

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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (30) 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 № 4 від 12.05.2010 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 13.05.2011. Підписано до друку 17.05.2011
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. Туполева, 8, Київ,
тел: (044) 502-39-78, факс (044) 427-03-75
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

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



**Міністерство охорони здоров'я
України**

**Національна академія
медичних наук України**

11.05.2011

**НАКАЗ
м. Київ**

№ 280/44

Про затвердження стандарту та
уніфікованих клінічних протоколів
надання медичної допомоги зі
спеціальності “нефрологія”

На виконання спільного наказу Міністерства охорони здоров'я України та Академії медичних наук України від 19.02.2009 № 102/18 та від 03.11.2009 № 798/75 “Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини” та з метою покращення якості надання медичної допомоги дорослому населенню з хронічною хворобою нирок

НАКАЗУЮ:

1. Затвердити:

1.1. Стандарт надання медичної допомоги хворим із хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом, що додається.

1.2. Уніфіковані клінічні протоколи, що додаються:

1.2.1 лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: показання та протипоказання до гемодіалізу, початок гемодіалізу, проведення інтермітуючого гемодіалізу;

1.2.2 лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: „судинний доступ” у хворих, які лікуються методом гемодіалізу;

1.2.3 лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок VД стадії з анемією;

1.2.4 лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок VД стадії: профілактика, діагностика та лікування серцево-судинних захворювань;

1.2.5 лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок VД стадії: діагностика та корекція недостатності харчування;

1.2.6 лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок VД стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну.

2. Міністру охорони здоров'я АР Крим, начальникам управлінь (головних управлінь) охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій, підпорядкованих МОЗ України, забезпечити:

2.1 впровадження та дотримання стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги, затверджених цим наказом, у підпорядкованих закладах охорони здоров'я.

2.2 розробку та впровадження у підпорядкованих закладах охорони здоров'я локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнта) відповідно до стандарту та клінічних протоколів надання медичної допомоги, затверджених цим наказом.

3. Контроль за виконанням наказу покласти на Першого заступника Міністра охорони здоров'я України Аніщенко О.В. та Першого віце-президента НАМН України Запорожан В.М.


Міністр охорони здоров'я
України
О.В.Аніщенко


Президент Національної
академії медичних наук
України
А.М. Сердюк

З повним текстом Адаптованої клінічної настанови з належної практики ведення гемодіалізу, Стандартом надання медичної допомоги хворим із хронічною хворобою нирок V ст., які лікуються гемодіалізом та Уніфікованими клінічними протоколами лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії можна ознайомитись з 01.06.2011 року на сайті: www.inephrology.kiev.ua.

© Колесник Н. А., Дранник Г. Н., Дриянская В. Е., Руденко А. В.,
Степанова Н. М., Кругликов В. Т., 2011

УДК: 616.611-002-022-06-097

Н. А. КОЛЕСНИК, Г. Н. ДРАННИК, В. Е. ДРИЯНСКАЯ, А. В. РУДЕНКО,
Н. М. СТЕПАНОВА, В. Т. КРУГЛИКОВ

КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

M. KOLESNYK, G. DRANNIK, V. DRIYANSKAYA, A. RUDENKO,
N. STEPANOVA, V. KRUGLIKOV

CONCEPTUAL MODEL OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины»

Ключові слова: рецидивуючі інфекції сечової системи, пієлонефрит, цистит, мікробні збудники, стан імунітету, цитокіни.

Резюме. На основании исследований особенностей биоценоза мочеполовой системы и состояния иммунитета у 482 больных с осложненными и неосложненными инфекциями мочевого системы (пиелонефрит, цистит) предлагается концепция формирования их рецидивирующего течения.

Key words: recurrent urinary tract infections, pyelonephritis, microbe pathogens, immunity state, cytokines.

Summary. Based on studying the specific biocoenosis of the urogenital system and the state of immunity in 482 patients with complicated and uncomplicated urinary tract infections (pyelonephritis, cystitis) the conception of formation of their recurring course is proposed.

Увеличение распространенности инфекций мочевого системы (ИМС) является важнейшей медико-социальной проблемой, актуальность которой обусловлена, прежде всего, увеличением количества больных с латентным и/или рецидивирующим течением, а также значительными изменениями традиционных представлений об этиологии и иммунопатогенезе этих заболеваний.

Проблемным вопросам диагностики и лечения ИМС посвящено множество научных работ [2, 8, 9, 17, 19, 21, 22], однако, исследований посвященных причинам их рецидивирующего течения мало, а результаты противоречивы. Исследователи связывают рецидивирование с анатомическими и функциональными нарушениями мочевого системы, полом и возрастом больных, инвазивными урологическими процедурами, наличием рефлюксов и сопутствующих заболеваний, защитными механизмами мочевого пузыря и степенью патогенности микроорганизмов [8, 24, 28]. Некоторые авторы подчеркивают роль условно-патогенных микроорганизмов и вирусов в этиогенезе ИМС [1, 11, 20]. Нередко патологические процессы сопровождаются длительным угнетением природной резистентности, что тоже может способствовать хронизации заболевания [10, 12, 13, 27].

Проблема осложняется тем, что при наличии ряда факторов риска (рис. 2) рецидивирующее течение ИМС может приводить к развитию хронической болезни почек (рис. 1)



Рис. 1. Модель развития хронической болезни почек у больных с рецидивирующим течением ИМС.

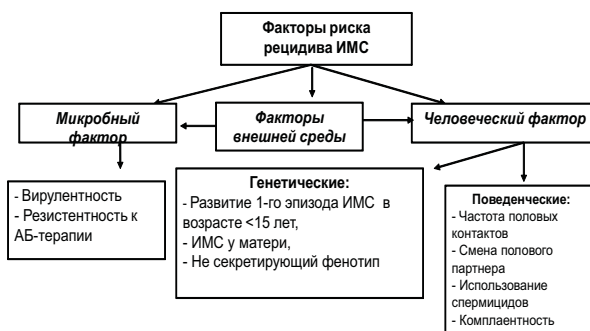


Рис. 2. Факторы риска развития рецидивирующего течения ИМС.

Колесник Микола Олексійович
Тел. (044) 455 93 7

Важным при этом является состояние иммунной системы (как количества иммунокомпетентных клеток, так и их функциональной активности) в том числе продукция цитокинов – интерлейкинов, интерферонов, факторов роста и т.д.[15, 16, 31].

На инвазию патогенов организм реагирует воспалительной реакцией, важной частью которой являются полиморфноядерные гранулоциты, продуцирующие протеиназы, разрушающие патогены. В ответ на эти энзимы вырабатываются антипротеазы, которые защищают от нежелательного влияния ткани хозяина и являются системными или сигнальными. Сигнальные включают секреторные ингибиторы лейкоцитарных протеиназ (SLPI), которые секретируются клетками в месте воспаления в ответ на провоспалительные цитокины – интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (ФНО) и др.

SLPI являются эндогенными антимикробными пептидами – важными составляющими защитной системы, которые вызывают лизис микроорганизмов и эффективны против широкого спектра бактерий, грибов и вирусов. Они экспрессируются на слизистых и продуцируются, в основном, эпителиальными клетками, нейтрофилами и макрофагами [23, 25, 29].

Основой лечения пациентов с ИМС является использование антибактериальных препаратов, которые не всегда эффективны, что обусловлено, прежде всего, развитием резистентности уропатогенов или наличием L-форм бактерий, что диктует необходимость поиска новых дополнительных терапевтических подходов [6, 18, 26, 30].

Клинические иммунологи имеют позитивный опыт использования иммуномодуляторов, которые могут улучшить результаты лечения больных и снизить частоту рецидивов, хотя данных о механизмах их позитивного влияния, в том числе на продукцию цитокинов, недостаточно [3-5, 7, 14].

В связи с этим, целью работы является повышение эффективности лечения больных с использованием иммунокоррекции, опираясь на разработанную (на первом этапе) концепцию формирования рецидивирующих ИМС на основании исследований особенностей биоценоза мочеполовой системы и состояния иммунитета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения в исследование, дизайн которого представлен на рис. 3, было наличие у пациента острой или хронической ИМС.



Примечания: ОНПН – острый неосложненный пиелонефрит, ХНПН – хронический неосложненный пиелонефрит, ХОПН – хронический осложненный пиелонефрит, ХНЦ – хронический неосложненный цистит.

Рис. 3. Дизайн проведенного исследования.

Критерии включения:

Пациенты детородного возраста с установленными хроническим циститом, острым или хроническим пиелонефритом.

Критерии исключения из данного исследования:

- беременность, лактация;
- наличие обструкции мочевой системы;
- опухоли почек и мочевыводящих путей;
- хроническая болезнь почек III-V ст;
- наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний.

Топический диагноз формулировали руководствуясь следующими дефинициями:

- острый пиелонефрит — первый эпизод бактериально-обусловленного поражения почки;

- хронический пиелонефрит — инфекционно-индуцированное очаговое воспаление интерстиция почек с формированием рубцов и последующим поражением всех структур нефрона;
- цистит — острый или хронический воспалительный процесс мочевого пузыря.

Обследовано 482 больных, женского пола, с осложненными и неосложненными ИМС. Распределение пациенток за нозологией подано на рис. 4. Средний возраст и длительность заболевания больных разных групп не имели существенных различий ($p > 0,05$). Рецидивирующее течение ИМС (у 68,0% больных) констатировали при наличии 2-х рецидивов заболевания на протяжении полугода или 3-х рецидивов за год.

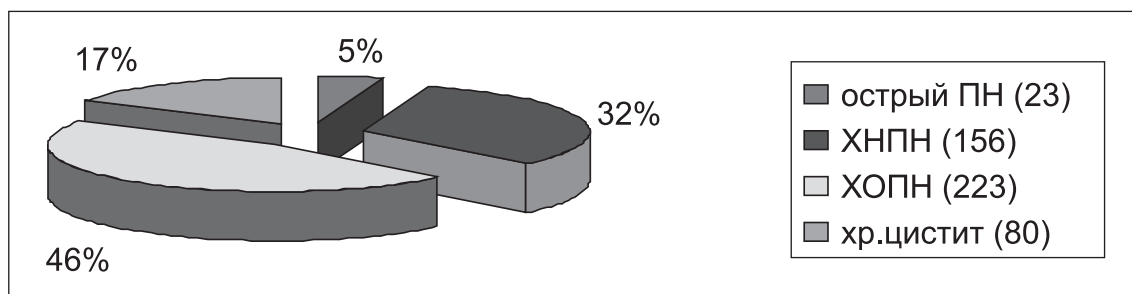


Рис. 4. Распределение обследованных женщин за нозологическим диагнозом.

Примечания: пиелонефрит (ПН), хронический неосложненный пиелонефрит (ХНПН), хронический осложненный пиелонефрит (ХОПН)

Материалом для микробиологических исследований были моча, мазки и смывы из влагалища, соскобы из слизистых уретры и цервикального канала, периферическая кровь.

Количественное определение бактерий и грибов проводили путем посева материала на твердые питательные среды — кровяной агар и агар Сабуро по Родману. Идентификацию выявленных бактерий проводили по Bergey's. Молликуты выделяли с помощью дифференциальных сред и тест-систем фирмы "Biomerieux", модифицированных специальным ферментом, что давало возможность определять как количественную нагрузку, так и проводить идентификацию (согласно инструкции).

Специфические нуклеотидные последовательности ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, вируса простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловируса (ЦМВ) определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием праймеров и оборудования производства фирм "ДНК-технология", "Биоком" и "Амплиценс" (Россия) согласно инструкции производителя.

Уровень специфических IgG-антител к ВПГ 1/2, ЦМВ, *C. Trachomatis*, *Toxoplasma gondii*, *M. hominis* и *U. urealyticum* определяли в сыворотках крови больных иммуноферментным ана-

лизом (ИФА) с использованием тест-систем "Вектор-Бест" (Россия), "Orgenics" (Израиль), DRG (США) на анализаторе "Stat Fax 2100" (США).

Для определения активности фагоцитирующих клеток использовали НСТ-тест, определение показателей фагоцитоза (ПФ) и фагоцитарного числа (ФЧ).

В смывах определяли уровень иммуноглобулинов А, М, G, Е, лактоферрина и секреторного иммуноглобулина А с использованием тест-систем "Вектор-Бест" (Россия); С3-компонента комплемента — "Полигност" (Россия); секреторного компонента (SC) — "Цитокин" (Россия). Определение уровня IgG, IgA, IgM в сыворотке крови проводилось по методу Mancini с использованием моноспецифических антисывороток ("НПО "Микроген", Россия), IgE — "Хема" (Россия).

Изучали относительное и абсолютное количество лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+) с использованием набора диагностикомовнаоснове моноклональных антител (Витебск, Республика Беларусь). Тестирование цитокинов и SLPI проводилось с помощью ИФА на Stat Fax 303 Plus, тест-системы «Вектор Бест» (РФ), «Diacclone» (Франция), DRG (США) и "Nucult biotechnology" Human SLPI (Нидерланды).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа («Microsoft Excel», «SPSS for Windows. Версія 11», «MedStat» и «Statistica»), достоверной считали разницу $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Количество рецидивов у женщин с хроническим осложненным пиелонефритом (ХОПН) было достоверно большим, чем с хроническим неосложненным пиелонефритом (ХНПН) ($\chi^2=3,16$, $p=0,02$).

У 52% обследованных женщин репродуктивного возраста выявлены воспалительные заболевания органов малого таза.

Микробиологические исследования у женщин с рецидивирующими ИМС, проведенные ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», продемонстрировали, что спектр микроорганизмов, выделенных из мочи, отличался большим разнообразием. Доминирующим возбудителем была *E.coli*, которая выявлялась у 35 % пациентов (рис. 5).

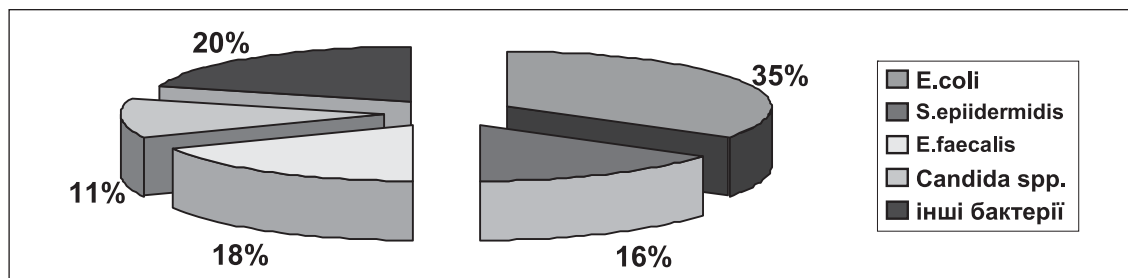


Рис. 5. Микробный спектр микроорганизмов, выделенных в моче женщин с рецидивирующей ИМС (%).

Анализ локализации возбудителей ИМС выявил, что *E. coli*, как и другие энтеробактерии, наиболее часто выделялись из мочи (рис. 6). Стафилококки с одинаковой частотой выявлялись в любом исследуемом материале.

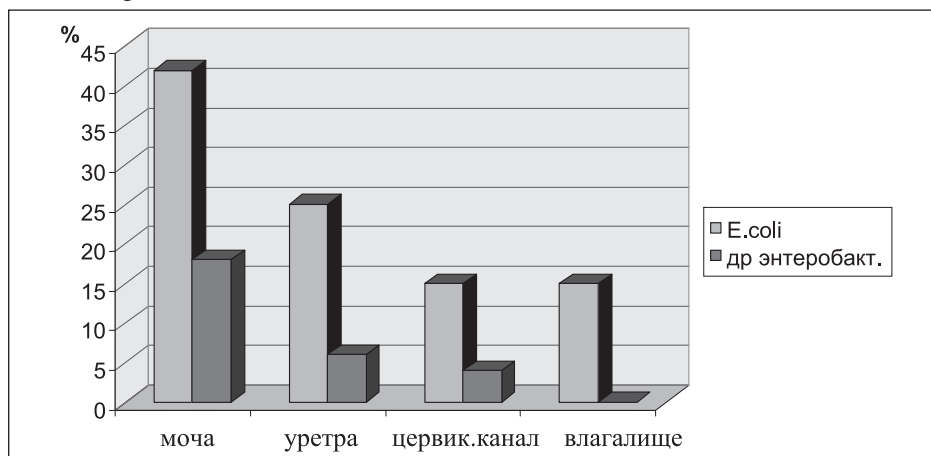


Рис. 6. Локализация *E.coli* и других энтеробактерий у женщин с ХНПН.

Для энтерококков наиболее характерна локализация в уретре, цервикальном канале и влагалище (рис. 7).

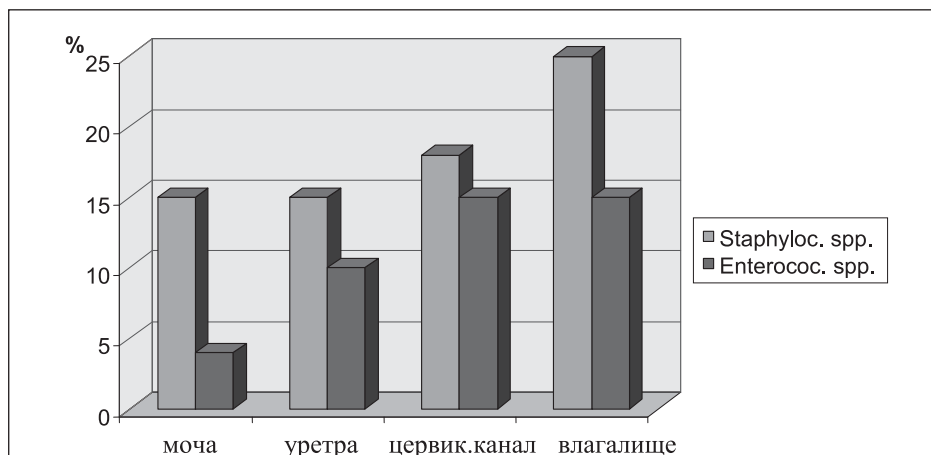


Рис. 7. Локализация сапрофитных стафилококков и энтерококков у женщин с ХНПН.

Грибы рода *Candida* локализовались, в основном, во влагалище, а уреоплазмы — в уретре и цервикальном канале (рис. 8).

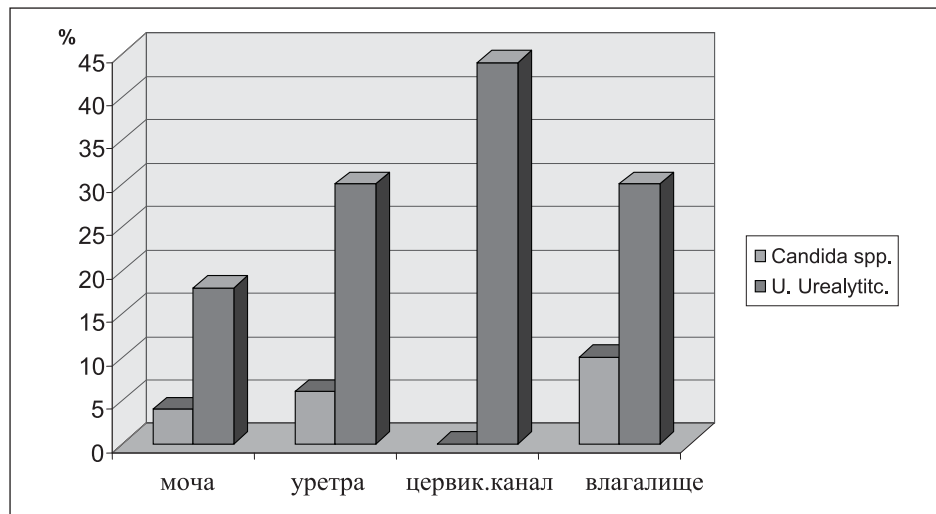


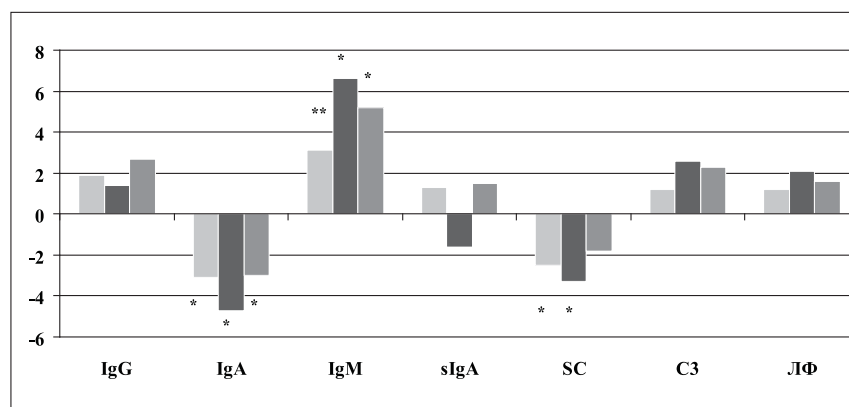
Рис. 8. Локализация *Candida* spp. и *U. urealyticum* у женщин с ХНПН.

Развитие ИМС лимитируется эффективностью системы защиты слизистых оболочек урогенитального тракта, состояние которой мы оценивали по данным исследований соскобов слизистой уретры, цервикального канала и вагинальных смывов.

У обследованных больных на фоне увеличения количества фагоцитирующих клеток выявлено снижение фагоцитарного числа относительно контрольных показателей как среди нейтрофилов, так и моноцитов/макрофагов. Функциональный резерв фагоцитов у больных всех групп также был сниженным.

Изучение показателей, характеризующих состояние гуморального мукозального иммунитета вагинальных смывов у больных ИМС, выявило выраженное снижение уровня секреторного IgA (sIgA) у больных ХНПН, вероятно, обусловленное пролонгированной альтерацией эпителиального покрова слизистой оболочки в результате действия микробных антигенов, что и приводит к дефициту sIgA и его секреторного компонента (SC), уровни которого были ниже контроля (рис. 9).

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ИМС (кратность отклонения от контроля)



Показатели: Ig – иммуноглобулин (G, A, M), C3 – C3-компонент комплемента, sIgA – секреторный иммуноглобулин A, SC – секреторный компонент, ЛФ – лактоферрин,
* - $P < 0,05$ относительно контроля

Рис. 9. Состояние гуморального местного иммунитета у женщин с ИМС.

Исследование клеточных факторов неспецифического мукозального иммунитета больных в зависимости от возбудителей — моно- (классические бактерии, молликуты) или микст-инфекция — позволило установить, что во всех группах больных отмечалось увеличение количества фагоцитирующих клеток на фоне сниженной интенсивности фагоцитоза по сравнению с группой контроля. В большей мере это касалось женщин, инфицированных классическими бактериями (изолированно или в ассоциации с молликутами).

Гуморальный мукозальный иммунитет у больных с наличием бактериальной инфекции характеризовался наиболее сниженным уровнем лактоферрина, Ig A, sIg A и SC на фоне существенной активации комплемента (C3) и высокого уровня иммуноглобулина М (Ig M). У больных с инфекцией, обусловленной молликутами, отмечено повышение, в первую очередь, уровня Ig M и секреторного Ig A (рис. 10).



Рис. 10. Состояние мукозального иммунитета в зависимости от этиологических факторов хронического пиелонефрита и цистита.

Анализ показателей системного иммунитета больных позволил выявить снижение уровня Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов/индукторов (CD4+) и соотношения CD4+/CD8+. Уровень В-лимфоцитов (CD22+), иммунных комплексов и Ig M был достоверно повышен ($p < 0,05$). Разделение на группы показало, что при ХОПН, в отличие от ХНПН, имело место достоверно большее снижение уровня лимфоцитов, CD4+-

клеток и регуляторного индекса (CD4+/CD8+), повышение иммунных комплексов (ИК) (табл. 1). У больных хроническим циститом снижен уровень соотношения CD4+/CD8+ и повышен — Ig M в сравнении с нормой. Других особенностей не установлено, что свидетельствуют о более выраженном нарушении системного иммунитета у пациенток с хроническим пиелонефритом.

Таблица 1

Показатели системного иммунитета женщин с ХОПН и ХНПН в сравнении с нормой

Параметры	Норма (n=63)	ХОПН (n=80)	ХНПН (n=83)
Лейкоциты	5448±162	5774±192	5516±186
Лимфоциты (%)	35,74±0,83	33,78±0,67	36,68±0,46#
абс. Ч. (кл/мкл)	1956±66	1875±46	1881±21
CD3+-кл. (%)	49,48±0,86	46,72±0,97	45,53±0,93
абс. Число	969±29	873±23	949±17
CD22+-кл. (%)	17,20±0,60	21,76±0,44*	20,00±0,46*
абс. Число	373±11	417±15*#	363±11

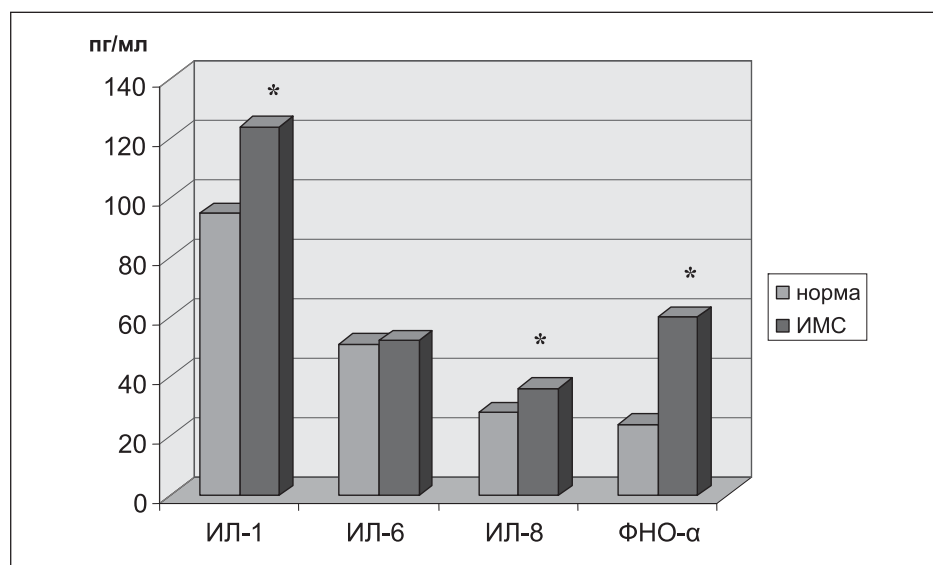
Продолжение табл. 1			
CD4+-кл. (%)	30,18±0,43	22,32±0,46*#	25,45±0,55*#
абс. Число	559±17	424±14*#	476±13*#
CD8+-кл. (%)	19,30±0,50	20,74±0,49	19,05±0,41
абс. Число	382±16	322±16	360±14
CD4/CD 8	1,66±0,05	1,10±0,03*#	1,40±0,03*#
ИК (ед.опт.пл.)	0,08±0,006	0,12±0,003*#	0,10±0,002#
Иммуногл. (г/л) G	12,9±0,37	12,62±0,35	12,85±0,34
A M	1,52±0,05	1,60±0,03	1,62±0,02
	1,16±0,05	1,26±0,04#	1,55±0,02*#
ФП (%)	67,6±1,1	62,7±0,98	64,7±0,93
ФЧ (ед)	6,2±0,1	8,0±0,2	6,1±0,11

Примечания: * - $p < 0,05$ в сравнении с нормой
- $p < 0,05$ в сравнении с другой группой

Целесообразным является изучение не только состояния иммунитета по данным стандартных исследований, а также и функциональной активности клеток и их кооперативного взаимодействия.

Исследования активности клеток моноцитарно-макрофагальной системы проде-

монстрировали достоверное повышение продукции провоспалительных интерлейкинов-1 (ИЛ-1), -8, фактора некроза опухоли (ФНО- α) (рис. 11), моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1) (рис. 12) и уровня их в моче (рис. 13).



* - разница с нормой достоверна

Рис. 11. Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с рецидивирующими ИМС.

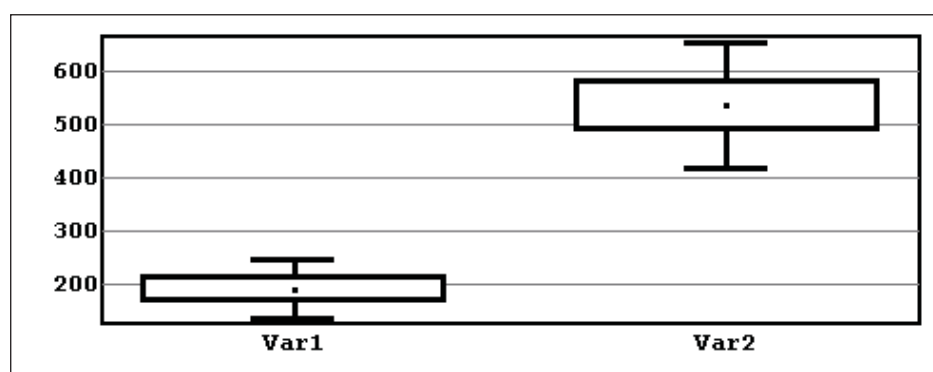
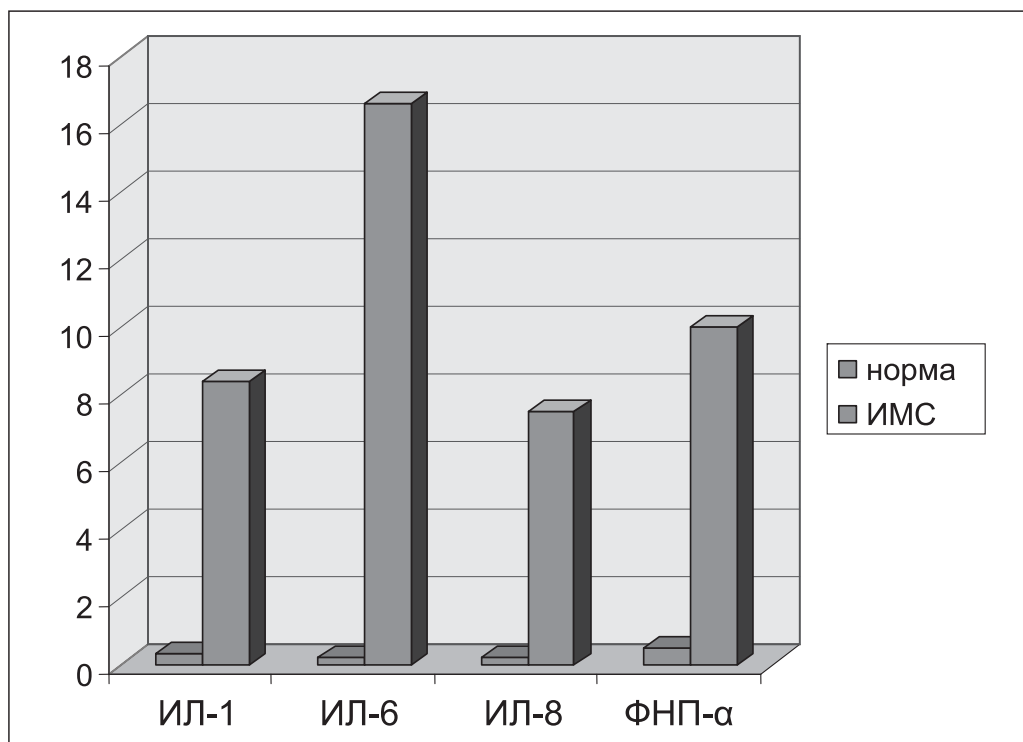


Рис. 12. Уровень MCP-1 в сыворотке крови больных с рецидивирующими ИМС (Var 2) в сравнении с нормой (Var 1).

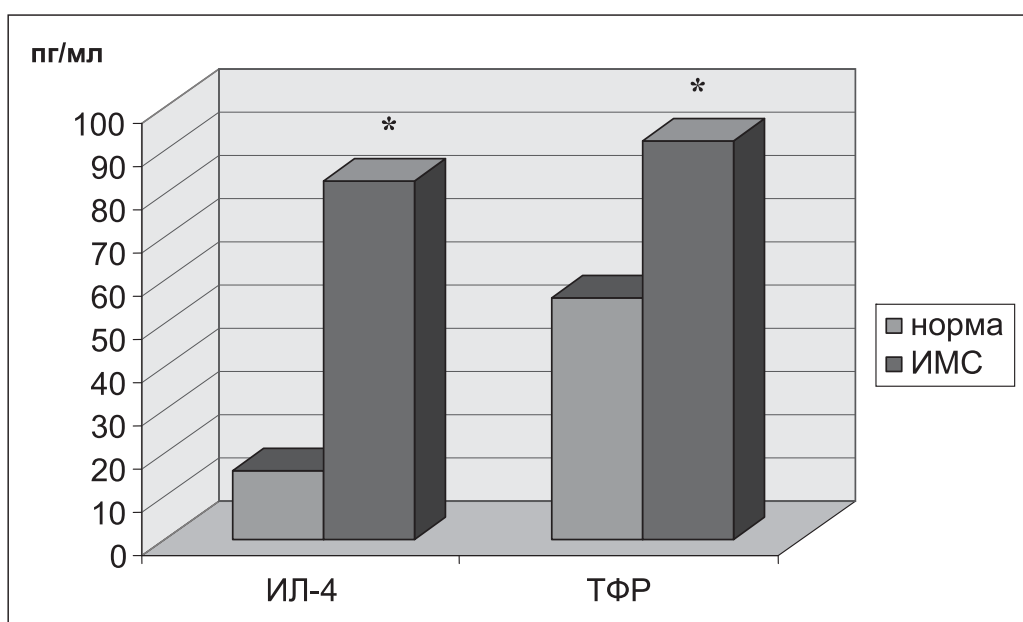


* - разница с нормой достоверна

Рис. 13. Уровень провоспалительных цитокинов в моче больных с рецидивирующими ИМС.

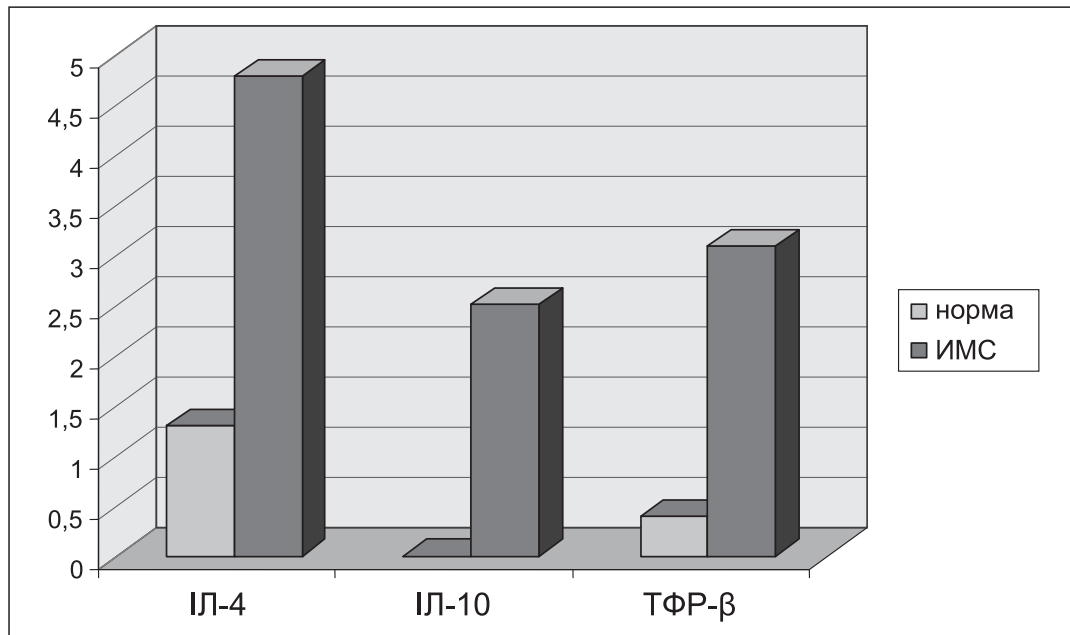
Исследования цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1, 2 типов и Т-регуляторными клетками, показали, что спонтанная продукция гамма-интерферона (γ -ИФ) не отличалась от нормы ($25,1 \pm 1,4$ и $26 \pm 0,7$ пг/мл соответственно), тогда как индуцированная достоверно снижена в 1,5 раза (соответственно $40,7 \pm 3,0$ и $67,4 \pm 4,9$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Обращает внимание повышенный уровень противовоспалительных цитокинов, продуцируемых, в основном Т-хелперами 2 и Т-регуляторными клетками, в крови (рис. 14) и моче (рис. 15) пациентов.



* - разница с нормой достоверна

Рис. 14. Уровень противовоспалительных цитокинов в крови больных с рецидивирующими ИМС.



* - разница с нормой достоверна ($p < 0,001$)

Рис. 15. Уровень противовоспалительных цитокинов в моче больных с рецидивирующими ИМС.

Анализ цитокинового звена выявил более высокий уровень ФНО-α у больных с циститом как в сыворотке крови ($p < 0,05$) (рис. 16), так и в моче ($p < 0,05$) (рис. 17), другие показатели не отличались при сравнении групп.

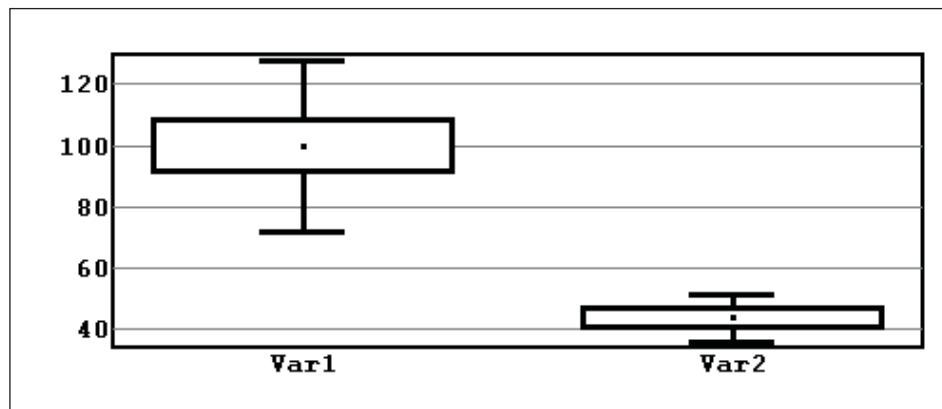


Рис. 16. Уровень ФНО-α в сыворотке крови больных циститом (Var 1) и ХНПН (Var 2).

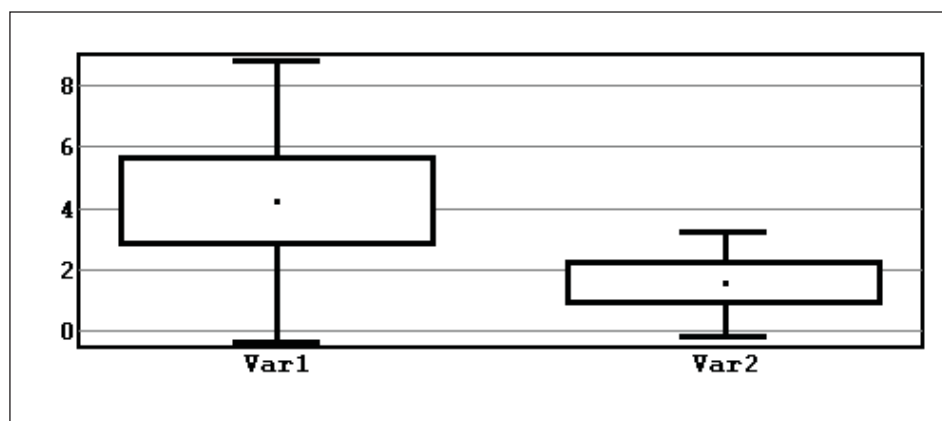


Рис. 17. Уровень ФНО-α в моче больных циститом (Var 1) и ХНПН (Var 2).

Уровень SLPI может быть дополнительным маркером топической дифференциации ИМС (рис. 18).

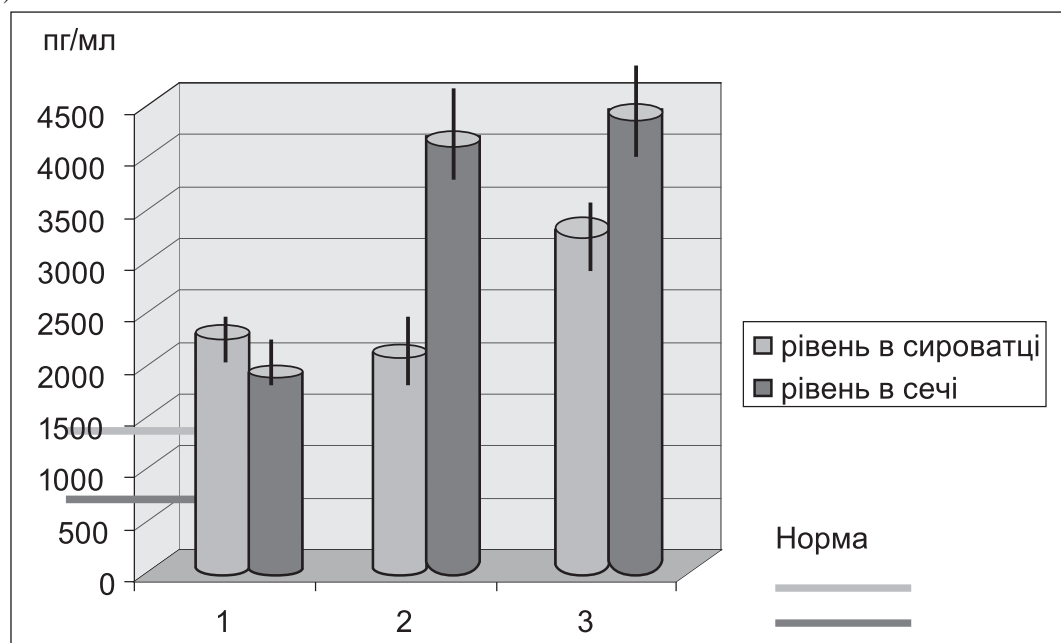


Рис. 18. Уровень SLPI у больных хроническим пиелонефритом (1), хроническим циститом (2) и острым пиелонефритом (3).

