альбуминов и других протеинов. Развитие МАУ при СД также связывают и с другими механизмами, включающими повреждение гломерулярной базальной мембраны конечными продуктами гликолиза, а также гипер- и дислипидемию. Кроме того, представлены доказательства о генетической предрасположенности к МАУ у больных СД и АГ [4, 10, 18, 24].

МАУ является чувствительным (легко технически выполнимым) прогностическим фактором для оценки риска развития протеинурической стадии ДН («overt nephropathy»). Показана связь развития МАУ с тяжелым СД 2 типа [3, 12, 16].

Сказанное выше аргументирует необходимость своевременного выявления МАУ и проведения адекватной терапии [16, 22].

Британскими авторами показано, что у больных СД 2 типа риск развития МАУ составляет 2%/год, а риск прогрессирования МАУ в протеинурию – 2,8%/год. Причем, эти риски повышаются при наличии АГ и плохом гликемическом контроле [29]. Интенсивный контроль гликемии и АГ замедляет развитие МАУ и/или ее прогрессирование в протеинурию у больных СД [22, 36].

Развитие протеинурической стадии ДН («overt nephropathy») свидетельствует о тяжелом диабетическом поражении почек и характеризуется неуклонным прогрессированием снижения функции почек у подавляющего большинства больных до ТСПН [3, 12, 13, 22, 36]. Уровни

протеинурии у больных СД умеренные (1,0 – 3,0 г/сутки) или большие (> 3,0 – 3,5 г/сутки). В последнем случае наблюдается развитие нефротического синдрома [5, 22, 27, 36]. Наличие нефротического синдрома у больных ДН ассоциируется с быстрым развитием почечной недостаточности и ее неуклонным прогрессированием в ТСПН.

Отдельного обсуждения требуют вопросы взаимоотношения СД и АГ. Как известно, больные с АГ *per se* имеют более высокий риск развития *de novo* СД 2 типа, что особенно присуще пациентам с АГ, получавшим в качестве гипотензивной терапии β -адреноблокаторы и/или диуретики (преимущественно тиазидовые).

По данным различных авторов, распространенность АГ у больных с впервые диагностированным СД 2 типа составляет 45–80 % [11, 12, 14, 34].

АГ наблюдается в 2–3 раза чаще у больных СД 2 типа, чем у лиц без диабета. Распространенность АГ существенно повышается с возрастом, длительностью СД, развитием ДН. Развитие ДН (особенно при протеинурической стадии) ассоциируется с развитием АГ или ее усугублением, т.е. наблюдается так называемый порочный круг [12, 13, 21, 22].

Сосуществование СД с АГ значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ДН, ретинопатия, что ведет к увеличению риска развития инфаркта миокарда, инсультов, сердечно-сосудистой летальности и ТСПН). Наличие АГ у больных СД повышает сердечно-сосудистую летальность в 7,2, а при СД с ДН и АГ летальность увеличивается в 37 раз по сравнению с больными СД без АГ и ДН [12, 13, 20, 36].

В недавних исследованиях показано, что сердце и почки у больных СД и АГ находятся в тисках неблагоприятных эффектов артериальной жесткости и поражения микроциркуляции, что приводит к циклу событий, где эти факторы усугубляют друг друга, т.е. формируется порочный круг [20, 23].

Задержка жидкости и формирование отеков наблюдается уже на ранних этапах ДН нередко при сохранной (или несколько сниженной) функции почек. Интенсивность отеочного синдрома нарастает при большой протеинурии и развитии нефротического синдрома [5, 22].

Анемия развивается у больных ДН чаще, чем при недиабетических хронических заболеваниях почек. Ведущей причиной такого феномена является снижение продукции эритропоэтинов, которые продуцируются в перитубулярных фибробластах почечной коры. Перитубулярные и интерстициальные поражения, присущие ДН, обуславливают дефицит эритропоэтинов и развитие, и персистенцию анемии [2, 22, 38].

Часто у больных СД с ДН наблюдаются потливость, ортостатическая гипотензия, диарея, ретинопатия, периферическая нейропатия и импотенция [27, 36].