Особенности микробиологических и иммунологических показателей при рецидивирующих ИМС, а также характерные признаки для отдельных групп представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Особенности основных возбудителей и показателей иммунитета
при разных формах рецидивирующих ИМС**

Рецидивирующие ИМС – ведущий патоген <i>E.coli</i> (34%). Снижение показателей клеточного иммунитета: CD3+ (Тл), CD4+кл (Тх), CD4+/CD8+, повышение – гуморального: CD22+-кл (Вл), ЦИК, IgM, провоспалительных ИЛ-1, -8, ФНО-α, SLPI, а также противовоспалительных ИЛ-4, ТФР-β; снижение индуцированного γ-ИФ	
НЕОСЛОЖНЕННЫЙ ПН чаще выявлялись <i>E.coli</i> (42% в моче, 25% в уретре) и уреаплазмы (44% в цервикальном канале и по 30% в уретре и влагалище)	ОСЛОЖНЕННЫЙ ПН • Чаще – энтерококки во всех материалах (влагалище – 28%, уретра и цервикальный канал по 20%) • Более выраженное снижение уровня Т-хелперов (CD4+кл), соотношения CD4+/CD8+ и повышение – ЦИК • Больше снижение как спонтанной, так и индуцированной продукции γ-ИФ
ЦИСТИТ Более выраженное повышение ФНО-α в крови и моче, а также SLPI в моче	

Анализ системного иммунитета пациентов в зависимости от этиологических факторов ИМС подтвердил снижение количества хелперов/индукторов у пациентов всех групп. Наиболее выраженное снижение CD4/CD8 наблюдалось при ассоциации бактериальной

микст-инфекции с *U.urealyticum*. Больные с наличием хламидий, диагностического титра антител к ЦМВ, ВПГ имели наиболее выраженные нарушения интерферонового звена иммунитета (табл. 3).

Таблиця 3

Особенности показателей системного иммунитета в зависимости от вида возбудителей ИМС

Этиологические факторы	n	При сравнении групп между собой (на фоне высокого уровня провоспалительных ИЛ-1, -8, ФНО- α)
<i>E. Coli</i> (моно-инфекция)	28	наиболее высокая продукция и уровень в моче ИЛ-8
<i>E. Coli</i> (микст-инфекция)	50	наиболее низкий уровень CD3+-кл., CD4/CD8 и ИЛ-4
Бактериальная инфекция + <i>U. Urealyticum</i>	42	наиболее низкий индекс CD4/CD8
Бактериальная инфекция + <i>Chlamydia trachomatis</i>	30	снижение (в сравнении с нормой и др. Группами) продукции γ -ИФ; продукция ИЛ-1, ФНО и уровень ИЛ-6 в моче самые низкие
Бактериальная инфекция + вирусы (диагностично значимый титр Ат к ЦМВ, и/или ВПГ в крови)	30	наиболее низкий уровень γ -ИФ из всех групп; продукция ИЛ-1 и уровень ИЛ-6 в моче

Установленное снижение интенсивности фагоцитоза и функционального резерва фагоцитов у больных ИМС свидетельствует о недостаточной способности этих клеток адекватно отвечать на возбудители (бактериальные, вирусные и т.д.). Кроме того, важную роль в формировании рецидива играет нарушение передачи сигналов от Толл-лайк рецепторов (особенно 2, 4, 11) к антиген-представляющим клеткам (АПК) (макрофаги и дендритные клетки), ответственных за распознавание антигенов на первом этапе противомикробной защиты. Повышение числа фагоцитирующих АПК и продукция провоспалительных цитокинов, стимулирующих в свою очередь Т-хелперы к дифференцировке в Т-хелперы 1, а также их высокая функциональная активность, со снижением в дальнейшем индуцированной продукции γ -ИФ, приводит к уменьшению резервных возможностей этих лимфоцитов и, соответственно, защиты от внутриклеточных патогенов и вирусов.

Отмеченное снижение числа CD4+-клеток и регуляторного индекса (CD4+/CD8+) может являться самостоятельной причиной нарушения клеточного иммунитета или следствием длительного высокого уровня провоспалительных цитокинов в крови, способствующего усилению

апоптоза Т-хелперов как наиболее чувствительных к нему.

Таким образом, нарушения на этапе фагоцитоза приводят к длительной персистенции возбудителя, которая вызывает постоянную стимуляцию продукции монокинов (ИЛ-1, -8, ФНО-, MCP-1) и противовоспалительных ИЛ-4, ТФР- Т-хелперами 2 и Т-регуляторными клетками на фоне длительной стимуляции вследствие высокой активности моноцитарно-макрофагального звена и Т-хелперов 1 в условиях хронического воспаления. Высокий уровень ИЛ-4, в свою очередь, стимулирует гуморальное звено, следствием чего является повышение уровня В-лимфоцитов, Ig M и ЦИК.

Выраженное снижение уровня sIg A, на фоне стимуляции продукции Ig, обусловлено пролонгированной альтерацией эпителиального покрова слизистой оболочки в результате действия микробных антигенов, приводящее к дефициту s IgA и его SC, что еще больше снижает противомикробный иммунитет.

Вышеизложенные особенности этиологического спектра и состояния иммунной системы обследованных больных позволяют нам сформулировать концепцию формирования рецидивирующего течения ИМС (рис.19).

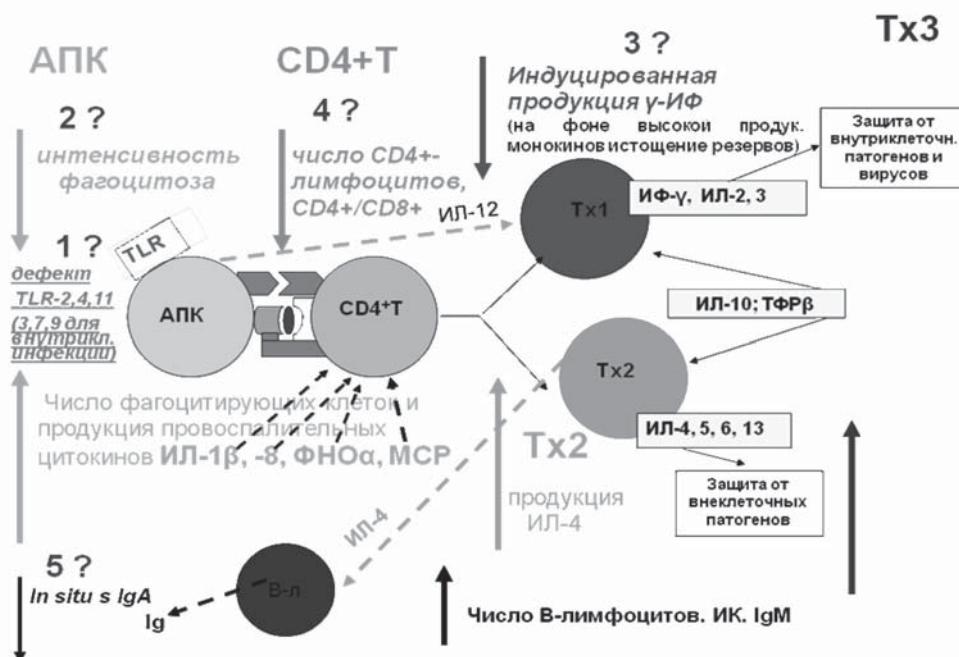


Рис. 19. Концепция формирования рецидивирующего течения ИМС.

Установленные нарушения иммунитета у больных с рецидивирующим течением заболевания диктуют необходимость изучения терапевтических возможностей иммунокоррекции в комплексном лечении больных ИМС.

ВЫВОДЫ

1. Рецидивирующее течение ИМС формируется как результат взаимовлияния, как минимум, микробиологической и иммунологической составляющих.
2. Спектр микроорганизмов у больных с рецидивирующим течением ИМС значительно отличается от спектра пациентов без такового; преобладающий патоген *E.coli* (у 35% больных против 70-80% при первом эпизоде ИМС).
3. Рецидивирующее течение ИМС характеризуется преобладанием условно-патогенной флоры и ассоциации микробной флоры с молликутами.
4. У большей части пациенток ИМС сочетается с воспалительными заболеваниями органов малого таза.
5. Рецидивирующее течение ИМС сопровождается снижением интенсивности фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, а также резким снижением уровня sIg A, что является свидетельством снижения защитных свойств слизистых уретры и/или влагалища.

6. Состояние иммунной системы характеризуется снижением показателей клеточного иммунитета (уровня Т-л, Т-хелперов/индукторов, соотношения CD4+/CD8+), активацией гуморального звена (повышение уровней В-лимфоцитов, ЦИК IgM) и повышенной продукцией моноцитами/макрофагами, Т-хелперами и Т-регуляторными клетками цитокинов, а также антипротеаз SLPI; способность Т-х 1 к продукции γ-ИФ наиболее снижена при наличии сопутствующей вирусной и хламидийной инфекции.
7. Сочетанное нарушение локальной защиты слизистых и реакций системного иммунитета являются важными причинами формирования рецидивирующего течения ИМС и, следовательно, их адекватная коррекция может стать важной составляющей предотвращения последнего.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзятупов Р. Ф. Сексуально-трансмиссивные заболевания (этиология, клиника диагностика, лечение) / Р. Ф. Айзятупов— Д. : Каштан, 2004. — 400 с.
2. Березняков И. Г. Инфекции мочевых путей: эпидемиология, этиопатогенез, факторы риска, диагностика / И. Г. Березняков // Клин. антибиотикотерапия. — 2004. - № 4. — С. 20-27.

3. Ващенко С. М. Імунопатогенез, діагностика і нові методи імунотерапії у хворих з хронічними запальними сечостатевиими захворюваннями хламідійної етіології : автор. ... канд. мед. наук : 14.01.37 / С. М. Ващенко — К., 2006. — 37с.
4. Вплив комплексної терапії з використанням індукторів інтерферону на показники імунного та інтерферонового статусу у хворих на урогенітальний хламідіоз / В. П. Лакатош, Л. М. Лазаренко, О. М. Корніліна, В. В. Шеремета, М. І. Козар, В. І. Степаненко // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. — 2003. — № 3. — С. 53-57.
5. Гришина Т. Н. Иммуномодулирующие свойства препарата Галавит / Т. Н. Гришина, Е. Г. Кузьмина, Н. С. Захарова // Галавит (клиническое использование и механизмы действия). — Москва, 2002. — С. 6-15.
6. Діагностика та лікування інфекцій сечової системи / уклад. Колесник М. О., Степанова Н. М., Руденко А. В. ; Міністерство охорони здоров'я України, Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. — К. : [б. в.], 2007. — 40 с.
7. Драннік Г. М. Новий препарат рослинного походження Манакс як універсальний засіб імунореабілітації при вторинних імунodefіцитних станах / Г. М. Драннік, В. М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. — 2003. — Вип. 3 (49). — С. 91-101
8. Дядык А. И. Инфекции почек и мочевыводящих путей / А. И. Дядык, Н. А. Колесник. — Д. : КП "Регион", 2003. — 400 с. — ISBN 966-7696-63-4.
9. Етіологічний спектр інфекції сечової системи / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, А. В. Руденко, В. Т. Кругликов // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2007. — № 3 (15). — С. 16-29.
- Микрофлора урогенитального тракта у пациентов с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов и ее чувствительность к антибактериальным препаратам / О. В. Шаповалова, В. В. Соколов, Н. В. Кочетова, И. Н. Никитенко // Дерматология та венерология. — 2003. — № 2. — С. 60-63.
10. Пухнер А. Ф. Хламидийные урогенитальные и экстрагенитальные заболевания / А. Ф. Пухнер, В. И. Козлова — М. : Трида-Х, 2004. — 128 с.
11. Роль местного иммунитета при инфекциях, передающихся половым путем / А. В. Руденко, В. Т. Кругликов, О. В. Ромашенко, А. П. Брудько, А. Е. Кузьменко, Л. И. Ленова // Аналі Мечніковського інституту. — 2003. — № 4-5. — С. 109.
12. Руденко А. В. Стан епітеліальних клітин слизових оболонок сечовивідних та статевих шляхів у хворих, що страждають на урогенітальні інфекції / А. В. Руденко, А. Е. Кузьменко // Лаб. діагностика. — 2006. — Т. 35, № 1. — С. 49-56.
13. Сепиашвили Р. И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. — 2002. — Т. 3, № 3. — С. 325-333.
14. Фрейдлин И. С. Регуляторные Т-клетки: Происхождение и функции / И. С. Фрейдлин // Мед. иммунология. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 347-354
15. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекций / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. — 2000. — № 1. — С. 61-64.
16. Шифріс І. М. Профілактика та діагностика інфекцій сечової системи на амбулаторно-поліклінічному етапі : автор. ... канд. мед. наук : 14.01.37 / І. М. Шифріс — К., 2008. — 22 с.
17. Яровой С. К. Современное состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей пиелонефрита / С. К. Яровой, В. А. Максимов, Н. А. Шиманский, Е. Н. Карева // Урология. — 2010. — № 2. — С. 21-27.
18. Bolann B. Urine analysis and decision-making on cystitis in general practice / B. J. Bolann, G. Thue, S. Sandberg // Scand J Clin Lab Invest. — 2004. — Vol. 64(8). — P. 729-35.
19. Cuidelines on Urinary and male genital tract infections / K. G. Naber, B. Bergman, M. C. Bishop [et al.] — 2001. — P.37-42.
20. Dwyer P. L. Recurrent urinary tract infection in the female / P. L. Dwyer, M. O'Reilly // Curr Opin. Obstet. Gynecol. — 2002. — 14 (5). — P. 537-543.
21. Hooton T. M. Recurrent urinary tract infection in women / T. M. // Hooton Int J Antimicrob Agents. — 2001. — 17 (4). — P. 259-68.
22. Levy O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes / O. Levy // J. Leukocyte Biol. — 2004. — Vol. 76. — P. 909-925.
23. Leydon G. M. Women's views about management and cause of urinary tract infection: qualitative interview study / G. M. Leydon, S. Turner, H. Smith, P. Little // British Medical Journal. — 2010. — 340. — P. 279-283.
24. Lipopolysaccharide-related stimuli induce expression of the secretory leukocyte protease inhibitor, a macrophage-derived lipopolysaccharide inhibitor / F. Jin, C. F. Nathan, D. Radzioch, A. Ding // Infect. Immunol. — 2005. — Vol. 66. — P. 2447-2452.
25. Nicolle L. E. Urinary tract infection : traditional pharmacologic therapies / L. E. Nicolle // Am J Med. — 2002. — 113. — 35S-44S.
26. Quayle A. J. The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells / A. J. Quayle // J. Reprod. Immunol. — 2002. — Vol. 57, N 1-2. — P. 61-79.
27. Rubin R. H. Urinary tract infection, pyelonephritis and reflux nephropathy / R. H. Rubin, R. S. Cotran, B. M. Brenner, F. C. Rector // The Kidney. — 1996. — Vol. 2. — P. 1597-1654.
28. SLPI and elafin : one glove, many fingers / S. E. Williams, Th. I. Brown, A. Roghanian, J.-M. Sallenave // Clinical Science. — 2006. — Vol. 110. — P. 21-35.
29. Turner D. Cost effectiveness of management strategies for urinary tract infections : results from randomised controlled trial / D. Turner [et al.] // British Medical Journal. — 2010. — 340. — P. 346-350.
30. Uropathogenic Escherichia coli induces extrinsic and intrinsic cascades to initiate urothelial apoptosis / D. J. Klumpp, M. T. Rycyk, M. C. Chen [et al.] // Infect Immun. — 2006. — Vol. 74. — P. 5106-5113.

Надійшла до редакції 22.02.11
Прийнята до друку 25.03.11

© Колесник Н. А., Кулыжский Н. В., Лопатина С. И., Пивоварова Н. П., Дорецкий В. В., Ященко Т. Д., Мазур О. В., Билык С. Д., Косован Н. А., Могильник Н. М., Коробова Н. В., Крыгин В. И., Чеботарева Г. Г., 2011

УДК: 616.61-085.38-073.27-052

**Н. А. КОЛЕСНИК¹, Н. В. КУЛЫЖСКИЙ¹, С. И. ЛОПАТИНА², Н. П. ПИВОВАРОВА³,
В. В. ДОРЕЦКИЙ⁴, Т. Д. ЯЩЕНКО⁵, О. В. МАЗУР⁶, С. Д. БИЛЫК⁷, Н. А. КОСОВАН⁸,
Н. М. МОГИЛЬНИК⁹, Н. В. КОРОБОВА¹⁰, В. И. КРЫГИН¹¹, Г. Г. ЧЕБОТАРЕВА¹²**
**ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ХБП V**

***M. O. KOLESNYK¹, M. V. KULYZKYI¹, S. I. LOPATYNA², N. P. PIVOVAROVA³,
V. V. DORECKY⁴, T. D. YASCHENKO⁵, O. V. MAZUR⁶, S. D. BILYK⁷, N. A. KOSOVAN⁸,
N. M. MOGILNYK⁹, N. V. KOROBOVA¹⁰, V. I. KRIGYN¹¹, G. G. CHEBOTAREVA¹²***

TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETUS MELLITUS WITH PERITONEAL DIALYSIS

¹ГУ “Институт нефрологии АМН Украины”, ²Крымская республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, ³Винницкая областная клиническая больница им. Н. И. Пирогова, ⁴Волынская Областная Клиническая Больница, ⁵Днепропетровская клиническая больница имени Мечникова, ⁶Ивано-Франковская областная клиническая больница, ⁷Киевская областная клиническая больница, ⁸Одесская областная клиническая больница, ⁹Областная клиническая больница им. М.В.Склифосовского, ¹⁰Областная клиническая больница, Ровно, ¹¹Сумская областная больница, ¹²Херсонская областная клиническая больница.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, почечная заместительная терапия, перитонеальный диализ, сахарный диабет

Резюме: в статье описано состояние ПЗТ в мире и Украине, оценено качество лечения пациентов методом перитонеального диализа и проанализированы особенности лечения пациентов с сахарным диабетом методом перитонеального диализа.

Summary: the article describe condition of RRT in the world and Ukraine, a quality of PD treatment is evaluated and speciality of DM patients treatment with PD is analyzed.

Количество пациентов, которые лечатся методами диализной терапии, увеличивается из года в год и в 2008 году составило 1 775 000 больных, что на 7% больше, чем в 2007 г. И если в 2007 году в мире 250 пациентов на 1 млн населения лечились диализными методами, то в 2008 году их стало 265 на 1 млн, хотя в разных странах этот показатель колеблется от 200 до 2250 на 1 млн.

По данным USRDS, за 20 лет (с 1988 до 2008) число пациентов, получающих лечение методами диализной терапии, увеличилось практически в 4 раза (рис. 1) [1], причем основными причинами почечной недостаточности в США являются сахарный диабет и артериальная гипертензия. И если распространенность

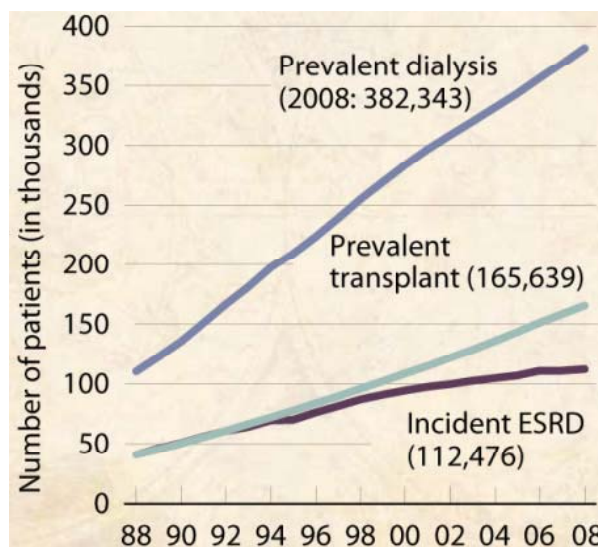


Рис. 1. Заболеваемость и распространенность диализной терапии в США [1]

гломерулонефрита как «классической причины почечной недостаточности» изменилась незначительно, а заболеваемость практически не изменилась, то для сахарного диабета отмечается

**Кулыжский Николай Владимирович,
тел. (044) 4559378**

интенсивный рост обоих показателей (рис. 2, 3). А в списке наиболее часто применяемых препаратов у пациентов с терминальной почечной недостаточностью инсулин занимает второе место [1], что лишний раз подчеркивает актуальность проблемы сахарного диабета.

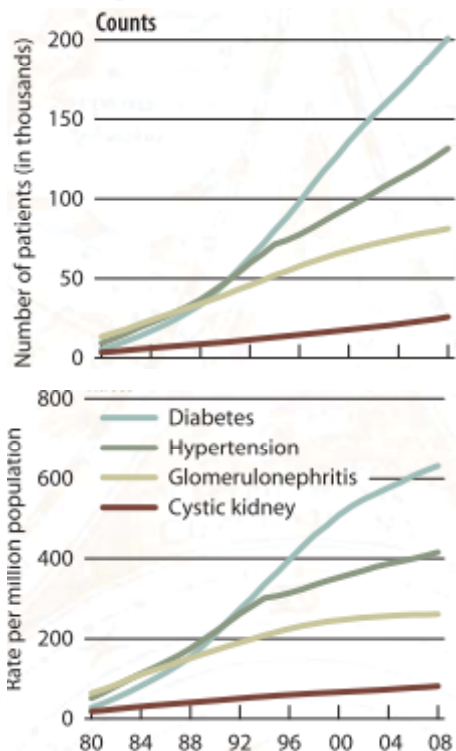


Рис. 2. Распространенность основных причин почечной недостаточности в США [1]

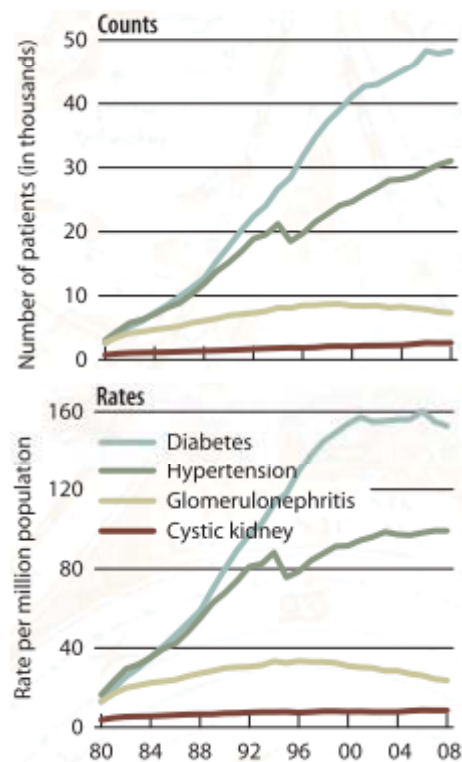


Рис. 3. Заболеваемость основными причинами хронической почечной недостаточности в США (USRDS 2010 ADR)

Национальный реестр больных с хронической болезнью почек в 2009 году [2] включал 406579 таких пациентов (рис. 4); впервые выявлена ХБП у 41048 из них (рис. 5).

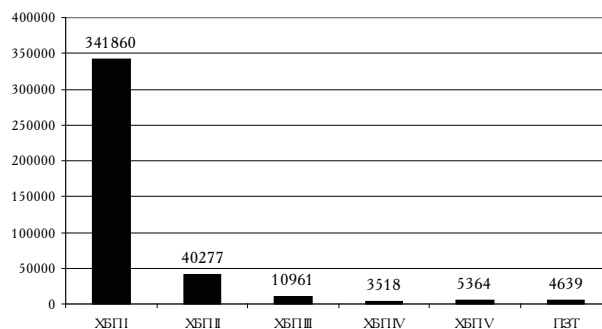


Рис. 4. Пациенты с ХБП в Украине

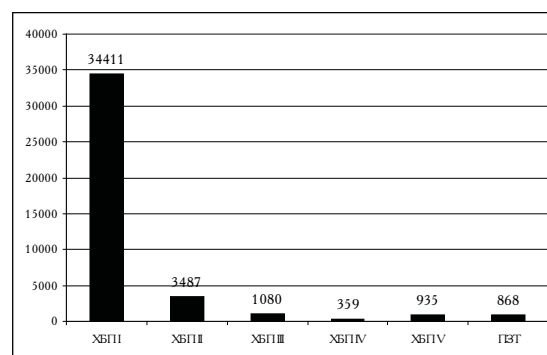


Рис. 5. Впервые выявленные пациенты с ХБП в Украине

Среди пациентов, получавших заместительную почечную терапию в 2009 году в Украине, 552 лечились методом перитонеального диализа, 3492 методом гемодиализа и 595 имели трансплантированную почку (рис. 6) [2]. Распространенность ПЗТ в 2009 году составила 101 пациент на 1 млн населения, распространенность методов диализной терапии – 88 на 1 млн. 122 пациента в 2009 году начали лечение методом ПД впервые, 637 методом ГД и 112 пациентам была выполнена трансплантация почки (ТП). Распространенность ПЗТ и диализных методов лечения этой категории пациентов составили 19 и 16,6 на 1 млн населения соответственно [2].

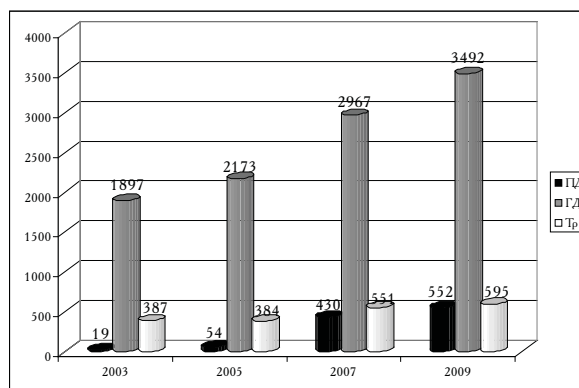


Рис. 6. Количество пациентов на ПЗТ в Украине

Однако если мы посмотрим на статистику европейских стран, то окажется, что наименьший показатель ПЗТ отмечается в Исландии и составляет 519 пациентов на 1 млн населения, а максимальный 1032,9 на 1 млн, в Греции [3]. Наименьший показатель лечения ГД, опять таки, отмечается в Исландии и составляет 154 пациента на 1 млн населения (однако, в этой стране больше половины пациентов с ХБП Vст. имеют трансплантированную почку), а максимальный — 753 на 1 млн населения, в Греции. Наименьший показатель лечения методом перитонеального диализа во Франции — 40,3 на 1 млн населения, максимальный — в Дании, 115,2 на 1 млн [3].

Таким образом, несмотря на то, что число пациентов на ПЗТ в нашей стране увеличилось вдвое по сравнению с 2003 годом, к сожалению, обеспеченность населения этим видом лечения крайне низкая (17,5% от от минимально необходимой). Наиболее динамично развивающимся методом ПЗТ в Украине является перитонеаль-

ный диализ - количество таких пациентов, за указанный период времени возросло в 30 раз, тогда как число больных, которые лечатся методом гемодиализа увеличилось только в 1,8 раз, а больных с трансплантированной почкой — в 1,5 раза (рис.6).

Серьезной проблемой остается недостаточный уровень выявляемости диабетической нефропатии. Так, сахарный диабет как причина ХБП Vст. был у 14,21% больных, а на ПЗТ — в 12% пациентов; в то же время, данные Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации свидетельствуют о значительно большей заболеваемости и распространенности СД среди пациентов на ПЗТ (рис.7, 8).

Иначе говоря, по данным региональных реестров 86% больных с СД лечатся методами ПЗТ и только 14% находятся в додиализной стадии ХБП! Ситуация может быть изменена организацией междисциплинарного подхода в оказании помощи больным СД (эндокринологи, нефрологи, кардиологи).

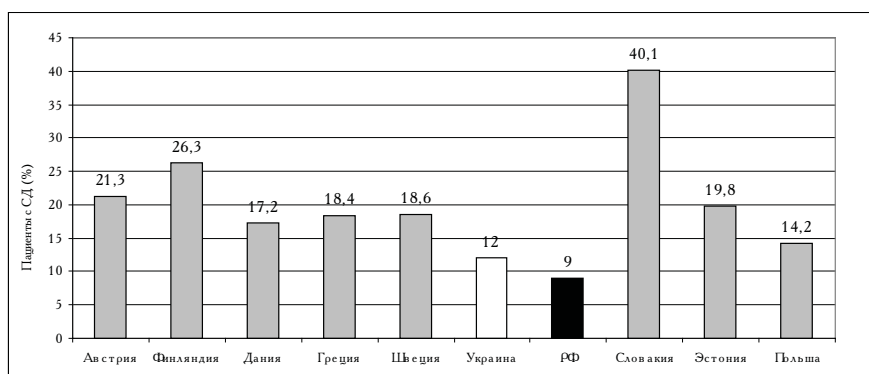


Рис. 7. Заболеваемость СД среди пациентов на ПЗТ [3]

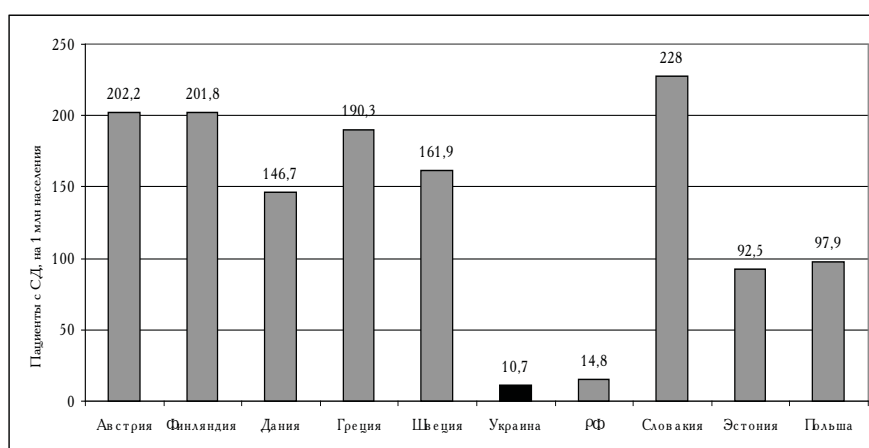


Рис. 8. Распространенность СД среди пациентов на ПЗТ [3]

Пациенты с сахарным диабетом, получающие лечение методами диализной терапии, являются более тяжелыми в сравнении с остальными пациентами, что обусловлено диабетическим поражением сосудов и нервов. Так, согласно данным регистра ЕПА-ЕДТА,

пятилетняя выживаемость этих пациентов самая низкая, практически в два раза ниже, чем у пациентов, причиной ХПН которых был гломерулонефрит (таб. 1). Сходные результаты и у пациентов с артериальной гипертензией как причиной ПЗТ.

Таблиця 1

Выживаемость диализных пациентов (кагорта 1999-2003 гг.) [3]

	1 год	3 года	5 лет
Сахарный диабет	79,8	62,8	27,9
Артериальная гипертензия	80,2	64,7	32,8
ГН	91,7	83,4	58,3
Другие	83,5	71,3	43,5
Общая	82,9	69,4	39,3

Однако если при выборе модальности диализной терапии у пациентов без сахарного диабета нам трудно будет отдать предпочтение гемо- или перитонеальному диализу, то в случае пациентов с сахарным диабетом однозначно преимущество необходимо отдать перитонеальному диализу. Прежде всего для проведения перитонеального диализа нет необходимости формировать сосудистый доступ, что часто является большой проблемой для больных СД; не требуется системная гепаринизация, что благоприятно сказывается на темпах прогрессирования диабетической ретинопатии. Медленная и непрерывная ультрафильтрация и относительно незначительные изменения водного и электролитного баланса в большей мере напоминают работу почек человека, в то время как при гемодиализе происходят периодические и резкие колебания данных показателей, что у пациентов с диабетической полинейро- и ангиопатией часто сопровождается развитием интрадиализных осложнений. Кроме того постоянный режим диализа при ПД обеспечивают хороший контроль гиперфосфатемии, которая у пациентов с ХБП существенно увеличивает сердечно-сосудистую и общую смертность. Дополнительным преимуществом у пациентов на перитонеальном диализе является более свободный режим, отсутствие жесткой привязанности к диализному центру, что обеспечивает более высокое качество жизни и социальную адаптацию.

Имеющиеся данные литературны свидетельствуют, что перитонеальный диализ положительно влияет на выживаемость пациентов, особенно в течении первых трех лет. Так, по данным Satoru Kuriyama, несмотря на то, что выживаемость пациентов с СД оказалась ниже

по сравнению с другими пациентами, выживаемость диабетиков в течении 50 месяцев на перитонеальном диализе была более чем в два раза выше по сравнению с гемодиализом (рис. 9) [4].

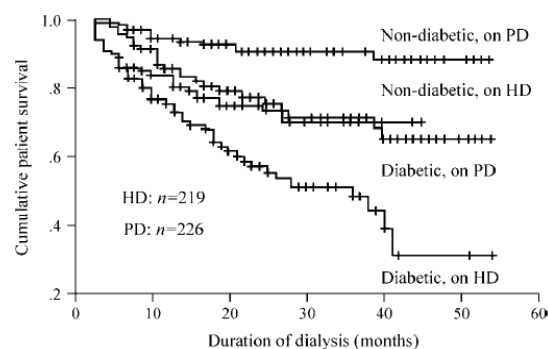


Рис. 9. Выживаемость пциентов на ГД и ПД [4]

Еще одним преимуществом перитонеального диализа является снижение риска передачи трансмиссивных инфекций, в частности вирусных гепатитов. T.Akpolat проанализировал 360 ГД пациентов и 456 ПАПД пациентов из 13 диализных центров, критерием включения которых в исследование был негативный анти-HCV статус, после чего повторил данный тест через 1 год лечения 487 из 816. Оказалось, что 35 из 201 ГД пациентов (17%) и 18 из 286 ПД пациентов (6%) стали anti-HCV(+), причем 8 из 18 anti-HCV(+) ПАПД пациентов (44%) до начала ПАПД получали лечение ГД [5].

Похожие результаты отмечаются и в Украине. Так, по данным национального реестра больных с хронической болезнью почек, в 2009 [2] пациенты, инфицированные вирусами гепатита В,С и ВИЧ среди пациентов на ПД составили 3,1%, в то время как среди ГД пациентов - 22,7% (рис. 10)

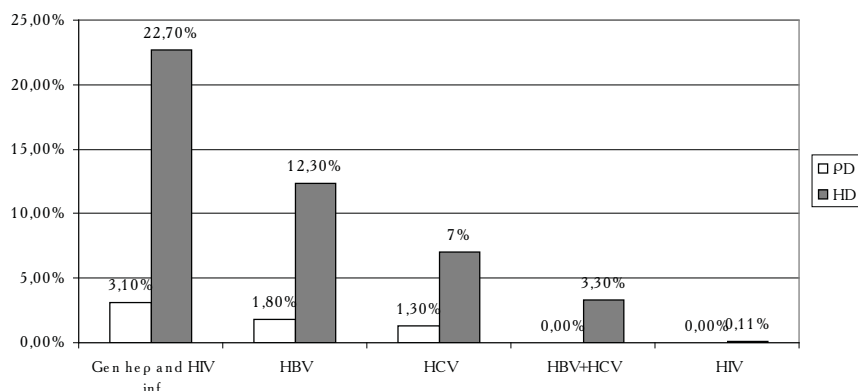


Рис. 10. Инфицированность диализных пациентов ВГВ, ВГС и ВИЧ, 2009

Интересные данные получены в США. Если тот факт, что частота бактериемии при гемодиализе оказалась выше по сравнению с таковой на перитонеальном диализе воспринимается как должное, учитывая использование центральных венозных катетеров, то факт того, что частота инфекционных осложнений на ГД не отличается от такового на ПД на первый взгляд вызывает удивление, ведь более высокий уровень данного явления у ПД пациентов мог бы быть выше по причине ПД-ассоциированных

инфекций (рис. 11) [1]. Однако если мы вспомним, что основными причинами ПЗТ в США являются сахарный диабет и артериальная гипертензия, а основной возрастной группой являются пациенты в возрасте более 60-ти лет, то станет понятно, что формировать артериовенозную фистулу таким пациентам весьма проблематично по причине выраженной ангиопатии и, соответственно, наиболее частым типом сосудистого доступа является центральный венозный катетер.

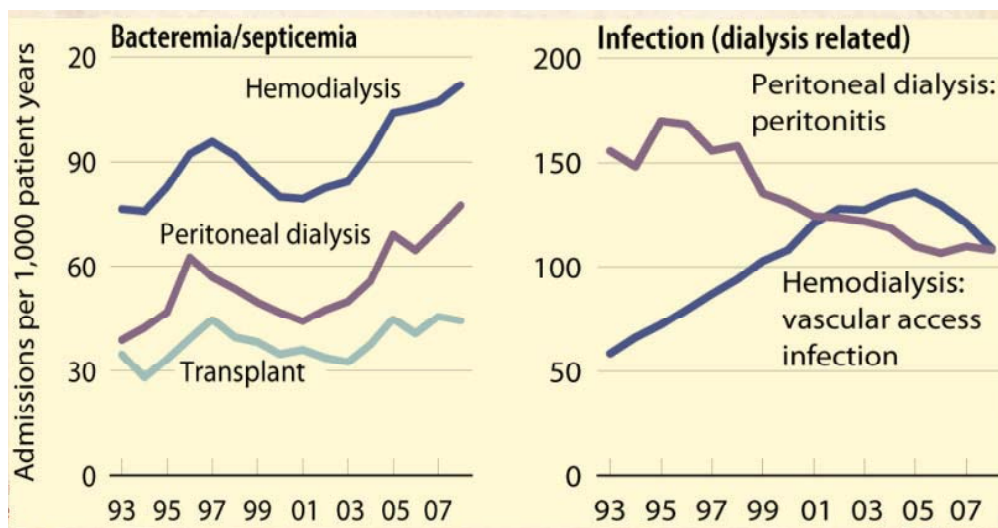


Рис.11 Инфекционные осложнения у пациентов на ПЗТ

Учитывая сложности ведения пациентов с сахарным диабетом, мы решили проанализировать качество лечения пациентов данной категории методом перитонеального диализа и сравнить их характеристики с пациентами без

СД. Напомним, что по данным национального реестра больных с ХБП в Украине в 2009 году методом ПД лечилось 552 пациента, причем интенсивность использования данной методики в разных регионах сильно отличалась (табл. 2).

Таблица 2

Количество пациентов на ПД в регионах Украины

Регион	К-во пациентов	Регион	К-во пациентов	Регион	К-во пациентов
АРК	54	Киевская обл	22	Тернопольская обл	7
Винницкая обл	26	Луганская обл	10	Харьковская обл	74
Волинская обл	4	Львовская обл	30	Херсонская обл	6
Днепропетровская обл	33	Николаевская обл	19	Хмельницкая обл	19
Донецкая обл	6	Одесская обл	52	Черкасская обл	6
Житомирская обл	35	Полтавская обл	49	Черниговская обл	18
Закарпатская обл	8	Ровенская обл	6	г.Киев	30
Ивано-Франковская обл	24	Сумская обл	10	г.Севастополь	4

Даже беглый анализ позволяет сделать заключение, что такая существенная разница между регионами не может быть обусловлена только лишь медицинскими факторами. Удельный вес пациентов с СД в разных областях составляет от 3% до 54% всех пациентов, которые лечились методом ПД.

В исследовании приняли участие центры нефрологии и диализа 11 обласных клиниче-

ских больниц: АРК, Винницкая, Волинская, Днепропетровская, Ивано-Франковская, Киевская, Одесская, Полтавская, Ровенская, Сумская и Херсонская ОКБ. Проанализированы данные 80 пациентов с СД, которые лечились методом ПД в 2003 – 2009 годах. Если соотношение мужчин и женщин не отличалось между пациентами с СД (50%/50%) от пациентов общей популяции ПД (49%/50%), то по возрасту среди пациентов с СД

гораздо больше было пациентов возрастной категории 18-44 года (рис. 12).

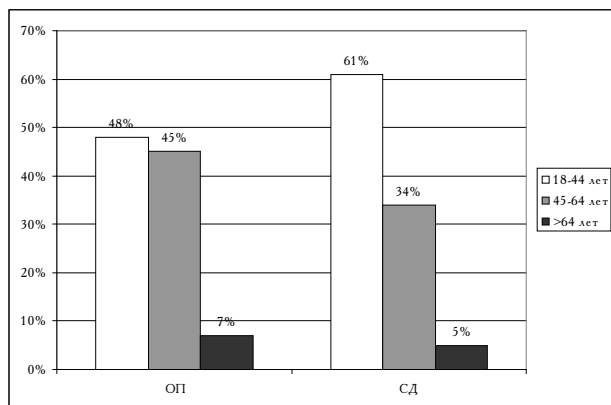


Рис. 12. Распределение пациентов ПД по возрасту, %

Сразу же хочется отметить, что 13% пациентов в группе СД начинали лечение с ГД, однако потом по различным причинам были переведены на ПД. Очень важным аспектом, который часто существенно улучшает адекватность лечения ПД, а особенно поддержание водного баланса, является величина диуреза пациентов. На момент начала лечения ПД в группе СД пациентов с анурией было на 20% больше, чем в общей популяции (рис. 13).

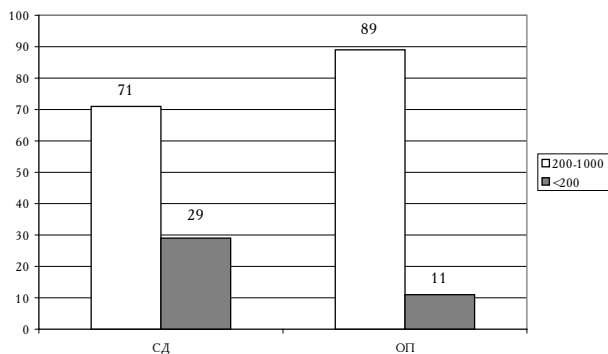


Рис.13 Величина диуреза на момент начала ПД,%

Длительность СД более 20 лет до начала лечения ПЗТ имела место у 47% пациентов, от 15 до 20 лет — у 27%, от 10 до 15 лет — у 15%, от 5 до 10 лет — у 8% и менее 5 лет — всего-лишь у 3% пациентов, что соответствует данным литературны о пике частоты осложнений СД [6]. 55% пациентов на момент лечения ПД в качестве гипогликемической терапии получали препараты короткого и пролонгированного инсулина, 27% — только препараты короткого инсулина, 11% — только препараты пролонгированного инсулина и 7% — пероральные сахароснижающие препараты.

Учитывая наличие диабетической ангиопатии, казалось вполне вероятным более высокий процент «быстрых транспортеров» в группе пациентов с СД. Однако при сравнении данных 71 пациента с СД и 529 пациентов общей популяции разницы обнаружено не было (рис. 14). Также не было выявлено отличий в достижении целевого

значения Kt/V — в группе пациентов с СД среди 71 пациента значение меньше целевого выявлено у 8,4%, а среди 382 общей популяции — у 8%.

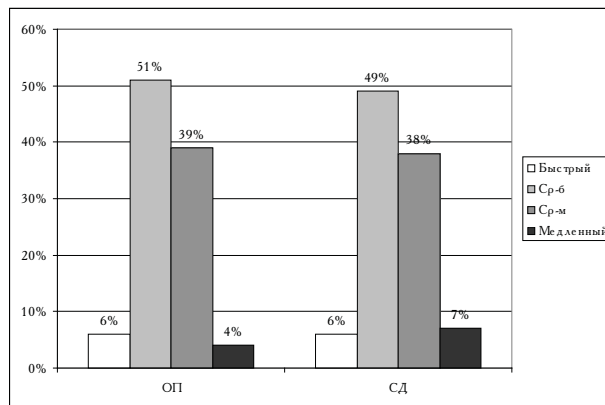


Рис. 14. Распределение пациентов по типу перитонеального транспорта

Коррекция артериальной гипертензии является актуальной проблемой у пациентов на ПЗТ и по данным национального реестра больных с ХБП остается нерешенной в Украине. Однако, если в группе пациентов общей популяции пациенты с достигнутыми значениями целевого АТ составляют 32%, то в группе СД — 15%. При этом среди 80 пациентов с СД 14% не получали антигипертензивную терапию, 14% получали 1 препарат, 50% — 2 препарата, 18% — 3 препарата и 4% — 4 препарата.

Другой актуальной проблемой является коррекция анемии у пациентов на ПЗТ, что обусловлено как недостаточным финансированием, так и отсутствием протоколированных подходов к лечению. Как среди всех ПД пациентов вообще, так и среди пациентов с СД около половины (47,5% и 50% соответственно) получали препараты эритропоетина; препараты железа получали 439(р/о 80%) из 552 пациентов общей популяции и 77(р/о 75%) из 80 пациентов с СД. При этом целевые уровни гемоглобина были достигнуты у 35% ПД пациентов общей популяции и лишь у 16% пациентов с СД.

Надлежащим образом оценить состояние минерального обмена оценить невозможно, так как уровень обследования пациентов в Украине остается крайне низким. Тем не менее, в общей популяции ПД пациентов ПТГ определяли у 204 из 552 пациентов, кальций у 436 и фосфор у 424 пациентов. Среди 80 пациентов с СД ПТГ определяли лишь у 7, кальций и фосфор у 69 пациентов. Уровень фосфора более 1,78 ммоль/л имел место у 54% обследованных пациентов с СД и у 40,8% пациентов общей популяции.

Оценить частоту ПД-ассоциированной инфекции у пациентов общей популяции оказалось сложно по причине специфики внесения данных в реестр, однако в течении 2009 года было отмечено 102 эпизода перитонита, 3 — туннельной инфекции и 5 — инфекции места выхода катетера. У пациентов с СД частота перитонитов составила 1 на 16 па-

циенто/месяцев, что в 2 раза превышает целевой показатель (1 на 32 пациенто/месяцев). Лечение перитонита у пациентов с СД в 87% случаев завершилось продолжением лечения ПД, в 6% случаев пациенты были переведены на ГД и в 7% привели к смерти пациентов. Относительно же пациентов ПД общей популяции можно лишь сказать, что смерть как результат лечения перитонита констатирована у 7,3% пациентов. Таким образом частота ПД-ассоциированной инфекции и результаты ее лечения у пациентов с СД не отличаются от таковых у пациентов общей популяции.

Известно, что у пациентов с СД отмечают специфические осложнения, обусловленные диабетической ангиопатией. У 3-х из 80 больных СД имела место ампутация конечностей, 29 — ослепли, причем у 45% из них слепота развилась еще до начала ПЗТ, что свидетельствует о крайне неудовлетворительной коррекции диабета.

Интегральным показателем качества лечения является его длительность — чем оно более длительное, тем более качественный оценивается лечебный. Большая часть ПД-пациентов (62%) имела длительность лечения от 1 до 3 лет, что отнюдь не является свидетельством высокого качества лечения, однако у пациентов с СД ситуация оказалась еще хуже — 41% имели длительность лечения до 1 года и только 45% — от 1 до 3 лет, а более 5 лет не лечился не один пациент с СД (рис. 15).

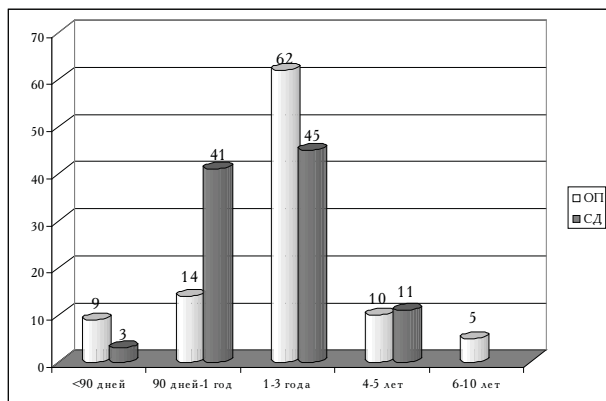


Рис. 15. Выживаемость методики ПД, %

Изменение модальности ПЗТ отмечалось с одинаковой частотой у пациентов с СД (8,75%) и пациентов общей популяции (8,3%). Из 552 пациентов, которые лечились методом ПД в 2009 году 32 были переведены на ГД из-за тех или иных осложнений, а 14 по причине неадекватности. Из 80 пациентов с СД в 2-х случаях причиной перевода стало желание пациента, в 1-м случае — осложнения и в 4 — неадекватность ПД.

Анализ смертности показал, что смертность больных СД в течении первого года существенно выше (29% v/s 17,78%), тогда как у пациентов с длительностью лечения 4-5 лет она не отличалась (55,5% vs 49%) (рис. 16).

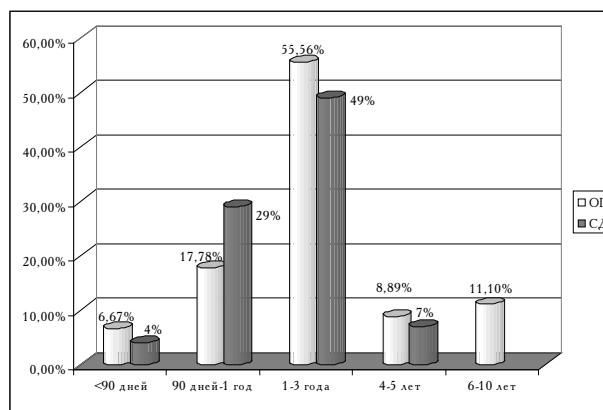


Рис. 16. Структура смертности пациентов в зависимости от длительности лечения ПД

Что же касается причин летальности, то как и ожидалось в обеих группах основной причиной была смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, хотя у пациентов с СД данный показатель превышал таковой у пациентов общей популяции на 21%, а если учесть еще смертность от cerebro-vasкулярных заболеваний, то практически 80% пациентов с СД умирают от тех или иных сосудистых осложнений (рис. 17).

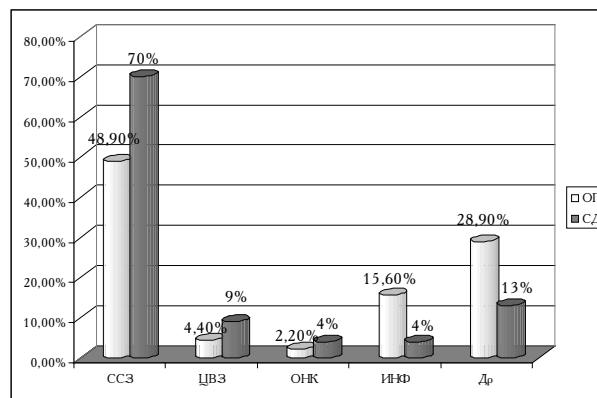


Рис. 17. Структура смертности пациентов на ПД по причинам

Таким образом, анализ лечения больных с СД методом ПД позволяет заключить, что:

- 1) применение ПД в Украине имеет значительные межрегиональные различия, но в целом является необоснованно редким;
- 2) частота ПД-ассоциированной инфекции и результаты ее лечения у пациентов с СД не отличаются от таковых у пациентов с другими причинами ХБП VД, но их частота значительно превышает желательный уровень;
- 3) целевые уровни АД, гемоглобина достигнуты только у 25% и 16% пациентов соответственно;
- 4) адекватный контроль состояния фосфорно-кальциевого обмена отсутствует;
- 5) частота специфических осложнений (ампутация, потеря зрения) выше индивидуальных;
- 6) 80% больных погибают от кардиоваскулярных осложнений;
- 7) средняя длительность выживаемости методики меньше возможной.

Перечисленные положения являются не столько констатацией существующих недостатков в организации, проведении и контроле ПД терапии больных СД ХБП ВД, сколько указывают на их основные причины, устранение которых несомненно улучшит результаты лечения, а таким образом качество и длительность жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. USRDS 2010 ADR
2. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2009 рік / уклад. Н. О. Сайдакова, Г.С. Владзієвська, Н. І. Козлюк, Є. С. Самусева; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; гол. ред. М.О.Колесник. — К., 2010. — 89. — 50 прим.
3. ERA-EDTA Registry : ERA-EDTA Registry Annual Report 2008. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2010
4. Kuriyama S. Peritoneal dialysis in patients with diabetes: are the benefits greater than the disadvantages? / S. Kuriyama // Peritoneal Dialysis International. — 2007. — Vol. 27. — Suppl. 2. — P. 190-195.
5. Akpolat T. Low Seroconversion Rates in CAPD Patients Compared to Hemodialysis Patients: Potential Advantages for Transplant Candidates/T. Akpolat, M. Dilek, M. Yavuz, C. Utas, C. Ozener, I. Karayaylali, E. Yilmaz, F. Ersoy, T. Camsari, R. Ataman, S. Bozfakioglu, F. Akcicek, K. Ates, T. Arinsoy. // Perit. Dial. Int. — 2002. — Vol. 22. — P. 520-523
6. Svensson M. Age at onset of diabetes and the development of end-stage renal disease in childhood-onset type 1 diabetes. A nation-wide population-based study / M. Svensson, L. Nystrom, S. Schon // Program and abstracts of the European Association for the Study of Diabetes 41st Annual Meeting, September 12-15 2005, Athens, Greece. — 2005. - Abstract 149.

Надійшла до редакції 06.05.11

Прийнята до друку 12.05.11

© Топчий И. И., Кондаков И. И., Кириенко А. Н., Щенявская Е. Н., 2011

УДК 616.61.002.234-092:611.13/16-018.74:616.132:599.323.4

И. И. ТОПЧИЙ¹, И. И. КОНДАКОВ², А. Н. КИРИЕНКО¹, Е. Н. ЩЕНЯВСКАЯ¹ МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОТЕЛИЯ АОРТЫ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

I. I. TOPCHII, I. I. KONDAKOV, O. M. KIRIENKO, E. N. SHCHENJAVSKAJA THE MORFOMETRIC CHARACTERISTIC OF ENDOTHELIAL RATS CELLS WITH ACUTE RENAL FAILURE

ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины¹;
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины²

Ключові слова: модель гострої ниркової недостатності, показники функціонального стану нирок, морфометричні характеристики, ендотелій аорти щурів, атеросклероз.

Резюме. В статті на моделі гострої ниркової недостатності, викликаній токсичними дозами глицеролу, розглядаються морфологічні ознаки початкових проявів пошкодження ендотелію. Так, у щурів з ознаками глицеролової уремії спостерігаються ранні порушення проліферативного стану ендотелію і множинні дефекти у вигляді стигмат і кратерів у препаратах, зменшення кількості клітин з малою суміжністю. Слід вважати, що порушення структури і проникності ендотелію, які мають місце при гострій нирковій недостатності, можуть бути пусковим чинником в розвитку атеросклерозу.

Keywords: model of sharp kidney insufficiency, indexes of the functional state of kidneys, morfometric description, endothelium of aorta of rats, atherosclerosis.

Summary: In the article on the model of the acute renal failure caused by the toxic doses of glycerol, the morphological signs of initial displays of damage of endothelium, are considered. So, at rats with the signs of glycerol uremia there are early violations of the proliferative state of endothelium and plural morfometric defects in a kind stigmat and craters in preparations, reduction of quantity of cells with small contiguity. Presumably, taking place at acute renal failure of structure violation and permeability of endothelium can be a starting factor in development of atherosclerosis.

Сердечно-сосудистая болезнь широко распространена среди пациентов с хронической

болезнью почек (ХБП) и является ведущей причиной смерти в этой популяции. ХБП, включая более чем 300 000 пациентов на диализе и приблизительно 150 000 человек с почечным трансплантатом, установлена у 13 % американской популяции [10]. В Европе распространенность ХБП подобна таковой в Соединенных Штатах - у 5-7% европейской популяции установлена

Топчий Іван Іванович
Тел. 057 3739031
e-mail: itopchiy@yandex.ru

хроническая болезнь почек I стадии, по сравнению с 6,3 % американской популяции. Кроме того, у 5,5% населения Европы и 4,6% Америки диагностирована ХБП 3 или 4 стадии [11]. При ХБП у пациентов установлен увеличенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с общей популяцией. Частично высокая заболеваемость и летальность от ССЗ отражают факт, что артериальная гипертензия и диабет, признанные как главные факторы риска ССЗ, являются ведущей причиной и хронической болезни почек [8]. Хотя традиционные факторы риска, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение, дислипидемию и курение табака также распространены у пациентов СКД, они составляют не весь риск. Независимо от этиологии ХБП, сама уремия несет увеличение риска связанной с ССЗ смертности – даже умеренные снижения скорости клубочковой фильтрации связаны с увеличенным риском сердечно-сосудистого события, госпитализации и смерти [13]. Однако, до настоящего времени немного известно о том, какие изменения структуры эндотелия при становлении ХБП имеют значение для развития атеросклероза у таких больных. В клинических условиях определить самые первые изменения строения эндотелия при развитии болезни почек весьма затруднительно. В связи с этим, нами было проведено экспериментальное исследование на животных, чтобы установить, как острое нарушение функции почек влияет на морфологическую структуру эндотелия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служили 14 белых беспородных крыс самцов, весом 200 - 300 г., возрастом 4 месяца. Животные были распределены на 2 группы : группа контроля и группа животных с моделью острой почечной недостаточности (ОПН). Для моделирования ОПН крыс 2-й группы выдерживали 24 часа без пищи, после чего внутримышечно вводили 50% водный раствор глицерола в дозе 10 мл на кг массы тела [1]. Животных помещали в обменные клетки и

собирали мочу в условиях спонтанного диуреза в течение суток, в пробах мочи и крови определяли уровень креатинина. Рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [5].

Через 14 суток после введения глицерола животных контрольной и экспериментальной групп подгрупп подвергали эвтаназии в соответствии с Директивой 86/609 ЕЕС и соглашением Совета Европы ETS 123, все эксперименты проводились в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов над животными», одобренными Первым национальным конгрессом по биоэтике (20 сентября 2001 г., Киев) и согласно с «Правилами использования лабораторных экспериментальных животных» (1984, приложение 4). Для морфологического исследования эндотелия кусочки грудного отдела аорты, которая была выделена от дуги до бифуркации на бедренные артерии, перфузировали раствором глюкозо-формалина (в пропорции 1:12), импрегнировали азотнокислым серебром, проявляли в стандартном фотопроявителе и дофиксировали в 10% растворе формалина в течение 12 часов [2]. Импрегнированные серебром препараты аорты подготавливались для исследования методами световой и электронной микроскопии с определением количества межэндотелиальных дефектов и смежности (количество взаимных контактов) из расчета на 100 клеток [14]. Фоторегистрация проводилась цифровым фотоаппаратом Olympus C 180. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи стандартной программы Statgraph 2.1. Уровень достоверности составлял 0,05 и 0,01.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализы, выполненные через 14 суток моделирования глицероловой ОПН, показали, что у крыс сформировалось острое нарушение выделительной функции почек (табл. 1). Об этом свидетельствовали значительное, почти двукратное, снижение СКФ, гиперкреатининемия (концентрация креатинина превышала показатель интактных животных в среднем в 1,6 раза, $p < 0,05$).

Таблица 1

Влияние введения глицерола на показатели функционального состояния почек при глицероловой модели ОПН у крыс на 14 сутки

Показатель	Контроль (n = 5)	ОПН (n = 9)
Выживаемость, %	100	60
Суточный диурез, мл/100 г	1,7±0,3	5,7±1,1*
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	0,17±0,02	0,08±0,01*
Реабсорбция воды, %	98,5±0,3	95,3±0,6*
Относительный диурез, %	16,6±2,2	34,9±3,5*
Экскреция креатинина, мкмоль/100 г	11,1±1,7	32,5±4,2*
Креатинин крови, мкмоль/л	72,9±4,3	286,0±20,0*

Примечание. Различия достоверны по сравнению между группой контроля и моделью ОПН, $p < 0,05$

Анализ импрегнированных серебром препаратов эндотелия аорты контрольных животных показал, что монослой эндотелия состоит из полигональной формы клеток с узкими межэндотелиальными границами. Иногда по ходу межклеточных границ встречаются мелкие, «пуговичные» образования и большие кольцеобразные структуры, которые по данным литературы определяется как «стигматы» и «кратеры» (Рис. 1) [18].

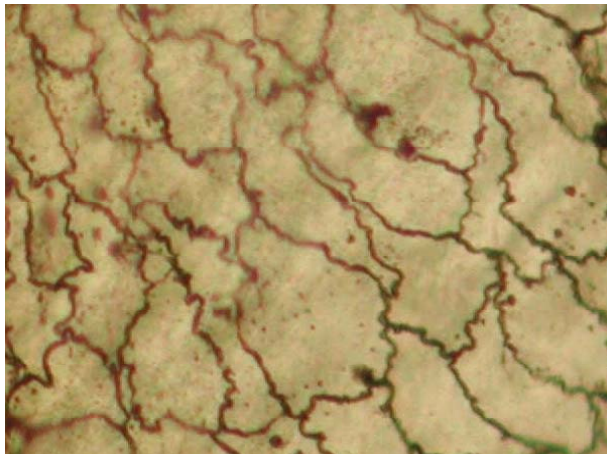


Рис. 1. Стигматы, мелкие аргирофильные пуговчатые образования, кратеры, более крупные, расположены по ходу межэндотелиальных границ. Импрегнация серебром. $\times 400$

В местах гемодинамической травматизации (устья межреберных артерий) встречаются аргирофильные клетки. (Рис. 2).

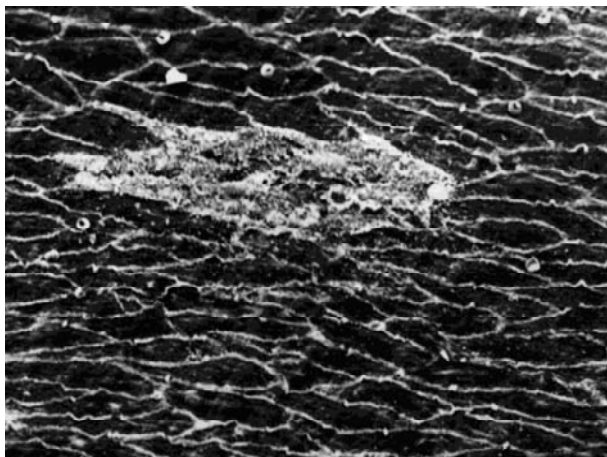


Рис. 2. Группа аргирофильных клеток с повреждениями плазмолеммы в виде округлой формы дефектов. Импрегнация серебром. Растровая электронная микроскопия. $\times 350$.

Таким образом, проведенное морфологическое исследование эндотелия аорты крыс на светооптическом уровне показало, что монослой эндотелия образован однотипными, полигональной формы клетками, с узкими, аргирофильными границами. По ходу их даже у контрольных животных встречаются сквозные межэндотелиальные дефекты в виде стигмат и кратеров. Средний показатель смежности эндотелиоцитов составляет $5,82 \pm 0,15$.

Сравнительный анализ морфологических изменений эндотелия аорты крысы в норме и при моделировании ОПН показывает, что наиболее информативными морфологическими маркерами морфофункционального состояния эндотелия могут быть: количество стигмат, кратеров и смежность эндотелиальных клеток. Первые два параметра (стигматы и кратеры) указывают на степень проницаемости эндотелия в монослое. Смежность эндотелиоцитов, как полагают, является интегральным показателем изменения функциональной и пролиферативной активности клетки [19].

Морфологически эндотелий аорты крысы на 14 сутки ОПН представлен гетерогенными по площади и конфигурации эндотелиальными клетками, которые содержат по ходу межэндотелиальных границ множественные дефекты в виде стигмат и кратеров (Рис. 3).

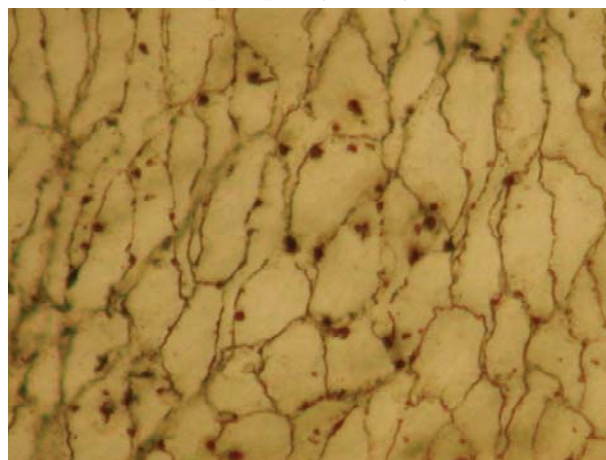


Рис. 3. Большое число стигмат и кратеров по ходу межэндотелиальных границ, импрегнация серебром $\times 400$

У экспериментальных животных отмечается достоверное увеличение количества межэндотелиальных дефектов. Так, количество стигмат было в 3 раза больше, а кратеров в 6 раз больше, чем в группе контроля. (Табл. 2)

Таблица 2

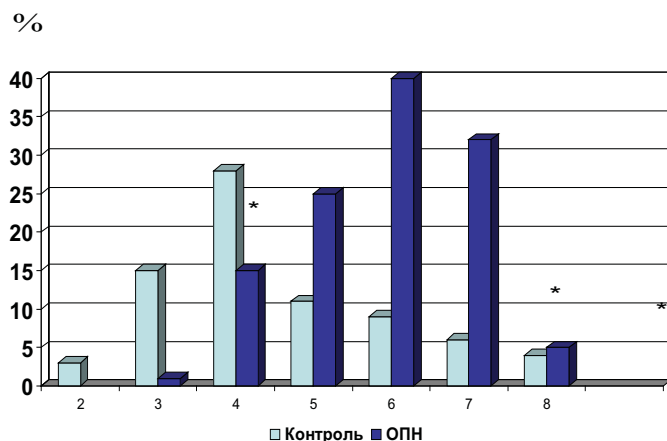
Сравнительный анализ количества межэндотелиальных дефектов в эндотелии аорты крысы в норме и на 14 сутки ОПН (на 100 клеток)

Контроль		ОПН	
стигматы	кратеры	стигматы	кратеры
$18,0 \pm 2,05$	$3,5 \pm 0,58$	$68,0 \pm 5,25^*$	$19,5 \pm 1,03^*$

Примечание: *Различия достоверны по сравнению между группой контроля и моделью ОПН $p < 0,01$

Показатель смежности эндотелиоцитов у животных на 14-е сутки ОПН составлял $6,23 \pm 0,1$, что достоверно выше, чем в норме. Сравнительный анализ распределения эндотелиоцитов по их смежности свидетельствует о том, что с развитием почечной недостаточности

происходит нарушение пролиферативного состояния эндотелия (исчезновение клеток с малой смежностью); рост среднего показателя смежности на 14 сутки ОПН обусловлен увеличением процентного количества эндотелиоцитов со смежностью 6 и 7 (Рис. 4).



При развитии ОПН нарушается пролиферативная способность клеток эндотелия. Отмечается повышение среднего показателя смежности в связи с исчезновением клеток с малой смежностью и увеличением процентного содержания эндотелиоцитов со смежностью 6 и 7.

Рис. 4. Распределение эндотелиоцитов в зависимости от смежности (на 100 клеток).

Обсуждение. Атеросклероз — многоликая болезнь, поражающая различные артериальные участки и связанная с наличием классических факторов риска, среди которых гиперхолестеринемия как первопричина доминирует при ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, диабете, курении и болезни периферической артерии. Помимо классических и наследственно детерминированных факторов риска, в настоящее время получены доказательства роли иммунных нарушений, воспалительных заболеваний и хронической болезни почек (ХБП), которые часто являются причиной тяжелой артериальной гипертензии и ускоренного атеросклероза. Учитывая, что ХБП встречается у 10-12% населения, знания о составе, структуре и распространении атеросклеротических поражений — фундаментальная исходная точка для того, чтобы исследовать механизмы развития и предотвратить сердечно-сосудистые осложнения при ХБП. Американская Сердечная Ассоциация суммировала имеющиеся на данный момент времени представления в научной формулировке типов морфологических изменений при атеросклерозе, которые были представлены в виде цифровой классификации типов гистологических поражений [12]. Начальные поражения в слое интимы (I-III тип, от инфильтрации макрофагов и их превращения в пенные клетки к слиянию в липидное ядро) являются незначительными и «немыми», в то время как IV-VI типы поражения могут приводить к клиническим событиям или могут оставаться «немыми», оставляя сосуд проходным. Самое критическое поражение — VI тип поражений,

где дефекты поверхности эндотелия, гематома и тромбоз образуют бляшку, весьма неустойчивую и опасную как локально, так и системно. Все компоненты этих превращений взаимосвязаны. Так, нарушение целостности эндотелия при VI типе поражений может привести к микрогематоме с формированием или без формирования тромба. Клинические проявления атеросклероза могут появляться уже при IV типе (накопление значительного липидного ядра, превышающего толщину интимы) или V типе поражений (выпирающее в просвет сосудов липидное ядро вместе с фиброзно-мышечным колпачком), когда эти поражения становятся обструктивными. IV-V типы поражения часто превращаются в кальцинированные бляшки (VII тип), и, реже, в преимущественно фиброзные поражения (VIII тип). Вместе с тем, в этой классификации отсутствуют данные о самых ранних структурных изменениях эндотелия при атеросклерозе. В нашей работе было показано, что форма и смежность клеток эндотелия магистральных сосудов изменяется уже на ранних этапах развития болезни почек, при появлении иммунотоксических изменений в организме животных. Это согласуется с результатами Н. А. Колесник и соавт. (2010), которые предполагают единый пусковой механизм повреждения почек и сердечно-сосудистой системы при ХБП [3].

Имеющиеся в настоящее время данные демонстрируют, что атеросклероз является иммунологически опосредованной болезнью. Повреждение эндотелия сопровождается воспалительным ответом, вносящим вклад в обратимые и необратимые изменения в жизнеспособ-

ности тканей и функции органов. Признаны три фактора, вносящие вклад в это повреждение: 1) молекулярный кислород, выделяемый клеточными элементами крови; 2) ферменты, выделяемые форменными элементами крови (особенно нейтрофилами); 3) компоненты активированной системы комплемента. Последние два часто действуют совместно. Эндотелиальный и лейкоцитарный ответы участвуют в повреждении тканей, будучи регулируемым каскадом комплемента [6]. Анафилатоксины и мембранные атакующие комплексы вносят вклад прямо или косвенно в дальнейшее повреждение тканей. Применяемая нами модель была использована для изучения начальных проявлений повреждения эндотелия, так как для ОПН на фоне интоксикации глицеролом характерно быстрое нарастание клинической симптоматики ОПН (анурия, рост креатинина), в основе патогенеза которой лежит способность осмотически активных веществ в высоких дозах вызывать выраженную вазоконстрикцию артериол с развитием ишемии паренхимы почек. Этот сдвиг, по принципу обратной связи запускает регуляторные механизмы почечного кровотока и приводит к падению клубочковой фильтрации и развитию ОПН. В применяемой нами модели нельзя исключить прямое влияние глицерола на сосуды, однако, изменения их строения скорее всего связаны с нарушением взаимодействия форменных элементов крови и эндотелия при ишемии почек. Известно, что у пациентов, перенесших острый гломерулонефрит, риск развития ускоренного атеросклероза значительно выше, чем в общей популяции [15]. По-видимому, нарушения структуры и проницаемости эндотелия в прошлом принимают участие в развитии ранних стадий атеросклероза - активированный эндотелий может способствовать адгезии моноцитов и их миграции в интиму. Координированная экспрессия молекул адгезии: селектинов, интегринов и семейства иммуноглобулинов на поверхности эндотелиальных клеток и моноцитов модулирует эти события [6]. В последующем медиаторы, продуцируемые макрофагами в атеросклеротической бляшке, могут делать поверхность эндотелиальных клеток тромбогенной и приводить к окклюзии сосудов.

ВЫВОДЫ :

1. У крыс с острой почечной недостаточностью по ходу межэндотелиальных границ аорты образуются множественные дефекты в виде стигмат и кратеров, количество которых в несколько раз превышает показатели в группе контроля.
2. С развитием почечной недостаточности у крыс происходит нарушение пролиферативной активности эндотелия с уменьшением количества клеток с малой смежностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов - Барнаул : Алтайское книжн. из-во, 1972.- 199 с.
2. Кондаков І. К. Способи оцінки морфофункціонального стану ендотелію. Методичні рекомендації / І. К. Кондаков, А. Ф. Яковцова, О. С. Гавриш // Харків-Київ. - 2000. - 19 с.
3. Колесник М. О. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / М. О. Колесник, І. І. Лапчинська, В. К. Ташук, О. І. Дядик, М. В. Кулизський - Київ.- 2010.- 224 с.
4. Носкова А. П. Влияние фуросемида и маннитола на выживаемость крыс при острой почечной недостаточности // Фармакологическая регуляция функции почек / под ред. А. А. Лебедева. - Куйбышев, 1981.- С. 40-44.
5. Топчий І. І. Нейтрофіли і моноцити при пошкодженні судинистого ендотелію як ланки єдиної патогенетическої ланки в розвитку хроніческої хвороби нирок і атеросклерозу / І. І. Топчий // Внутрішня медицина. - 2008. - № 5-6. - С. 51-59.
6. Coresh J. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. / J. Coresh [et al.] // JAMA. - 2007. - V. 298. - P. 2038-2047.
7. Cowie C. C. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the US population : National Health And Nutrition Examination Survey 1999-2002 / C.C. Cowie [et al.] // Diabetes Care. - 2006. - V. 29. - P. 1263-1268/
8. Gibson C. M. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality / C. M. Gibson [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2003. - V. 42. - P. 1535-1543.
9. Hage F. G. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease / F. G. Hage [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2009. - V. 53. - P. 2129-2140.
10. De Jong P.E. Screening for chronic kidney disease : where does Europe go? / P.E. De Jong [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. - 2008. - V. 3. - P. 616-623.
11. Stary H. C. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update / H. C. Stary // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2000. - V. 20. - P. 1177-1178.
12. Shlipak M. G. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly / M. G. Shlipak // J. Am. Soc. Nephrol. - 2009. - V. 20. - P. 2625-2630.
13. Zand T. Endothelium and "silver Lines". En electron microscopic study / T. Zand // Virchows Arch. (Path.Anat.). - 1982. - V. 395. - P. 133-144.
14. Zoccali C. Renal impairment: a risk factor for ischemic heart disease / C. Zoccali // Curr Opin Pharmacol. - 2006. - V. 6. - P. 221-225.

Надійшла до редакції 17.03.11

Прийнята до друку 25.03.11

© Могильник А. І., 2011

УДК: 616.61-008.6-085.25

А. І. МОГИЛЬНИК

**ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІЇ, МІКРОЦИРКУЛЯЦІЮ,
ТРАНСПОРТНІ ВЛАСТИВОСТІ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ МЕМБРАНИ Й РЕЗИДУАЛЬНУ
ФУНКЦІЮ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ**

A. I. MOGYLNYK

**INFLUENCE OF NEBIVOLOL 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, небіволол.

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, меняется реактивность и проницаемость сосудистой стенки, что приводит к изменениям транспортных свойств брюшины и ухудшению резидуальной функции почек. Исследовалась способность небиволала корегировать 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 небивола на функции эндотелия и состояние микроциркуляции, а также, связанное с ним снижение проницаемости перитонеальной мембраны для низкомолекулярных веществ и 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, 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 nebivolol 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 nebivolol on endothelial function and state of microcirculation and related to this decreasing permeability of peritoneal membrane for low molecular weight substances and improvement of residual kidney function was brought to light.

– Вступ. Перитонеальний діаліз (ПД) отримує все більшу популярність в лікуванні пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) VД стадії.

Бар'єр для перитонеального транспорту являє собою комплексну систему, утворену ендотелієм, мезотелієм і сполучною тканиною вісцеральної очеревини [9]. При цьому основною перешкодою на шляху трансперитонеального транспорту рідини й розчинених у ній речовин є ендотелій мезентеріальних і перитонеальних капілярів [13].

У спеціальних дослідженнях було встановлено, що висока проникність очеревини для низькомолекулярних речовин асоціюється з підвищеною ймовірністю негативних результатів

лікування пацієнтів методом ПД [14]. Широко продовжує обговорюватись в сучасній літературі питання про причини обмеженої можливості багаторічного застосування цієї методики ниркової замісної терапії (НЗТ) у пацієнтів ХХН VД ст. [4]. Однією з основних причин припинення ПД вважають втрату здатності очеревини забезпечувати адекватну ультрафільтрацію [6]. На думку більшості дослідників, ключову роль у відносній недовговічності ПД грають зміни морфофункціональних властивостей очеревини, як діалізної мембрани та пов'язані з цим зміни перитонеального транспорту [7]. Негативним наслідком посилення перитонеального транспорту є висока швидкість абсорбції глюкози й зниження осмотичного градієнту, індукуючого діалізну ультрафільтрацію, що призводить до її зменшення. Втрата здатності до ультрафільтрації й виникаючі у зв'язку з цим проблеми контролю водного балансу й гіпергідратація є головною причиною неспроможності методики ПД, як методу НЗТ [6, 7].

Могильник Антон Ігорович

Тел.: роб. (053)222-57-94,

моб. (066)146-0-186

При ендотеліальній дисфункції (ЕД) відбувається зниження утворення оксиду азоту (NO), що змінює реактивність кровоносних судин, погіршує перфузію очеревини, впливає на агрегатний стан крові та може змінювати проникність капілярної стінки для води й розчинених в ній речовин, сольвентів [12].

Вивчення фармакологічних властивостей небіволу показало, що він є найбільш високо-селективним β -адреноблокатором. Небіволу відрізняється від інших β -блокаторів здатністю викликати вазодилатацію, що не пов'язана з блокадою β -адренорецепторів, а є результатом вивільнення NO [10]. Вазодилатуючий ефект небіволу проявляється в різних ділянках судинного й мікроциркуляторного русла та супроводжується збільшенням еластичності артерій [11]. Докази NO-залежного механізму вазодилатуючого ефекту небіволу були отримані не тільки в експериментальних дослідженнях, але й у клінічних умовах за допомогою тестів з ацетилхоліном, інгібітором аргінін/NO системи [8].

В сучасних дослідженнях, присвячених вивченню вазодилатуючого ефекту небіволу у хворих з артеріальною гіпертензією, було показано, що він викликає достовірне зниження загального периферичного опору судин (ЗПОС), збільшення серцевого викиду та покращення мікроциркуляції [5].

Мета роботи — визначити вплив небіволу на показники функціонального стану ендотелію, системи мікроциркуляції, транспортні властивості перитонеальної мембрани (ТВПМ) та резидуальну функцію нирок (РФН) у пацієнтів із ХХН ВД ст. на ПД.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведене клінічне спостереження та лабораторні дослідження у 45 пацієнтів із ХХН ВД ст. на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі (ПАПД). Пацієнти були розділені на дві групи. Групу дослідження склали 23 пацієнта, середній вік пацієнтів становив $42,6 \pm 5,04$ роки, середня тривалість НЗТ методом 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.

З метою корекції ЕД, пацієнти досліджуваної групи отримували терапію небівололом у зростаючій дозі за схемою: 1-й місяць — 2,5 мг/добу; 2-й — 5 мг/добу; 3-й — 7,5 мг/добу (1 раз на добу, вранці, після їжі). Метою застосування цієї схеми було визначення мінімальної достовірно ефективної добової дози цього препарату 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 (NO_3) і нітритів (NO_2) фотометричним методом із реактивом Гріса [3], та добову протеїнурію. Ендотеліозалежну (ЕЗВД) та ендотелінезалежну 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. із дослідженням індексів жорсткості (ІЖ) та відбиття (ІВ) [1].

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

З метою дослідження 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 швидкість залишкового діурезу, добовий і тижневий нирковий Kt/V , ниркові кліренси сечовини ($\text{CIUr}_{\text{Renal}}$) та креатиніну ($\text{ClCr}_{\text{Renal}}$).

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні функціонального стану ендотелію та системи мікроциркуляції на фоні лікування небівололом спостерігалось максимальне достовірне покращення функціональ-

ного стану ендотелію та мікроциркуляції при застосуванні добової дози 5,0 мг/добу, подальше збільшення дози до 7,5 мг/добу виявилось неефективним, чи отримані дані були не достовірними (табл. 1).

Таблиця 1

Результати порівняльного аналізу середніх показників функціонального стану ендотелію та системи мікроциркуляції в групі дослідження на фоні терапії небівололом.

Показники	Добова доза небівололу				p			
	1	2	3	4				
	0 мг/добу	2,5 мг/добу	5,0 мг/добу	7,5 мг/добу	1-2	1-3	2-3	3-4
NO ₂ , мкмоль/л	2,49 ± 0,23	2,89 ± 0,11	3,7 ± 0,13	3,21 ± 0,14	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
NO ₃ , мкмоль/л	22,9 ± 1,51	26,2 ± 1,58	26,9 ± 1,37	27,0 ± 1,29	< 0,01	< 0,01	< 0,05	> 0,05
NO _x , мкмоль/л	25,4 ± 1,73	29,1 ± 1,66	30,1 ± 1,47	30,2 ± 1,37	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
Результати ультразвукового дослідження плечової артерії								
KIM, мм.	0,78 ± 0,03	0,72 ± 0,03	0,71 ± 0,02	0,69 ± 0,02	< 0,01	< 0,01	> 0,05	< 0,01
Ds, см.	0,42 ± 0,02	0,42 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,43 ± 0,02	> 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,05
Dd, см.	0,37 ± 0,01	0,37 ± 0,02	0,38 ± 0,02	0,38 ± 0,02	> 0,05	< 0,05	< 0,01	< 0,05
BCП	0,12 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,15 ± 0,02	0,14 ± 0,02	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05
Vps, м/с	0,77 ± 0,07	0,68 ± 0,02	0,66 ± 0,02	0,66 ± 0,02	< 0,01	< 0,01	< 0,05	> 0,05
RI	0,97 ± 0,06	0,88 ± 0,03	0,81 ± 0,02	0,78 ± 0,02	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
PI	4,84 ± 0,32	5,32 ± 0,31	5,4 ± 0,29	5,42 ± 0,26	< 0,01	< 0,01	< 0,05	> 0,05
ЕЗВД, %	15,9 ± 4,24	37,5 ± 6,91	34,4 ± 6,39	35,6 ± 6,3	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05
ЕНВД, %	19,7 ± 2,39	19,6 ± 5,07	16,2 ± 4,76	20,3 ± 5,11	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01
ЕЗВД/ЕНВД	0,84 ± 0,24	2,03 ± 0,48	2,79 ± 0,87	2,22 ± 0,53	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05
Результати пальцевої фотоплетизмографії								
ІВ, %	75,9 ± 2,2	68,4 ± 0,96	66,1 ± 0,99	66,1 ± 0,99	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
ІЖ	13,4 ± 1,0	11,2 ± 0,49	11,1 ± 0,48	11,1 ± 0,54	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
Результати неконтактної біомікроскопії мікросудин кон'юнктиви								
ІСЗ	14,6 ± 1,08	11,9 ± 1,01	11,0 ± 1,01	11,0 ± 0,94	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
ІВЗ	3,78 ± 0,7	2,96 ± 0,6	1,96 ± 0,58	1,96 ± 0,48	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
ЗКІ	19,1 ± 2,03	15,4 ± 1,59	13,4 ± 1,54	13,3 ± 1,39	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05

Як видно з наведених даних, на протязі лікування небівололом уже при застосуванні добової дози 5,0 мг/добу в досліджуваних пацієнтів нормалізувався рівень вмісту в сироватці крові метаболітів NO. Найбільше, на 48,9% (p < 0,01), збільшилась концентрація нітритів, що становила 3,7 ± 0,13 мкмоль/л, трохи менше зріс вміст нітратів – на 17,5%, та загальний вміст нітросполук у сироватці – на 18,5% (p < 0,01 для обох показників), що становили 26,9 ± 1,37 мкмоль/л та 30,1 ± 1,47 мкмоль/л відповідно. Ці дані розцінені як збільшення продукції, і відповідно метаболізму, NO на фоні корекції ЕД. Це підтверджується більш ніж дворазовим достовірним (p < 0,01) збільшенням показника ЕЗВД, який становив 34,4 ± 6,39%, та ростом показника ЕЗВД/ЕНВД, який достовірно збільшився втричі (p <

0,05) і склав 2,79 ± 0,87. Зміни ЕНВД виявилися не достовірними.

На фоні терапії небівололом дозою 5,0 мг/добу отримане покращення показників ПФПГ. Спостерігається достовірне зменшення ІВ на 12,6% та ІЖ – на 17,2% (p < 0,01 для обох показників), середні показники яких становили 66,1 ± 0,99 мкмоль/л та 11,1 ± 0,48 мкмоль/л відповідно. Крім того, спостерігалось покращення дистального кровообігу, що доведено результатами ультразвукового дослідження плечової артерії. Отримані данні свідчать про достовірне зменшення товщини КІМ на 9 % (p < 0,05), збільшення систолічного та діастолічного діаметра плечової артерії на 4,8% та 2,7% відповідно (p < 0,05 для обох показників), за рахунок чого спостерігалось зростання показника ВСП з 12% до 15% (p < 0,05).

На фоні покращень еластичних властивостей судинної стінки швидкість пульсового кровотоку зменшилась на 14,3% ($p < 0,01$), також зменшився індекс опору на 16,5% ($p < 0,01$), що свідчить про зменшення ЗПОС, та зріс індекс пульсації на 11,6 % ($p < 0,01$).

З боку системної гемодинаміки зміни проявились у зниженні $AT_{\text{сист.}}$ на 6 %, $AT_{\text{діаст.}}$ на 6,4%, $AT_{\text{сер.}}$ на 6,2 % ($p < 0,01$ для всіх показників), середні значення яких склали $141 \pm 4,1$ мм.рт.ст., $90,9 \pm 2,3$ мм.рт.ст. та $107,6 \pm 2,8$ мм.рт.ст. відповідно.

Виявлене покращення стану мікроциркуляції, яке проявилось у зменшенні кон'юнктивальних індексів при виконанні НБМБК. ІСЗ зменшився з $14,6 \pm 1,08$ до $11,0 \pm 1,01$, ІВЗ – з $3,78 \pm 0,7$ до $1,96 \pm 0,58$, відповідно знизився й ЗКІ з $19,1 \pm 2,03$ до $13,4 \pm 1,54$ ($p < 0,01$ для всіх показників НБМБК).