Перед обсуждением проблемы ведения больных ДН, очевидно важно подчеркнуть, что развитие ДН у больных СД существенно усугубляет сердечно-сосудистый прогноз [12, 13, 36]. В ряде крупных контролируемых рандомизированных исследованиях (КРИ) (LIFE, RENAAL и др.) было установлено прогрессирующее нарастание риска развития инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой летальности и инсультов у больных СД 2 типа при развитии ДН, почечной недостаточности и ее прогрессирования [26, 34, 37].

В ведении больных СД важным представляется снижение риска развития или замедление прогрессирования ДН, что требует оптимизации гликемического контроля, а также оптимизации контроля артериального давления (АД) [12, 13, 19, 36].

В крупных многоцентровых КРИ показана способность жесткого гликемического контроля отдалить развитие МАУ, переход ее в протеинурию у больных СД 1 и 2 типов. Представлены данные, что снижение гликемии на 1 ммоль/л ассоциировалось со снижением летальности на 21 %, развития инфаркта миокарда на 14 % и сердечно-сосудистых поражений (в том числе и ДН) на 37 % [11].

Строгий контроль АД существенно снижает у больных СД риск развития ДН, сердечно-сосудистых осложнений и общую летальность. Однозначно рекомендуются уровни АД менее 130/80 мм рт.ст. (в отличие от больных без СД, где целевые уровни АД менее 140/90 мм рт.ст.), а при наличии ДН (особенно протеинурической стадии) и при хорошей переносимости рекомендуются уровни АД менее 125/70 мм рт.ст. [11, 19].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII) рекомендуются в качестве терапии «первой линии» для контроля АГ. Применение недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БМКК) показано при непереносимости ИАПФ или АРАII или в комбинации с ними для достижения оптимальных значений АД. Диуретики и β -адреноблокаторы не следует назначать в качестве терапии «первого шага» [12, 13, 35, 36].

На протяжении последних двух десятилетий активно изучается способность различных классов лечебных препаратов оказывать рено- и кардиопротекцию при многих заболеваниях и патологических состояниях, среди которых одно из центральных мест занимает СД 2 типа как с ДН, так и без таковой [23, 26].

В многочисленных КРИ показана способность ИАПФ и АРАII первого типа, а также

недигидропиридиновых БКК, замедляют или предотвращают развитие СД, ДН и сердечно-сосудистых осложнений [9, 11, 12, 21, 36].

Следует отметить, что результаты этих исследований неоднозначны. Остается дискуссионным вопрос оптимальных значений АД. Хотя в последних Рекомендациях Европейского Общества Кардиологов и Европейского Ассоциации по Диабету (2007) указываются оптимальные уровни АД 130/80 мм рт.ст., но необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие истинную оптимальность этих значений АД. Так, в ряде исследований (MDRD, IDNT и др.) было показано, что более значимое снижение АД (менее 120/80 мм рт.ст.) ассоциировалось с более существенным снижением протеинурии и сердечно-сосудистых осложнений у больных с хроническими заболеваниями почек (ХЗП) (в т.ч. и с ДН). Требуют уточнения дозировки различных представителей ИАПФ, АРАП, БКК, обеспечивающие оптимальную кардио- и ренопротекцию. Противоречивы результаты КРИ, касающиеся преимуществ в кардио- и ренопротекции комбинации ИАПФ с АРАП по сравнению с монотерапией представителями этих классов [8, 9, 21].

Также довольно противоречивы данные о преимуществах рено- и кардиопротекторного действия ИАПФ или АРАП, или БКК. Кроме того, в ряде исследований показано снижение рено- и кардиопротекции в ходе длительного блокирования ренин-ангиотензиновой системы (РАС), что некоторые авторы связывают с «феноменом освобождения альдостерона» («aldosterone escape»), ведущим к неблагоприятным эффектам альдостерона на сердце и почки [9, 19, 26].

Так, частота «феномена освобождения альдостерона», по данным различных авторов, составляет от 10 до 53%. Этот феномен ассоциируется с развитием или усугублением гипертрофии левого желудочка сердца, снижением толерантности к физической нагрузке и увеличением альбуминурии/протеинурии. При его наличии рекомендуют применение антагонистов альдостерона или ингибиторов ренина, что ведет к снижению альбуминурии/протеинурии и АД [9, 11].

Неоднозначны точки зрения на ренопротекторный эффект дигидропиридиновых БКК [26, 36].