Наведені результати свідчать про позитивний вплив небівололу на функціональний стан ендотелію, зокрема, судинорухову його функцію, позитивні зрушення з боку системної гемодинаміки та регіонарного кровообігу, а також безсумнівне покращення мікроциркуляції, що пов'язане з корекцією ЕД на фоні зазначеної терапії.

У подальшому ми провели порівняльний аналіз середніх показників функціонального стану ендотелію та системи мікроциркуляції між групами дослідження та спостереження після

3-місячного курсу терапії небівололом, результати якого свідчать про те, що в групі дослідження достовірно вищий вміст продуктів метаболізму NO: вміст NO_2 становив $3,21 \pm 0,14$ мкмоль/л, NO_3 – $27,0 \pm 1,29$ мкмоль/л, NO_x – $30,2 \pm 1,37$ мкмоль/л, що є свідченням покращення функціонального стану ендотелію. Підтвердженням цьому є достовірне зменшення протеїнурії до $0,66 \pm 0,06$ г/л проти $0,9 \pm 0,15$ г/л у групі спостереження ($p < 0,05$).

Виявлене достовірне покращення з боку регіонарного кровотоку під час УЗД плечової артерії, зокрема, V_{ps} становила $0,66 \pm 0,02$ м/с проти $0,8 \pm 0,04$ м/с у групі спостереження ($p < 0,05$), покращення виявлені й при підрахунку PI та RI ($p < 0,01$). За даними ПФПГ відмічене зменшення ІВ та ІЖ ($p < 0,05$), які становили $66,1 \pm 0,99$ % і $11,1 \pm 0,54$ відповідно.

При дослідженні впливу небівололу на мікроциркуляцію в порівнянні між групами виявлене зниження ІПЗ більш ніж утричі ($p < 0,05$), ІВЗ – удвічі ($p < 0,05$), спостерігалось і відповідне зниження ЗКІ до $13,3 \pm 1,39$ проти $21,0 \pm 2,22$ в групі порівняння ($p < 0,05$).

Для визначення впливу терапії небівололом на ТВПМ та РФН ми провели порівняльний аналіз цих показників усередині групи дослідження, а потім зіставили отримані дані з результатами отриманими в групі порівняння. Результати цього дослідження наведені в таблицях 2 та 3.

Таблиця 2

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

Показники	До лікування	Після лікування	p
Транспортні властивості перитонеальної мембрани			
$U_{f_{\text{PET}}}$ (мл)	$383,9 \pm 36,0$	$421,1 \pm 15,2$	$< 0,01$
Вміст білку в діалізаті, (г/л)	$0,94 \pm 0,11$	$0,52 \pm 0,05$	$< 0,01$
$Cr D_2/P$	$0,56 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,01$	$< 0,01$
$Cr D_4/P$	$0,73 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,03$	$< 0,01$
$GI D_2/D0$	$0,51 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,02$	$< 0,01$
$GI D_4/D0$	$0,35 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,01$	$< 0,01$
$CIUr_{\text{Dial}}$ (мл/хв)	$5,75 \pm 0,1$	$5,62 \pm 0,07$	$< 0,01$
Kt_{Dial} / V	$1,93 \pm 0,05$	$1,82 \pm 0,02$	$< 0,01$
$CI Cr_{\text{Dial}}$ (мл/хв)	$5,84 \pm 0,08$	$5,66 \pm 0,03$	$< 0,01$
Резидуальна функція нирок			
Погодинний діурез, (мл/год)	$37,0 \pm 2,0$	$41,7 \pm 1,2$	$< 0,01$
$CIUr_{\text{Renal}}$ (мл/хв)	$1,22 \pm 0,05$	$1,28 \pm 0,04$	$< 0,01$
Нирковий Kt/V	$0,48 \pm 0,05$	$0,51 \pm 0,04$	$< 0,05$
$CI Cr_{\text{Renal}}$ (мл/хв)	$1,63 \pm 0,05$	$1,69 \pm 0,02$	$< 0,01$
Доза ПАПД			
Kt_{Total}/V	$2,41 \pm 0,02$	$2,33 \pm 0,03$	$< 0,01$
$CI Cr_{\text{Total}} \text{ Corr}$ (л/тижд/1,73 м ²)	$67,2 \pm 0,6$	$64,7 \pm 0,32$	$< 0,01$

На фоні терапії небівололом у пацієнтів на ПАПД спостерігалось зниження проникності перитонеальної мембрани (ПМ) для креатиніну та глюкози, показник $Cr D_4/P$ зменшився на 11 %, $GI D_4/D_0$ зріс на 17,1 % ($p < 0,01$), що дало змогу більш тривалий час підтримувати ультрафільтраційний градієнт концентрації глюкози в діалізуючому розчині на вищому рівні. Це пояснює збільшення об'єму Uf_{PET} в середньому на 37,2 мл ($p < 0,01$). Отримане достовірне зменшення, майже вдвічі, пропотівання білка в черевну порожнину, що пояснюється нормалізацією бар'єрної функції ендотелію на фоні корекції ЕД. Через зменшення проникності ПМ для креатиніну відповідно зменшились діалізні кліренси: $CIUr_{Dial}$ становив $5,62 \pm 0,07$ мл/хв, Kt_{Dial}/V - $1,82 \pm 0,02$, $ClCr_{Dial}$ - $5,66 \pm 0,03$ мл/хв.

Аналізуючи показники РФН виявлене достовірне збільшення погодинного діурезу на 4,7 мл/год ($p < 0,01$), що вірогідно пов'язане зі збільшенням ШКФ на фоні покращення функції ендотеліоцитів клубочків і нормалізації тону артерій. $CIUr_{Renal}$ збільшився на 4,9 % і становив $1,28 \pm 0,04$ мл/хв, збільшились і $ClCr_{Renal}$ та нирковий Kt/V на 3,7 % ($p < 0,01$) та 6,3 % ($p < 0,05$) відповідно, що пояснюється як збільшенням добового діурезу, так і покращенням секреторної функції нирок.

Беручи до уваги зміни діалізних та ниркових кліренсів, отримане зменшення $ClCr_{Total}^{Corr}$ до $64,7 \pm 0,32$ л/тижд/1,73 м² та Kt_{Total}/V до $2,33 \pm 0,03$ ($p < 0,01$ для обох показників), але, як видно, ці зміни незначні і їх показники не виходять за межі цільових.

Таблиця 3

Результати порівняльного аналізу середніх показників ТВПМ та РФН між групами дослідження та порівняння після 3-місячного курсу терапії небівололом.

Показники	Група		p
	Порівняння	Дослідження	
Транспортні властивості перитонеальної мембрани			
Uf _{PET} , (мл)	378 ± 39,6	421,3 ± 15,2	< 0,01
Вміст білку в діалізаті, (г/л)	1,0 ± 0,15	0,52 ± 0,05	< 0,01
Cr D ₂ /P	0,6 ± 0,03	0,51 ± 0,01	< 0,01
Cr D ₄ /P	0,7 ± 0,03	0,65 ± 0,03	> 0,05
GI D ₂ /D0	0,5 ± 0,02	0,54 ± 0,02	> 0,05
GI D ₄ /D0	0,3 ± 0,03	0,41 ± 0,02	< 0,01
CIUr _{Dial} ,(мл/хв)	5,9 ± 0,12	5,62 ± 0,07	< 0,05
Kt _{Dial} / V	2,0 ± 0,08	1,82 ± 0,02	< 0,01
ClCr _{Dial} ,(мл/хв)	6,0 ± 0,11	5,66 ± 0,03	< 0,01
Резидуальна функція нирок			
Погодинний діурез, (мл/год)	36,7 ± 2,7	41,7 ± 1,2	< 0,01
CIUr _{Renal} , (мл/хв)	1,2 ± 0,07	1,28 ± 0,04	< 0,05
Нирковий Kt/V	0,5 ± 0,05	0,51 ± 0,04	> 0,05
ClCr _{Renal} , (мл/хв)	1,6 ± 0,07	1,69 ± 0,02	< 0,01
Доза ПАПД			
Kt _{Total} /V	2,4 ± 0,05	2,33 ± 0,03	< 0,05
ClCr _{Total} Corr, (л/тижд/1,73 м²)	68,0 ± 0,91	64,7 ± 0,32	< 0,01

Наведені дані підтверджують результати отримані в групі порівняння. На фоні терапії небівололом достовірно зменшилась проникність ПМ для креатиніну та глюкози ($p < 0,01$), збільшилась Uf_{PET} при виконанні ТПР до $421,3 \pm 15,2$ мл проти $378 \pm 39,6$ мл у групі порівняння ($p < 0,01$), майже вдвічі зменшилась проникність ендотелію

перитонеальних судин для білка ($p < 0,01$), помірно зменшились діалізні та підвищились ниркові кліренси, Kt_{Total}/V достовірно майже не змінився, $ClCr_{Total}^{Corr}$ зменшився на 4,9 % ($p < 0,01$) і залишався в межах цільового значення — $64,7 \pm 0,32$ л/тижд/1,73 м².

ВИСНОВКИ

На фоні терапії небівололом у хворих ХХН ВД ст. на ПАПД виявлене покращення функціонального стану ендотелію та мікроциркуляції у вигляді збільшення вмісту продуктів метаболізму NO в сироватці крові, зростання ЕЗВД та показника ЕЗВД/ЕНВД, зменшення протеїнурії, покращення показників ПФПГ та зменшення кон'юнктивальних індексів при виконанні НБМБК.

Максимальний ефект досягається при застосуванні добової дози небівололу 5,0 мг/добу. Подальше збільшення дози не призводить до покращення результатів, або зміни, що реєструються виявляються не достовірними.

Терапія небівололом, спрямована на корекцію ЕД у хворих ХХН ВД ст. на ПАПД, призводить до зменшення проникності перитонеальної мембрани для сольовентів і відповідному збільшенню об'єму діалізної ультрафільтрації, зниженню втрат білка з діалізатом та покращенню РФН, у більшій мірі за рахунок збільшення залишкового діурезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: метод. указания / [Лебедев П. А., Калакуцкий 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. 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.
5. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension / S. E. Brett, P. Forte, P. J. Chowienczyk [et al.] // *Clin. Drug Invest.* – 2002. – Vol. 22. – P. 355–359.
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. Kubli S. Beta-blocade with nebivolol enhances the acetylcholine-induced cutaneous vasodilation / S. Kubli, F. Feihl, B. Waeber // *Clin. Pharmacol. Therap.* – 2001. – Vol. 69. – P. 238–244.
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. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism / J.R. Cockcroft, P.J. Chowienczyk, S.E. Brett, C.P. Chen [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1995. – Vol. 274. – 1067–1071.
11. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension / M. Dawes, S.E. Brett, P.J. Chowienczyk [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 48. – P. 460–463.
12. 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.
13. Waniewski J. Mathematical models for peritoneal transport characteristics / J. Waniewski // *Perit. Dial. Int.* – 1999. – Vol. 19, Issue Suppl 2. – P. 193–201.
14. 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 23.03.11

Прийнята до друку 25.03.11

© Ліксунова Л.О., 2011

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

Л.ЛІКСУНОВА

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ФСГС: ДОСВІД ОДНОГО ЦЕНТРУ

L.LIKSUNOVA

THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIFFERENT MORPHOLOGICAL VARIANTS OF FSGS: EXPERIENCE OF ONE CENTRE

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

Ключові слова: фокально-сегментарний гломерулосклероз, морфологічні варіанти, ефективність лікування, преднізолон, циклофосфан.

Резюме: Лечение пациентов с ФСГС, нефротическим синдромом остается актуальным поскольку 5-летнее выживание почек у пациентов данной категории составляет 60%-90%, 10-летнее всего 30%-55%. Персистирование нефротического уровня протеинурии является индикатором неблагоприятного прогноза у пациентов с ФСГС также как и при других гломерулярных заболеваниях, а достижение ремиссии есть позитивным прогностическим маркером. Важным также является определение морфологических вариантов ФСГС, которые в значительной мере определяют результативность лечения и скорость прогрессирования хронической болезни почек.

В работе представлен опыт лечения пациентов данной категории глюкокортикоидами (ГК), пульс-дозами циклофосфамида (ЦФ-пульс), микофенолата мофетилем (ММФ) и циклоспорином (Цс). Период наблюдения составлял 12 мес. В результате применение ГК в качестве терапии индукции было эффективным в 65% случаев, эффективность зависела от возраста, уровня креатининемии, СКФ, ассоциировалась с вариантом «tip» ФСГС. При невозможности применения ГК использовали пульс-дозы ЦФ, ММФ и Цс. Эффективность составила 53,8%, 33% и 35,7% соответственно. У группы пациентов, принимавших ЦФ, достижение КЛР было ассоциировано с вариантом «tip» ФСГС.

Summary: Treatment of patients with FSGS and nephrotic syndrome still a serious problem of nephrology. 5-year renal survival of this patients is 60%-90%, 10-year renal survival – only 30%-55%. Prolongation of nephrotic proteinuria is an indicator of unfavorable prognosis for patients with FSGS like for other morphology forms of glomerulonephritis; from the other hand achievement of remission in this case is known as positive prognostic marker. Specification of morphology form of FSGS is very important because strategy and result of treatment, speed of CKD progression are strongly depend of this.

The article present experience of treatment of patients with FSGS and nephrotic syndrome by prednisolon (Pr), puls doses of cyclophosphan (pCf), mycophenolate mofetil (MMF) and cyclosporin (Cs). Use of Pr for remission induction was effective in 65% cases, but depends of age, level of serum creatinin and associated with “tip” variant. In the case of impossible use of Pr for remission induction we have used pCf, MMF and Cs. Effectiveness of pCf – 52.8%), MMF – 33% and Cs – 35.7%. Variant “tip” was associated with CLR in pCf group.

Вступ. Фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС) є найбільш частою причиною нефротичного синдрому у дорослих [1]. Ретроспективні епідеміологічні дослідження виявляють підвищення частоти ФСГС в останні десятиліття з 10% до 35% [2].

Зазвичай прогноз у нелікованих пацієнтів неблагоприятний з розвитком термінальної ниркової недостатності протягом 8 років у 50% хворих, а рівень спонтанних ремісій не перевищує 10% [3, 4, 5].

На сьогодні препаратами першої лінії для лікування пацієнтів з ФСГС та нефротичним синдромом є глюкокортикоїди [6]. Вивченню впливу глюкокортикоїдів на перебіг ФСГС присвячено багато робіт [3-6]. Разом з цим, рандомізованих контрольованих досліджень, які б з одного боку визначили ефективність глюкокортикоїдів, з іншого порівнювали ефективність інших лікарських засобів, не існує [6]. Глюкокортикоїди в дозі 1 мг/кг ваги застосовують протягом 8-24 тижнів [7]. Аналіз результатів лікування глюкокортикоїдами хворих з ФСГС за останні 10 років показав, що частота повних ремісій сягає 60% у пацієнтів, що отримували глюкокортикоїди більше 6 міс, та нижче 20% - у пацієнтів з менш тривалим лікуванням [4, 8]. Хворі, у яких відсутнє зниження протеїнурії нижче нефротичного рівня протягом 16-24 тижнів визначаються

Ліксунова Людмила Олександрівна
Тел. (044) 4559378

як гормонорезистентні [8]. Причиною останнього є значні тубулоінтерстиціальні зміни та кількість склерозованих клубочків [3, 9]. Після встановлення гормонорезистентності лікування має бути доповнене циклоспорином, а при зниженні ШКФ менше 40 мл/хв призначається мікофенолату мофетил [10]. Лише невелика кількість досліджень присвячена ефективності застосування циклофосфану у даній категорії пацієнтів і переважно у дітей [11, 12].

Дуже важко прогнозувати ефективність лікування пацієнта з ФСГС та нефротичним синдромом. Причиною цього може бути морфологічна неоднорідність ФСГС. У 2003 році D'agati V. виділив 5 підтипів ФСГС: класичний (NOS), *tip*, колапсуючий, перихілярний та клітинний варіанти [13].

Не визначені на даний час прогнози та підходи до лікування морфологічних варіантів ФСГС, лише поодинокі статті були присвячені перебігу захворювання, прогнозу та лікуванню залежно від підтипу. Так, за даними Thomas DB., 2006, пацієнти з *tip* варіантом у 50% досягають повної ремісії; пацієнти з колапсуючим варіантом мають найгірший прогноз, коли трирічне виживання нирок становить 33% проти 67% у решти пацієнтів [8, 14]. За даними інших досліджень, результати лікування первинного ФСГС залежать від величини протеїнурії, наявності порушення функції нирок і не залежать від морфологічної форми ФСГС [9]. Однак це поодинокі дослідження, в яких проаналізовано результати лікування невеликої кількості пацієнтів.

Мета роботи - проаналізувати безпосередні результати ефективності лікування хворих з різними варіантами первинного ФСГС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізована ефективність лікування 70 пацієнтів з ФСГС, що спостерігались в ДУ «Інститут нефрології НАМНУ» з 2007 по 2011 рр. Вік пацієнтів склав $37,8 \pm 14,7$ р, з них 37 чоловіків, жінок 33. Діагноз був верифікований морфологічно. Згідно колумбійської класифікації частота морфологічних варіантів склала: варіант «NOS» у 40 (57,1%), варіант «*tip*» у 25 (35,7%), колапсуючий варіант у 2 (2,9%), клітинний у 2 (2,9%) та перихілярний у 1 (1,4%) пацієнта.

З метою індукції ремісії у частини хворих застосовували глюкокортикоїди (ГК) у дозі 1 мг/кг. Протягом початкових 8-12 тижнів що 2 тижні оцінювали відповідь на лікування. При відсутності зниження протеїнурії до субнефротичного рівня між 12-16 тиж. лікування пацієнт визначався гормонорезистентним. В такому випадку призначався циклофосфамід (ЦФ) пульсами 0,5-0,75г/м² (залежно від ШКФ) щомісяця про-

тягом 6 міс далі кожні 3 міс №3, або циклоспорин (ЦС) 4 мг/кг ваги протягом не менше 6 міс у разі досягнення ПКЛР або 1 року при досягненні ЧКЛР зі зниженням дози до 3 мг/кг в комбінації з низькими дозами преднізолону 0,15 мг/кг.

За наявності протипоказів до призначення преднізолону (цукровий діабет, неконтрольована артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба шлунку та /або 12-палої кишки, значні тубулоінтерстиціальні зміни за даними нефробіопсії та порушення функції нирок в дебюті захворювання, тощо) призначався циклофосфамід пульсами 0,5-0,75 г/м² (залежно від ШКФ) щомісяця протягом 6 міс далі кожні 3 міс № 3.

У разі резистентності до гормонів, циклофосфану та наявності протипоказів до циклоспорину (ШКФ < 40 мл/хв) призначався мофетилу мікофенолат (ММФ) 2 г /д.

Ефективність лікування визначалась як повна клініко-лабораторна ремісія (ПКЛР) при зниженні добової протеїнурії < 200 мг/д, часткова клініко-лабораторна ремісія (ЧКЛР) при зниженні добової протеїнурії < 3,5 г/д. Гормонорезистентність – відсутність зниження протеїнурії, або її зниження яке не може бути трактоване як часткова КЛР між 12-16 тиж лікування. Рецидив – підвищення рівня протеїнурії до нефротичного на будь-якому етапі лікування чи після нього. Гормонзалежність – підвищення протеїнурії на фоні зниження преднізолону.

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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед обстежених нами хворих 46 пацієнтів (65,7%) в якості терапії індукції отримували преднізолон в дозі 1 мг/кг ваги протягом 8-12 тиж з поступовою відміною, загальна тривалість лікування склала $8,9 \pm 3,8$ міс. Клінічна характеристика пацієнтів, що лікувалися глюкокортикоїдами залежно від досягнення ремісії представлені табл. 1

Як видно з представлених даних частота ремісій склала 65,2%, у 18 (39,1%) пацієнтів досягнуто ЧКЛР, у 12 (26,1%) – ПКЛР (табл. 1). В групі пацієнтів, що не досягли ремісії, показники віку, сироваткового креатиніну, ШКФ, значимо відрізнялися від таких в групах пацієнтів з частковою та повною КЛР. Тривалість захворювання до призначення глюкокортикоїдів була найкоротшою у групі пацієнтів з ПКЛР (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів, що лікувалися ГК залежно від показника ремісії

Клінічні дані	Загальна група n=46	ГК-резистентні n=16 (34,8%)	ЧКЛР n=18 (39,1%)	ПКЛР n=12 (26,1%)	«p»
Стать ч/ ж	27/19	10/6	12/6	5/7	
Вік (роки)	36,2+ 14,9	45,5+12,4a,b	35+14.2	29+14.1	0,02
Сироватковий креатинін (ммоль/л)	108,7+ 52,7	139,4+74,3b	115 +47,8	81,8 +18,1	0,01
ШКФ (мл/хв)	70,5+ 33,6	52,6+ 24,4b	64,8 +28,3	96,1+ 33,4	<0,001
Сироватковий альбумін (г/л)	26,3+ 5,7	26,2+ 8,3	28,3 +6,9	29,1+ 7,3	
Добова протеїнурія(г/л)	6,2+ 1,9	5,9+ 2,0	6,1 +1,5	5,4 +3,2	
Сироватковий холестерин (ммоль/л)	10,7+ 3,9	12,6+ 8,2	11,06+ 4	11,7+ 3,5	
Систолічний АТ (мм рт ст)	136 +14,6	141,5+ 18,7	135+ 15,0	128+ 13,2	
Діастолічний АТ (мм рт ст)	86,6+ 8,7	89,3+ 11,8	84+ 12	83,6+ 6,7	
Гіпертензія (%)	47,8%	65,7%	45%	33%	
Тривалість захворювання до призначення ГК (міс)	3,9 +2,8	5,2+ 2,6b	4,1+ 3,1	2,3+ 0,5	<0,001

a – «ГК-резистентні» vs «ЧКЛР»

b - «ГК-резистентні» vs «ПКЛР»

Серед 46 пацієнтів, яким призначався преднізолон, погіршення клінічної картини захворювання - підвищення протеїнурії, посилення набрякового синдрому, що потребувало відміни преднізолону спостерігалось у 2 (3%) хворих, підвищення глікемії у 1 (1,5%) хворої, розвиток синдрому Кушинга у 22 (34,4%) пацієнтів, психічні порушення у 2 (3%) хворих, 2 пацієнти померли внаслідок розвитку нефротичного кризу. Рецидиви спостерігались у 7(15,2%)пацієнтів: ранні у 2 хворих (у 1 пацієнта під час відміни ГК), пізні - у 5 хворих (від 6 до 16 місяців після

закінчення лікування).

Необхідно відмітити, що переважна більшість хворих – 18 (39,1%) досягла ремісії протягом перших 4-8 тижнів лікування, до 4 тижнів лікування ремісії мали місце у 3 (6,5%) пацієнтів, між 8-12 тиж. – у 9 (19,6%) пацієнтів, після 12 тижня у жодного з пацієнтів, що продовжили лікування преднізолоном, зниження протеїнурії не було, такі пацієнти були визначені гормонрезистентними (таб. 2). Окрім того всі пацієнти, що мали ремісію до 4 тиж. лікування мали варіант «тір», з 8-12 тиж. - варіант «NOS».

Таблиця 2

Тривалість лікування ГК та показник ремісії

Тривалість прийому максимальних доз ГК (тиж.)	Кількість хворих, що досягли ремісії
1- 4 тиж.	3 (6,5%)
4-8 тиж.	18 (39,1%)
8-12 тиж.	9 (19,6%)
12-16 тиж.	-

При розподілі пацієнтів, що приймали ГК, за морфологічними варіантами ФСГС визначено, що пацієнти з варіантом «тір» мають значимо вищий показник ПКЛР порівняно з варі-

антом «NOS» (p=0,04) (таб. 3). Групи пацієнтів з колапсуючим та перихілярним варіантом не порівнювались в зв'язку з невеликою кількістю хворих.

Таблиця 3

Результати лікування ГК залежно від варіанта ФСГС

Кількість хворих	«NOS» n=29	«Тір» n=17	Перихілярний n=1	Колапсуючий n=1	«р»
Без ремісії (n=16)	12(41,4%)	4(23,5%)	-	1	0,1
ЧКЛР (n=18)	12(41,4%)	6(35,3%)	1	-	0,2
ПКЛР (n=12)	5 (17,2%)	7(41,2%)	-	-	0,04
Загальний показник ремісії	17(58,6%)	13(76,5%)	-	-	0,1
К-сть хв. з рецидивом	4(13,8%)	3(17,6%)	-	-	0,3
ГК-залежні	3(10,3%)	2(11,8%)	-	-	0,4

Цитотоксичні препарати в комбінації з низькими дозами глюкокортикоїдів (0,15 мг/кг/д) призначалися 26 хворим. Безпосередні ре-

зультати лікування пульс-дозами ЦФ та клінічна характеристика пацієнтів залежно від показника ремісії представлені в таб. 4.

Таблиця 4

Клінічна характеристика пацієнтів, що лікувалися пульс дозами ЦФ залежно від показника ремісії

Клінічні дані	Загальна група n=26	Резистентні n=12 (46,2%)	ЧКЛР n=10 (38,5%)	ПКЛР n=4 (15,3%)	«р»
Стать ч/ ж	9/17	3/6	6/6	0/5	NS
Вік (роки)	37,5+15,1	45 +14,5	49,4 +10,5	39 +16,5	NS
Сироватковий креатинін (ммоль/л)	127 +59,6	136,2 +58,9	135 +71,8	101+ 8,1	NS
ШКФ (мл/хв)	58,3+ 29,7	42,7+ 25	50,5+ 27,4	52,4 +12,2	NS
Сироватковий альбумін (г/л)	26,5+ 5,8	27,7 +7,4	24,7+ 4,6	25,4+ 4,7	NS
Добова базальна протеїнурія (г/л)	6,4 +2,0	6,4+ 1,6	6,0+ 2,7	6,2+ 1,4	NS
Сироватковий холестерин (ммоль/л)	12,2+ 4,4	14,6+ 4,9	13,8+ 3,8	11,4+ 3,4	NS
Систолічний АТ (мм рт ст)	145 +14,6	150+ 17,8	154 +7,8	140 +17,3	NS
Діастолічний АТ (мм рт ст)	90,9+ 8,0	93,3 +10,3	92,8+ 11,1	96,6+ 5,7	NS
Гіпертензія (%)	76,9	44,4	50	40	NS
Гормонзалежні	5	-	3	2	

NS – p>0,05

В представлених нами даних показник ремісії при застосуванні пульс доз ЦФ склав 53,8%, частота досягнення ПКЛР - 15,3%, ЧКЛР - 38,5%. Нами не встановлено суттєвої різниці між групами пацієнтів що досягли ремісії та за її відсутності. Окрім того необхідно зазначити що всі пацієнти, які були визначені гормонзалежними мали позитивний ефект лікування (табл. 4).

Серед 26 пацієнтів, які лікувалися пульс-дозами ЦФ, лише у 2 (7,6%) випадках виявлено погіршення функції нирок (пацієнти з колапсуючим ФСГС), що потребувало відміни препара-

ту, у 1 (3,8%) пацієнтки почала розвиватись алопеція, 1 (3,8%) пацієнт мав геморагічний цистит що потребувало в подальшому застосування уромітексану, нудота, яка не потребувала зниження дози препарату відмічалася у 19 (73%) пацієнтів.

В групі пацієнтів, що досягли ремісії зниження протеїнурії до можливості визначення повної чи часткової ремісії у переважної більшості (57%) хворих відбулося до 3 міс. лікування, до 6 міс лікування цей показник знизився до 36%, після 9 міс. лікування у жодного з пацієнтів зниження протеїнурії, яка могла бути визначена як ЧКЛР чи ПКЛР не було (табл. 5).

Таблиця 5

Тривалість лікування пульс дозами ЦФ та показник ремісії

Тривалість лікування(міс.)	Кількість хворих, що досягли ремісії
1- 3 міс.	8(30,7%)
4-6 міс.	5(19,2%)
7-9 міс.	1(3,9%)
>9міс.	-

При розподілі пацієнтів за морфологічними варіантами ФСГС (табл. 6) визначено, що частота пацієнтів з варіантом «tip» в досягненні ПКЛР значно більша ніж пацієнтів з варіантом «NOS» 6,2% та 42,8% відповідно (p=0,04).

При аналізі кількості рецидивів визначено, що частота рецидивування в кожній з порів-

нювальних груп статистично не відрізняється (табл.6). У кожного з пацієнтів що мали рецидив захворювання тривалість лікування склала 6 міс., підвищення протеїнурії спостерігалось через 4 та 8 місяців після відміни препарату.

Таблиця 6

Результати лікування пульс дозами ЦФ залежно

від варіанта ФСГС

Кількість хворих	«NOS» n=16	«Tip» n=7	Клітинний n=1	Колапсуючий n=2	«p»
Без ремісії (n=12)	8(50%)	2(28,6%)	-	2	0,3
ЧКЛР (n=10)	7(43,8%)	2(28,6%)	1	-	0,5
ПКЛР (n=4)	1(6,2%)	3(42,8%)	-	-	0,04
К-сть хв. з рецидивом (n=2)	1(6,3%)	1(14,3%)	-	-	0,5

Групу хворих, яким призначався циклоспорин, склали пацієнти з відсутністю ефекту від ГК терапії, пацієнти які мали протипокази до ГК-терапії та пацієнти з рецидивами і неефективністю циклофосфаміду в якості підтримуючої тера-

пії. Препарат призначався 14 хворим («NOS», n=9; «tip», n=5). Загальна клініко-лабораторна характеристика даної групи пацієнтів представлена в таб.7.

Таблиця 7

Клінічна характеристика пацієнтів, що лікувалися циклоспорином та ММФ

Клінічні дані	Циклоспорин n=14	ММФ n=12
Стать ч/ ж	8/6	5/7
Вік (роки)	31,8 +12,7	37+ 13,4
Сироватковий креатинін (ммоль/л)	111+ 45,4	134+ 64,6
ШКФ (мл/хв)	69,8 +29,9	63,2+ 42,9
Сироватковий альбумін (г/л)	25+ 4,7	27,6+ 7,0
Добова протеїнурія (г/л)	7,8+ 2,1	7,1+ 2,1
Сироватковий холестерин (ммоль/л)	12,9+ 3,3	10,7+ 4,1
Систолічний АТ (мм рт ст)	138+ 18,1	136+ 21,3
Діастолічний АТ (мм рт ст)	90+ 7,1	85+ 12,9
Гіпертензія (%)	14,2%	25%
«NOS»	9	10
«tip»	5	2

Впродовж досліджуваного періоду ПКЛР досяг 1 хворий («NOS» віріант ФСГС), ЧКЛР – 4 хво-

рих (2 пацієнти з варіантом «NOS»; 2 пацієнти з варіантом «tip»), зниження протеїнурії не було у 9 хворих (3 пацієнти з варіантом «tip»; 6 пацієнтів з варіантом «NOS, у 2 з них відмічалось підвищення сироваткового креатиніну, що змусило припинити лікування. Рецидиви відмічались у 2 пацієнтів через 2 та 4 місяці після відміни препарату відповідно.

Мікофенолату мофетіл призначався 12 хворим: 2 пацієнтам з варіантом «tip», 10 пацієнтам з варіантом «NOS» (табл. 7). При аналізі результатів лікування 8 пацієнтів виявились резистентними (пацієнти з варіантом «NOS»), інші пацієнти мали ЧКЛР через 4-8 місяців після початку прийому препарату, 2 з них мали рецидив нефротичного синдрому через 8 та 11 місяців після відміни препарату.

ОБГОВОРЕННЯ

В представленому дослідженні ми проаналізували результати різних підходів до лікування різних морфологічних варіантів ФСГС.

Таким чином, позитивний ефект ГК- терапії відмічено у 65,2% пацієнтів. ПКЛР визначена у 26,1%, ЧКЛР у 39,1%. Досягнення ремісії значно частіше відмічалось у молодших пацієнтів з нижчим рівнем креатиніну та вищим показником ШКФ. Такі дані підтверджені багатьма дослідженнями за результатами яких показник ремісії у пацієнтів зі збереженою функцією нирок, що приймали преднізолон варіює від 40 до 80%, а основним предиктором відповіді на лікування є рівень ниркової функції [6, 8, 16]. Необхідно відмітити, що у 80% стероїдочутливих пацієнтів за даними ниркової біопсії визначався варіант «tip» ФСГС [17].

При розподілі пацієнтів за морфологічними варіантами ФСГС в нашому дослідженні пацієнти з варіантом «tip» мають значимо вищий показник ПКЛР порівняно з варіантом «NOS» а відсоток загальної ремісії складає 76%.

Багатьма дослідниками рекомендований тривалий, протягом 6-9 міс, прийом преднізолону [15]. Саме тривалість лікування збільшує показник ремісії з 15 до 67% [8]. При відсутності ефекту лікування ГК в максимальних дозах між 12 – 16 тиж лікування пацієнт визначається гормонрезистентним [14, 19].

В представлених нами даних переважна більшість хворих (39%) мали зниження протеїнурії протягом перших 4-8 тижнів лікування, до 4 тижнів лікування в ремісію ввійшли 6,5% пацієнтів, між 8-12 тиж. – 19,6% пацієнтів, після 12 тижня у жодного з пацієнтів, що продовжили лікування преднізолоном, зниження протеїнурії не було. Чи варто приймати преднізолон довше 12 тиж враховуючи те що частота побічних ефектів суттєво підвищиться? Необхідно відмітити, що всі пацієнти, що мали ремісію до 4 тиж. лікування мали варіант «tip», з 8-12 тиж. – варіант «NOS».

Дані по використанню цитотоксичних препаратів, зокрема ЦФ, обмежені декількома ретроспективними дослідженнями і переважно стосуються пацієнтів із стероїдозалежністю, стероїдорезистентністю, стероїдопов'язаними побічними ефектами та/або розповсюдженим інтерстиціальним фіброзом, пошкодженням судин за даними ниркової біопсії [11, 12]. Але всеж переважна більшість дослідників в якості терапії індукції у такої групи хворих рекомендує використовувати препарати інших груп таких як циклоспорин чи ММФ [18-20]. Враховуючи коштовність даних препаратів і невисокий соціальний рівень пацієнтів в переважній більшості призначався саме ЦФ. Окрім того необхідно зазначити що всі пацієнти, які були визначені гормонзалежними мали позитивний ефект лікування, при чому в усіх випадках ремісія утримувалася тривало.

За даними оглядів літератури ЦФ в дозі 2 мг/кг/д внутрішньо протягом 8-12 тиж викликає повну або часткову ремісію у 75% пацієнтів, більш тривале лікування є недоцільним [3, 11]. У випадку стероїдорезистентності цей показник знижується до 25% [11].

При застосуванні пульс ЦФ в якості терапії індукції позитивний ефект лікування в представлених нами даних відмічений в 53,8%, частота досягнення ПКЛР 15,3%; ЧКЛР 38,5%. Нами не встановлено суттєвої різниці між групами пацієнтів що досягли ремісії та за її відсутності. Переважна більшість пацієнтів (30,7%) мала відповідь на лікування протягом перших 3-х місяців застосування препарату, протягом наступних 3-х місяців показник ремісії знизився до 19,2%. Застосування пульсових доз ЦФ пов'язані з сумарною дозою яка значно менша ніж при застосуванні внутрішніх форм.

При розподілі пацієнтів за морфологічними варіантами ФСГС визначено, що частота пацієнтів з варіантом «tip» в досягненні ПКЛР значно вища ніж пацієнтів з варіантом «NOS». В 2-х випадках відмічені рецидиви нефротичного синдрому, які не залежали від морфологічної форми ФСГС. Досліджень в яких вивчалася перевага чи недоліки застосування ЦФ у пацієнтів з різними морфологічними варіантами ФСГС не було.

В лікуванні гормонзалежних, гормонрезистентних пацієнтів та пацієнтів що мають рецидиви нефротичного синдрому в якості ініціальної терапії рекомендовано використовувати циклоспорин [10, 18-20]. За даними літератури показник ремісії у таких хворих становить 20-70% [21]. Однак, незважаючи на високу частоту КЛР дуже часто спостерігаються рецидиви в короткий термін після його відміни [22].

Отримані нами дані по використанню циклоспорина знаходяться у відповідності з даними літератури. Частота ремісії становить 35,7% спостережень, тільки 1 пацієнт з варіантом «NOS»

досяг ПКЛР. Рецидиви відмічались у 2 пацієнтів через 2 та 4 місяці після відміни препарату.

Серед 12 пацієнтів, яким призначався ММФ, у 33% відзначено позитивний ефект лікування, при цьому ремісія була часковою і не залежала від морфологічного варіанту ФСГС. Базуючись на результатах неконтрольованих проспективних та ретроспективних досліджень, встановлено, що при застосуванні ММФ в якості терапії індукції загальний показник ремісії сягає 44%, але повна ремісія буває рідко [23, 24]. На відміну від інших груп хворих група пацієнтів, яким призначався ММФ, в нашому дослідженні була найважчою зважаючи на те, що більшість з них мала резистентність до ГК, протипокази до циклоспорину, рецидиви і неефективність циклофосфаміду, в якості підтримуючої терапії, а тому і частота ремісії була нижчою порівняно з іншими групами лікування та показниками ремісії представленими в інших дослідженнях.

ВИСНОВКИ

1. Призначення преднізолону супроводжується розвитком ПКЛР та ЧКЛР у 65,2% пацієнтів. Прогнозопозитивними факторами досягнення ПКЛР є вікова група 20-40 р, ШКФ, що відповідає ХХН І ст, тривалість захворювання до призначення ГК не більше 4 міс.
2. За наявності протипоказів до ГК та неможливості використання ЦС та ММФ, застосування ЦФ викликає ПКЛР та ЧКЛР у 53,8% пацієнтів. Прогнозопозитивним критерієм є варіант «тір» ФСГС.
3. При застосуванні ЦС ремісія викликана у 35,7% хворих. Різниця у досягненні ремісії між варіантами ФСГС не визначено.
4. Частота ремісії при застосуванні ММФ найнижча порівняно з препаратами інших груп (33%) і не залежить від варіанту ФСГС.

ЛІТЕРАТУРА

5. 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.
6. Rivera J. Rojas. Factors predicting for renal survival in primary focal segmental glomerulosclerosis/ J. Rojas Rivera, M. Prez, A. Hurtado and C. Asato// Nefrolog a. - 2008. — V. 28. — P. 439-446
7. Korbet S. M. Primary focal segmental glomerulosclerosis : Clinical course and response to therapy / S. M. Korbet, M. M. Schwartz, E. J. Lewis // Am J Kidney Dis. — 1994. — V. 23. — P. 773–783.
8. Rydel J. J. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment / J. J. Rydel, S. M. Korbet, R. Z. Borok and M. M. Schwartz // Am J Kidney Dis. — 1995. — V. 25. — P. 534–542.
9. Korbet S. M. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis / S. M. Korbet // Kidney Int. - 2002. — V. 62. — P. 2301–2310.
10. Stirling C. M. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units / C. M. Stirling, P. Mathieson, J. M. Boulton-Jones [et al.] // QJM. - 2005. — V. 98. — P. 443-445.
11. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004 : an update / A. Meyrier // Nephrol Dial Transplant. - 2004. — V. 19. - P. 2437-2444.
12. M. J. Chun Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults : presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants / Chun M. J. [et al.] // J Am Soc Nephrol. — 2004. — V. 15. — P. 2169-2177.
13. Banfi G. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study / G. Banfi [et al.] // Clin Nephrol. — 1991. — V. 36. — P. 53-59.
14. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis : evidence-based recommendations / E. Burgess // Kidney Int Suppl. - 1999. — V. 70. — P. 26-32.
15. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome : comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft f r P diatrische Nephrologie. Arch Dis Child. — 1987. - V. 62. — P. 1102.
16. Schulman S. L. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome : superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns / S. L. Schulman [et al.] // J Pediatr. — 1988. — V. 113. — P. 996-1001.
17. 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 14
18. Thomas D. B. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants / D. B. Thomas [et al.] // Kidney Int. - 2006. — V. 69. - P. 920-926.
19. Deegens J. K. J. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population epidemiology and outcome / J. K. Deegens, E. J. Steenberg, G. F. Borm and J. F. Wetzels // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. V. 23. P. 186-92.
20. Pokhariyal S. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis / S. Pokhariyal [et al.] // J Nephrol. — 2003. — V. 16. — P. 691-696.
21. Korbet, S. M. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis / S. M. Korbet // Semin Nephrol. — 2003. — V. 23. — P. 219-228.
22. Lieberman KVA. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children / KVA Lieberman, Tejani// J Am Soc Nephrol. — 1996. — V. 7. — P. 56-63.

23. Ponticelli C. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome / C. Ponticelli [et al.] // Kidney Int. - 1993. - V. 43. - P. 1377-1384.
24. Heering P. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis / P. Heering [et al.] // Am J Kidney Dis. - 2004. - V. 43. - P. 10-18.
25. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations/ Burgess E. // Kidney Int Suppl. - 1999. - V. 70. - P. 26-32
26. Meyrier A. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de N  phrologie / A. Meyrier [et al.] // Kidney Int. - 1994. - V. 45. - P. 1446-1456.
27. Choi M. J. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. / M. J. Choi [et al.] // Kidney Int - 2002. - V. 61. - P. 1098-1114.
28. Cattran D. C. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis / Cattran D. C. [et al.] // Clin Nephrol. - 2004. - V. 62. - P. 405- 411.

Надійшла до редакції 06.05.11

Прийнята до друку 12.05.11

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

УДК 616.61-085.38-073.27:616.94]-08

К. ЗАКОНЬ¹, В. ДУДАРЕНКО¹, Г. РАДЧЕНКО², М. КОЛЕСНИК¹
ДІАЛІЗНА НИРКОВА ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ
КАРДІОХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ З СЕПСИСОМ

K. ZAKON, V. DUDARENKO, G. RADCHENKO, M. KOLESNYK
RENAL REPLACEMENT THERAPY OF SEPTIC CARDIAC SURGERY PATIENTS

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, гемодіаліз, сепсис, кардіохірургія.

Резюме. Частота розвитку сепсиса составляет 0,38-3,0 случая на 1 тыс. населения. Развитие острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с сепсисом приводит к увеличению летальности до 70-80%, что значительно превышает показатель летальности пациентов с ОПП без сепсиса. Проведен анализ подгруппы 25 кардиохирургических пациентов с сепсисом и ОПП, которые в комплексном лечении требовали проведения диализной почечной заместительной терапии (ДПЗТ). 9 пациентов лечились интермиттирующим гемодиализом (ИГД) и составили группу 1, а 16 пациентов получавших длительную вено-венозную гемофильтрацию были включены в группу 2.

Установлено, что госпитальная летальность среди всех пациентов составила 36% и статистически достоверно не отличалась от прогнозируемой – 46,3% ($p=0,304$). При этом госпитальная летальность была статистически достоверно ниже в группе 2 по сравнению, как с показателем летальности в группе 1 (6 (66,7%) и 2 (18,8%), соответственно, $p=0,019$), так и показателем прогнозируемой летальности (18,8% и 42,4%, соответственно, $p=0,033$). Не было выявлено статистически достоверных различий между группами в результатах лечения выживших пациентов на момент выписки из стационара.

Параметры, коррелирующие с показателем госпитальной летальности, при проведении бивариантного корреляционного анализа были включены в модель регрессии Кокса, которая продемонстрировала, что относительный риск смерти статистически достоверно увеличивался в 2 раза при увеличении скорости ультрафильтрации на каждые 1 мл/кг/час ($p=0,041$) и на 3,4% при увеличении возраста пациента на 1 год ($p=0,034$).

Применение ДВВГФ, по сравнению с ИГД, позволяет снизить госпитальную летальность. Риск смерти увеличивается при увеличении скорости ультрафильтрации и возраста пациента.

Summary. Incidence of sepsis is 0,38 – 3,0 per 1000 population. If acute kidney injury (AKI) develops in septic patients (pts) mortality rises to 70-80% and exceeds that in AKI pts without sepsis.

This is an analysis of subgroup of 25 cardiac-surgery pts with sepsis and AKI who need renal replacement therapy (RRT). 9 pts was treated with intermittent hemodialysis (IHD) and 16 pts – with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH).

There was no statistical difference between hospital mortality (HM) all of pts and prognostic value of HM (36% vs 46,3%, respectively, $p=0,304$). HM of CVVH treated pts was statistically significantly lower in comparison to IHD treated pts (6 (66,7%) vs 2 (18,8%), respectively, $p=0,019$) and prognostic HM

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

(18,8% vs 42,4%, respectively, $p=0,033$). There no statistical significance in difference in outcome among survived pts at discharge.

Parameters correlated with HM in bivariate correlation were included in Cox regression. Hazard ratio for HM was 2 for each 1 ml/kg/h rise in ultrafiltration rate ($p=0,041$) and 1,034 for each year in patient age ($p=0,034$).

CVVH can reduce HM in comparison with IHD. Risk of death increased with increase of ultrafiltration rate and age of patient.

Вступ. Частота розвитку сепсису, за даними різних авторів, коливається від 0,38 до 3,0 випадків на 1 тис. населення, а серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії і реанімації (ВРІТ) сягає 40% [9]. Летальність пацієнтів з сепсисом, важким сепсисом та септичним шоком становить 10,5 - 34,7%, 27,8 - 51,2% і 52,2 - 60%, відповідно [4, 9]. Гостре пошкодження нирок (ГПН) унаслідок сепсису розвивається у 24% пацієнтів з сепсисом, у 39% пацієнтів з важким сепсисом і у 89% пацієнтів з септичним шоком [3]. При цьому, розвиток ГПН у пацієнтів з сепсисом призводить до збільшення летальності до 70 - 80%, яка перевищує показники, що спостерігаються у пацієнтів з ГПН без сепсису і таким чином становить важливу медичну проблему [3, 4, 9]

Разом з цим, практично відсутні роботи, які б вивчали підходи до застосування діалізної ниркової замісної терапії (ДНЗТ) та результати лікування у пацієнтів кардіохірургічного профілю з сепсисом.

З метою оцінки результатів лікування пацієнтів кардіохірургічного профілю з сепсисом, які отримували лікування ДНЗТ та визначення факторів, що впливають на них, був проведений аналіз підгрупи пацієнтів кардіохірургічного профілю з сепсисом, які отримували лікування ДНЗТ в складі комплексної терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Аналізувались результати лікування пацієнтів, які отримували інтермітуючий (ІГД) — група 1 або тривалу вено-венозну гемофільтрацію (ТВВГФ) — група 2. Первинною кінцевою точкою був обраний показник госпітальної летальності, а вторинними — частота та ступінь відновлення функції нирок.

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

ІГД 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 розчину. 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-pre (Gambro Dasco S.p.A., Італія) та розчину Гамбросол 2 і Гамбросол 4 (Gambro Dasco S.p.A., Італія). Швидкість потоку крові становила 180 мл/хв., швидкість потоку діалізуючого розчину — 35 — 45 мл/кг/год.

Показання до лікування ДНЗТ визначались локальним протоколом. Пацієнти, які лікувались ТВВГФ могли бути переведені на ІГД 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.

Сепсис визначався як розвиток двох і більше ознак синдрому системної запальної реакції за наявності доведеної (або підозрюваної) інфекції (табл. 1) [2]. Важким сепсисом вважався сепсис, що супроводжувався лактат-ацидозом та/або гострим пошкодженням нирок або гострим порушенням свідомості, септичним шоком — зниження систолічного артеріального тиску менше 90 мм рт.ст [2].

Таблиця 1

Ознаки синдрому системної запальної реакції

t тіла > 38°C або <36°C
ЧСС > 90 уд./хв.
ЧД >20 за хв. або парціальний тиск CO ₂ в артеріальній крові <32 мм рт.ст.
Кількість лейкоцитів >12 000/мл або < 4 000/мл або > 10% незрілих форм

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 кореляцій (tau-b Кендалл), аналіз виживання за регресією Кокс.

РЕЗУЛЬТАТИ

Ретроспективно проаналізовані дані 25 пацієнтів кардіохірургічного профілю з сепсисом, які потребували лікування ДНЗТ. Чоловіків було 17 (68%), жінок — 32%.

До групи 1 увійшли пацієнти, які отримували лікування ІГД (n=9), а до групи 2 — ТВВГФ (n=16). Причинами сепсису були: інфекційний ендокардит — 16 (64%) пацієнтів, вентилятор-асоційована пневмонія — 5 (20%) пацієнтів. У 4-х пацієнтів (16%) було діагностовано абдомі-

нальний сепсис. Групи статистично достовірно не відрізнялись між собою за виключенням кількості пацієнтів з ХХН, яка була вище в групі 1 (4 (44%) і 2 (12,5%), відповідно, $p=0,041$), загальною тривалістю ДНЗТ протягом 3-х перших діб

лікування ($14,6 \pm 11,5$ і $43 \pm 12,8$, відповідно, $p=0,002$) і середнім об'ємом ультрафільтрації (ОУФ) (804 ± 590 і 1747 ± 1116 , відповідно, $p=0,039$). Вихідні характеристики пацієнтів представлені в таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

Характеристика пацієнтів

	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	P
Чоловіки/жінки	5/4 (55,6/44,4)	12/4 (75/25)	Н/Д
Інфекційний ендокардит	6 (66,7)	10 (66,7)	Н/Д
Абдомінальний сепсис	1 (11,1)	3 (18,8)	Н/Д
Пневмонія	2 (22,2)	3 (18,8)	Н/Д
ЦД, II тип	2 (22,8)	4 (25)	Н/Д
ХХН	4 (44,4)	2 (12,5)	0,041
- I ст..	-	2	
- II ст..	2	-	
- III ст..	2	-	
Олігоурія	8 (88,9)	12 (75)	Н/Д
Септичний шок	7 (77,8)	7 (43,8)	Н/Д
Кількість балів за шкалою Глазго <11	2 (22,2)	3 (18,8)	Н/Д
Необхідність ШВЛ	6 (66,7)	8 (50)	Н/Д

ЦД – цукровий діабет;

ШВЛ – штучна вентиляція легень.

Таблиця 3

Характеристика пацієнтів

	Група 1 (Сер $\pm$ СВ)	Група 2 (Сер $\pm$ СВ)	P
Загальна тривалість ДНЗТ протягом 3-х перших діб лікування	$14,6 \pm 11,5$	$43 \pm 12,8$	0,002
Вік, років	52 ± 16	43 ± 17	Н/Д
Вага, кг	$83,6 \pm 19,4$	$76,5 \pm 18,3$	Н/Д
Зріст, см	170 ± 12	171 ± 10	Н/Д
ІМТ	$28,8 \pm 5,2$	$26,3 \pm 6,6$	Н/Д
ППТ, м ²	$1,99 \pm 0,29$	$1,91 \pm 0,25$	Н/Д
Діурез, мл/кг/год	$0,15 \pm 0,14$	$0,41 \pm 0,5$	Н/Д
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	$13,6 \pm 3,8$	$15,4 \pm 6,4$	Н/Д
eKt/V	$0,7 \pm 0,25$	$0,98 \pm 0,39$	Н/Д
ШУФ, мл/кг/год	$1,47 \pm 0,96$	$0,89 \pm 1,1$	Н/Д
Рідинний баланс за перші 3 доби лікування	223 ± 530	-173 ± 1336	Н/Д
Середній ОУФ, мл	804 ± 590	1747 ± 1116	0,039
Діурез за 1-у добу, мл	373 ± 289	621 ± 818	Н/Д
Діурез за 2-у добу, мл	326 ± 429	858 ± 1317	Н/Д
Діурез за 3-ю добу, мл	392 ± 496	542 ± 373	Н/Д
Сечовина на момент початку ДНЗТ, ммоль/л	$32,1 \pm 14,6$	$31,4 \pm 7,9$	Н/Д
Креатинін на момент початку ДНЗТ, мкмоль/л	373 ± 103	$352,4 \pm 110$	Н/Д
APACHE II	25 ± 6	22 ± 6	Н/Д
SOFA	12 ± 4	8 ± 3	Н/Д
MODS	9 ± 5	7 ± 2	Н/Д

Госпітальна летальність серед усіх пацієнтів становила 36% (9 пацієнтів) і статистично достовірно не відрізнялась від прогнозованої – 46,3% ($p=0,304$). Разом з цим госпітальна ле-

тальність була статично достовірно нижчою в групі 2 порівняно, як з показником прогнозованої летальності, так і з показником в групі 1 (табл. 4).

Таблиця 4

Госпітальна летальність

	Госпітальна летальність	Прогнозована летальність	P (між прогнозованою і госпітальною)
Група 1	6 (66,7%)	53,3%	0,446
Група 2	3 (18,8%)	42,4%	0,033
P (між групами 1 і 2)	0,019	-	

На момент виписки зі стаціонару результати лікування пацієнтів, які вижили статистично не відрізнялись між групами і наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Результати лікування

	Група 1	Група 2	P
Повне одужання	2 (22,2%)	6 (37,5%)	0,441
Часткове одужання	0	4 (25,0%)	0,109
Необхідність в ДНЗТ на момент виписки зі стаціонару	1 (11,1%)	2 (12,5%)	0,453
ХХН- V ст.	0	1 (6,3%)	0,92

При проведенні біваріантного кореляційного аналізу було виявлено зв'язок між показником госпітальної летальності всіх пацієнтів і загальною тривалістю ДНЗТ за перші 3-и доби лікування ($r=-0,463$, $p=0,007$), ШУФ ($r=0,443$, $p=0,009$), застосуванням ТБВГФ ($r=-0,479$, $p=0,019$), віком пацієнтів ($r=0,482$, $p=0,005$), діурезом на початку ДНЗТ ($r=-0,495$, $p=0,004$), кількістю балів за шкалою АРАСНЕ II ($r=0,445$, $p=0,01$) і наявністю ХХН ($r=0,55$, $p=0,005$).

Всі ці параметри були включені до моделі регресійного аналізу ризику смерті за Кокс. Який показав, що відносний ризик смерті статистично достовірно збільшувався у 2 рази при збільшенні ШУФ на кожний 1 мл/кг/год ($p=0,041$) і на 3,4% на кожен рік зростання віку пацієнта ($p=0,034$) (табл. 6). Подальше включення до цієї моделі таких параметрів, як метод ДНЗТ і наявність ХХН призводило до статистично недостовірної зміни прогностичної цінності моделі в цілому.

Таблиця 6

Регресійний аналіз за Кокс

Omnibus Tests of Model Coefficients ^{a,b}									
-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step			Change From Previous Block		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
128,959	15,387	5	,009	14,687	5	,012	14,687	5	,012
Variables in the Equation									
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)		
							Lower	Upper	
Заг_трив_ДНЗТ_3_дів	-,012	,015	,705	1	,401	,988	,960	1,017	
ШУФ_мл_кг_час	,695	,340	4,174	1	,041	2,003	1,029	3,902	
Вік	,034	,016	4,507	1	,034	1,034	1,003	1,067	
Діурез_поч	,000	,000	,352	1	,553	1,000	,999	1,001	
АРАСНЕ II	,085	,053	2,562	1	,109	1,088	,981	1,207	

ОБГОВОРЕННЯ

Проблема діагностики та лікування сепсису, незважаючи на певний прогрес за останні роки, залишається однією з найважливіших в сучасній медицині. Основи діагностики сепсису були сформульовані ще у 1991 р., але не зважаючи на їх доповнення у 2001 р. залишаються суперечливими, а лабораторні діагностичні тести є малодоступними [2]. Разом з цим, на сьогодні не має загальноприйнятого підходу до вибору типу та режимів проведення ДНЗТ не тільки у пацієнтів кардіохірургічного профілю з сепсисом і ГПН, але й у пацієнтів з сепсисом і ГПН загалом. Найбільші, як за кількістю пацієнтів так і цитуванням, рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) не виявили переваги, з точки зору впливу на летальність, будь-якого методу ДНЗТ, але вони були присвячені лікуванню критично хворих пацієнтів з ГПН, а не пацієнтів з сепсисом та ГПН. Так, у РКД RENAL лише близько 50% пацієнтів включених у дослідження мали сепсис, РКД VA/NIH ATN – близько 63%, а дослідження DoReMi – 32,7% [5, 6, 8]. Результати нещодавно опублікованого мета-аналізу (до якого увійшли й наведені вище РКД) також підтвердили відсутність переваг «більш інтенсивного» підходу до ДНЗТ над «менш інтенсивним» [7].

На сьогодні існує достатньо клінічних досліджень, які обґрунтовують доцільність застосування тривалих методів ДНЗТ в цілому, і ТВВГФ зокрема, в лікуванні пацієнтів з сепсисом. Хоча патофізіологічні механізми сепсису є багатфакторними, все ж центральна роль в складному каскаді реакції, що призводять до дисфункції клітин, тканин і органів, належить дисбалансу циркулюючих про- та протизапальних медіаторів [4]. Ці медіатори (ейкозаноїди, лейкотриєни, компоненти комплементу, цитокіни, хемокіни, фактори коагуляції та ін.) в більшості своїй належать до так званих «середніх молекул», тобто до речовин з молекулярною масою 5-50 кДа, і можуть досить ефективно видалятися за допомогою конвекції та абсорбції та, в меншій мірі, дифузії, за умови використання високопроникних мембран [4]. Застосування тривалих методик ґрунтується на теорії пікових концентрацій, що запропонована Ronco C. et al. [4]. Відповідно до неї пікові концентрації про- та протизапальних медіаторів, що спостерігаються, як послідовно, так і паралельно, можуть бути компенсовані саме тривалим їх видаленням з кровотоку. Крім того, тривале застосування конвективних методів дозволяє зменшити концентрації біологічно активних речовин не тільки в плазмі, але й в тканинах [4]. При цьому численні роботи продемонстрували більшу гемодинамічну стабільність пацієнтів при застосуванні тривалих методик порівняно з інтермітуючими, що значною мірою обумовлено меншою ШУФ при збереженні того самого ОУФ, що відповідає результатам

отриманим в представленому дослідженні.

Так, РКД, яке є найближчим за складом пацієнтів до нашого дослідження VA/NIH ATN, що включало 1122 пацієнта з гострим пошкодженням нирок (63% – з сепсисом) і порівнювало інтенсивне лікування (ТВВГДФ в дозі 35 мл/кг/год або ІГД чи повільний низько ефективний гемодіаліз (ПНГД) з Kt/V 1,2 – 1,4 6 разів на тиждень) і менш інтенсивне лікування (ТВВГДФ в дозі 20 мл/кг/год або ІГД чи ПНГД з Kt/V 1,2 – 1,4 3 рази на тиждень), не виявило різниці в госпітальній і 60-денній летальності між групами [6]. Разом з цим, госпітальна летальність в цьому дослідженні становила 51,2% і 48%, що перевищувало показник летальності в нашому дослідженні – 36% (18,8% і 66,7%, відповідно). Необхідно відмітити, що пацієнти дослідження VA/NIH ATN були старшими за пацієнтів нашого дослідження, мали більшу кількість балів за шкалою APACHE II і SOFA, більший показник Kt/V, але нижчий рівень сечовини крові на початок ДНЗТ і застосовували ТВВГДФ, а не ТВВГФ. Також, в нашому дослідженні застосовувались більш високі об'єми заміщення 35-45 мл/год/кг., а не 20-35 мл/год/кг [6].

У РКД RENAL, яке включало 1508 пацієнтів і порівнювало вплив на летальність більш інтенсивного лікування (ТВВГДФ в дозі 40 мл/кг/год) і менш інтенсивного (ТВВГДФ в дозі 25 мл/кг/год), показник 90-денної летальності становив 44,7% в кожній групі, що також перевищувало показники летальності нашого дослідження [5]. При цьому, пацієнти дослідження RENAL були значно старшими за віком, проте мали меншу кількість балів за шкалою SOFA (лише 50% пацієнтів включених до дослідження мали сепсис). Крім того використовувалась ТВВГДФ в режимі пост-дилюції, на відміну від ТВВГФ в режимі преділюції в нашому дослідженні [5].

Когортне дослідження DoReMi, що включало 15 200 пацієнтів, з яких 32,7% мали сепсис, порівнювало вплив на летальність інтенсивної інтермітуючої ДНЗТ (ІДНЗТ) (6 і більше сесій на тиждень) із звичайною інтермітуючою ДНЗТ (менше 6 сесій на тиждень) та інтенсивної тривалої ДНЗТ (ТВВГФ, ТВВГДФ, ТВВГД і ВОГФ в дозі більше 35 мл/кг/год.) і з звичайною тривалою ДНЗТ (менше 35 мл/кг/год.) [8]. Летальність у ВРІТ в групі інтенсивної ТДНЗТ становила 60,8%, звичайної ТДНЗТ – 52,5%, інтенсивної ІДНЗТ – 23,6% і звичайної ІДНЗТ – 19,4% [8].

Розбіжності між результатами наведених досліджень і виконаного нами можуть бути пояснені, в-першу чергу, різним контингентом пацієнтів та, по-друге, малою чисельністю нашого дослідження та різними методами ДНЗТ і їх режимами, що використовувались. Разом з цим, результати нашої роботи узгоджуються з дослідженнями, які показали кращі результати лікування пацієнтів ТВВГ(Д)Ф порівняно з інтермі-

туючими методиками внаслідок більшого ОУФ при меншій ШУФ, що дозволяє підтримувати необхідний водний баланс без значних обмежень в інфузійній терапії та харчуванні пацієнтів із забезпеченням при цьому стабільної гемодинаміки меншими дозами адреноміметиків [4].

Зрозуміло, що для значної частини пацієнтів ВРІТ з ГПН інтермітуючі методики ДНЗТ є ефективними і достатніми, але застосування тривалих методик ДНЗТ може мати додатковий позитивний ефект у певних груп пацієнтів з ГПН і сепсисом та ГПН в складі синдрому поліорганної недостатності.

ВИСНОВКИ

Відносний ризик смерті летальність пацієнтів кардіохірургічного профілю з сепсисом, які потребують застосування ДНЗТ в комплексній терапії збільшується у 2 рази при збільшенні ШУФ на кожний 1 мл/кг/год і на 3,4% при зростанні віку пацієнта на 1 рік.

Застосування ТВВГФ дозволяє зменшити показник госпітальної летальності таких пацієнтів.

Уточнення впливу методів ДНЗТ і їх режимів на летальність у пацієнтів з сепсисом вимагає проведення добре організованих РКД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Haase-Fielitz A. Genetic Polymorphism in Sepsis- and Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury / A. Haase-Fielitz, M. Haase, R. Bellomo, J. A. Kellum // *Acute Kidney Injury*. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. *Contrib Nephrol. Basel, Karger* – 2007. - Vol. 156. – P. 75-91.
2. Levy M. M. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference / M. M. Levy [et al.] // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1250-1256.
3. Parmar A. Epidemiology of Septic Acute Kidney Injury / A. Parmar [et al.] // *Current Drug Targets.* – 2009. – Vol. 10. – P. 1169-1178.
4. Ronco C. *Critical Care Nephrology* / C. Ronco, R. Bellomo, J. A. Kellum // 2nd ed. - Saunders – 2009.
5. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients / The RENAL Replacement Therapy Study Investigators // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1627-1638.
6. 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.
7. Van Wert R. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis / R. Van Wert [et al.] // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 38, No.5
8. Vesconi S. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury / S. Vesconi [et al.] for the DOse REsponse Multicentre International collaborative Initiative (DO-RE-MI Study Group) // *Critical Care.* – 2009. – Vol. 13. - R57 (doi:10.1186/cc7784).
9. Vincent J-L. Classification, Incidence and Outcomes of Sepsis and Multiple Organ Failure / J-L. Vincent, F. Taccone, X. Schmit // *Acute Kidney Injury*. Ronco C., Bellomo R., Kellum J. A. *Contrib Nephrol. Basel, Karger.* – 2007. - Vol. 156. – P. 64-74.

Надійшла до редакції 10.05.11

Прийнята до друку 12.05.11

© Ж. Д. Семидоцька, О. В. Веремієнко, 2011

УДК: 616.24-007

Ж. Д. СЕМИДОЦЬКА, О. В. ВЕРЕМІЄНКО**РОЛЬ НИРОК У РЕГУЛЯЦІЇ КИСЛОТО–ЛУЖНОГО СТАНУ КРОВІ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ****Z. D. SEMYDOTSKA, O. V. VEREMIENKO****ROLE OF KIDNEY IN REGULATION OF ACID - BASE BALANCE OF BLOOD IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**Харківський національний медичний університет;
Харківська обласна клінічна лікарня

Ключові слова: кислото–лужний стан крові, кислото–видільні функції нирок, хронічне обструктивне захворювання легень, функція зовнішнього дихання, ацидоз, буферні системи крові.

Резюме: целью нашей работы явилось изучение регуляции кислотно-основного состояния крови и кислото - выделительных функций почек у больных ХОЗЛ II и III ст. Анализ данных, полученных при обследовании 82 человек, свидетельствует о том, что даже на самых тяжелых стадиях ХОЗЛ, имеет место активация кислото - выделительной функции почек и включение почечных механизмов в регуляцию КОС.

Summary: The aim of our work was to study the regulation of acid-base status and blood acid - renal excretory function in patients with COPD, II and III stages. Analysis of data obtained from the survey of 82 people, suggests that even during the most severe stages of COPD, there is activation of acid - renal excretory function and the inclusion of renal mechanisms in the regulation of CBS.

Як доводять чисельні спостереження за розповсюдженістю захворювань легень, у їхній структурі все більше місце займають хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ). За даними статистики, розповсюдженість ХОЗЛ серед дорослого населення складає близько 5-9% [1]. Якщо у 1990 році ХОЗЛ займали 6 місце серед причин смерті, то до 2020 року за прогнозами вони займатимуть 3 місце. У віковій групі старше 45 років ХОЗЛ вже сьогодні займають 4 місце серед причин смерті. Протягом 3 років після госпіталізації хворих на ХОЗЛ з приводу загострень, загальна летальність складає 49%. У зв'язку з цим, своєчасна діагностика та ефективне лікування ХОЗЛ стає все більш актуальною проблемою сучасної пульмонології. [2, 3, 8].

Відомо, що часто прогресування ХОЗЛ супроводжується вентиляційними порушеннями та розвитком респіраторного ацидозу, а у майбутньому додаванням метаболічного ацидозу, та у більшості хворих при важкій формі ХОЗЛ має місце змішаний ацидоз. Сталість кислото-лужного стану (КЛС) в організмі регулюється буферними системами крові, нирками та легенями. Буферні системи крові раніше за усіх включаються у регуляцію КЛС. Ниркові механізми регуляції КЛС є найбільш пізніми. Нирки регулюють КЛС за рахунок екскреції

тітруємих кислот, реабсорбції бікарбоната та аммоніогенезу.

Широким колом дослідників доведено, що кислотно-лужний стан у фізіологічних умовах обумовлений строго певним співвідношенням кислот і підстав у плазмі крові, а також у органах та тканинах. Порушення цього співвідношення із зрушеннями гомеостазу в той чи інший бік є загрозливою діагностичною ознакою ряду захворювань та чревате небезпечними наслідками для здоров'я та життя людини [4, 5].

У ряді робіт з проблематики клінічної діагностики різних хвороб важливе місце займає оцінка реакції внутрішнього середовища організму за величиною показника рН плазми крові. Експериментальною та клінічною практикою доведено, що це один з найнадійніших критеріїв КЛС, коливання якого в нормі вельми обмежено - від 7,35 до 7,45. Чутливість цього показника доводить те, що навіть незначні відхилення від нормального рівня рН, - у бік зниження (ацидоз) або підвищення (алкалоз), - призводять до істотних зрушень окислювально-відновних процесів, зміни активності ферментів, проникності клітинних мембран, порушення багатьох інших процесів, що відбуваються у організмі [6, 7].

Мета роботи: вивчення регуляції кислото-лужного стану крові та кислото-видільних функцій нирок у хворих на ХОЗЛ II та III ст.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У пульмонологічному відділенні ХОКЛ нами обстежено 82 людини, які розділені на 3 групи. До 1 групи увійшло 56 хворих на ХОЗЛ III ст., середній вік яких склав $60,54 \pm 2,04$ роки, з них

Веремеєнко Оксана
oksveremeenko@gmail.com

24 чоловіка та 32 жінки. До другої групи потрапило 16 хворих на ХОЗЛ II ст., середній вік яких склав $55,37 \pm 3,21$ роки, з них 7 чоловіків та 9 жінок. Третя група включала 10 практично здорових осіб, середнім віком $34,30 \pm 2,21$, серед них 6 чоловіків та 4 жінки.

Стан функції зовнішнього дихання оцінювався на підставі кривої форсованого видиху, яка була зафіксована на комп'ютерному спірографі «Spirolab II MIR S/N». Оцінювались наступні показники: форсована ємкість легень (FVC), об'єм форсованого видиху (FEV_1) та індекс Тіфно (FEV_1/FVC).

За допомогою «Газоаналізатору крові 348» фірми Вауег вивчені наступні показники газового та кислотного-загального складу венозної крові: pH, парціальний тиск вуглекислого газу (pCO_2)

та кисню (pO_2), бікарбонат плазми (HCO_3), дефіцит або надлишок буферних підстав (BE).

Кислото-видільна функція нирок досліджувалась шляхом вимірювання екскреції тітруємих кислот (Е т.к.), екскреції амонію (E_{NH_4}) та визначення екскреції водневих іонів (E_{H^+}).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, у всіх хворих як у групі з ХОЗЛ II ст., так і ХОЗЛ III ст. відмічалася задишка та кашель. У половини хворих кашель супроводжувався виділенням мокротиння. Підвищення температури тіла відмічалось у 18,2% хворих з ХОЗЛ II ст. У групі хворих з ХОЗЛ III ст. температура тіла була у межах норми. У 100% хворих з ХОЗЛ III ст. та у 87,5% хворих з ХОЗЛ II ст. відмічалися приступи задухи.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика симптомів у хворих на ХОЗЛ II и ХОЗЛ III ст.

Діагноз/показники	ХОЗЛ II ст.	ХОЗЛ III ст.
Задишка	$100,00 \pm 0,28$	$100,00 \pm 3,01$
Кашель	$100,00 \pm 0,28$	$100,00 \pm 3,01$
Виділення мокротиння	$54,5 \pm 15,02$	$50,00 \pm 15,07$
Підвищення температури тіла	$18,2 \pm 13,64$	0
Приступи задухи	$87,5 \pm 11,69$	$100,00 \pm 3,01$
Аускультативно жорстке дихання	$100,00 \pm 0,28$	$100,00 \pm 3,01$
Наявність тріскачих хрипів при аускультатії	$100,00 \pm 0,28$	$100,00 \pm 3,01$
Коробочний звук перкуторно	$62,5 \pm 17,11$	$54,50 \pm 15,01$
Рентгенологічне обстеження органів дихання: Деформація та посилення легеневого малюнку Підвищення прозорості легень	$75,00 \pm 11,85$ $50,00 \pm 17,67$	$81,80 \pm 11,63$ $36,40 \pm 14,50$

У 62,5 % хворих ХОЗЛ II ст. та у 54,5 % хворих ХОЗЛ III ст. при перкусії легень відмічався коробочний звук. При аускультатії легень наявність жорсткого дихання та тріскачих хрипів відмічалася у всіх обстежених хворих, як з ХОЗЛ II ст., так і з ХОЗЛ III ст. При рентгенологічному дослідженні деформація та посилення легеневого малюнку відмічалися у 75,00 % хворих з ХОЗЛ II ст. та у 81,80 % у хворих з ХОЗЛ III ст. Підвищення прозорості легень постерігалась у

50,00 % з ХОЗЛ II ст. та у 36,40% з ХОЗЛ III ст. відповідно.

Результати дослідження функції зовнішнього дихання представлені у табл. 2. Як видно з таблиці 2, для хворих ХОЗЛ II ст. у порівнянні з контрольною групою характерне зниження показників форсованої ємкості легень (FVC), об'єму форсованого видиху (FEV_1) та індексу Тіфно (FEV_1/FVC).

Таблиця 2

Показники функції зовнішнього дихання у хворих ХОЗЛ II та III ст.

Діагноз/показники	Контроль n = 10	ХОЗЛ II ст. n = 16	ХОЗЛ III ст. n = 56
FVC (%)	$94,00 \pm 3,30$	$80,23 \pm 4,05^*$	$57,53 \pm 2,42^{**}$
FEV_1 (%)	$102,20 \pm 4,50$	$74,15 \pm 5,14^*$	$44,42 \pm 3,24^{**}$
FEV_1 / FVC (%)	$105,00 \pm 0,06$	$73,32 \pm 5,67^*$	$69,47 \pm 3,39^{**}$

* - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

** - $p < 0,05$ при порівнянні показників з контрольною групою та ХОЗЛ II і III ст.

У групі хворих з ХОЗЛ III ст. відмічається подальше зниження цих показників. Так, FVC достовірно знижується до $57,53 \pm 2,42\%$, FEV_1 до

$44,42 \pm 3,24\%$. Таким чином, показники функції зовнішнього дихання у всіх хворих свідчать про вентиляційні порушення, що часто наприкінці

приводить до того, що зростає непропорційність відношення вентиляція/перевантаження (v/a) та з'являються порушення газообміну.

Показники кислото-лужного стану крові у цих хворих представлені у таблиці 3. Для усіх хворих ХОЗЛ II та III ст. характерна наявність ацидозу (pH у хворих ХОЗЛ II ст. – $7,34 \pm 0,01$, у хворих ХОЗЛ III ст. – $7,31 \pm 0,07$). Для хворих ХОЗЛ III ст. мають місце виражені респіраторні порушення (pCO_2 – $48,25 \pm 1,14$, pO_2 –

$28,07 \pm 1,37$). Для хворих ХОЗЛ II ст. характерні метаболічні порушення (BE – $-3,71 \pm 0,57$), які нарастають по мірі прогресування захворювання. Для хворих ХОЗЛ III ст. цей показник дорівнює – $7,62 \pm 0,49$. Таким чином, аналіз показників свідчить про наявність для усіх хворих змішаного (респіраторного та метаболічного) ацидозу, який нарастає по мірі прогресування хронічного обструктивного захворювання легень.

Таблиця 3

Стан кислото-лужного стану крові та кислото-видільних функцій нирок у хворих ХОЗЛ II та III ст.

Діагноз/ показники	Контроль n = 10	ХОЗЛ II ст. n = 16	ХОЗЛ III ст. n = 56
pH	$7,40 \pm 0,01$	$7,34 \pm 0,01^*$	$7,31 \pm 0,07$
BE мекв/л	$0,36 \pm 0,01$	$-3,71 \pm 0,57^*$	$-7,62 \pm 0,49^{**}$
pO_2 мм рт. ст	$39,30 \pm 4,30$	$41,11 \pm 4,37^*$	$28,07 \pm 1,37^{**}$
pCO_2 мм рт ст	$39,20 \pm 0,15$	$41,70 \pm 2,72^*$	$48,25 \pm 1,14^{**}$
Е т.к. ммоль/д	$27,52 \pm 0,33$	$33,62 \pm 2,62$	$36,15 \pm 2,60^{**}$
Е NH_4 ммоль/д	$47,33 \pm 0,057$	$61,23 \pm 3,97^*$	$73,81 \pm 7,52$
Е H^+ ммоль/д	$74,85 \pm 6,59$	$94,85 \pm 0,42^*$	$109,95 \pm 10,12^*$

*- $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою

** - $p < 0,05$ при порівнянні показників з контрольною групою, ХОЗЛ II і III ст.

На цих стадіях ХОЗЛ відмічається активна участь нирок у компенсаторних процесах, про що також свідчать показники з табл. 3. Участь нирок у компенсації ацидозу у хворих ХОЗЛ здійснюється за рахунок статистично достовірного збільшення екскреції водневих іонів (у хворих ХОЗЛ II ст. – En^+ – $94,85 \pm 0,42$ ммоль/д, у хворих ХОЗЛ III ст. – En^+ – $109,95 \pm 10,12$ ммоль/д). Збільшення екскреції водневих іонів в обох групах хворих здійснюється за рахунок збільшення екскреції тітруємих кислот та амонію. Слід відзначити, що найбільшу екскрецію тітруємих кислот ($36,15 \pm 2,60$ ммоль/д) та амонію ($73,81 \pm 7,52$ ммоль/д) у хворих ХОЗЛ III ст. Аналіз цих показників свідчить про те, що навіть на самих важких стадіях ХОЗЛ має місце активація кислото-видільної функції нирок і включення ниркових механізмів у регуляцію КЛС.

ВИСНОВКИ

1. Для хворих ХОЗЛ II і ХОЗЛ III ст. характерні виражені вентиляційні порушення, які полягають в зниженні показників форсованої життєвої місткості легень, об'єму форсованого видиху й індексу Тіфно.
2. Показники КЛС відображає ступінь прогресування ХОЗЛ і характеризуються ознаками респіраторного, метаболічного й змішаного ацидозу.
3. Нирки беруть активну участь у регуляції КЛС у хворих ХОЗЛ II і ХОЗЛ III ст. за рахунок підвищення екскреції тітруємих кислот і амоніогенезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ № 499 від 28.10.2003. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень / Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування хронічних обструктивних захворювань легень. – С. 50-58.
2. Фещенко Ю. И. Обструктивные заболевания легких: образовательная программа для врачей / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, А. М. Полянская, А. Н. Туманов. – Київ. – 2004. – С. 287.
3. Фещенко Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журн. – 2002. – № 1. – С. 5 - 10.
4. Фещенко Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких / Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горюнов Н. Г. – К. : Морион. – 2001. – С. 79.
5. Павлов О. Б. Нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния. Инфузионная терапия / О. Б. Павлов, В. М. Смирнов. – Мн. БГМУ. – 2003. – С. 430.
6. Баранов В. Л. Исследование функции внешнего дыхания / В. Л. Баранов, И. Г. Куренкова, В. А. Казанцев, М. А. Харитонов // Санкт-Петербург : Элби, Санкт-Петербург. – 2002. – С. 302.
7. Визель А. А. Хроническая обструктивная болезнь легких : оценка перспектив терапии в течение 1 года / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Атмосфера, пульмонология и аллергология. – 2008. – № 2. – С. 287.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease : NHLBI/WHO Workshop. – 2003. – Р. 19.

Надійшла до редакції 23.03.11

Прийнята до друку 25.03.11

© Самусева Е. С., 2011

УДК: 616.611-002:616.61-004]-092.4

Е. С. САМУСЕВА

**ПЕРВИЧНЫЙ ФОКАЛЬНЫЙ СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ (ФСГС):
ПРОБЛЕМЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ**

J. S. SAMUSEVA

**PRIMARY FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS (FSGS): PROBLEMS OF
PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS**

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев

Ключевые слова: *фокальный сегментарный гломерулосклероз, гистологическая классификация, нефробиопсия, патоморфологическая диагностика.*

Резюме. *В обзоре представлена краткая патоморфологическая характеристика гистологических вариантов первичного ФСГС. Указаны основные проблемы диагностики первичного ФСГС на основании данных нефробиопсий.*

Summary. *Pathomorphological characteristics of histological subtypes of primary FSGS is reviewed in the article. The main problems of the pathomorphological diagnostics of primary FSGS according to the data of kidney biopsies are pointed out.*

Понятие ФСГС как отдельного морфологического синдрома развивалось в течение 50 лет:

- впервые в 1925 г. фокально-сегментарное поражение клубочков обнаружил Т. Fahr у пациентов с липоидным нефрозом и почечной недостаточностью. Сделанное им изображение ФСГС было опубликовано в атласе патологии человека «Pathologische Anatomie des morbus brightii» [9];
- спустя 32 года А. Rich (1957 г.) более детально описал фокальный склероз на аутопсийном материале, полученном у детей с нефротическим синдромом (НС), ассоциированным с липоидным нефрозом. Rich первый указал на преимущественную локализацию сегментарного склероза в юкстамедуллярных клубочках на ранней стадии болезни, отметив также фокальность склероза [22];
- в 1966 г. R. Neptinstall впервые у некоторых пациентов с липоидным нефрозом обнаружил гиалиноз клубочков, более выраженный в глубокой части коры [11];
- Mc Govern (1964 г.), Hayslett et al. (1969 г.) выявили, что у ряда больных, у которых на первой биопсии была болезнь минимальных изменений (БМИ), повторная биопсия показала ФСГС [18, 10].

Только в 1970-х, в сообщении International Study of Kidney Disease in Children, ФСГС появился как отдельный клинико-морфологический синдром, отличный от БМИ большей устойчи-

востью к стероидам и большей степенью прогрессии к почечной недостаточности. В то же время (1970 г.) J.Churg et al. на 127 случаях биопсийного материала показали, что ФСГС клубочков был вторым самым частым поражением после БМИ у детей с НС [2].

В течение последних 30 лет понятие ФСГС было усовершенствовано на базе более детальных клинико-морфологических исследований, проведенных в различных центрах. ФСГС представляет собой клинико-морфологический синдром, включающий протеинурию, чаще нефротического уровня, фокальный сегментарный склероз клубочков и слияние отростков подоцитов. В процессе прогрессии склеротические изменения в клубочках развиваются до диффузных и глобальных [6].

При описании изменений, развивающихся при ФСГС, необходимо различать понятия «склероз» и «рубец» клубочка, которые нередко используются как взаимозаменяемые. Склероз – «sclerosis» - это процесс, начинающийся с капиллярного коллапса, следующего за этим увеличения экстраклеточного матрикса, состоящего из коллагена IV типа, и лишь потом наступающего разрушения архитектуры клубочка. Рубец клубочка - «glomerular scar» - начинается с разрушения архитектуры клубочка, когда происходит замена коллагена IV типа на коллаген рубцовой ткани I, III, VI типов. Исследование на светооптическом уровне в большинстве случаев не позволяет дифференцировать склероз от «рубцевания».

Патоморфологическая диагностика ФСГС до настоящего времени остается проблематичной, так как развивающиеся гистологические изменения неспецифичны, и могут встречаться при множестве других состояний, а также накладываться на другие патологические процессы в

Самусева Евгения Станиславовна
e-mail: pathology@inephrology.kiev.ua

клубочках (табл. 1). Кроме того, гломерулярные изменения при ФСГС — фокальны, и количество клубочков в биоптате часто недостаточно

для точной классификации гломерулопатии при диагностике.

Таблица 1

Этиологическая классификация ФСГС [6]

Первичный (идиопатический) ФСГС С1q нефропатия ВИЧ-ассоциированная нефропатия Героиновая нефропатия Семейный ФСГС: • мутации альфа-актина-4 (аутосомно-доминантные) • мутации подоцина (аутосомно-рецессивные) • митохондриальные цитопатии Нефропатии, вызванные токсическими препаратами: • Памидронат • Литий • Интерферон Вторичный ФСГС (ассоциированный с адаптационными структурно-функциональными изменениями, медиаторными повышением давления в клубочках и гиперfiltrацией) : • При потере почечной массы (Олигомеганефрония, односторонний агенез, дисплазия, рефлюкс- нефропатия, кортикальный некроз, хирургическое удаление почки, любое хроническое заболевание почки с уменьшением почечной массы, нефропатия хронического отторжения трансплантата) • Изначально нормальная масса почки (Диабет, гипертензия, ожирение, врожденные цианотические пороки сердца, серповидноклеточная анемия) Неспецифический паттерн ФСГС, ассоциированный с «рубцеванием» почки • Фокальный пролиферативный гломерулонефрит (IgA-нефропатия, люпус-нефрит, пауци-имунный фокальный некротизирующий гломерулонефрит и гломерулонефрит с полулуниями) • Наследственный нефрит • Диабетическая нефропатия • Гипертензивный артерионефросклероз • Мембранозная гломерулопатия • Тромботические микроангиопатии
--

Наличие в биоптате 10 клубочков дает 35% вероятность потери фокального изменения, при 20 клубочках такая вероятность снижается до 12% [3]. В оптимальном случае в биоптат должны попасть клубочки юкстамедуллярной зоны, с которой процесс и начинается. Уменьшению вероятности потери фокальных изменений также способствует выполнение множественных серийных секций.

Характерная сегментарность процесса при ФСГС не исключает наличия неспецифического для него глобального склероза, который в норме увеличивается с возрастом (у детей — менее 1%). Существует формула расчета нормального процента глобального склероза у взрослых: половина возраста минус 10. Н-р, в возрасте 80 лет около 30% клубочков будет глобально склерозировано [25].

Морфология первичного и вторичного ФСГС охватывает целый спектр гистологических подтипов, с различным прогнозом и терапевтическими подходами. Однако из-за отсутствия стандартизированных определений полноценные исследования клинической значимости мор-

фологических подтипов ФСГС до последнего времени не проводились. В 2004 г. на конференции нефропатологов в Нью-Йорке была разработана Колумбийская рабочая классификация, согласно которой различают 5 основных гистологических вариантов ФСГС: NOS («not otherwise specified», или ранее называемый - «классический»), перихилярный, клеточный, «tip» и коллапсирующий (коллапсирующая гломерулопатия). Классификация охватывает большую часть первичных и некоторых вторичных форм ФСГС. Она также предполагает предшествующее исключение вторичного ФСГС, вызванного гломерулярным склерозом в ходе других первичных гломерулярных болезней (фибропластического гломерулонефрита, диабетического гломерулосклероза, мембранозной гломерулопатии, наследственного нефрита и др.).