Также следует отметить недостаточную эффективность ИАПФ, АРАП и БКК в предотвращении развития и прогрессирования ДН. Остается высокой сердечно-сосудистая летальность у больных СД. Методика использования ультравысоких дозировок ИАПФ или АРАП требует дальнейшего изучения [9, 14, 19, 36].

Довольно серьезной проблемой является контроль АД у большинства больных СД 2 типа,

у которых не достигают рекомендуемых целевых уровней АД [19].

Сфера применения ИАПФ в современной клинической практике обширна. Они являются лекарственными препаратами «первой линии» у больных с эссенциальной АГ и АГ, обусловленной ХЗП (в том числе и ДН); при хронической сердечной недостаточности; при ИБС, включая как острый коронарный синдром, так и хронические формы; у лиц с перенесенными мозговыми катастрофами и ишемическими атаками. Ангиотензин-превращающий фермент представляет фермент, катализирующий отщепление двух аминокислотных остатков от карбокситерминального отдела молекул: неактивного пептида ангиотензин I, с образованием биологически активного ангиотензина II и активного пептида брадикинина, с образованием неактивных продуктов метаболизма.

Под действием ангиотензина II на рецепторы 1 типа развиваются: вазоконстрикция, уменьшение натрийуреза, увеличение секреции ренина, ингибитора активатора плазминогена и вазопрессина, повышение активности симпатической нервной системы; стимуляция гипертрофии кардиомиоцитов и миоцитов сосудистой стенки, стимуляция процессов фиброобразования, усиление формирования свободных кислородных радикалов.

Блокада РАС ингибирует вазоконстрикторные эффекты ангиотензина II на почечные эфферентные артериолы, уменьшает пролиферацию мезангиальных клеток, индуцированную ангиотензином II, обуславливая существенный ренопротекторный эффект, что особенно важно у больных СД с АГ и ДН [21, 37].

Блокирование активности ангиотензин-превращающего фермента под влиянием ИАПФ сопровождается, с одной стороны, уменьшением образования ангиотензина II, что снижает его многочисленные неблагоприятные эффекты, а с другой стороны, замедлением расщепления брадикинина и увеличением его концентрации, что ведет к усилению вазодилатации, повышению продукции оксида азота и вазодилаторных простагландинов [37].

Биологические эффекты ИАПФ определяются снижением уровней ангиотензина II в плазме, уменьшением концентрации альдостерона (по крайней мере, на начальных этапах их использования) и эндотелина в плазме, а также супрессированием гиперактивности симпатической нервной системы. Кроме того, ангиотензин II снижает инсулиновую чувствительность. Снижение уровней ангиотензина II под влиянием ИАПФ ассоциируется с предотвращением указанных выше патологических процессов [9].

ИАПФ уменьшают уровни интрагломерулярного капиллярного давления, улучшают эндотелиальную функцию, что способствует пред-

упреждению развития МАУ и/или протеинурии у больных СД, замедлению прогрессирования ДН, уменьшению темпов снижения СКФ [22, 29, 32].

С учетом выраженных органопротекторных свойств (кардио-, вазо-, рено- и церебропротекция), ИАПФ нашли широкое применение у больных СД 1 и 2 типов.

Представляется важным раннее начало рено- и кардиопротекторной терапии у больных СД, так как при тяжелой протеинурической стадии ДН и наличии почечной недостаточности (ХЗП 3-5 стадии) маловероятно улучшение почечной функции или ее стабилизации под влиянием ИАПФ [32, 33].

В мета-анализе 11 КРИ, где сравнивались эффективность ИАПФ с другими классами гипотензивных препаратов, отмечено снижение риска развития ТСПН на 37% и риска удвоения уровней креатинина сыворотки крови на 35% у больных ХЗП (в том числе и ДН), принимавших ИАПФ [29].

Антигипертензивная терапия у больных СД 2 типа должна начинаться на верхних нормальных уровнях АД. Блокирование РАС должно быть обязательным в комплексе гипотензивной терапии больных СД, т.к. ИАПФ и АРАП, наряду с гипотензивным эффектом, превентивуют развитие МАУ или протеинурии, или способствуют их регрессии, что является одним из важных факторов в механизмах ренопротекции [12, 22, 27, 29, 36].