Предполагается, что гистологические варианты ФСГС различаются также этиологически и патогенетически. Уникальность морфологических форм ФСГС определяет их различную прогностическую значимость, которая до настоящего момента не изучена.

Вариант NOS (ФСГС)

Распространенность «классического» варианта или NOS достаточно высока: в американской популяции – 42% [28], в европейской – 32% [7]. По клинко-морфологическим параметрам, характеризующим тяжесть повреждения, вариант NOS (ФСГС) занимает промежуточное положение среди других вариантов, имея наибольшее сходство с перихилярным вариантом [28].

Вариант NOS (ФСГС) представляет собой общий морфологический паттерн, характерный для всего класса ФСГС. Диагноз варианта NOS (ФСГС) ставится только тогда, когда исключены другие морфологические варианты ФСГС (перихилярный, клеточный, «tip», и коллапсирующий). Изучение результатов повторных биопсий предполагает, что другие варианты ФСГС могут развиваться в NOS по мере прогрессии и хронизации заболевания.

Патоморфология

Для варианта NOS (ФСГС) характерно дискретное сегментарное уплотнение гломерулярного пучка, развивающееся благодаря увеличению внеклеточного матрикса, с развитием облитерации просвета/просветов гломерулярных капилляров (рис. 1). В начале болезни сегментарные поражения чаще всего возникают в юкстамедуллярных клубочках. Склероз может развиваться как в области сосудистого полюса, так и по периферии гломерулярного пучка.

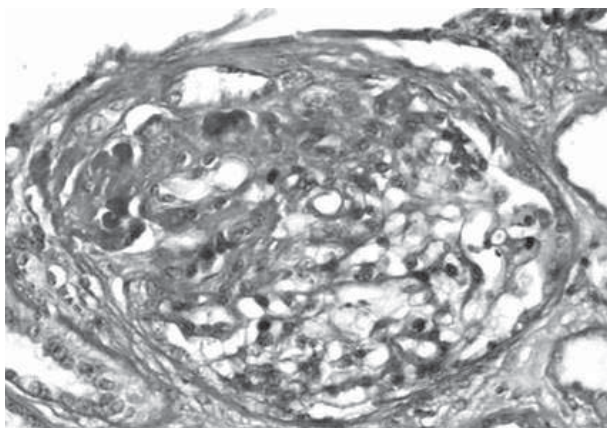


Рис. 1. NOS (ФСГС). Сегментарный склероз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400.

Уплотнение гломерулярного пучка представлено относительно бесклеточным матриксом, часто наряду с гиалином, содержащим липидные капли (рис. 2), эндокапиллярными пенистыми клетками и сморщиванием гломерулярной базальной мембраны (ГБМ). Нередко между гломерулярным гиалинозом и гиалинозом смежной приводящей артериолы верифицируется связь. Возможен сегментарный коллапс ГБМ, но без гипертрофии/гиперплазии подоцитов. Также встречается мезангиальная гиперклеточность и гломеруломегалия. Характерны спайки или синехии с капсулой Боумена.

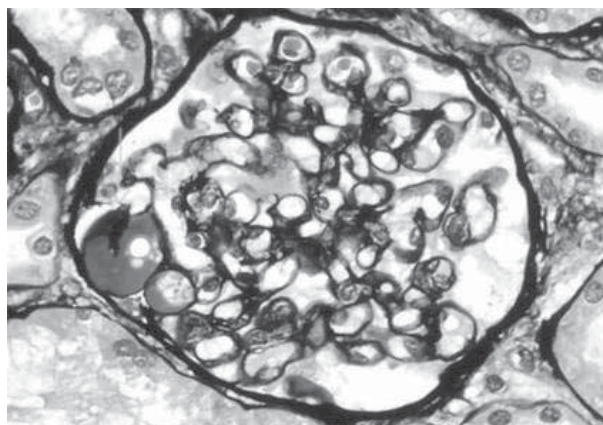


Рис. 2. NOS (ФСГС). Гиалин под ГБМ с липидной вакуолью. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400.

Количество клубочков с сегментарным склерозом зависит от тяжести болезни и количества исследованных серийных срезов. Поскольку склеротическое повреждение развивается в сторону глобализации, прогрессия ведет к постепенному исчезновению клубочков. Дольки, незатронутые сегментарным склерозом, на световой микроскопии обычно выглядят нормальными, за исключением умеренного набухания подоцитов.

Типична очаговая атрофия канальцев и интерстициальный фиброз, соразмерный с тяжестью и распределением гломерулярного склероза. Проксимальные канальцы часто в состоянии белковой и жировой дистрофии. Интерстициальные пенистые клетки могут встречаться как изолированно так и в виде скоплений.

Иногда поражение канальцев и интерстиция бывает непропорционально тяжелым относительно степени гломерулярного склероза. В таких случаях, в канальцах могут возникать дегенеративные и регенеративные изменения, включая эпителиальную симплификацию. Такие изменения характерны для тяжелого, упорного нефротического синдрома, когда длительная, тяжелая протеинурия, вероятно, сама по себе ведет к прогрессирующему тубулоинтерстициальному повреждению.

Для иммунофлуоресцентного исследования характерны фокально-сегментарные гранулярные депозиты IgM, C3, и, реже, C1 с локализацией в местах сегментарного склероза и гиалиноза. Встречаются также более диффузные и менее выраженные мезангиальные депозиты IgM. Иногда находят интрацитоплазматические белковые капельки всасывания - окрашивание белка и некоторых иммуноглобулинов (особенно IgA и IgG) в области подоцитов. Точно так же внутриклеточный альбумин, иммуноглобулины, и иногда C3 могут быть обнаружены в проксимальных трубочках, которые включены в активное всасывание белка.

На электронной микроскопии верифицируют сегментарный склероз, сморщивание и ретракцию ГБМ, а также накопление гиалина под ГБМ, сужение/окклюзию просвета капилляра клубочка. Эндокапиллярные пенистые клетки выглядят как большие внутрикапиллярные клетки, содержащие обильные электронно-прозрачные вакуоли (рис. 3).

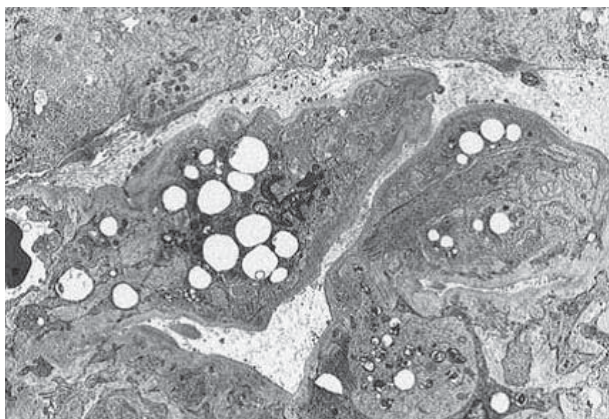


Рис. 3. NOS (ФСГС). Сегментарный склероз с гиалинозом под ГБМ, пенистыми клетками, отрывом подоцитов и полным слиянием их отростков. Электронограмма. Ув.×4000 [4].

Непосредственно над участком сегментарного склероза обычно находят полное слияние отростков подоцитов, сопровождаемое их alterацией в виде гипертрофии, увеличения органелл и фокальной микровиллезной трансформацией.

В несклерозированных гломерулярных капиллярах главная ультраструктурная находка — слияние отростков подоцитов. Степень слияния отростков подоцитов в них варьирует от умеренной до тяжелой, но обычно вовлекается более 50% всей поверхности гломерулярной капиллярной площади. То есть, хотя повреждения, развивающиеся при ФСГС фокальны на светоптическом уровне, alterации подоцитов достаточно диффузны на электронно-микроскопическом уровне.

Вариант «tip» (ФСГС)

Вариант «tip» (ФСГС) наряду с вариантом NOS (ФСГС) — один из наиболее частых первичных ФСГС, составивший 37% среди ФСГС у европейского населения [7] и 17% — в американской популяции [28].

Впервые в 1984 г. вариант «tip» описали А. Nowie и D. Brewer [26]. Впоследствии определение этого подтипа ФСГС было усовершенствовано в Колумбийской классификации (2004 г.). Считается, что данный патогистологический вариант представляет собой гетерогенную группу повреждений и может являться манифестацией 2-х заболеваний: ФСГС и БМИ [26].

Морфологические черты и исход варианта «tip» (ФСГС) похожи на БМИ [7, 26]. Суммарный

показатель ремиссии среди пациентов с/без иммуносупрессивной терапии составил 57% [7]; аналогичные цифры можно найти и в других работах (53-59%) [1, 26, 28].

Вариант «tip» (ФСГС) диагностируют при наличии, по крайней мере, одного клубочка с сегментарным повреждением, вовлекающим верхушечную или «tip» область клубочка, а именно, периферические 25 % гломерулярного пучка с местом выхода проксимального канальца (проксимальный тубулярный полюс). Рядом с просветом или шейкой проксимального канальца обязательно наличие адгезии либо между капиллярным пучком и капсулой Боумена либо между подоцитами и париетальными или тубулярными эпителиальными клетками (рис. 4). В поврежденном клубочке должен быть верифицирован проксимальный тубулярный полюс. Диагноз варианта «tip» (ФСГС) требует предварительного исключения коллапсирующего варианта.

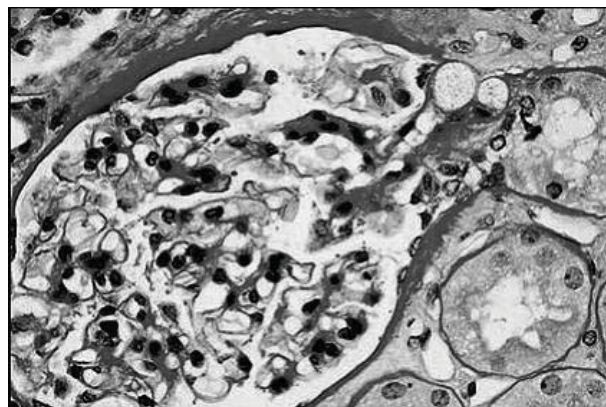


Рис. 4. «Tip»(ФСГС). Сегментарное повреждение с эндокапиллярными пенистыми клеткам, формирующее адгезию с капсулой Боумена в области тубулярного полюса. Окраска гематоксилином и еозином. Ув.×400 [4].

Патоморфология

Как впервые описали Nowie и Brewer [12], ранняя стадия повреждения характеризуется слиянием набухших, гипертрофированных висцеральных эпителиоцитов с париетальными или канальцевыми эпителиоцитами у проксимального тубулярного полюса. Поврежденная доля может демонстрировать эндокапиллярную гиперклеточность с пенистыми клетками и гиалинозом. В некоторых случаях поврежденный сегмент может «выбухать» в просвет канальца (рис. 5). Со временем появляется адгезия гломерулярного пучка с капсулой Боумена в месте её перехода в базальную мембрану проксимального канальца [12]. В более поздней стадии могут сформироваться сегментарные рубцы.

В других клубочках сегментарный склероз или эндокапиллярная гиперклеточность может развиваться на периферии, но без вовлечения верхушечного полюса, или в части пучка, который

не может быть определен как верхушечный или перихилярный. Однако наличие сегментарного склероза или эндокапиллярной гиперклеточности в перихилярной зоне исключает вариант «tip» (ФСГС). Возможно наличие глобально склерозированных клубочков.

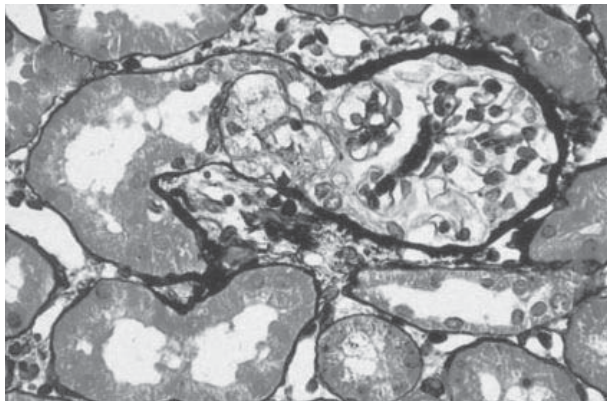


Рис. 5. «Tip»(ФСГС). Поврежденный сегмент «выбухает» в просвет канальца. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400 [4].

На иммунофлуоресцентном исследовании сегментарные повреждения обычно позитивны для IgM и C3. На ультраструктурном уровне морфология повреждений, локализованных в тубулярном полюсе, часто схожа с клеточным вариантом ФСГС.

«Tip» повреждения не специфичны и могут встречаться при различных гломерулярных заболеваниях, включая мембранозную гломерулопатию, IgA нефропатию, диабетический гломерулосклероз и другие [13]. Поэтому, диагноз варианта «tip» (ФСГС) при наличии «tip» повреждения ставится только в случаях, когда морфология остальных клубочков походит на БМИ либо когда были исключены другие варианты первичного и вторичного ФСГС.

Перихилярный вариант

Данная форма ФСГС нередко вторична и развивается часто в ассоциации с ожирением с характерной гломеруломегалией, а также при уменьшении доли функционирующих нефронов, гиперfiltrации и увеличении гломерулярного давления [4, 15]. Клинически перихилярный вариант чаще сопровождается неполным нефротическим синдромом без гипоальбуминемии [4].

Распространенность перихилярного варианта первичного ФСГС и в европейской популяции и в американской популяциях составила – 26% [7, 28]. Частота нефротического синдрома оказалась самой низкой среди других гистологических подтипов ФСГС: в европейской популяции – 25% [7], в американской – 55% [28].

Необходимо отметить, что Американский институт патологии и Американское общество патологов классифицируют эту форму как вторичную, что, возможно, объясняет её карди-

нальное этиопатогенетическое («не подоцитарное») отличие от других патоморфологических вариантов ФСГС.

Патоморфология

Диагноз перихилярного варианта ФСГС требует предварительного исключения клеточного, «tip» и коллапсирующего вариантов. Патогномичными являются два признака: 1) минимум 1 клубочек с перихилярным гиалинозом с/без склероза 2) более, чем в 50 % сегментарно поврежденных клубочков наличие перихилярного склероза с/без гиалиноза (Рис. 6). Характерны гломеруломегалия и спайки. Часто встречается артериоглианоз, иногда в непрерывности с гиалинозом в перихилярном сегменте. В очагах склероза могут встречаться пенные клетки. Не типично, но иногда также верифицируют гипертрофию и гиперплазию подоцитов. В других клубочках возможны сегментарные повреждения как при варианте NOS (ФСГС). Иммунофлуоресценция и ультраструктурные изменения подобны описанным в разделе о варианте NOS (ФСГС).

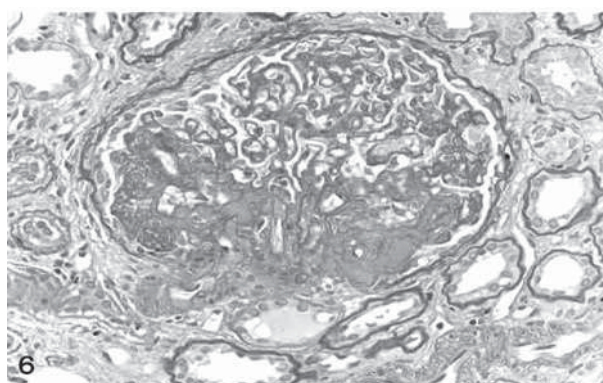


Рис. 6. Перихилярный вариант ФСГС. Перихилярный гиалиноз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400.

Клеточный вариант

Одной из редких форм первичного ФСГС является клеточный вариант с распространенностью 3-4,5% [27, 28]. В исследовании населения Дании среди ФСГС не было обнаружено ни одного такого случая [7]. Низкая частота данной формы затрудняет исследование её клинической значимости.

Впервые в 1985 г. клеточный вариант ФСГС был описан Schwartz и Lewis [24]. Диагноз клеточного варианта ставится только тогда, когда исключены «tip» и коллапсирующий варианты ФСГС.

Несмотря на то, что сейчас клеточный вариант представляют как отдельную форму, до сих пор существует множество разногласий по этому поводу [1]. Длительное время клеточный и коллапсирующий варианты были взаимозаменяемы и использовались как синонимы. M. Stokes et al. (2006 г.) впервые исследовали клеточный вариант как отдельную гистологическую форму ФСГС с

определенной прогностической значимостью, сравнивая её с другими вариантами [27].

Сложность постановки диагноза клеточного варианта также может быть связана с особенностями нарезания биоптата. В том же исследовании отмечено, что нередко при более глубоком дорезании биоптатов в 30% диагноз клеточного варианта менялся на «tip» вариант. Авторы считают, что в таком случае диагноз может измениться на коллапсирующий и даже на перихилярный варианты [27].

Патоморфология

Клеточный вариант характеризуется наличием минимум одного клубочка с сегментарной эндокапиллярной гиперклеточностью с окклюзией просвета/просветов капилляров в не менее 25 % площади клубочка (рис. 7). Может быть поврежден любой сегмент (как перихилярный так и периферический). При множественном повреждении клубочков, процесс приобретает сходство с пролиферативным гломерулонефритом [5]. Эндокапиллярный инфильтрат может включать эндотелиальные клетки, пенстые клетки и инфильтрирующие лейкоциты, включая моноциты/макрофаги, иногда также лимфоциты и нейтрофилы. Иногда в поврежденном сегменте находят пенстый гиалиновый материал, фибрин и кариорексис, что напоминает сегментарный некроз, но без разрыва ГБМ.

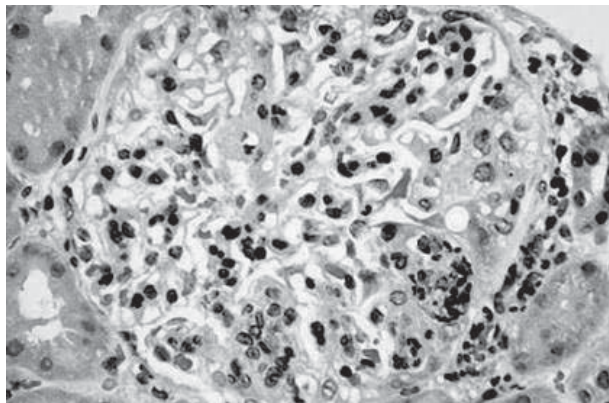


Рис. 7. Клеточный вариант ФСГС. Сегментарная эндокапиллярная гиперклеточность с окклюзией просветов капилляров в не менее 25 % площади клубочка. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400.

Хотя клеточный вариант определяется наличием сегментарной эндокапиллярной гиперклеточности, также часто отмечается экстракапиллярная гиперклеточность вследствие гиперплазии подоцитов, иногда формирующих псевдополлуния.

В некоторых случаях клеточные поражения идентифицируются во всех поврежденных клубочках, тогда как в других они повреждают меньшинство клубочков, возможно, отражая другие стадии в развитии склероза. В других клубочках может быть сегментарный или тотальный скле-

роз обычного типа, характерного для варианта NOS (ФСГС).

На иммунофлуоресценции выявляется фокально-сегментарное положительное окрашивание для IgM и C3. На ультраструктурном уровне клеточный вариант обычно демонстрирует выраженное слияние отростков подоцитов, коррелирующее с высокими уровнями протеинурии. Клеточное повреждение состоит из сегментарной окклюзии гломерулярных капилляров эндокапиллярной гиперклеточностью, включая пенстые клетки и моноциты (рис. 7). ГБМ интактна, без разрывов.

Коллапсирующая гломерулопатия

Понятие коллапсирующего варианта (также известного как коллапсирующая гломерулопатия) применяют к случаям ФСГС, когда, по крайней мере, один клубочек демонстрирует сегментарную или тотальную облитерацию просвета капилляров, сморщивание и коллапс ГБМ, ассоциированные с гипертрофией и гиперплазией подоцитов. Наличие коллапса ГБМ хотя бы одного клубочка исключает другие морфологические подтипы ФСГС.

Впервые понятие гломерулярного коллапса было введено Weiss et al. (1986 г.), при описании необычного клинико-морфологического комплекса тяжелого нефротического синдрома, быстро прогрессирующей почечной недостаточности, и гломерулярного коллапса у 6 пациентов негроидной расы [30].

Для коллапсирующего варианта первичного ФСГС характерно быстрое агрессивное течение с развитием почечной недостаточности [8, 28, 29]. Идентифицированы случаи ФСГС с чертами коллапсирующего варианта - как форма нефропатии, ассоциированная с воздействием памидроната у пожилых пациентов [17]. Коллапсирующий ФСГС встречался также у некоторых больных с вирусными инфекциями парвовируса B19 [19] или SV40 [16]. Коллапсирующий вариант ФСГС может также развиваться de novo при нефропатии отторжения трансплантата [20].

Коллапсирующая гломерулопатия - редкая для европейской популяции форма ФСГС. В исследовании когорты жителей Дании среди первичного ФСГС коллапсирующая гломерулопатия составила только 5% [7]. Установлено, что 54-91% больных коллапсирующей гломерулопатией по происхождению - афроамериканцы [1, 23, 27, 28].

Патоморфология

Коллапсирующий ФСГС представляет собой фатальный морфологический паттерн повреждения. Просвет гломерулярных капилляров облитерирован сморщивающейся и коллапсирующей ГБМ, преимущественно тотально, нежели сегментарно, и обычно без повреждения перихилярных сегментов (рис. 8).

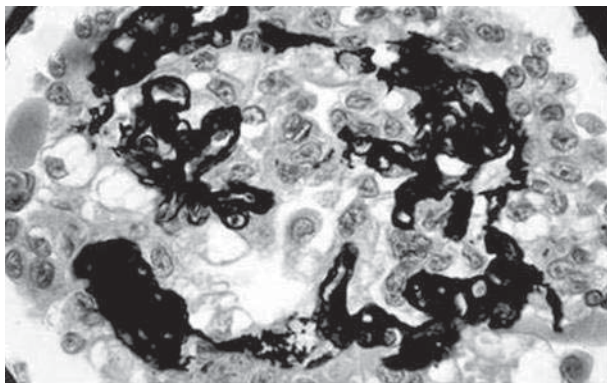


Рис. 8. Коллапсирующая нефропатия. Сегментарная облитерация просвета капилляров, сморщивание и коллапс ГБМ, гипертрофия и гиперплазия подоцитов. Импрегнация серебром по Джонсу. Ув.×400 [4].

Гломерулярный коллапс сопровождается выраженной гипертрофией и гиперплазией подоцитов. Изредка встречаются двухъядерные формы, митозы. Включение подоцитов в клеточный цикл подтверждается положительной подоцитарной экспрессией маркера пролиферации Ki-67 (рис. 9). Обилие подоцитов может заполнять мочевое пространство, формируя псевдополулуния, в цитоплазме часто выявляются белковые капельки всасывания (рис. 10).

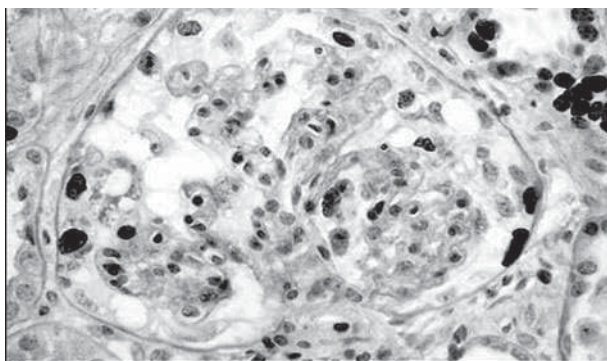


Рис. 9. Коллапсирующая нефропатия. Положительная подоцитарная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в подоцитах. Иммуногистохимическое исследование. Ув.×400 [4].

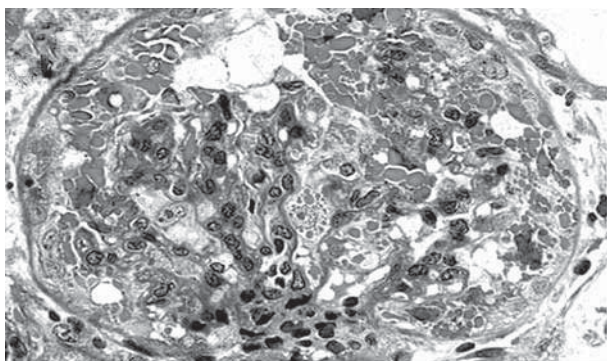


Рис. 10. Коллапсирующая нефропатия. Псевдополулуния в мочевом пространстве. Окраска трихромом по Массону. Ув.×400 [4].

От клеточной формы коллапсирующий ФСГС отличается отсутствием в нем эндокапиллярной гиперклеточности. В коллапсировавших

дольках уменьшено количество гломерулярных эндотелиальных клеток. В отличие от варианта NOS (ФСГС), в коллапсировавших клубочках редко встречаются гиалиноз, эндокапиллярные пенистые клетки, адгезии с капсулой Боумена. Мезангиальная гиперклеточность, гломеруломегалия, и артериологиалиноз также нехарактерны.

Важной составляющей этого гистологического подтипа является тубулоинтерстициальное повреждение, которое обычно положительно коррелирует со степенью гломерулярного склероза. В дополнение к тубулярной атрофии, интерстициальному фиброзу, отеку и воспалению, определяются диффузные дегенеративные и регенеративные изменения канальцев. Приблизительно в 40 % случаев встречаются микрокисты канальцев, содержащие белковые цилиндры [29].

Для иммунофлуоресценции характерны сегментарные и тотальные отложения IgM, C3, и, реже, C1 в разрушающихся сегментах. В висцеральных эпителиоцитах часто отмечается окрашивание для IgG, IgA и альбумина подобно окрашиванию белковых капелек всасывания в эпителиоцитах канальцев.

На ультраструктурном уровне в коллапсировавших дольках отмечается сморщивание и незначительное утолщение ГБМ. Подлежащие подоциты – заметно гипертрофированы, с выраженным слиянием отростков. Из-за частого разрушения актинового цитоскелета выявляются клетки с пустой цитоплазмой. В интактных капиллярах также находят выраженное слияние отростков подоцитов. Электронноплотные депозиты не встречаются, за исключением редких маленьких парамезангиальных депозитов, соответствующих мезангиальным отложениям IgM. Кроме ВИЧ-ассоциированной нефропатии, при идиопатическом коллапсирующем ФСГС тубуло-ретикулярные включения не идентифицируются.

Коллапсирующую гломерулопатию необходимо дифференцировать с гломерулонефритом с полулуниями. Пролiferирующим подоцитам при коллапсирующем ФСГС не хватает веретенообразной морфологии и окружающего клетки матрикса, что характерно для пролиферирующих подоцитов истинного полулуния. Для гломерулонефрита с полулуниями также характерны некрозы и разрывы ГБМ в зоне повреждения.

ДРУГИЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНОГО ФСГС

C1q нефропатия

Впервые эту форму ФСГС описали в 1985 г. Jennette и Hipp. C1q нефропатия представляет собой идиопатический нефротический синдром, вызванный гломерулопатией с доминирующими парамезангиальными депозитами C1q (интенсивность не менее 2+ по шка-

ле 0-4+). Большинство исследователей считает C1q нефропатию морфологическим вариантом первичного ФСГС со схожим патогенезом и исходом [14].

Патоморфология

На световой микроскопии при этой форме встречаются сегментарные изменения, характерные для ФСГС с различной степенью мезангиальной гиперклеточности. Патогномичным признаком являются мезангиальные отложения C1q, обычно в форме запятой, что связано с их парамезангиальной локализацией и расположением над ГБМ. В дополнение к депозитам C1q в большинстве случаев находят отложения IgG, IgM (84,2 %) и C3 (52,6 %), реже - отложения IgA (31,6%) [17]. Электронно-плотные депозиты расположены исключительно в мезангии. Хорошо верифицируется слияние отростков подоцитов разной степени.

ФСГС с диффузной мезангиальной гиперклеточностью

К первичному ФСГС также относят другую редкую форму – ФСГС с диффузной мезангиальной гиперклеточностью. Чаше данный вариант ФСГС встречается у детей.

Патоморфологическую картину представляют сегментарные повреждения, характерные для ФСГС, причем неповрежденные клубочки демонстрируют диффузную и глобальную мезангиальную гиперклеточность. Отложения IgM, C3 обнаруживают мезангиально и в склерозированных сегментах.

Данный вариант необходимо отличать от гломерулонефритов с фокальным склерозом и мезангиальной пролиферацией (хроническая IgA- нефропатия, люпус-нефрит).

Таким образом, морфология первичных форм ФСГС охватывает целый спектр гистологических вариантов с различным прогнозом и терапевтическими подходами. Точная диагностика вариантов ФСГС осложнена ограниченным количеством материала, необходимого для патоморфологического исследования, и «относительностью» диагностических критериев. Кроме того, на основании только морфологической формы не всегда возможно установить первичность или вторичность ФСГС. Необходимо усовершенствование диагностических критериев гистологических вариантов ФСГС с помощью иммуногистохимического метода исследования и количественного анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. Corwin H. L. The importance of sample size in the interpretation of the renal biopsy / H. L. Corwin, M. M. Schwartz, E. J. Lewis // Am. J. Nephrol. – 1988. – V. 8. – P. 85–89.
4. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis / V. D'Agati // Semin. Nephrol. – 2003. – V. 23. – P. 117–134.
5. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis / V. D'Agati // Kidney Int. – 1994. – V. 46. – P. 1223–1241.
6. D'Agati V.D. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal / V. D. D'Agati, A. B. Fogo, J. A. Brujin, J. C. Jennette // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – V. 43. – P. 368–82.
7. 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.
8. Detwiler R. Collapsing glomerulopathy: a clinical and pathologic distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis / R. Detwiler, R. Falk, S. Hogan, J. Jennette // Kidney Int. – 1994. – V. 45. – P. 1416–1424.
9. Fahr T. Pathologische anatomie des morbus brightii. In: Henke F, Lubarsch O, eds / T. Fahr // Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie. – 1925. – V. 6. – P. 156.
10. Hayslett J. P. Progression of “lipoid nephrosis” to renal insufficiency / J. P. Hayslett, L. S. Krassner, K. G. Bensch et al. // N. Engl. J. Med. – 1969. – V. 281. – P. 181–187.
11. Heptinstall R. H. Nephrotic syndrome, in Pathology of the Kidney / R. H. Heptinstall – Boston : Little, Brown and Co., 1966. – P. 355–396.
12. Howie A. The glomerular tip lesion: a previously undescribed type of focal segmental glomerular abnormality / A. Howie, D. Brewer // J. Pathol. – 1984. – V. 142. – P. 205–220.
13. Huppes W. The glomerular tip lesion: A distinct entity or not? / W. Huppes, R. J. Hene, C. J. Kooiker // J. Pathol. – 1988. – V. 154. – P. 187–190.
14. Jennette J. C. Clinical and pathologic features of C1q nephropathy / J. C. Jennette, A. S. Wilkman, S.L. Hogan et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 1993. – V. 4. – P. 681.
15. Kambham N. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic / N. Kambham, G. S. Markowitz, A. M. Valeri et al. // Kidney Int. – 2001. – V. 59. – P. 1498–1509.
16. Li R-M. Molecular identification of SV40 infection in human subjects and possible association with kidney disease / R-M. Li, M. H. Branton, S. Tanawattanacharoen et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – V. 13. – P. 2320–2330.
17. Markowitz G. S. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following high dose pamidronate / G.S. Markowitz, G. B. Appel, P. L. Fine et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001. – V. 12. – P. 1164–1172.
18. Mc Govern V. J. Persistent nephrotic syndrome: A renal biopsy study / V. J. Mc Govern // Australas Int. Med. – 1964. – V. 13. – P. 306.

19. Moudgil A. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy / A. Moudgil, C. C. Nast, A. Bagga et al. // *Kidney Int.* — 2001. — V. 59. — P. 2126–2133.
20. Nadasdy T. Zonal distribution of glomerular collapse in renal allografts: possible role of vascular changes / T. Nadasdy, C. Allen, M. S. Zand // *Hum. Pathol.* — 2002. — V. 33. — P. 437–441.
21. Nair R. Focal segmental glomerulosclerosis: Cellular variant and beyond / R. Nair // *Kidney Int.* — 2006. — V. 70. — P. 1676–1678.
22. Rich A. A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipid nephrosis / A. Rich // *Bull. Johns Hopkins Hosp.* — 1957. — V. 100. — P. 173–186.
23. 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.
24. Schwartz M. M. Focal segmental glomerular sclerosis: The cellular lesion / M. M. Schwartz, E. J. Lewis // *Kidney Int.* — 1985. — V. 28. — P. 968–974.
25. Smith S. M. Low incidence of glomerulosclerosis in normal kidneys / S. M. Smith, W. E. Hoy, L. Cobb // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1989. — V. 113. — P. 1253–1256.
26. Stokes M. B. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease / focal segmental glomerulosclerosis spectrum / M. B. Stokes, G. S. Markowitz, J. Lin, A. M. Valeri, V. D. D'Agati // *Kidney Int.* — 2004. — V. 65. — P. 1690–1702.
27. Stokes M. B. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: clinical and pathologic features / M. B. Stokes, A. M. Valeri, G. S. Markowitz, V. D. D'Agati // *Kidney Int.* — 2006. — V. 70. — P. 1783–1792.
28. 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.
29. Valeri A. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study / A. Valeri, L. Barisoni, G. B. Appel et al. // *Kidney Int.* — 1996. — V. 50. — P. 1734–1746.
30. Weiss M. A. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular “collapse.” A new clinico-pathologic entity? / M. A. Weiss, E. Daquiaoag, E. G. Margolin et al. // *Am. J. Kidney Dis.* — 1986. — V. 7. — P. 20–28.

Надійшла до редакції 12.05.10

Прийнята до друку 25.03.11

© Рудіченко В. М., 2011

УДК 616.857+616-002.78+616.61-036.12]:614.23:616-055.5/.7

В. М. РУДІЧЕНКО

ГІПЕРУРІКЕМІЯ, ПОДАГРА ТА ХРОНІЧНІ НИРКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ – АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ В ДІЯЛЬНОСТІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ (СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ)

V. M. RUDICHENKO

HYPERURICAEMIA, GOUT AND CHRONIC KIDNEY DISEASES – IMPORTANT QUESTIONS IN THE ACTIVITY OF GENERAL PRACTITIONER – FAMILY DOCTOR

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, хроническое почечное заболевание.

Резюме. В работе проанализированы результаты исследований, которые показывают, что поражение почек может происходить вследствие интерстициального отложения уратных кристаллов или камней мочевого тракта, которые состоят полностью или частично из кристаллов мононатриевого урата и мочевой кислоты. Существуют разные общепринятые диетические рекомендации относительно клинического ведения состояния гиперурикемии и подагры, а также медикаментозная терапия. Приводятся экспериментальные и клинические данные, характеризующие возможные эффекты уратов в развитии хронических почечных заболеваний. Обсуждаются результаты исследований относительно подагры у диализных пациентов.

Key words: uric acid, hyperuricaemia, gout, chronic kidney disease.

Summary. The analysis of research, which show, that kidney lesions can occur after interstitial deposition of urate crystals or uric stones, which consist totally or partially of crystals from monosodium urate and uric acid, is submitted in the article. There are different widely admitted dietic recommendations for the treatment of hyperuricaemia and gout, as well drug therapy. Experimental and clinical data about the possible effects of urates on the progression of chronic kidney diseases are submitted. Results of investigations of the gout in dialysis patients are discussed.

Рудіченко Віталій Михайлович
Тел. (097)278-63-73

Сечова кислота, заключний продукт перетворень пуринів у людей, має важливі біологічні функції в якості ендogenous «сигналу тривоги» в імунній системі та поглинача вільних радикалів, що залучений до антиоксидантного захисту та визначення довготривалості життя

[43]. Речовина є слабою органічною кислотою, яка при фізіологічній плазмовій рН існує в моновалентній аніонній формі. В теперішній час загальноприйнятою нормальною концентрацією плазмової сечової кислоти у людини є приблизно 300 мкмоль/л (5 мг/дл). Гіперурікемія характеризується персистуючим підвищенням плазмової концентрації більше 400 мкмоль/л, при якій моновалентні уратні моногідратні кристали можуть відкладатися в тканинах, викликаючи декілька патологічних станів, включаючи гострий подагричний артрит, уролітіаз та обструктивну уропатію [108].

Найбільш типово подагра маніфестує гострим артритом, який проявляється раптовим початком запалення у відповідь на накопичення кристалів моновалентного урату в або навкруги суглобу [99]. Стан тісно пов'язаний з гіперурікемією. З тривалим відкладенням уратних кристалів подагра може прогресувати від гострих епізодичних атак до інвалідизуючих хронічних деформуючих артропатій з деструктивними відкладеннями уратних кристалів (так звані тофуси) в кістках, суглобах, підшкірних тканинах та інших органах [11, 12, 113]. Ниркове ураження може відбуватися внаслідок інтерстиціального відкладення уратних кристалів або каменів сечового тракту, які складаються повністю або частково з кристалів моновалентного урату та сечової кислоти [11, 99].

Розвиток подагри може бути орієнтовно поділений на чотири стадії: асимптоматична гіперурікемія, подагрична атака, міжкризовий період та хронічний подагричний артрит [49]. Було визначено, що гіперурікемія може існувати на протязі багатьох років перед першою клінічною атакою подагри [33]. Вважається, що гіперурікемія становить фундаментальну патогенетичну біохімічну аберацію, через наявність якої різні етіологічні фактори сприяють вираженості клінічних розладів при подагрі [107]. Більше того, гіперурікемія пов'язана з хронічними нирковими ураженнями [55], деякими метаболічними розладами, а також ризик-факторами атеросклеротичного кардіоваскулярного захворювання, які включають гіпертензію, надлишкову вагу, інсулінорезистентність та гіперліпідемію [1, 103] — стани, які разом становлять метаболічний синдром. Це може пояснити розпізнаний взаємозв'язок між подагрою та кардіоваскулярним захворюванням [4, 19, 64], хоча немає однозначних досліджень, які показують чи зниження рівнів урату плазми буде знижувати кардіоваскулярний ризик у людей [61, 122].

Чисельні клінічні епідеміологічні дослідження з різних країн показали, що подагра збільшилась в поширеності та захворюваності в минулі декілька десятиріч, а профіль клінічної подагри стає більш комплексним і складним [88]. Встановлені ризик-фактори подагри вклю-

чають генетичні фактори, надмірне споживання алкоголю, пурин-збагачену дієту, метаболічний синдром, використання діуретиків та хронічну ниркову недостатність [88]. Тенденції стилю життя та дієтичні фактори можуть частково пояснити зміни в клінічній епідеміології подагри [39]. Крім того, неповністю адекватне клінічне ведення пацієнтів лікарями загальної практики — сімейної медицини (ЗПСМ) може також робити внесок до наростаючої поширеності маніфестуючої хронічної подагри з розгорнутою клінічною симптоматикою [88].

Узгоджено з теоріями харчування [2] загальноприйнятні дієтичні рекомендації стосовно подагри виправдано акцентують обмеження споживання пуринів. Взагалі на теперішній час існує два основних підходи: традиційна низькопуринова, низько-протеїнова, алкоголь-обмежуюча дієта та запропонована більш нещодавно знижуюча вагу, не обмежуюча пурини, однак калорій- та вуглевод-обмежуюча дієта з підвищеним пропорційним споживанням як протеїну, так і ненасичених жирів. Однак, жорстка пурин-обмежуюча дієта є сумнівної терапевтичної цінності, а з іншого боку немає довгострокових досліджень ефективності обидвох підходів [34].

Для лікування гострої атаки подагри використовують зазвичай або коліцини, або нестероїдні протизапальні препарати. Для хронічної подагри профілактична терапія для зниження сироваткового рівня уратів (сечової кислоти), як полагають, повинна бути відповідною у пацієнтів, які мають більше, ніж два загострення подагри на рік або у пацієнтів з подагричними ускладненнями. Такі заходи в загальній лікарській практиці можуть знизити ймовірність зворотної подагри на 80% [16, 20, 30]. Фізикохімічні властивості моновалентного урату полягають в преципітації кристалів в рідині організму, якщо концентрація є більша, ніж 6,8 мг/дл (400 мкмоль/л). Таким чином, метою уратно-знижуючої терапії є зниження концентрації сироваткової сечової кислоти (ССК) нижче 6,0 мг/дл (353 мкмоль/л), що повинно попереджувати повернення подагричних атак або, принаймні, знижувати їх частоту та сприяти клінічній ремісії та зменшенню в розмірі подагричних тофусів [122]. (Множинник для переведення значень ССК в мг/дл до мкмоль/л становить 59,48.)

Раніше вважалося, що може бути корисним в діяльності лікарів ЗПСМ розподіляти осіб з гіперурікемією на таких, у кого є уратна гіперпродукція та таких, у кого є уратна гіпоекскреція на підставі 24-годинної екскреції сечової кислоти [121]. Особи з уратною гіпоекскрецією можуть бути кандидатами для застосування урікозуричних препаратів, таких як пробенецид або бензбромарон. Але пробенецид має обмежену ефективність та/або безпечність у пацієнтів з

нирковим порушенням або попереднім уролітіазом, а більш потужний урікозуричний агент бензбромарон був пов'язаний з вираженими випадками фульмінантної печінкової недостатності і не є загальнодоступним [12, 30, 70].

Уратно-знижуюча терапія інгібітором ксантиноксидази аллопуринолом становить для ЗПСМ основний напрямок профілактичного лікування загострень подагри та станів, пов'язаних з гіперурікемією на багато років [121]. Це є лікуванням вибору для пацієнтів з уратною гіперпродукцією, тофусною подагрою, нефролітіазом або уратною нефропатією та у пацієнтів з нирковою недостатністю [107]. Теоретично аллопуринол повинен бути ефективним майже у кожного пацієнта з гіперурікемією (якщо приймається достатня доза), але досягнення нормальних рівнів ССК може бути трудним у пацієнтів з порушеною ренальною функцією або у реципієнтів трансплантатів [99]. Також на практиці приблизно 20% пацієнтів повідомляють про побічні ефекти аллопуринолу, а 5% припиняють медикаментозне лікування [122]. Існує рідкісна, але серйозна реакція гіперчутливості до аллопуринолу, яка включає лихоманку, висипку, еозинофілію, гепатит та прогресуючу ниркову недостатність [99, 122]. Така реакція, як було з'ясовано, є з найбільшою ймовірністю або дозово-, або ССК-залежною та може викликати до 20% смертності [107]. Пацієнти з нирковою недостатністю або отримуючі діуретичну терапію знаходяться в групі підвищеного ризику побічних ефектів [122]. Науково було виявлено, що значні шкірні побічні реакції, які включають синдром гіперчутливості на препарат, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз є сильно пов'язаними з алеллю HLA-B*5801 у китайських Хань пацієнтів, що могло би бути використане в якості скринінгового тесту для ідентифікації вагомості ризик-фактору перед початком терапії [51]. В якості результату відносно частої невдачі досягнення цільових рівнів ССК або непереносності аллопуринолу у деяких пацієнтів постала актуальність розробки альтернативного потужного лікування, що знижує концентрації ССК. З такою метою застосовується фебуксостат, що є потужним селективним інгібітором ксантиноксидази та добре переноситься у всіх групах пацієнтів, включно з тими, хто є чутливими до аллопуринолу.

Після попереднього з'ясування актуальних в діяльності лікаря ЗПСМ загальнонозологічних аспектів станів гіперурікемії та клінічно значимої подагри необхідно більш детально розглянути можливі ефекти уратів, які могли би бути патофізіологічним підґрунтям ураження нирок, що були виявлені в лабораторних умовах та при дослідженнях на тваринах, особливо з урахуванням множинності регулюючих впливів [90]. Зокрема, використовуючи шурів в якості тваринної моде-

лі, в якій гіперурікемія була викликана призначенням уріказного інгібітора оксонової кислоти, дослідники спромоглися викликати ренальне судинне ураження, яке включало кортикальну вазоконстрикцію та аферентне артеріолярне набухання, а також гломерулярну гіпертензію [94, 95]. Такі фізіологічні порушення були, принаймні, частково зворотними призначенням вже згаданого фебуксостату - незворотного інгібітора ксантиноксидази [92, 97].

Декілька механізмів були постульовані, та продовжуються їх дослідження для пояснення виявлених ендотеліальних порушень, викликаних сироватковим уратом. Інкубація судинних гладко-м'язових клітин з сечовою кислотою, як було виявлено, стимулює проліферацію, продукцію ангіотензину II та оксидативний стрес. Ці зміни були зворотними при додаванні каптоприлу або лосартану, що припускало опосередкування ефекту ренін-ангіотензиновою системою [23]. Гемодинамічні порушення, виявлені в гіперурікемічній моделі на щурах були усунуті призначенням супероксидного поглинача, що надає додатковий доказ зв'язку між підвищеними уратними рівнями та ураженням, викликаним реактивно-кисневими радикалами (оксидативний стрес) [96].

Порушення продукції ендотеліну-1, що постійно пов'язано з кардіоваскулярним захворюванням, також було припущено в якості потенційного механізму взаємозв'язку між гіперурікемією, з однієї сторони, та кардіоваскулярними розладами з їх ускладненнями, з іншої. Ендотелін-1 викликає потужний вазоконстрикторний ефект зв'язуючись з рецепторами ETA та ETB васкулярних клітин людини [7]. Аортальні гладкі м'язові клітини людини піддані дії різних концентрацій урату демонстрували дозо-залежну клітинну проліферацію та фосфориляційно-залежну продукцію ендотеліну-1 сумісно з підвищеною активністю NADPH-оксидази (один механізм продукції реактивних кисневих радикалів). Цікаво, що ці ефекти були зворотними після застосування антиоксидантів, таких як N-ацетилцистеїн. Та сама група дослідників попередньо описувала той же самий механізм дії стосовно підвищеної продукції ендотеліну-1 в серцевих фібробластах. Як сечова кислота/урат, відомий в якості екстрацелюлярної молекули, набуває вхід до васкулярних ендотеліальних клітин є все ще остаточно невідомим, але, можливо, таке проникнення відноситься до демонстрованої можливості аферентних ренальних артеріол експресувати UPAT-1 (URAT-1, англійська аббревіатура urate-anion exchange transporter або urate transporter=переносник урату) [31]. Ця молекула є урат-аніонний обмінний переносник, експресія якого була описана тільки в ренальному тубулярному епітелії. Присутність UPAT-1 в ендотеліальних клітинах може підтримувати по-

яснення інтрацелюлярних ефектів урату в ендотеліальних клітинах.

Продовжуючи розгляд тонких механізмів, залучених до дії сечової кислоти (урату) на клітинному-тканинному-органному рівні треба зауважити, що нирка взагалі має важливу функцію в елімінації сечової кислоти (урату). Після фільтрації практично всього плазмового урату через клубочок, він проходить комплексні двонаправлені кроки реабсорбції та секреції в проксимальних каналцях. Результатом є підсумкова сечова екскреція менше, ніж 10 % профільтрованої кількості.

Множинні переносники в проксимальних каналцях залучені до регулювання ренальної уратної екскреції. Апікальний переносник органічного аніону ОАТ-4 (англійська аббревіатура organic anion transporter) [40] та уратний переносник УРАТ-1 [31] реабсорбують профільтований урат із первинної сечі в тубулярні клітини. На базолатеральній мембрані ОАТ-1 [53] та ОАТ-3 [10] залучені до активних процесів з плазмовим уратом в якості першого кроку в його тубулярній секреції. Нещодавно дослідники [29] ідентифікували урат в якості субстрату АТФ-залежного однонаправленого відтокового (efflux) переносника, а саме: мультипрепаратного резистентного протеїну МРП-4 (MRP4/ABCC4, англійська аббревіатура multidrug resistance protein), який локалізований на апікальній мембрані проксимальних тубулярних клітин [115, 116]. До теперішнього дня МРП-4 є єдиним ефективним відомим людським переносником, що може робити внесок до секреції урату через апікальну мембрану. Оскільки урат майже повністю реабсорбується після його гломерулярної фільтрації [6], підсумкова сечова екскреція, в основному, залежить від тубулярної секреції. Нещодавно було повідомлено, що блокатор рецепторів ангіотензину II лосартан може впливати на плазмові уратні рівні через інгібіторний ефект на ренальний МРП-4-опосередкований транспорт [98]. Інші речовини, які можуть порушувати сироваткові уратні концентрації включають препарати, які використовуються в лікуванні подагри та гіперурікемії, такі як ксантиноксидазні інгібітори та урікозуричні [47], а також препарати, які можуть викликати ятрогенну гіперурікемію, такі як петльові [15] та тіазидні [50] діуретики. Нестероїдний протизапальний препарат саліцилат давно відомий як маючий біфазну дію на уратну плазмову концентрацію [125]. Зауважимо, що ефект названих препаратів на МРП-4-опосередкований уратний транспорт ефективно досліджується з використанням людських ембріональних ниркових клітин, які надмірно продукували людський МРП-4 та мембранних везикул, ізольованих з цих клітин [29].

Як експериментальні, так і клінічні дослідження підтвердили можливість того, що під-

вищений рівень сечової кислоти сам-по-собі може приводити до ниркового захворювання без відкладення кристалів сечової кислоти [59, 71]. Експериментальні дослідження на щурах показали, що підвищення рівнів ССК може викликати захворювання нирок *de novo*, а також прискорювати існуюче захворювання нирок [59, 71]. Основні ураження через підвищену сечову кислоту у щура становлять гломерулосклероз, інтерстиціальний фіброз та артеріолярне ураження - стани подібні таким, які спостерігаються при «подагричній» нефропатії, за винятком відсутності інтраренальних уратних кристалів [59, 71]. Механізм ураження, схоже, має відношення до розвитку прегломерулярного артеріолярного ураження, що порушує ренальну ауторегуляторну відповідь, та таким чином стає причиною гломерулярної гіпертензії [95]. Подібні гістологічні знахідки також присутні в спадковому захворюванні людини сімейній ювенільній гіперурікемічній нефропатії [36].

Епідеміологічні дослідження також підтвердили, що сечова кислота може мати певну роль в якості причини ниркового захворювання. Наприклад, підвищений рівень сечової кислоти становить незалежний предиктор розвитку як мікроальбумінурії [67], так і ренальної дисфункції у осіб із нормальною нирковою функцією [55, 56, 111] та пов'язаний із порушеною швидкістю гломерулярної фільтрації у пацієнтів з діабетом 1 типу, які не мають протеїнурії [89]. Навпаки, рівень сечової кислоти не передбачує ренального прогресування вже розвинутого хронічного ниркового захворювання (ХНЗ) [52], що може означати, що в маніфестному окресленому захворюванні структурні (та незворотні) мікрovasкулярні та гломерулярні ураження вже розвинулись та становлять ведучі фактори прогресування хвороби незалежно від рівнів сечової кислоти [93, 119].

Нещодавні дослідження підтвердили можливість того, що знижені рівні сечової кислоти можуть сповільнювати прогресування ниркового захворювання, особливо у пацієнтів з гіперурікемією. Siu et al. повідомили, що лікування асимптоматичної гіперурікемії у пацієнтів з м'яким ренальним захворюванням (ХНЗ на стадії 3) мало результатом відтермінування прогресування захворювання [102]. Подібним чином публікація Kanbay et al. повідомила, що лікування асимптоматичної гіперурікемії покращувало ренальну функцію [58]. Talaat et al. використали інший підхід: автори відмінили прийом аллопуринолу в групі пацієнтів з ХНЗ, які були в стабільному стані. Така відміна мала результатом погіршення гіпертензії та пришвидшення наростання ниркової дисфункції у пацієнтів, які не приймали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту [106].

Повідомлення про взаємозв'язок поміж рівнями сироваткового урату та кардіоваскулярною смертністю та смертністю від всіх причин серед пацієнтів з ХНЗ були різнонаправленими [38]. Дві незалежні групи дослідників повідомили про так званий «J-подібний» або квадратичний взаємозв'язок у пацієнтів зі стадією 5 ХНЗ [48, 105]. У цих осіб підвищені небезпечні взаємовідношення для смертності від всіх причин були виявлені серед тих, хто знаходиться в нижчій та вищій категоріях сироваткового урату у порівнянні з хворими в проміжній категорії. У 461 пацієнта з помірним ХНЗ (середня швидкість гломерулярної фільтрації від 49 до 52 мл/мін) не було значної відмінності кардіоваскулярної або смертності від всіх причин (після мультиваріантної поправки) поміж пацієнтів з та без гіперурікемії [78].

Сироватковий урат, як повідомлялося, є незалежним фактором в розвитку ХНЗ та кінцевої стадії ХНЗ (КСХНЗ) [27, 55, 56, 83]. Нещодавно опубліковані результати дослідження висвітлили внесок урату в якості незалежного ризик-фактору в розвиток стадії 3 ХНЗ, визначеної за підрахованої швидкості фільтрації ≤ 60 мл/мін [82]. Дослідження розподілило учасників (21475 здорових волонтерів, які спостерігалися протягом середнього періоду часу 7 років) на три категорії за рівнями сироваткового урату: $<7,0$ мг/дл, від $7,0$ до $9,0$ мг/дл та $>9,0$ мг/дл. Після поправки стосовно ідентифікованих впливаючих факторів обидві більші категорії сироваткового урату були пов'язані зі значимими ризиками розвитку стадії 3 ХНЗ. Додаткові дані показали, що відношення ризиків (з поправкою) наростало лінійно до самого рівня сироваткового урату приблизно $7,0$ мг/дл, після чого нахил кривої підвищувався. Це припускало значно більший ризик розвитку патології при сироваткових рівнях урату $>7,0$ мг/дл. Попередні пілотні дані, які досліджували можливість використання аллопуринолу в якості попереджуючої терапії для гальмування прогресування ХНЗ, повідомили успіх після 12 місяців прослідковування [102].

Узагальнюючи різноманітні літературні дані, можливо констатувати, що гіперурікемія значно пов'язана з периферичним, каротидним та коронарним васкулярним захворюванням, з розвитком інсульта, з пreeклампсією, а також з васкулярною деменцією [14, 24, 74, 100, 118, 120]. Взаємозв'язок сечової кислоти з кардіоваскулярними подіями є виражено сильним, особливо у пацієнтів з високим ризиком серцевого захворювання та жінок [8].

Наукова література включає статті присвячені проблемі поєднаної патології подагри та уrolітіаза [112]. Зокрема, при первинній подагрі 39% пацієнтів мали сечові камені, з яких біля 30% були «мовчазними» та діагностовані тільки ультразвуком, що означає поширеність уrolі-

тіаза при подагрі, схоже, більшою, ніж загально повідомлена. При цьому підвищена сечова Н⁺іонова концентрація була пов'язаною з уrolітіазом [5].

Окремі дослідження присвячені пов'язаним та примішуваним факторам при подагрі, включно з нефролітіазом. Вік початку, клінічні маніфестації, ризик-фактори та розлади пов'язані з подагрою нещодавно змінилися на Тайвані [18, 124]. Вік початку подагри був нижчим і процент жіночої подагри (8%) та сімейної подагри були підвищеними. Процент ожиріння, гіпертригліцеридемії та нефролітіаза були підвищеними, в той час як проценти гіпертензії та гіперхолестеринемії були нижчими.

Відносно мало досліджень оцінювали захворюваність та поширеність подагри у діалітичних пацієнтів [54, 85]. Окремі доступні дослідження лімітовані малим розміром вибірки. Захворюваність на подагру у діалітичних пацієнтів, як полагають деякі автори, є рідкісною [54, 85]. Дослідження з Японії виявило 2,8% частоту подагри після початку нирково-замісної терапії [85]. *Ifudu et al.* [54] повідомили про відсутність нових випадків подагри після початку діалізу. З дослідницькою метою подагра визначалась як позаклітинне відкладення у тканинах кристалів сечової кислоти, яке призводить до уражуючих запальних артритів [110]. Як полагають, більша захворюваність на подагру у пацієнтів предіалітичних з ХНЗ, а також реципієнтів ренального трансплантата у порівнянні з пацієнтами лікованими діалізом. Взагалі в популяції подагра має значний шкідливий ефект на цілісний функціональний статус пацієнта та якість життя. Також було виявлено, що подагра незалежно пов'язана з більшим числом візитів до лікарів ЗПСМ та підвищеними госпіталізаціями на підставі базисних осіб похилого віку (ветеранів) США [22].

Abbott et al. виявили захворюваність подагри 7,6% на протязі 3-річного періоду в посттрансплантаційних умовах [3]. Аналітичні дослідження виявили захворюваність на подагру в діапазоні між 2 та 13% у трансплантаційних реципієнтів [9, 21]. Гіперурікемія при операції трансплантації є часто вторинною після використання комбінації інгібітора кальціневрина, діуретиків та ниркової недостатності включно з відкладеною функцією аллографта [21, 91]. Гіперурікемія може бути маркером прогресування ниркового захворювання та пов'язана з гіршим нирковим збереженням при деяких формах ниркової недостатності [3, 55, 59, 72, 77, 84, 94]. Гіперурікемія також була пов'язаною зі зниженим виживанням пацієнтів як в загальній медичній практиці, так і у отримувачів ниркових трансплантатів [3, 81]. Тим не менше, попередні дані припускають, що захворюваність подагрою у пацієнтів з КСХНЗ може бути низькою, можливо, внаслідок очищення запальних медіаторів при проведенні гемодіалізу [85].

Справжнє число пацієнтів, які мають поєднане ренальне захворювання та подагру та починають діаліз є остаточно невідомим. Перегляд дослідниками американської бази систематизованих ренальних даних РДС (USRDS – англійська аббревіатура US Renal Data System) з 2000 до 2004 року виявив таких 5,9% для пацієнтів з нефролітіазом, що стосується подагри, або з обструкцією сечових шляхів (обструкції через всі причини, не обов'язково такі, що стосуються подагри), які проходять по програмі лікування КСХНЗ [114]. Визначалась 0,02% поширеність пацієнтів з діагнозом подагричної нефропатії, які лікуються по програмі КСХНЗ. Результати Cohen *et al.* [22] з використанням РДС з залученням даних системи Medicare (загальне число пацієнтів 450668, до аналізу включені 259209) показують, що захворюваність на подагру у пацієнтів з КСХНЗ може бути подібною до захворюваності в популяції загальної медичної практики, а саме: захворюваність на подагру становила 5% після 1 року на діалізі та 15,4% після 5 років. Ці результати контрастують з попередніми меншими за обсягами та одно-центровими дослідженнями, які виявили нечасту подагру у діалітичних пацієнтів [54, 85]. Причини цих розбіжностей не є чітко визначені, але можуть відноситися до більшого числа досліджених пацієнтів або відмінностей стилю життя/дієти. Також автори [22] зробили припущення, що значне число пацієнтів з КСХНЗ мали предіалітичний епізод подагри, який не міг бути ідентифікований внаслідок обмеженості обсерваційного дослідження, що може сприяти переоцінці насправжньої захворюваності на подагру серед пацієнтів в РДС.

В аналізі з поправками те ж саме дослідження виявило, що незалежні ризик-фактори стосовно подагри включали чорну расу, старший вік, індекс маси тіла (ІМТ), жіночу стать, гіпертензію, ішемічну хворобу серця, застійну серцеву недостатність та споживання алкоголю. Був більш низький ризик стосовно подагри у пацієнтів з історією хвороби на діабет, на периферичну судинну хворобу та у курців. Для зіставлення: ризик-фактори подагри, які мають тримати на увазі лікарі ЗПСМ в загальній медичній популяції включають гіперурікемію, генетичну схильність, ожиріння, споживання алкоголю та пуринів, метаболічний синдром, вік, чоловічу стать, гіпертензію, діуретичну терапію та хронічну ниркову недостатність [17, 69, 109].

Причина підвищеного ризику подагри у жінок в досліджуваній Cohen *et al.* [22] когорті за даними РДС є нез'ясованою, але може відноситися до більш старшого віку та переважно постменопаузального статусу більшості жінок, що проходили діаліз. Середній вік діалітичних пацієнтів з подагрою був $69,8 \pm 12,6$ років, однак, стать продовжувала виступати як значимий ризик-фактор стосовно подагри навіть після проведе-

ної авторами поправки на вік. Для зіставлення: дослідження в загальній медичній популяції продемонстрували підвищений ризик подагри у старших постменопаузальних жінок, а також жінок з ХНЗ [25, 41, 66]. Тобто ефект естрогену для зниження рівнів ССК потребує подальшого дослідження.

Темношкірі пацієнти мали більший ризик стосовно подагри в досліджуваній [22] когорті діалітичних пацієнтів по даним РДС, що близько результатам загальної медичної популяції [45]. Таке явище може відноситися до генетичних факторів, що обумовлюють схильність темношкірих осіб до гіперурікемії або до дієтичних факторів, які можуть приводити до різної частоти захворюваності та поширеності подагри серед етнічних груп. Темношкірі особи мають більший ІМТ та підвищену частоту гіпертензії, які є також ризик-факторами, що обумовлюють схильність до розвитку подагри.

Діабет в досліджуваній Cohen *et al.* [22] когорті діалітичних пацієнтів по даним РДС супроводжувався більш низьким ризиком розвитку подагри у пацієнтів з КСХНЗ. Однак попередні популяційні дослідження показали, що діабет певним чином пов'язаний з випадками подагри [3, 57]. Тим не менше, цей виявлений факт у діалітичних пацієнтів подібний до результатів попереднього дослідження тих же авторів стосовно реципієнтів ниркових трансплантатів, в якому у пацієнтів з діабетом також була виявлена знижена захворюваність на подагру [3]. Можливо, що різна стадія діабету може впливати на відмінності ризику подагри у пацієнтів загальної медичної практики та у пацієнтів з КСХНЗ [3]. Пацієнти з діабетом та з КСХНЗ мають підвищений ризик смертності, якому притаманний потенціал модифікувати ризик розвитку подагри в досліджуваних популяціях. Попередні дослідження пацієнтів загальної практики показали підвищений ризик кардіоваскулярної смертності у пацієнтів з діагнозом подагри [4, 19, 64]. Аналіз цитованої роботи [22] показав, що випадки захворювання на подагру, в свою чергу, були пов'язані з підвищеною частотою смертності. Однак в роботі було зроблене зауваження, що навіть такий великий масив інформації, як база систематизованих даних РДС має відносно мало варіант для урахування особливостей пацієнтів, як порушення харчування, наявності інфекцій та соціальних обставин.

Наведені результати аналізу стосовно пацієнтів з діалізом по даним РДС подібні до результатів інших дослідників. Зокрема, Hsu *et al.* [48] виявили, що гемодіалітичні пацієнти зі значними концентраціями ССК мали великий ризик смертності. Однак це дослідження оцінювало тільки 146 гемодіалітичних пацієнтів з одного центру на Тайвані, та, таким чином, результати не обов'язково можуть автоматично поширюватися на різноманітні умови інших країн.

Причини взаємозв'язку між випадками подагри та смертності (і не тільки у діалітичних пацієнтів) не є ясними. *Abbott et al.* [4] виявили на 60% підвищений ризик захворювання коронарної артерії у чоловіків з діагнозом подагри. На підставі аналізу дослідження MRFIT (Multiple Risk Factors Intervention Trial=Дослідження множинних ризик-факторів, 2007р.: 3073 особи) *Krishnan et al.* [64] виявили, що подагра була пов'язана з приблизно 25% підвищенням захворюваності на гострий коронарний синдром. *Choi et al.* [19] нещодавно виявили подібні результати при аналізі дослідження Health Professionals Follow-Up Study (=Контроль стану у працівників сфери охорони здоров'я, 2006р.: 750 осіб). Чоловіки з діагнозом подагри та без історії хвороби коронарних артерій мали підвищений на 28% ризик смертності, підвищений на 38% ризик серцево-судинної смертності та підвищений на 55% ризик фатальних міокардіальних подій.

В свою чергу кардіоваскулярне захворювання становить первинну причину смертності серед пацієнтів з КСХНЗ, тобто наведені дані різних робіт в сукупності складають підґрунтя трактуванню можливого впливу ССК та подагри у діалітичних пацієнтів за даними РДС [114]. Численні дослідження показали взаємозв'язок між гіперурікемією та підвищеним ризиком кардіоваскулярних кончин у пацієнтів загальної практики [13, 24, 35, 37, 44, 46, 68, 81, 87, 105]. Хоча у більшості пацієнтів з гіперурікемією не розвивається подагра, всі випадки подагри були пов'язані з гіперурікемією [17]. Гіперурікемія може сприяти атеросклерозу також через невідомі механізми [81].

Далі, гіперурікемія була пов'язана з інсуліно-резистентністю і, таким чином, з метаболічним синдромом [32, 73, 117, 126]. Метаболічний синдром пов'язаний з підвищеним ризиком кардіоваскулярного захворювання та наступною смертністю [65]. За даними РДС у діалітичних пацієнтів встановлене пряме відношення між підвищеним ІМТ та ризиком випадків захворювання на подагру, що підтримує взаємозв'язок з метаболічним синдромом та ожирінням [114]. Підвищені рівні ССК можуть також бути маркером ендотеліального ураження, яке може стимулювати атеросклероз [81]. Гіперурікемія у пацієнтів з КСХНЗ може бути відображенням триваючого запального стану з наступним підвищеним ризиком смертності [79, 101]. В свою чергу, декілька досліджень показали взаємозв'язок між запальними маркерами, такими як підвищений С-реактивний протеїн і гіпоальбумінемія, та підвищеною смертністю [62, 86, 104, 123].

Інші потенційні механізми, що пов'язують гіперурікемію та смертність включають можливість сечової кислоти викликати агрегацію тромбоцитів з наступною підвищеною частотою тромбозу [35, 76, 80]. Гіперурікемія є також

пов'язаною з гіпертензією через невідомі в повному обсязі механізми, які, можливо, включають підвищену ренальну тубулярну реабсорбцію натрію [75]. Сечова кислота може також грати роль в прогресуванні ХНЗ і застійної серцевої недостатності [26, 60].

Необхідність урахування наведених вище теоретичних можливих взаємозв'язків обумовлена тим, що причинність між випадками подагри та смертністю не може бути прийнятою напрому. Обмеження дослідження *Cohen et al.* [22] за даними РДС у діалітичних пацієнтів включають ретроспективний дизайн дослідження з можливістю систематичних помилок. Існує можливість неправильної діагностики та класифікації конкретного випадку при такому типі аналізу, і таким чином, діагноз подагри в популяції може бути перебільшений або, навпаки, недооцінений. Трактування різних станів у хворих не можуть бути незалежно верифіковані дослідниками. Завжди існує можливість при таких масових дослідженнях недостатнього урахування попереднього стану пацієнта, і таким чином, появи більшої, чим очікувалося захворюваності на подагру. Наприклад, *Harrold et al.* [42] звернули увагу на дискусійність валідності діагнозу подагри при використанні значних за розміром адміністративних баз даних у нещодавньому дослідженні. Тим не менше, значимість даних є безсумнівною, тому що вони привертають увагу до можливих додаткових маркерів патологічного стану (можливо, певного запалення) у діалітичних пацієнтів, які можуть бути пов'язаними зі смертністю. Узгоджено з наведеними масовими спостереженнями згідно літературних даних подагра має значимий вплив на смертність пацієнта та якість життя [63]. Нещодавнє дослідження показало, що діагноз подагри мав небажаний вплив на продуктивність працюючого [63]. Ведення подагри є часто більш складним у пацієнтів з ХНЗ у порівнянні з загальною популяцією [28]. Таким чином, дослідження *Cohen et al.* [22] показало, що подагра може бути більш частою у пацієнтів з КСХНЗ, чим раніше повідомлялося. Останнє дослідження є, фактично, найбільшим дослідженням для оцінювання взаємозв'язків випадків захворювання на подагру у діалітичних пацієнтів на популяційному рівні. Однак, додаткові проспективні ретельно сплановані дослідження потрібні для підтвердження можливого взаємозв'язку між випадками захворювання на подагру та смертність. Дослідження також необхідні для пояснення точних механізмів, що лежать в основі взаємозв'язку гіперурікемії, подагри та інших маркерів патології. Стосовно клінічних аспектів досліджуваної проблеми - при будь-якій вираженості вищенаведених ризик-факторів (таких як абдомінальний тип ожиріння, дисліпідемія, генетична схильність, споживання алкоголю та пуринів, метаболічний синдром, вік, стать, гі-

пертензія, діуретична терапія тощо) — всі вони повинні отримувати відповідне клінічне ведення та адекватно лікуватися змінами стилю життя пацієнтів та фармакологічними призначеннями, що становить основні аспекти діяльності лікаря ЗПСМ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рудіченко В. М. Гіперурикемія, подагра та артеріальна гіпертензія — клініко-експериментальні паралелі, важливі в діяльності лікаря загальної практики — сімейної медицини / В. М. Рудіченко // Артеріальна гіпертензія. — 2010. — №4. — С. 72-81.
2. Рудіченко В. Ф. Природні харчові сорбенти як чинник здоров'я сучасної людини / В. Ф. Рудіченко - К. : Вища школа, 1997. — 368 с. — ISBN 5-11-004638-7.
3. Abbott K. C. New-onset gout after kidney transplantation : Incidence, risk factors, and implications / K. C. Abbott, P. L. Kimmel, V. Dharnidharka [et al.] // Transplantation. — 2005. — Vol. 80. — P. 1383–1391.
4. Abbott R. D. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study / R. D. Abbott, F. N. Brand, W. B. Kannel, W. P. Castelli // J. Clin. Epidemiol. — 1988. — Vol. 41. — P. 237–242.
5. Alvarez-Nemegyei J. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? / J. Alvarez-Nemegyei, M. Medina-Escobedo, S. Villanueva-Jorge, J. Vazquez-Mellado // J. Rheumatol. — 2005. — Vol. 32. — P. 2189–2191.
6. Anzai N. New insights into renal transport of urate / N. Anzai, Y. Kanai, H. Endou // Curr. Opin. Rheumatol. — 2007. — Vol. 19. — P. 151–157.
7. Arai H. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor / H. Arai, S. Hori, I. Aramori [et al.] // Nature. — 1990. — Vol. 348. — P. 730–732.
8. Baker J. F. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? / J. F. Baker, E. Krishnan, L. Chen, H. R. Schumacher // Am. J. Med. — 2005. — Vol. 118. — P. 816–826.
9. Baroletti S. Treating gout in kidney transplant recipients / S. Baroletti, G. A. Bencivenga, S. Gabardi // Prog. Transplant. — 2004. — Vol. 14. — P. 143–147.
10. Bakhiya A. Human organic anion transporter 3 (hOAT3) can operate as an exchanger and mediate secretory urate flux / A. Bakhiya, A. Bahn, G. Burckhardt, N. Wolff // Cell Physiol. Biochem. — 2003. — Vol. 13. — P. 249–256.
11. Becker M. A. Clinical aspects of monosodium urate monohydrate crystal deposition disease (gout) / M. A. Becker // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 1988. — Vol. 14. — P. 377–394.
12. Becker M. A. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout / M. A. Becker, H. R. Schumacher, R. L. Wortmann [et al.] // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 916–923.
13. Bengtsson C. Hyperuricemia and risk of cardiovascular disease and overall death: A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden / C. Bengtsson, L. Lapidus, C. Stendahl, J. Waldenstrom // Acta Med. Scan. — 1988. — Vol. 224. — P. 549–555.
14. Bos M. J. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam Study / M. J. Bos, P. J. Koudstaal, A. Hofman [et al.] // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 1503–1507.
15. Brater D. C. Benefits and risks of torasemide in congestive heart failure and essential hypertension / D. C. Brater // Drug Saf. — 1996. — Vol. 14. — P. 104–120.
16. Bruce S. P. Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout / S. P. Bruce // Ann. Pharmacother. — 2006. — Vol. 40. — P. 2187–2194.
17. Campion E. W. Asymptomatic hyperuricemia: Risks and consequences in the Normative Aging Study / E. W. Campion, R. J. Glynn, L. O. DeLabry // Am. J. Med. — 1987. — Vol. 82. — P. 421–426.
18. Chen S. Y. Trends in the manifestations of gout in Taiwan / S. Y. Chen, C. L. Chen, M. L. Shen, N. Kamatani // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42. — P. 1529–1533.
19. Choi H. K. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease / H. K. Choi, G. Curhan // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 894–900.
20. Choi H. K. Pathogenesis of gout / H. K. Choi, D. B. Mount, A. M. Reginato // Ann. Intern. Med. — 2005. — Vol. 143. — P. 499–516.
21. Clive D. M. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout / D. M. Clive // J. Am. Soc. Nephrol. — 2000. — Vol. 11. — P. 974–979.
22. Cohen S. D. Association of incident gout and mortality in dialysis patients / S. D. Cohen, P. L. Kimmel, R. Neff [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 19. — P. 2204–2210.
23. Corry D. B. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin–angiotensin system / D. B. Corry, P. Eslami, K. Yamamoto [et al.] // J. Hypertens. — 2008. — Vol. 26. — P. 269–275.
24. Culleton B. F. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study / B. F. Culleton, M. G. Larson, W. B. Kannel, D. Levy // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 131. — P. 7–13.
25. De Souza A. W. Female gout: Clinical and laboratory features / A. W. De Souza, V. Fernandes, A. J. Ferrari // J. Rheumatol. — 2005. — Vol. 32. — P. 2186–2188.
26. Doehner W. Uric acid in chronic heart failure / W. Doehner, S. D. Anker // Semin. Nephrol. — 2005. — Vol. 25. — P. 61–66.
27. Domrongkitchaiporn S. Risk factors for development of decreased kidney function in a south-east Asian population: a 12-year cohort study / S. Domrongkitchaiporn, P. Sritara, C. Kitiyakara [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — P. 791–799.

28. Edwards N. L. Initiation of urate-lowering therapy for advanced gout complicated by chronic renal insufficiency / N. L. Edwards // *Am. J. Med.* - 2006. - Vol. 119. - P. S29-S31.
29. El-Sheikh A. A. K. Effect of hypouricaemic and hyperuricaemic drugs on the renal urate efflux transporter, multidrug resistance protein 4 / A. A. K. El-Sheikh, J. J. M. W. van den Heuvel, J. B. Koenderink, F. G. M. Russel // *British Journal of Pharmacology.* - 2008. - Vol. 155. - P. 1066-1075.
30. Emmerson B. T. The management of gout / B. T. Emmerson // *N. Engl. J. Med.* - 1996. - Vol. 334. - P. 445-451.
31. Enomoto A. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels / A. Enomoto, H. Kimura, A. Chairoungdua [et al.] // *Nature.* - 2002. - Vol. 417. - P. 447-452.
32. Facchini F. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration / F. Facchini, Y. D. Chen, C. B. Hollenbeck, G. M. Reaven // *J. A. M. A.* - 1991. - Vol. 266. - P. 3008-3011.
33. Falasca G. F. Metabolic diseases: gout / G. F. Falasca // *Clin. Dermatol.* - 2006. - Vol. 24. - P. 498-508.
34. Fam A. G. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome / A. G. Fam // *J. Rheumatol.* - 2002. - Vol. 29. - P. 1350-1355.
35. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992: National Health and Nutrition Examination Survey / J. Fang, M. H. Alderman // *J. A. M. A.* - 2000. - Vol. 283. - P. 2404-2410.
36. Feig D. I. Uric acid and cardiovascular risk / D. I. Feig, D.-H. Kang, R. J. Johnson // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359(17). - P. 1811-1821.
37. Freedman D. S. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study / D. S. Freedman, D. F. Williamson, E. W. Gunter, T. Byers // *Am. J. Epidemiol.* - 1995. - Vol. 141. - P. 637-644.
38. Gaffo A. L. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? / A. L. Gaffo, N. L. Edwards, K. G. Saag // *Arthritis Research and Therapy.* - 2009. - , Vol. 11. - P. 240.
39. Hak A. E. Lifestyle and gout / A. E. Hak, H. K. Choi // *Curr. Opin. Rheumatol.* - 2008. - Vol. 20. - P. 179-186.
40. Hagos Y. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter / Y. Hagos, D. Stein, B. Ugele [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2007. - Vol. 18. - P. 430-439.
41. Harrold L. R. Sex differences in gout epidemiology evaluation and treatment / L. R. Harrold, R. A. Yood, T. R. Mikuls [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2006. - Vol. 65. - P. 1368-1372.
42. Harrold L. R. Validity of gout diagnoses in administrative data / L. R. Harrold, K. G. Saag, R. A. Yood [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2007. - Vol. 57. - P. 103-108.
43. Hediger M. A. Molecular physiology of urate transport / M. A. Hediger, R. J. Johnson, H. Miyazaki, H. Endou // *Physiology (Bethesda).* - 2005. - Vol. 20. - P. 125-133.
44. Heinig M. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome / M. Heinig, R. J. Johnson // *Cleve Clin. J. Med.* - 2006. - Vol. 73. - P. 1059-1064.
45. Hochberg M. C. Racial differences in the incidence of gout: The role of hypertension / M. C. Hochberg, J. Thomas, D. J. Thomas [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 1995. - Vol. 38. - P. 628-632.
46. Hoeggen A. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study / A. Hoeggen, M. H. Alderman, S. E. Kjeldsen [et al.], LIFE Study Group // *Kidney Int.* - 2004. - Vol. 65. - P. 1041-1049.
47. Hoskison T. K. Advances in the management of gout and hyperuricaemia / T. K. Hoskison, R. L. Wortmann // *Scand. J. Rheumatol.* - 2006. - Vol. 35. - P. 251-260.
48. Hsu S. P. Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients / S. P. Hsu, M. F. Pai, Y. S. Peng [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2004. - Vol. 19. - P. 457-462.
49. Hu M. Febuxostat in the management of hyperuricemia and chronic gout: a review / M. Hu, B. Tomlinson // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* - 2008. - Vol. 4. - P. 1209-1220.
50. Huen S. C. Adverse metabolic side effects of thiazides: implications for patients with calcium nephrolithiasis / S. C. Huen, D. S. Goldfarb // *J. Urol.* - 2007. - Vol. 177. - P. 1238-1243.
51. Hung S. I. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol / S. I. Hung, W. H. Chung, L. B. Liou [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* - 2005. - Vol. 102. - P. 4134-4139.
52. Hunsicker L. G. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study / L. G. Hunsicker, S. Adler, A. Caggiula [et al.] // *Kidney Int.* - 1997. - Vol. 51. - P. 1908-1919.
53. Ichida K. Urate transport via human PAH transporter hOAT1 and its gene structure / K. Ichida, M. Hosoyamada, H. Kimura [et al.] // *Kidney Int.* - 2003. - Vol. 63. - P. 143-155.
54. Ifudu O. Gouty arthritis in end-stage renal disease: Clinical course and rarity of new cases / O. Ifudu, C. C. Tan, A. L. Dulin [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 1994. - Vol. 23. - P. 347-351.
55. Iseki K. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort / K. Iseki, Y. Ikemiya, T. Inoue [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2004. - Vol. 44. - P. 642-650.
56. Iseki K. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects / K. Iseki, S. Oshiro, M. Tozawa [et al.] // *Hypertens. Res.* - 2001. - Vol. 24. - P. 691-697.
57. Janssens H. J. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care / H. J. Janssens, E. H. van de Lisonk, H. Bor [et al.] // *Fam. Pract.* - 2003. - Vol. 20. - P. 413-416.

58. Kanbay M. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions / M. Kanbay, A. Ozkara, Y. Selcoki [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* - 2007. - Vol. 39. - P. 1227–1233.
59. Kang D. H. A role for uric acid in the progression of renal disease / D. H. Kang, T. Nakagawa, L. Feng [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2002. - Vol. 13. - P. 2888–2897.
60. Kang D. H. Uric acid and chronic renal disease: Possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease / D. H. Kang, T. Nakagawa // *Semin. Nephrol.* - 2005. - Vol. 25. - P. 43–49.
61. Kim K. Y. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout / K. Y. Kim, R. H. Schumacher, E. Hunsche [et al.] // *Clin. Ther.* - 2003. - Vol. 25. - P. 1593–1617.
62. Kimmel P. L. Immunologic function and survival in hemodialysis patients / P. L. Kimmel, T. M. Phillips, S. J. Simmens [et al.] // *Kidney Int.* - 1998. - Vol. 54. - P. 236–244.
63. Kleinman N. L. The impact of gout on work absence and productivity / N. L. Kleinman, R. A. Brook, P. A. Patel [et al.] // *Value Health.* - 2007. - Vol. 10. - P. 231–237.
64. Krishnan E. Gout and the risk of acute myocardial infarction / E. Krishnan, J. F. Baker, D. E. Furst [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2006. - Vol. 54. - P. 2688–2696.
65. Lakka H. M. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H. M. Lakka, D. E. Laaksonen, T. A. Lakka [et al.] // *J. A. M. A.* - 2002. - Vol. 288. - P. 2709–2716.
66. Lally E. V. The clinical spectrum of gouty arthritis in women / E. V. Lally, G. Ho, S. R. Kaplan // *Arch. Intern. Med.* - 1986. - Vol. 146. - P. 2221–2225.
67. Lee J. E. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension / J. E. Lee, Y. G. Kim, Y. H. Choi [et al.] // *Hypertension.* - 2006. - Vol. 47. - P. 962–967.
68. Lehto S. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / S. Lehto, L. Niskanen, T. Ronnema, M. Laakso // *Stroke.* - 1998. - Vol. 29. - P. 635–639.
69. Lin K. C. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen / K. C. Lin, H. Y. Lin, P. Chou // *J. Rheumatol.* - 2000. - Vol. 27. - P. 1045–1050.
70. Li-Yu J. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? / J. Li-Yu, G. Clayburne, M. Sieck [et al.] // *J. Rheumatol.* - 2001. - Vol. 28. - P. 577–580.
71. Mazzali M. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism / M. Mazzali, J. Hughes, Y. G. Kim [et al.] // *Hypertension.* - 2001. - Vol. 38. - P. 1101–1106.
72. Mazzali M. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood-pressure independent mechanism / M. Mazzali, J. Kanellis, L. Han [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2002. - Vol. 282. - P. F991–F997.
73. Modan M. Elevated serum uric acid: A facet of hyperinsulinemia / M. Modan, H. Halkin, A. Karasik, A. Lusky // *Diabetologia.* - 1987. - Vol. 30. - P. 713–718.
74. Moriarty J. T. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / J. T. Moriarty, A. R. Folsom, C. Iribarren [et al.] // *Ann. Epidemiol.* - 2000. - Vol. 10. - P. 136–143.
75. Muscelli E. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension / E. Muscelli, A. Natali, S. Bianchi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* - 1996. - Vol. 9. - P. 746–752.
76. Mustard J. F. Thrombosis / J. F. Mustard, H. C. Rowsell, E. A. Murphy // *Am. J. Med. Sci.* - 1964. - Vol. 248. - P. 469–496.
77. Nakagawa T. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat / T. Nakagawa, M. Mazzali, D. H. Kang [et al.] // *Am. J. Nephrol.* - 2003. - Vol. 23. - P. 2–7.
78. Navaneethan S. D. Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease / S. D. Navaneethan, S. Beddhu // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2009. - Vol. 24. - P. 1260–1266.
79. Netea M. G. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice / M. G. Netea, B. J. Kullberg, W. L. Blok [et al.] // *Blood.* - 1997. - Vol. 89. - P. 577–582.
80. Newland H. Hyperuricemia in coronary, cerebral, and peripheral arterial disease: An explanation / H. Newland // *Med. Hypotheses.* - 1975. - Vol. 1. - P. 152–155.
81. Niskanen L. K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: A prospective cohort study / L. K. Niskanen, D. E. Laaksonen, K. Nyyssonen [et al.] // *Arch. Intern. Med.* - 2004. - Vol. 164. - P. 1546–1551.
82. Obermayr R. P. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease / R. P. Obermayr, C. Temml, G. Gutjahr [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2008. - Vol. 19. - P. 2407–2413.
83. Obermayr R. P. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-European population / R. P. Obermayr, C. Temml, M. Knechtelsdorfer [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 23. - P. 1265–1273.
84. Ohno I. Familial juvenile gouty nephropathy: Exclusion of 16p12 from the candidate locus / I. Ohno, K. Ichida, H. Okabe [et al.] // *Nephron.* - 2002. - Vol. 92. - P. 573–575.
85. Ohno I. Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan / I. Ohno, K. Ichida, H. Okabe [et al.] // *Intern. Med.* - 2005. - Vol. 44. - P. 706–709.
86. Qureshi A. R. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients / A. R. Qureshi, A. Alvestrand, J. C. Divino-Filho [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2002. - Vol. 13 [Suppl 1]. - P. S28–S36.
87. Reunanen A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality / A. Reunanen, H. Takkunen,

- P. Knekt, A. Aromaa // *Acta Med. Scand.* - 1982. - Vol. Suppl 668. - P. 49–59.
88. Roddy E. The changing epidemiology of gout / E. Roddy, W. Zhang, M. Doherty // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* - 2007. - Vol. 3. - P. 443–449.
89. Rosolowsky E. T. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes / E. T. Rosolowsky, L. H. Ficociello, N. J. Maselli [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2008. - Vol. 3. - P. 706–713.
90. Rudichenko V. M. Paradoxical arginine vasopressin-induced renal vasodilation is mediated by nitric oxide / V. M. Rudichenko, W. H. Beierwaltes // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 1993. - Vol. 4. - P. 568.
91. Ruilope L. M. Hyperuricemia and renal function / L. M. Ruilope, J. Garcia-Puig // *Curr. Hypertens. Rep.* - 2001. - Vol. 3. - P. 197–202.
92. Sanchez-Lozada L. G. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia / L. G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, V. Soto [et al.] // *Nephron Physiol.* - 2008. - Vol. 108. - P. 69–78.
93. Sanchez-Lozada L. G. Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia / L. G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, R. Lopez-Molina [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2007. - Vol. 292. - P. F1238–F1244.
94. Sanchez-Lozada L. G. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats / L. G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, C. Avila-Casado [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2002. - Vol. 283. - P. F1105–F1110.
95. Sanchez-Lozada L. G. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats / L. G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, J. Santamaria [et al.] // *Kidney Int.* - 2005. - Vol. 67. - P. 237–247.
96. Sanchez-Lozada L. G. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia / L. G. Sanchez-Lozada, V. Soto, E. Tapia [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2008. - Vol. 295. - P. F1134–F1141.
97. Sanchez-Lozada L. G. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia / L. G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, V. Soto [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 23. - P. 1179–1185.
98. Sato M. Involvement of uric acid transporters in alteration of serum uric acid level by angiotensin II receptor blockers / M. Sato, T. Iwanaga, H. Mamada [et al.] // *Pharm. Res.* - 2008. - Vol. 25. - P. 639–646.
99. Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art / N. Schlesinger // *Drugs.* - 2004. - Vol. 64. - P. 2399–2416.
100. Schretlen D. J. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults / D. J. Schretlen, A. B. Inscore, T. D. Vannorsdall [et al.] // *Neurology.* - 2007. - Vol. 69. - P. 1418–1423.
101. Shi Y. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells / Y. Shi, J. E. Evans, K. L. Rock // *Nature.* - 2003. - Vol. 425. - P. 516–521.
102. Siu Y. P. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level / Y. P. Siu, K. T. Leung, M. K. Tong, T. H. Kwan // *Am. J. Kidney Dis.* - 2006. - Vol. 47. - P. 51–59.
103. Slot O. Hyperuricemia / O. Slot // *Ugeskr Laeger.* - 1994. - Vol. 156. - P. 2396–2401.
104. Spiegel D. M. Factors associated with mortality in patients new to haemodialysis / D. M. Spiegel, P. Raggi, G. Smits, G. A. Block // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2007. - Vol. 22. - P. 3568–3572.
105. Suliman M. E. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD / M. E. Suliman, R. J. Johnson, E. Garcia-Lopez [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2006. - Vol. 48. - P. 761–771.
106. Talaat K. M. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease / K. M. Talaat, A. R. El-Sheikh // *Am. J. Nephrol.* - 2007. - Vol. 27. - P. 435–440.
107. Teng G. G. Pathophysiology, clinical presentation and treatment of gout / G. G. Teng, R. Nair, K. G. Saag // *Drugs.* - 2006. - Vol. 66. - P. 1547–63.
108. Terkeltaub R. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics / R. Terkeltaub, D. A. Bushinsky, M. A. Becker // *Arthritis Res. Ther.* - 2006. - Vol. 8 (Suppl. 1). - P. S4.
109. Terkeltaub R. A. Clinical practice, gout / R. A. Terkeltaub // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 349. - P. 1647–1655.
110. Terkeltaub R. A. Pathogenesis and treatment of crystal-induced inflammation / R. A. Terkeltaub // *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 14th Ed., edited by W.J. Koopman, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. - 2001. - P. 2329–2347.
111. Tomita M. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers / M. Tomita, S. Mizuno, H. Yamanaka [et al.] // *J. Epidemiol.* - 2000. - Vol. 10. - P. 403–409.
112. Trinchieri A. Epidemiology of urolithiasis: an update / A. Trinchieri // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* - 2008. - Vol. 5. - P. 101–106.
113. Tomlinson B. Febuxostat (Teijin/Ipsen/TAP) / B. Tomlinson // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* - 2005. - Vol. 6. - P. 1168–1178.
114. United States Renal Data System [Електронний ресурс] // Режим доступу: http://www.usrds.org/reference_2004.htm.
115. Van Aubel R. A. Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites / R. A. Van Aubel, P. H. Smeets, J. J. van den Heuvel, F. G. Russel // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2005. - Vol. 288. - P. F327–F333.