Внушают оптимизм о возможностях терапии СД 2 типа результаты недавно опубликованного многоцентрового (215 центров 20 стран), крупного (11140 больных СД 2 типа с АГ и без таковой, с ДН и без таковой) КРИ ADVANCE, посвященного изучению эффективности фиксированной комбинации ИАПФ периндоприла и тиазидового диуретика индапамида на макроваскулярные и микроваскулярные осложнения СД. Средние сроки наблюдения составили 4,3 года. В течение первых 3-х месяцев больные получали периндоприл 2 мг/сутки и индапамид 0,625 мг/сутки, а в последующем периндоприл 4 мг/сутки и индапамид 1,25 мг/сутки. Под влиянием этой терапии достигнуто в среднем снижение систолического АД на 5,6 мм рт.ст. и диастолического на 2,2 мм рт.ст. По сравнению с «группой плацебо» имело место снижение относительного риска общей летальности, кардиоваскулярной летальности, крупнососудистой летальности соответственно на 14% ($p = 0,025$); 18% ($p = 0,27$) и 9% ($p = 0,041$). Также наблюдалось снижение коронарных осложнений на 14% ($p = 0,02$) и начала развития МАУ на 21% ($p = 0,0001$). Отмечена хорошая переносимость этой лекарственной комбинации [34].

На основании анализа исследования ADVANCE считают, что лечение фиксирован-

ной комбинацией периндоприла с индапамидом должно рассматриваться у всех больных СД 2 типа, т.к. на 1 млн. больных СД, получающих такую терапию в течение 5 лет будет достигнуто снижение на 12 тыс. смертей, на 13 300 коронарных осложнений и 50 тыс. почечных осложнений. Если 250 млн. больных СД 2 типа будут получать эту терапию, то в течение 5 лет уменьшится количество летальных исходов на 3 млн. [14, 34].

АРАП (сартаны) являются одним из классов антигипертензивных препаратов «первой линии», эффективно используемых как для лечения эссенциальной АГ, так и АГ при ХЗП (в том числе ДН), и при ИБС, сердечной недостаточности, СД 1 и 2 типов, нарушении мозгового кровообращения и др. [12, 13, 22, 27].

При блокировании рецепторов 1 типа ангиотензина II ослабляются перечисленные ранее неблагоприятные его эффекты, которые реализуются через эти рецепторы. Одно из важных отличий АРАП от ИАПФ заключается в том, что они не оказывают влияния на систему брадикинина, что определяет его более хорошую переносимость, так как с накоплением брадикинина (при применении ИАПФ) связывают развитие сухого кашля. С другой стороны, отсутствие у АРАП влияния на систему брадикинина может в определенной степени снижать их вазодилатирующие и вазопротекторные эффекты, так как брадикинин обладает самостоятельными вазодилаторными и вазопротекторными свойствами [30].

АРАП имеют достаточную доказательную базу относительно их существенного ренопротекторного эффекта. При этом однозначно констатируется хорошая переносимость сартанов.

В многочисленных исследованиях продемонстрирован отчетливый ренопротекторный эффект (превентирование развития МАУ и/или протеинурии), а также снижение уровней протеинурии или исчезновение МАУ, а также превентирование или замедление развития и прогрессирования почечной недостаточности под влиянием различных представителей АРАП: ирбесартана, лосартана, олмесартана и телмисартана [8, 9, 14, 21, 30].

Наряду с рено- и кардиопротекцией, АРАП улучшают сосудистую эндотелиальную функцию, повышают инсулиновую чувствительность, снижают уровни гликозилированного гемоглобина, ингибируют формирование конечных продуктов метаболизма глюкозы и оксидативного стресса [8, 21, 30].

ББК также, как и ИАПФ и АРАП являются одним из классов «первой линии» антигипертензивных препаратов. Они представляют гетерогенный класс препаратов, различающихся по химической структуре, фармакологическим и фармакокинетическим свойствам и харак-

теризуються широкою варіабельністю ефектів на міокард, функцію синусового вузла, АВ-провідність, периферическі кровоносні суди і коронарну і печечну циркуляцію. В відповідності з хіміческою структурою виділяють три групи БКК: 1) дигідропіридини, 2) фенілалкіламіни і 3) бензотіазепіни. Среди дигідропіридинових производних виділяють 1, 2 і 3 покоління. Производные дифенилалкіламіна представлені формами верапаміла, а производные бензотіазепіна — формами ділтіазема.

БКК широко використовуються в різних областях внутрішніх хвороб, прежде всего, в кардіології. В останні роки БКК знаходять застосування при ХЗП (в тому числі ДН), благодаря присущим їм гіпотензивним, рено- і кардіопротекторним ефектам.

Во многих исследованиях показан антипротеинурический эффект недигидропиридиновых БКК. В недавно опубликованных результатах мета-анализа 28 КРИ показан более существенный гипотензивный и ренопротекторный эффекты недигидропиридиновых БКК по сравнению с дигидропиридиновыми [25].

По мнению ряда авторов, дигидропиридиновые БКК оказывают благоприятный эффект на начальных этапах ДН, проявляющийся МАУ. В то же время, на протеинурической стадии ДН их положительное влияние сомнительно [25].

К. Kataura et al. (2006) отметили более существенное снижение альбуминурии у больных СД 2 типа при комбинации цилдипина (новый L/N тип дигидропиридиновых БКК) с валсартаном, чем монотерапия последним [6].

Представляют интерес результаты КРИ, посвященного сравнительной оценке дигидропиридинового БКК лерканидипина (10-20 мг/сут) и ИАПФ рамиприла (5-10 мг/сут) контролировать АД и снижать уровни альбуминурии. Авторы этого исследования не выявили существенных различий в гипотензивном и ренопротекторном эффектах лерканидипина и рамиприла.

Целый ряд причин, включающий глобальное увеличение распространенности СД 2 типа; недостаточную эффективность современных подходов в превентировании развития осложнений СД и замедления их прогрессирования; позднюю диагностику СД 2 типа и его осложнений; дислипидемию; частое сочетание СД 2 типа с метаболическим синдромом; нередко тот факт, что проводимая терапия не позволяет достигать целевых уровней гликемии и АД, требует усовершенствования традиционных лечебных мероприятий и поисков новых лечебных подходов [14, 19].

В крупных КРИ показано, что строгий контроль гликемии превентивует или замедляет развитие или прогрессирование ретинопатии, нейропатии, ДН и сердечно-сосудистых ослож-

нений при СД. Однако нередко не достигаются нормальные или субнормальные уровни гликемии, что в определенной мере связывают с оксидативным стрессом, играющим важную роль в развитии диабетических осложнений, в связи с чем обосновано в комплекс лечебных мероприятий больным СД включать антиоксиданты [13, 36].

Наличие отрицательной корреляции почечной функции с уровнями липопротеидов низкой плотности и триглицеридов аргументирует необходимость лечебной интервенции корректирующей дислипидемию. В ряде исследований показана способность статинов превентивовать развитие МАУ или снижать уровни протеинурии у больных ДН [1, 31, 39].

Как мы показали выше, в качестве стандартной терапии СД с ДН и без таковой рекомендованы ИАПФ или АРАП, что аргументируется их гипотензивным эффектом и превентивированием развития МАУ и протеинурии, развития почечной недостаточности и ее прогрессирования. Однако после первоначального снижения протеинурии в последующем у части больных наблюдается ее повышение несмотря на блокаду РАС. Такое вторичное повышение протеинурии связывают с «феноменом освобождения альдостерона» при блокировании РАС ИАПФ или АРАП, в связи с чем, представляется рациональным блокирование рецепторов альдостерона. Представлены убедительные доказательства, что альдостерон оказывает непосредственный (независимый от уровней АД) повреждающий эффект на почки, что индуцирует развитие протеинурии или ее усугубление даже при блокировании РАС [4, 7, 11].

В исследовании был оценен дополнительный ренопротекторный эффект (снижение уровней протеинурии) спиронолактона (25 мг/сут) при его комбинации с ИАПФ или АРАП у больных ДН с нефротическим синдромом. Отмечено снижение уровня протеинурии на 32% при дополнительном назначении спиронолактона к базисной терапии. Причем, этот эффект не зависел от фоновых уровней альдостерона плазмы и его изменений в ходе терапии, а также от динамики АД. Авторы обсуждаемого исследования отмечают широкую индивидуальную вариабельность эффекта спиронолактона. По их мнению, при недостаточном ренопротекторном ответе возможно увеличение дозы спиронолактона до 50 мг/сут. Обоснованием усиления ренопротекторного эффекта при блокировании альдостерона служат данные о его неблагоприятных эффектах, включающих индуцирование развития сосудистого и гломерулярного склероза, воспаления и тубулярного повреждения независимо от уровней ангиотензина II. Касаясь «феномена освобождения альдостерона» при длительном

блокировании РАС ИАПФ или АРАП, авторы отмечают повышение уровней альдостерона у 40% больных СД 1 типа, получавших на протяжении 3 лет лосартан [8, 9, 35].

Считают, что для эффективного снижения уровней протеинурии у больных ДН показано применение более высоких дозировок ИАПФ или АРАП в связи с высокой продукцией ангиотензина II локальной интратенальной РАС (активация РАС в мезангиальных клетках, подочитах и эпителиальных клетках проксимальных канальцев) [6, 8, 21, 24].

В последние годы изучаются возможности непосредственной ингибиции ренина у больных с эссенциальной АГ, а также АГ при ХЗП и СД. Ингибиция ренина алискиреном снижает АД у больных СД с АГ и при АГ без СД. Предварительные исследования показали, что прямая ингибиция ренина оказывает более мощный супрессивный эффект на РАС чем ИАПФ или АРАП. В единичных исследованиях показан стойкий антипротеинурический эффект алискирена [6, 8, 24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal R. Effects of statins on renal function / R. Agarwal // Amer. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 97. — P. 748-755.
2. Albuminuria is an independent predictor of decreased serum erythropoietin levels in type 2 diabetic patients / A. Inoue, T. Babazono, K. Suzuki [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2007. — Vol. 22, № 1. — P. 287-288.
3. 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.
4. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study / M. Bhm, M. Thoenes, N. Danchin [et al.] // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25, № 11. — P. 2317-2324.
5. Beck L. H. Glomerular and tubulointerstitial disease / L. H. Beck, D. J. Salant // Prim. Clin. Office Pract. — 2008. — Vol. 35. — P. 265-296.
6. Comparison between valsartan and valsartan plus cilnidipine in type II diabetics with normo- and microalbuminuria / K. Katayama, S. Nomura, H. Ishikawa [et al.] // Kidney Int. — 2006. — Vol. 70, № 1. — P. 151-156.
7. 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.
8. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension / A. J. Flammer, F. Hermann, P. Wiesli [et al.] // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25, № 4. — P. 785-791.
9. 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.
10. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin / M. I. Yilmaz, M. Saglam, A. R. Qureshi [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23, № 5. — P. 1621-1627.
11. Giles T. D. Diabetes mellitus and heart failure: basic mechanisms, clinical features, and therapeutic considerations / T. D. Giles, G. E. Sander // Cardiol. Clin. — 2004. — Vol. 22, № 4. — P. 553-568.
12. 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. Hypertens. — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1105-1187.
13. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : executive summary / 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. — 2007. — Vol. 28, № 1. — P. 88-136.
14. A health economic analysis of screening and optimal treatment of nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension in the USA / A. J. Palmer, W. J. Valentine, R. Chen [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2008. — Vol. 23, № 4. — P. 1216-1223.
15. Hlatky M. A. Expanding the orbit of primary prevention — moving beyond JUPITER / M. A. Hlatky // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359, № 21. — P. 2280-2282.
16. 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.
17. Impaired fibrinolytic activity in type II diabetes: Correlation with urinary albumin excretion and progression of renal disease / M. Kamgar, N. Nobakhtaghighi, A. A. Shamshirsaz [et al.] // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69, № 10. — P. 1899-1903.
18. Khosla N. Microalbuminuria / N. Khosla, P. Sarafidis, G. Bakris // Clin. Lab. Med. — 2006. — Vol. 26, № 3. — P. 635-653.
19. Mancia G. Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro and microvascular events / G. Mancia // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25 (Suppl. 1). — P. S7-S12.
20. Marre M. Reducing cardiovascular risk in diabetes / M. Marre // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25 (Suppl. 1). — P. S19-S22.
21. Microalbuminuria in hypertensive patients: Evaluation of one-year treatment with irbesartan / F. Álvaro, O. Velasco, J. Honorato [et al.] // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67 (Suppl. 93). — P. S29-S34.

22. Parving H. H. Diabetic Nephropathy / H. H. Parving, M. Mauer, E. Ritz // *The kidney* / Ed. by B.M. Brenner – 7 ed. «Saunders», 2004. – Vol.2. – P. 1777-1818.
23. Pessina A. C. Target organs of individuals with diabetes caught between arterial stiffness and damage to the microcirculation / A. C.Pessina // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25 (Suppl.1). – P. S13-S18.
24. 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.
25. Predictors of mortality in patients with type 2 diabetes with or without diabetic nephropathy : a follow-up study / A. S. Astrup, F. S. Nielsen, P. Rossing [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 12. – P. 2479-2485.
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. Rajashekar A. Systemic diseases with renal manifestations / A. Rajashekar, M. A. Perazella, S. Crowley // *Prim. Clin. Office Pract.* – 2008. – Vol. 35. – P. 297-328.
28. Redon J. Measurement of microalbuminuria – what the nephrologist should know / J. Redon // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 23, № 3. – P. 573-576.
29. Ritz E. Renal disease in type 2 diabetes / E. Ritz, D.-C. Tarng // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16 (Suppl.5). – P. 11-18.
30. Rossing K. Enhanced renoprotective effects of ultra-high doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria / K. Rossing, K. J. Schjoedt, B. R. Jensen // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68, № 3. – P. 1190-1198.
31. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P. M. Ridker, E. Danielson, F. A. H. Fonseca et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 21. – P. 2195-2207.
32. Ruggenenti P. Nephropathy of type 1 and type 2 diabetes : diverse pathophysiology, same treatment ? / P. Ruggenenti, G. Remuzzi // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15, № 12. – P. 1900-1902.
33. Ruggenenti P. Time to abandon microalbuminuria ? / P. Ruggenenti, G. Remuzzi // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70, No. 7. – P. 1214-1222.
34. Ruilope L. M. New ADVANCES in guidelines / L. M. Ruilope // *J. Hypertension.* – 2008. – Vol. 26 (Suppl.2). – P. S16-S18.
35. Schleicher E. Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis / E. Schleicher, U. Friess // *Kidney Int.* – 2007. – Vol.72 (Suppl.106). – P. S17-S26.
36. Standards of Medical Care in Diabetes—2007 / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30 (Suppl.1). – P. S4-S41.
37. 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.
38. Thomas M. C. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease ? / M. C. Thomas // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2007. – Vol. 3, № 1. – P. 20-30.
39. Vidt D. G. Inflammation in renal disease / D. G. Vidt // *Amer. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97 (Suppl.A). – P. 20A-27A.

Надійшла до редакції 12.10.10

Прийнята до друку 24.12.10

ДОКТОРУ МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРУ НИКУЛІ ТАРАСУ ДЕНИСОВИЧУ — 75 РОКІВ



5 січня 2011 р. виповнилося 75 років від дня народження завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, академіку Академії наук вищої школи України, дійсному члену Української академії наук національного прогресу, лауреатові Державної премії України, докторові медичних наук, професорові Николі Тарасу Денисовичу.

Народився Тарас Денисович 5 січня 1936 року у старовинному селі Банилів Вижницького району Чернівецької області у сільській родині. Після закінчення Вижницької середньої школи № 1 вступив до Чернівецького державного медичного інституту. Під час навчання проявив інтерес та здібності до наукової роботи. Закінчивши інститут з відзнакою у 1960 році, отримав офіційні запрошення до аспірантури одразу від двох кафедр (госпітальної терапії та гігієни). Однак Тарас Денисович вирішив розпочати самостійну роботу сільським лікарем у Вашківському районі Чернівецької області, де пропрацював протягом п'яти років.

У 1965 р. був прийнятий до клінічної ординатури Київського медичного інституту на кафедру терапії стоматологічного факультету. У 1969 р. захистив кандидатську дисертацію “Вільні амінокислоти сироватки крові та сечі при дифузних захворюваннях нирок”, а у 1984 р. — докторську дисертацію “Клінічна оцінка і лікування порушень амінокислотного обміну при нирковій недостатності”. У 1988 р. його було обрано на посаду завідувача кафедри терапії санітарно-гігієнічного факультету Київського медичного інституту. У 1988-1997 рр. виконував також

обов'язки проректора Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця з навчальної, наукової роботи чи їх заступника.

У 1995 р. обраний дійсним членом Української академії наук національного прогресу та почесним академіком Української медичної стоматологічної академії, в 1996 р. — академіком Академії наук вищої школи України, у 2004 р. — дійсним членом Української академії наук.

Тарас Денисович автор 585 наукових праць, у т.ч. 34 винаходів, 3 корисних моделей, 43 навчальних посібників і монографій.

Серед його учнів 3 доктори, 16 кандидатів медичних наук і 4 магістри медицини, котрі складають більшість викладачів кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 2 НМУ, працюють у США, Канаді, Німеччині та інших країнах. Він є автором 3 терапевтичних тлумачних словників чотирма мовами (українською, англійською, російською, латинською), опублікував серію наукових праць щодо впорядкування нефрологічної термінології.

У 1998 р. він заснував і є незмінним відповідальним редактором щорічника «Актуальні проблеми нефрології», на сторінках якого пу-

блікуються роботи не тільки вітчизняних, але й зарубіжних (Німеччина, Росія, Словаччина) авторів, а його випуски розміщуються на сайтах в Інтернеті; науковий редактор відділу гастроентерології журналу «Лікарська справа», член редколегій трьох інших наукових журналів.

Професор Нікула Т.Д. є головою центрального відділення медицини Академії наук вищої школи України.

Під його керівництвом опрацьовані методи-ка латеральної терапії внутрішніх захворювань, створений комплекс нетрадиційних неінвазивних методів експрес-діагностики.

Ці та інші здобутки знайшли своє визнання не тільки в Україні (присвоєння почесного звання «Заслужений діяч науки і техніки України» (2003), нагородження 4-ма Почесними грамотами МОЗ України, обрання членом президії правління товариства терапевтів України, членом правління Української асоціації нефрологів, ревматологів і гастроентерологів України, головного терапевта «Укрпрофоздоровниці», удостоєння нагороди Ярослава Мудрого АНВШУ та ін.), а й за її межами, – заступник генерального директора Міжнародного біографічного

центру по Європі (Кембрідж, Велика Британія), консультативний редактор Американського біографічного інституту (США). Удостоєний 18 вітчизняних і міжнародних медалей, зокрема Ярослава Мудрого (АНВШ України, 1998), «Лідери для нового століття» (Інститут «Хто є хто», США, 2000), ордена «Excellentia», медалей «2000 видатних людей XX століття», «2000 видатних інтелектуалів XXI століття» і «2000 видатних учених XXI століття» (Міжнародний біографічний центр, Кембрідж, Велика Британія, 2000 і 2002). Номінований почесними міжнародними званнями «Людина року», «Міжнародний вечний року» (2003, 2004) тощо.

Наприкінці 2009 р. разом з Л.А. Пирогом, В.Г. Майданником, М.О. Колесником, О.І. Дядиком, Ж.Д. Семидоцькою, І.В. Багдасаровою став лауреатом Державної премії України в галузі науки і техніки.

Колектив ДУ «Інститут нефрології АМН України», президія Української Асоціації нефрологів щиро вітають шановного Тараса Денисовича з ювілеєм, бажають міцного здоров'я, творчого натхнення та нових наукових здобутків.

ПЕРШЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

З 29 вересня по 1 жовтня 2011 року в м.Одесі відбудеться міжнародна науково-практична конференція «Досягнення в нефрології, діалізі, трансплантації нирки».

Організатори форуму – Асоціація нефрологів нових незалежних держав, Українська асоціація нефрологів, Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», Одеський національний медичний університет, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології» та Національний нирковий фонд України.

Окрім пленарних засідань будуть проведені СМЕ семінари:

- морфологічна верифікація діагнозу у хворих нефрологічного профілю;
- спеціалізована медична допомога хворим з гострим пошкодженням нирок.
- ПД асоційовані інфекції;
- хвороби нирок та вагітність.

Програма конференції та СМЕ семінарів буде подана на сайтах:

www.inephrology.kiev.ua

www.annic.org.ua

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ ТА ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ 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 друкованих 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 заключення 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 6х9 см або

5х8 см., обов’язково необхідно вказати її номер, прізвище авторів, помітку “верх”, “низ”. У підписах до мікрофотографій слід зазначати метод забарвлення та імпрегнації зрізів, збільшення. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глянцевому папері, рисунки — чіткими, креслення і діаграми — виконані чорною тушшю. Графіки та схеми не повинні бути перевантажені текстовими надписами. 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), статі і число тварин, метод умертвіння або забору матеріалу для лабораторних досліджень згідно з правилами гуманного ставлення до лабораторних тварин.

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

У редакції здійснюється спецредагування і літературне редагування статей. Статті, оформлені без дотримання 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.

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.