116. Van Aubel R. A. The MRP4/ABCC4 gene encodes a novel apical organic anion transporter in human kidney proximal tubules: putative efflux pump for urinary cAMP and cGMP / R. A. Van Aubel, P. H. Smeets, J. G. Peters [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2002. - Vol. 13. - P. 595–603.
117. Vuorinen-Markkola H. Hyperuricemia and insulin resistance / H. Vuorinen-Markkola, H. Yki-Jarvinen // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1994. - Vol. 78. - P. 25–29.
118. Wannamethee S. G. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events / S. G. Wannamethee, A. G. Shaper, P. H. Whincup // Heart. - 1997. - Vol. 78. - P. 147–153.
119. Watanabe S. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt sensitivity / S. Watanabe, D. H. Kang, L. Feng [et al.] // Hypertension. - 2002. - Vol. 40. - P. 355–360.
120. Wheeler J. G. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis / J. G. Wheeler, K. D. Jazwinski, G. Eiriksdottir [et al.] // PLoS Med. - 2005. - Vol. 2. - P. e76.
121. Wortmann R. L. Gout and hyperuricemia / R. L. Wortmann // Curr. Opin. Rheumatol. - 2002. - Vol. 14. - P. 281–286.
122. Wortmann R. L. Recent advances in the management of gout and hyperuricemia / R. L. Wortmann // Curr. Opin. Rheumatol. - 2005. - Vol. 17. - P. 319–324.
123. Yeun J. Y. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients / J. Y. Yeun, R. A. Levine, V. Mantadilok, G. A. Kaysen // Am. J. Kidney Dis. - 2000. - Vol. 35. - P. 469–476.
124. Yu K. H. Younger age of onset of gout in Taiwan / K. H. Yu, S. F. Luo // Rheumatology. - 2003. - Vol. 42. - P. 166–170.
125. Yu T. F. Study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanisms for excretion of urate in man / T. F. Yu, A. B. Gutman // J. Clin. Invest. - 1959. - Vol. 38. - P. 1298–1315.
126. Zavaroni I. Changes in insulin, and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricemia / I. Zavaroni, S. Mazza, M. Fantuzzi [et al.] // J. Intern. Med. - 1993. - Vol. 234. - P. 25–30.

Надійшла до редакції 22.02.11

Прийнята до друку 25.03.11

© Колесник М. О., Суржко Л. М., 2011

УДК 616.61:616.155.194] - 08

М. О. КОЛЕСНИК, Л. М. СУРЖКО**ВИКОРИСТАННЯ ДАРБЕПОЕТИНУ АЛЬФА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ****M. KOLESNYK, L. SURZHKO****USING OF DARBEPOETIN ALFA FOR TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENTS WITH CKD**

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, анемія, дарбепоетин альфа, ендогенний еритропоетин, рівень гемоглобіну.***Key words:** *chronic kidney disease, anemia, darbepoetin alfa, endogenous erythropoietin, haemoglobin level.***Резюме:** *в статті розглянуті питання ефективності використання дарбепоетину альфа для лікування анемії у хворих нефрологічного профілю. Оцінки шляхів введення та дозування, переходу від застосування рекомбінантного людського еритропоетину до використання дарбепоетину альфа.***Summary:** *in this article the matters about effectiveness of using of darbepoetin alfa for treatment of anemia in patients with CKD are considered. Estimates of the ways of administration and dosage, switching from therapy of human recombinant erythropoietin to darbepoetin alfa.*

Анемія — найбільш раннє та часте ускладнення хронічної хвороби нирок (ХХН), яке призводить до негативних серцево-судинних наслідків і підвищення рівня смертності [6, 13] Основною причиною розвитку анемії у хворих на ХХН є як абсолютний так і відносний дефіцит ендогенного еритропоетину (ЕПО). Тому логічним було впровадження в клінічну практику лікування анемії у хворих на ХХН рекомбінантного людського еритропоетину (рлЕПО), що дозволило мінімізувати необхідність в гемотрансфузіях.

На сьогодні існує декілька поколінь рлЕПО. Препарати першої генерації, як правило, необхідно вводити декілька разів на тиждень, що пов'язано із їх нетривалим періодом напіврозпаду і низькою стабільністю гемопоетичного ефекту. Такий режим введення препаратів вияв-

Колесник Микола Олексійович
Тел. (044) 455 93 77

ляється досить обтяжливим як для пацієнтів, так і для медичного персоналу. З метою спрощення введення препаратів і підвищення комплаєнсності хворих створені і продовжують створюва-

тись нові еритропоезстимулюючі засоби (ЕСЗ), які вводяться рідше препаратів першої генерації рлЕПО [Таблиця 1].

Таблиця 1.

Інтервали дозування ЕСЗ для пацієнтів з ХХН (F. Carrera and M. Burnier, 2009) [8]

	3х/2х тиждень	1х тиждень	1х 2тижні	1х місяць
Епоетин α (епрекс®)	+	–	–	–
Епоетин α біологічно подібний (Абсамед®, бінокріт®, Епоетин α Нехал®)	Тільки в/в	Тільки в/в для терапії підтримки	–	–
Епоетин β (неорекормон®)	+	тільки п/ш	тільки п/ш	–
Пегільований епоетин β (мірцера®)	–	–	Тільки для фази корекції	Тільки для попередньо лікованих
Дарбепоедин α (Аранесп®)	–	+	Для підтримки на ГД і корекції до ГД, п/ш	п/ш для підтримки, для пацієнтів не на діалізі

Один із препаратів ЕПО другого покоління – дарбепоедин альфа (ДА, аранесп®) – стимулює еритропоез за таким же механізмом, як і ендogenous еритропоедин. ДА містить 5 N-зв'язаних вуглеводних ланцюги, в той час, як ендogenous гормон і рекомбінантні людські еритропоедини мають всього 3 ланцюги. Додаткові залишки цукрів, з молекулярної точки зору, не відрізняються від таких, які є в складі ендogenous гормону. Два додаткові N-зв'язані вуглеводні ланцюги (порівнянно з рлЕПО) надають молекулі ДА більшу метаболічну стабільність *in vivo*, що дозволяє вводити його як діалітичним хворим, так і в переддіалітичний період [4].

Одне з перших фармакокінетичних досліджень ДА проведено Macdougall IC et al. (1999) у 11 хворих на ХХН 5ст. Встановлено, що середній період напіврозпаду ДА після однієї ін'єкції приблизно в 3 рази довший, ніж у рлЕПО (25,3 год. проти 8,5 год.), різниця 16,8 год. (95% довірчий інтервал, 9,4-24,2 год.; $P=0.0008$) при внутрішньовенному (в/в) введенні. При підшкірному (п/ш) введенні, середній період напіврозпаду ДА складає 48,8 год. (в межах від 33,5 до 68,0 год.) [28]. Аналогічні дані отримані Allon et al. (2000) – середній період напіврозпаду ДА у 47 пацієнтів із ХХН 23,6 год. порівняно з рлЕПО 8,5год., тобто також в 3 рази довший [3].

Подальші дослідження препарату ДА були спрямовані на вивчення наступних моментів: корегуючий потенціал ДА, можливість тривалої підтримки Нб в межах цільових рівнів, у тому числі при переході від терапії рлЕПО на лікування ДА.

Macdougall et al. (1998); Vanrenterghem et al. (1999); Coyne et al. (2000); Nissenson et al. (2000); Graf et al. (2000) досліджували ефективність препарату ДА у пацієнтів з ХХН та анемією, як тих, що отримували діаліз, так і тих, що не потребу-

вали замісної ниркової терапії. Рандомізовані дослідження були розпочаті одночасно за майже однаковими протоколами і вивчали дозозалежність ефективності ДА при довіреному введенні у пацієнтів на гемодіалізі (ГД) і при підшкірному застосуванні у хворих на перитонеальному діалізі (ПД) [27]. Обидва протоколи лікування включали рандомізацію пацієнтів для введення ДА 1 раз або 3 рази на тиждень, використовуючи 4 послідовні режими дозування (0,075; 0,225; 0,45 і 0,75 мг/кг/тиждень). 78 пацієнтів лікувались ГД і 58 пацієнтів – ПД. Спостерігалось дозозалежне зростання Нб в обох дослідженнях без суттєвої різниці між введенням ДА 1 р/тиж. чи 3р/тиж. Дози 0,45 і 0,75 мг/кг/тиж. забезпечували оптимальну відповідь на терапію (визначену, як зростання Нб від 1 до 3 г/дл протягом перших 4-х тижнів) у 60-70% пацієнтів. Результати досліджень явилися підґрунтям для визначення початкової дози ДА (0,45-0,75 мг/кг/тиждень) для старту терапії анемії у хворих нефрологічно-го профілю.

Дослідження Coyne et al. (2000) були спрямовані на порівняння ефективності корекції анемії ДА і рлЕПО у хворих на ХХН на діалізі, та без нього. Початкова доза ДА становила 0,45 мг/кг/тиждень. В першому випадку в дослідженні приймали участь 122 пацієнти, серед яких 91 отримували ДА (0,45 мг/кг/тиж. в/в чи п/ш) і 31 пацієнт – рлЕПО (50 Од/кг 3 р/тиж. в/в чи п/ш). Середнє збільшення Нб за перші 4 тижні лікування становило 1,1 г/дл, у пацієнтів, що отримували ДА і 1,33 г/дл у групі рлЕПО. До 20 тижня рівень Нб в обох групах був в межах 11-13 г/дл [10]. В другому випадку до дослідження CRI (chronic renal insufficiency) було залучено 166 пацієнтів із ХХН, анемією, що не отримували діалізу, серед яких 129 отримували ДА (0,45 мг/кг 1 раз на тиждень п/ш) і 37 отримували рлЕПО (50

ОД/кг 2р./тиж. п/ш). Відсоток пацієнтів, що досягли необхідного рівня Нб був подібний в обох групах (93% ДА проти 92% рлЕПО) із середньою прибавкою Нб на 1,38 г/дл (для ДА) і 1,4 г/дл (рлЕПО) протягом 4 тижнів.

Декілька досліджень [33, 37, 40] підтвердили, що пацієнти з цільовими рівнями Нб, які були досягнуті як за допомогою п/ш, так і в/в введення рлЕПО, успішно переходили на лікування ДА з подовженим інтервалом дозування (1р./тиж. чи 1р./2тиж.), яке забезпечувало стабільний рівень Нб (середні допустимі значення змін від 0,08 до 0,16 г/дл) [14, 33].

У подвійному сліпому дослідженні North American hemodialysis trial [33], 507 пацієнтів, були рандомізовані у співвідношенні 1:2: перша група отримувала в/в ДА 1р./тиж. + плацебо 2р./тиж., друга – продовжувала отримувати рлЕПО 3р./тиж. Дозу ДА було розраховано за формулою перетворення: 1 мг ДА=200 ОД рлЕПО. Не було помічено статистично значущої відмінності в концентрації Нб протягом періоду спостереження (від 21 до 28 тиж.).

В European/Australian мультицентровому дослідженні [40] 522 пацієнти (як на ГД, так і на ПД) були рандомізовані у співвідношенні 2:1: перша група пацієнтів отримували ДА, друга – рлЕПО без змін шляху введення. Пацієнти, що попередньо отримували 2 чи 3р./тиж. рлЕПО були переведенні на ДА 1р./тиж., хворі, що були на терапії рлЕПО 1р./тиж. – на ДА 1р./2тиж. Не знайдено статистично значущої відмінності в концентрації Нб між двома групами за період дослідження (24–32 тижні). Доза ДА була без змін незалежно від шляху введення протягом всього часу дослідження, а тижнева доза при п/ш введенні рлЕПО була на 22% нижчою порівняно

із в/в. Дослідження Graf et al. (2000) також підтвердило здатність ДА підтримувати цільовий рівень Нб протягом періоду лікування [14].

Таким чином, важливого значення в терапії хворих ХХН набуває частота введення ЕСА для підтримання цільового рівня Нб. ДА призначається рідше, ніж біологічно подібні епоетини. У таблиці 2 підсумовані результати клінічних досліджень, які підтверджують ефективність і безпечність введення ДА 1р./2тиж. і 1р./міс. у пацієнтів з ХХН, які не отримували діаліз [1, 2, 12, 15–17, 24, 39]. В таблиці 3 підсумовані дослідження, що підтвердили ефективність введення ДА 1р./тиж. і 1р./2тиж. у хворих на діалізі [9, 11, 29, 30, 40].

Існує ряд досліджень, які свідчать про можливість використання ДА в режимі 1р./місяць, що дозволило підтримувати цільовий рівень Нб [20, 24, 36]. За даними Jadoul M. Et al. [20] у 30 із 36 (83%) пацієнтів Нб підтримувався в межах від 10 до 13 г/дл (середня концентрація Нб за період спостереження складала $11,2 \pm 0,6$ г/дл). Аналогічні дані представлені Ling et al. (2005) і Trachslar et al. (2009), які продемонстрували, що застосування ДА 1 р./міс. здатне підтримати необхідну концентрацію Нб у 85% пацієнтів, які завершили дослідження [24, 36].

Результати зазначених вище досліджень свідчать про те, що переведення на терапію ДА має наступні особливості: пацієнти, що отримували епоетин альфа чи бета 2р./тиж. чи 3р./тиж. можуть бути переведені на введення ДА 1 р./тиж., в той час як ті, що отримували їх 1р./тиж. можуть бути переведені на введення ДА 1р./2тиж. Введення ДА 1р./міс. рекомендовано пацієнтам до діалізу, які досягли цільового Нб у режимі 1р./2 тиж.

Таблиця 2

Studies of darbepoetin alfa administered at extended dosing intervals in CKD patients not on dialysis [8]

Studies of CKD patients not on dialysis	Number of patients	Study design	Treatment + evaluation period	Hb target (g/dL)	Outcome
Hertel et al. [15]	524	rHuEPO QW→DA Q2W Multicentre	Up to 52 weeks (evaluation weeks 20–32)	≤12	Mean (SD) baseline Hb (g/dL) = 11.2 (1.27) Mean (SD) evaluation Hb (g/dL) = 11.4 (0.04)
Hertel et al. [16]	911	No previous ESA→DA Q2W Multicentre	Up to 52 weeks (evaluation weeks 20–32)	≤12	Mean (SD) baseline Hb (g/dL) = 9.9 (1.0) LSM evaluation Hb (g/dL) = 11.54 [95% CI, 11.47–11.61]
Toto et al. [39]	608	No previous ESA→DA Q2W Multicentre, open label	Up to 24 weeks	11–13	Patients in Hb target range: 96% [95% CI, 94–98]
Ling et al. [24]	97	DA Q2W→DA QM Multicentre, open label	29 weeks (evaluation weeks 21–29)	10–12	Patients in Hb target range: 79% [95% CI, 71–87]

Продовження таблиці 2

Agarwal et al. [1]	98	DA Q2W→DA QM Multicentre, open label	29 weeks (evaluation weeks 21–29)	10–12	Patients in Hb target range, by age: <65 years: 80% [95% CI, 68–92] ≥65 years: 79% [95% CI, 68–90] ≥75 years: 80% [95% CI, 64–96]
Agarwal et al. [2]	152	DA Q2W→DA QM Multicentre, open-label	28 weeks (evaluation weeks 25–33)	11–13	Mean Hb ≥11.0 g/dL in 76% [95% CI, 68–83] of patients receiving at least one dose of DA Mean Hb >11.0 g/dL in 85% [95% CI, 78–91] of patients completing the study
Hoggard et al. [17]	442	EA Q1W/Q2W→DA QM (then preference at week 21) Multicentre, open-label	28 weeks (assessed week 21 for preference)	10–12	86% [95% CI, 79–91] of patients previously receiving EA Q1W preferred DA QM at week 21 Overall (regardless of previous EA dosing frequency), 88% [95% CI, 84–91] of patients preferred DA QM at week 21
Disney et al. [12]	66	Q2W→DA QM Multicentre, open-label	28 weeks (evaluation weeks 21–33)	10–13	83% [95% CI, 74–92] of patients had a mean Hb ≥10 g/dL)

BIW, twice per week; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; DA, darbepoetin alfa; EA, epoetin alfa; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; Hb, haemoglobin; LSM, least squares mean;

QM, every month; Q2W, every 2 weeks; QW, every week; rHuEPO, recombinant human erythropoietin (epoetin alfa or epoetin beta); SD, standard deviation; SE, standard error; TIW, three times per week.

Таблиця 3

Studies of darbepoetin alfa administered at extended dosing intervals in CKD patients receiving dialysis [8].

Studies of CKD patients not on dialysis	Number of patients	Study design	Treatment + evaluation period	Hb target (g/dL)	Outcome
Martinez Castelao et al.[30]	826	rHuEPO BIW/TIW or QW→ DA QW or Q2W, respectively Multicentre	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Mean change in Hb: –0.09 g/dL [95% CI, –0.2 to 0.0]
Del Vecchio et al. [11]	950	rHuEPO BIW/TIW or QW→ DA QW or Q2W, respectively	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Mean change in Hb: –0.10 g/dL [95% CI, –0.18 to –0.02]
Vanrenterghem et al. [40]	522	rHuEPO BIW/TIW or QW→ DA QW or Q2W, respectively versus continued rHuEPO Open label	52 weeks (evaluation weeks 25–32)	9–13 (and within –1.0 and +1.5 of baseline)	Mean (SE) change in Hb: DA group: –0.03 (0.11) g/dL

Продовження таблиці 3

Carrera et al. [9]	105	DA QW→DA Q2W Single centre, open label	12 months (switch after 6 months)	11–13	Mean (SD) Hb (g/dL): Baseline: 11.75 (1.66) 6 months: 11.46 (1.6) 12 months: 11.54 (1.6) During QW dosing: 65% of patients maintained Hb levels within the target range During Q2W dosing: 81% of patients maintained Hb levels within the target range
Mann et al. [29]	1101	rHuEPO QW→DA Q2W Multicentre pooled analysis of eight randomized trials	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Mean (SD) Hb 11.53 (0.77) g/dL at baseline and 11.35 (1.04) g/dL at evaluation [mean change of -0.27 g/dL (95% CI, -0.2 to 0.34)] 85% of patients maintained Hb levels within the target range

BIW, twice per week; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; DA, darbepoetin alfa; EA, epoetin alfa; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; Hb, haemoglobin; LSM, least squares mean;

QM, every month; Q2W, every 2 weeks; QW, every week; rHuEPO, recombinant human erythropoietin (epoetin alfa or epoetin beta); SD, standard deviation; SE, standard error; TIW, three times per week.

Цікавими є спостереження Tolman et al. (2005) (одноцентрове, відкрите дослідження, 217 пацієнтів, 9 місяців спостереження), які співвідносили ефективність рлЕПО і ДА у 2х групах хворих. У всіх хворих було досягнуто цільового рівня Hb рлЕПО в режимі 2р./тиж. Перша група була переведена на введення рлЕПО 1р./тиж., друга переведена на ДА 1р./тиж. Рівень Hb знаходився під постійним контролем комп'ютерної системи. При будь-яких відхиленнях Hb від ці-

льового рівня проводилась відповідна корекція дози. В результаті дослідження встановлено, що застосування рлЕПО в режимі 1 р./тиж. на кінець дослідження потребувало збільшення дози препарату на +24% (із 107 до 133 Од/кг/тиж.), в той час як використання ДА призвело до зниження дози на -20% (із 0,59 до 0,46 мг/кг/тиж.). (рис. 1) Вражаючим є те, що середня доза рлЕПО (133 Од/кг/тиж.) за 9 місяців була на 44% вища ніж середня доза ДА (92 Од/кг/тиж.) [37].

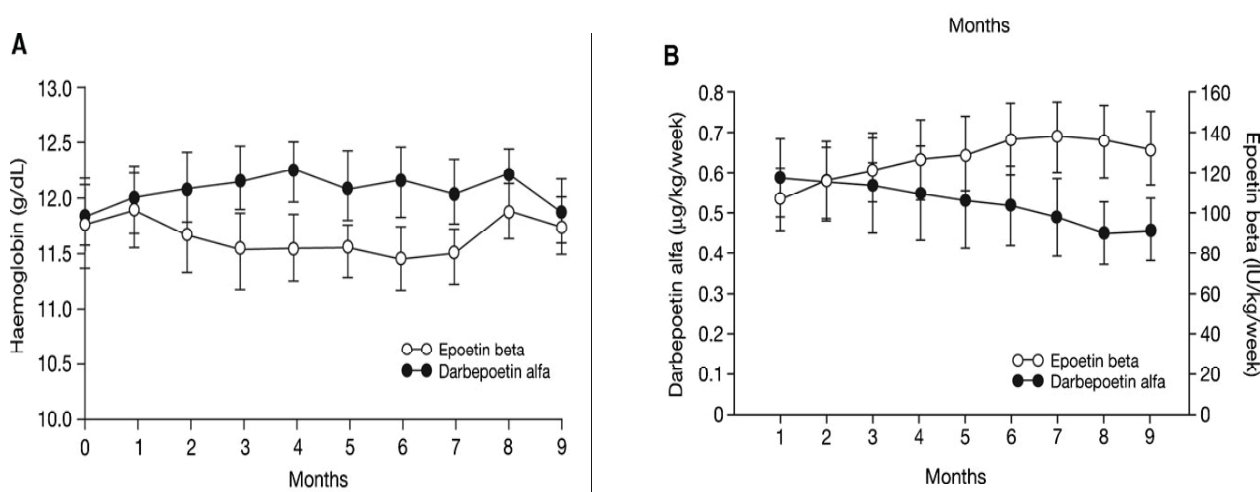


Рис. 1. Mean haemoglobin [95% confidence interval (CI)] (A) and mean dose (95% CI) levels (B) after switching from epoetin beta three times weekly to once weekly dosing with either darbepoetin alfa or epoetin beta [37].

Ряд інших досліджень також продемонстрували різні ступені збереження дози після переведення з рлЕПО на ДА 1р./тиж. чи 1р./2тиж. [7, 18, 23, 25, 30, 31, 33] (таблиця 4). Результати недавніх метаналізів, включаючи дослідження Nissenso et al. (2002) [33] Molina et al. (2004) [31]

і Tolmann et al. (2005) [37] показали, що ДА більш дозораціональний порівняно з рлЕПО (епостин альфа чи бета) [38]. Аналіз включав 250 пацієнтів на ДА і 372 – на рлЕПО. Рациональність дози ДА по відношенню до рлЕПО складала 32% ($p < 0,0001$).

Таблиця 4

Dose savings on switching from epoetin alfa or epoetin beta BIW or TIW to darbepoetin alfa QW or Q2W [8]

Studies of CKD patients not on dialysis	Number of patients	Study design	Treatment + evaluation period	Hb target (g/dL)	Outcome
Tolman et al. [37]	217	EB TIW→DA QW versus EB TIW→EB QW Single centre, open label	9 months	11–12	Change in mean dose on conversion to DA: –20% (0.59 to 0.46 µg/kg/week) Change in mean dose on conversion to EB QW: +24% (107 to 133 IU/kg/week)
Molina et al. [31]	112	rHuEPO s.c.→rHuEPO i.v. versus rHuEPO s.c.→DA QW s.c. or i.v.	24 weeks (evaluation at weeks 8, 16 and 24)	11–13	DA group: 25% decrease in REI by week 24 rHuEPO group: 39% increase in REI by week 24
Hrl et al. [18]	250	rHuEPO BIW/TIW →DA QW	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Change in mean dose on conversion to DA: –13.3% [36.7 (95% CI 33.9–39.7) to 31.8 µg/week (95% CI 28.7–35.2)]
Nissenso et al. [33]	507	rHuEPO TIW→DA QW versus continued rHuEPO TIW Multicentre, double-blind	28 weeks (evaluation weeks 21–28)	9–13	Change in mean (SD) dose on conversion to DA: Decrease from 63.18 (49.27) to 54.18 (47.56) µg/week Change in mean (SD) dose with continued rHuEPO: increase from 12 706 (10 349) to 13 639 (12 805) U/week
Bock et al. [5]	132	rHuEPO BIW/TIW or QW→DA QW or Q2W, respectively Multicentre, open-label	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	Within ± 1 of baseline levels (10.8–13)	Change in mean DA dose: –25% (34.7 ± 2.1 to 26.0 ± 1.8 µg; $P < 0.0001$)
Locatelli et al. [25]	343	rHuEPO BIW/TIW or QW→DA QW or Q2W, respectively Multicentre, open label	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Change in mean DA dose: i.v. group: 25.2 to 21.5 µg/week; $P = 0.004$ s.c. group: 20.8 to 22.7 µg/week; $P = 0.014$
Brunkhorst et al. [7]	1502	rHuEPO BIW/TIW or QW→DA QW or Q2W, respectively Multicentre, open label	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Change in mean dose on conversion to DA: i.v. group: decrease from 23.23 [95% CI 22.34–24.17] to 19.92 µg/week [95% CI 19.02–20.87] s.c. group: decrease from 22.95 [95% CI 21.90–24.06] to 21.61 µg/week [95% CI 20.36–22.94]

Продовження таблиці 3

Kessler et al. [23]	1008	rHuEPO BIW/TIW or QW→DA QW or Q2W, respectively Multicentre	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Change in median dose on conversion to DA: i.v. group: decrease from 27.3 to 22.3 µg/week s.c. group: increase from 22.9 to 23.3 µg/week
Martinez Castela et al. [30]	826	rHuEPO BIW/TIW or QW→DA QW or Q2W, respectively Multicentre	24 weeks (evaluation weeks 21–24)	10–13	Change in mean dose on conversion to DA: i.v. group: –19.7% [95% CI –24.9 to –14.2] s.c. group: –4.7% [95% CI –8.5 to –0.7]

CI, confidence interval; DA, darbepoetin alfa; EB, epoetin beta; i.v., intravenous; QW, once weekly; Q2W, every 2 weeks; REI, resistance index (weekly dose per kg/haemoglobin level); rHuEPO, recombinant human erythropoietin (epoetin alfa or epoetin beta); s.c., subcutaneous; SD, standard deviation; TIW, three times per week.

Результати дослідження EFIXNES також підтверджують зменшення дози ДА (загалом на 25%) при переведенні з терапії рлЕПО [5]. При цьому встановлено, що найбільше зниження дози ДА відмічається в групі пацієнтів, які на початку лікування отримували великі дози рлЕПО (зменшення на 8% для пацієнтів, чия початкова доза складала <3000 Од/тиж. проти зменшення на 37% у групі із початковою дозою 7000-10000 Од/тиж.).

Ряд досліджень був присвячений вивченню переходу пацієнтів на ГД із терапії ДА на терапію рлЕПО (епоетину бета) і засвідчив, що еквівалентні дози рлЕПО гірше утримують рівень Нб в межах цільових значень. Після переходу середній рівень Нб зменшився із 11,4 до 11,1 г/дл ($p=0,0016$), що викликало необхідність збільшити дозу епоетину бета на 13% [8]. Отже, однією із основних переваг, яку отримано при переведенні хворих на ХХН, які лікувались препаратами першого покоління на терапію ДА – є зниження дози останнього. Дослідження, присвячені переведенню хворих на терапію ДА 1р./тиж. чи 1р./2 тиж., продемонстрували можливість його застосування без зміни дози (Таблиця 4) [5, 7, 18, 23, 25, 30, 31, 33, 37]

Важливим є вивчення профілю безпечності і структури побічних ефектів дарбепоетину альфа. За даними цих досліджень загальний відсоток пацієнтів, що припинили лікування через побічні явища склав 2% для ДА і 4% для рлЕПО. Між хворими, які отримували ДА або рлЕПО не було достовірної різниці за частотою гіпертензії (23% проти 26%), цереброваскулярних порушень (<1% проти 1%), судом (1% проти 2%), інфаркту міокарда (2% проти 2%), тромбозу судинного доступу (8% проти 14%), транзиторної ішемічної атаки (<1% проти 1%). Летальні наслідки мали місце у 6% пацієнтів [32] обох груп і були переважно пов'язані із серцево-судинними ускладненнями (3% для ДА і 5% для рлЕПО).

Відсоток пацієнтів із рівнем Нб, визначеним,

як нестабільний, був подібний як при лікуванні ДА (35%), так і при терапії рлЕПО (38%) [32].

В дослідженні TREAT 4038 хворих на ХХН та цукровий діабет II типу (ШКФ 20-60 мл/хв. на 1,73 м²) були рандомізовані на 2 групи: I група – 2012 отримували ДА; (цільовий рівень Нб 13 г/дл) і 2026 пацієнтів II групи – плацебо з можливістю введення ДА, якщо рівень Нб зменшувався нижче 9г/дл [34]. В результаті дослідження спостерігався підвищений ризик фатального чи нефатального інсульту у групі з ДА (101 пацієнт) порівняно з групою плацебо (53 пацієнти) (відносний ризик 1,92; 95%; довірчий інтервал 1,38 – 2,68, $P<0,001$).

У пацієнтів, лікованих рлЕПО, може розвинути парціальна червоноклітинна аплазія червоного кісткового мозку [19, 21, 26]. На даний час існує щонайменше два задокументовані випадки антитілоспровокованої парціальної червоноклітинної аплазії кісткового мозку у пацієнтів, що отримували ДА [21].

Таким чином, аналіз проведених досліджень свідчить про те, що дарбепоетин альфа є препаратом, у якого середній період напіврозпаду після однократного введення приблизно в 3 рази довший ніж у рлЕПО. Клінічні дослідження, проведені на пацієнтах, які не отримували рлЕПО впродовж 12 тижнів, довели що ДА ефективний для корекції анемії у пацієнтів, які попередньо не отримували стимуляторів еритропоезу. Доведено також, що пацієнти, які досягли цільового рівня Нб підшкірним або довшим введенням рлЕПО можуть переводитись на терапію ДА.

Якщо рівень Нб підвищується/знижується більше/менше 1 г/дл і наближається до верхньої/нижньої межі цільового рівня (10-12 г/дл), доза ДА має бути відповідно зменшена/збільшена приблизно на 25% [22]. Рівень Нб необхідно контролювати кожні 1-2 тижні від початку терапії ДА, до досягнення цільового рівня Нб. Після цього рівень Нб необхідно визначати кожні 4-6 тижнів.

Таким чином, препарат дарбепоедин альфа є ефективним лікарським засобом, який розширює можливості оптимальної корекції анемії і може бути препаратом вибору для лікування останньої у хворих нефрологічного профілю як до діалізу, так і під час лікування ГД або ПД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Agarwal A. An open-label study of darbepoetin alfa administered once monthly for the maintenance of haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis / A. Agarwal, M. Silver, J. Reed [et al.] // *J Int Med.* – 2006. – 260. – P. 577–585.
2. Agarwal A. Once-monthly darbepoetin alfa for maintaining hemoglobin levels in older patients with chronic kidney disease / A. Agarwal [et al.] // *J Am Med Dir Ass.* – 2007. – 8. – P. 83–90.
3. Allon M. The pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) following intravenous administration is time- and dose-linear / M. Allon [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2000. – 11. – P. A1308.
4. ARANESP™ Summary of Product Characteristics. Amgen Inc., Thousand Oaks (CA), USA, 2011.
5. Bock H. A. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta / H. A. Bock [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – 23. – P. 301–308.
6. Bradbury B. D., Fissell R. B., Albert J. M. [et al.] Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / B. D. Bradbury, R. B. Fissell, J. M. Albert [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2007. – 2. – P. 89–99.
7. Brunkhorst R. Darbepoetin alfa effectively maintains haemoglobin concentrations at extended dose intervals relative to intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin in dialysis patients / R. Brunkhorst [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – 19. – P. 1224–1230.
8. Carrera F. Use of darbepoetin alfa in the treatment of anaemia of chronic kidney disease: clinical and pharmacoeconomic considerations / F. Carrera, M. Burnier // *NDT Plus* (2009) 2 [Suppl 1]: i9–i17.
9. Carrera F. The efficacy of intravenous darbepoetin alfa administered once every 2 weeks in chronic kidney disease patients on haemodialysis / F. Carrera [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – 21. – P. 2846–2850.
10. Coyne D. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) corrects anemia in dialysis patients when administered at reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) / D. Coyne [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2000. – 11. – P. 1380.
11. Del Vecchio L. Italian study on the treatment of anaemia in chronic dialysis patients switched over to less frequent doses of darbepoetin from human recombinant erythropoietin (rHuEPO) / L. Del Vecchio [et al.] // *G Ital Nefrol.* – 2004. – 21. – P. 259–266.
12. Disney A. Darbepoetin alfa administered monthly maintains haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis : a multicentre, openlabel, Australian study / A. Disney [et al.] // *Nephrology.* – 2007. – 12. – P. 95–101.
13. Foley R. N. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease / R. N. Foley // *Am J Kidney Dis.* – 1996. – 28. – P. 53–61.
14. Graf H. Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) effectively maintains Hb (Hb) when administered at a reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in ESRD patients / H. Graf [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2000. – 11. – P. A1317.
15. Hertel J. Darbepoetin alfa administered every other week maintains haemoglobin levels over 52 weeks in patients with chronic kidney disease converting from once-weekly recombinant human erythropoietin : results from Simplify the Treatment of Anemia with Aranesp (STAAR) / J. Hertel [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2006. – 26. – P. 149–156.
16. Hertel J. E. Darbepoetin alfa administration to achieve and maintain target haemoglobin levels for 1 year in patients with chronic kidney disease / J. E. Hertel [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2006. – 81. – P. 1188–1194.
17. Hoggard J. Preference for monthly darbepoetin alfa dosing in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis / J. Hoggard [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2006. – 22. – P. 2023–2030.
18. Hrl W. H. J for the Österreichische Aranesp Studiengruppe. Treatment of renal anemia with darbepoetin alfa : results of an Austrian multicenter study / W. H. Hrl [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2002. – 114. – P. 967–971.
19. Howman R., Kulkarni H. Antibody-mediated acquired pure red cell aplasia (PRCA) after treatment with darbepoetin // R. Howman, H. Kulkarni // *Nephrol Dial Transplant.* – 2007. – 22. – P. 1462.
20. Jadoul M. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin levels in stable dialysis patients / M. Jadoul [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – 19. – P. 898.
21. Jacob A. Antibody-mediated pure red cell aplasia in a dialysis patient receiving darbepoetin alfa as the sole erythropoietic agent / A. Jacob [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2006. – 21. – P. 2963.
22. KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anaemia in chronic kidney disease // *Am J Kidney Dis.* – 2006. – 47. – P. S11–S145.
23. Kessler M. For the Groupe de l'etude NESP. Darbepoetin-alfa treatment of anemia secondary to chronic renal failure in dialysis patients : results of

- a French multicenter study / M. Kessler [et al.] // *Nephrol Ther.* – 2006. – 2. – P. 191–199.
24. Ling B. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease / B. Ling [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2005. – 63. – P. 327–334.
25. Locatelli F. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo) / F. Locatelli [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – 18. – P. 362–369.
26. Macdougall I. C. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA) : epidemiology, immunogenicity and risks / I. C. Macdougall // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – 20. – Suppl 4:iv9.
27. Macdougall I. C. Novel erythropoiesis stimulating protein. *Semin nephrol* / I. C. Macdougall // 2000. – 20. – P. 375–381.
28. Macdougall I. C. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients / I. C. Macdougall // *J Am Soc Nephrol.* – 1999. – 10. – P. 2392.
29. Mann J. Darbepoetin alfa once every 2 weeks for treatment of anemia in dialysis patients : a combined analysis of eight multicenter trials / J. Mann [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2007. – 67. – P. 140–148.
30. Martinez Castela A. Multicenter study of darbepoetin alfa in the treatment of anemia secondary to chronic renal insufficiency on dialysis / A. Martinez Castela [et al.] // *Nefrologia.* – 2003. – 23. – P. 114–124.
31. Molina M. Change of EPO treatment from subcutaneous epoetin to intravenous epoetin or darbepoetin alfa / M. Molina [et al.] // *Nefrologia.* – 2004. – 24. – P. 564–571.
32. Nissenson A. R. Novel erythropoiesis stimulating protein for managing the anemia of chronic kidney disease / A. R. Nissenson // *Am J Kidney Dis.* – 2001. – 38. – P. 1390.
33. Nissenson A. R. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients / A. R. Nissenson [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2002. – 40. – P. 110–118.
34. Pfeffer M. A. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease / M. A. Pfeffer [et al.] // *N Engl J Med.* – 2009. – 361. – P. 2019.
35. Rao M., Pereira B. J. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality, and costs in chronic kidney disease / M. Rao, B. J. Pereira // *Kidney Int.* – 2005. – 68. – P. 1432–1438.
36. Trachslor J. Parameters for successful monthly extended dosing of darbepoetin-alpha in patients undergoing hemodialysis / J. Trachslor [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2009. – 71. – P. 697.
37. Tolman C. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system : a randomized clinical study / C. Tolman [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – 16. – P. 1463–1470.
38. Torres P. U., Maetzel A. Dose efficiency of Aranesp R₁ (darbepoetin alfa) compared with epoetin alfa/beta in dialysis patients — a meta analysis / P. U. Torres, A. Maetzel // Presented at 44th ERA-EDTA Congress, 21–24 June 2007. - Barcelona, Spain.
39. Toto R. D. Darbepoetin alfa effectively treats anemia in patients with chronic kidney disease with de novo every-other-week administration / R. D. Toto [et al.] // *Am J Nephrol.* – 2004. – 24. – P. 453–460.
40. Vanrenterghem Y. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients / Y. Vanrenterghem [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – 62. – P. 2167.

Надійшла до редакції 10.05.11

Прийнята до друку 12.05.11

З 80 – РІЧНИМ ЮВІЛЕЄМ!



1 березня 2011 року наукова громадськість та інтелігенція з щирим почуттям гордості відзначила видатну подію – 80-річний ювілей з дня народження академіка Національної Академії медичних наук, член-кореспондента Національної академії наук України, Заслуженого діяча науки і техніки, лауреата Державної премії в галузі науки і техніки України

ПИРОГА ЛЮБОМИРА АНТОНОВИЧА.

Народився Любомир Антонович 1 березня 1931 року в м. Рогатині (на той час - Станіславського воєводства Речі Посполитої Польщі, сьогодні - Івано-Франківської області України) в хліборобській родині. До 1939 року закінчив 2 класи «Рідної школи». Дитиною пережив злигодні Другої світової війни в складних соціально-політичних обставинах Галичини.

У 1948 році закінчив з медаллю Рогатинську середню школу, а в 1954 році з відзнакою Львівський медичний інститут. Працював практичним лікарем на курорті Моршин, де почав реалізовувати свої здібності як науковець, результатом чого була низка публікацій, в тому числі й дві книжки про Моршинський курорт. Згодом навчався в аспірантурі в Київському інституті удосконалення лікарів, Українському науково-дослідному інституті клінічної медицини ім. акад. М. Д. Стражеска (1958 - 1961) і у 1962 році захистив кандидатську дисертацію на тему: «Деякі показники функціонального стану шлунка при лікуванні ревматизму та інфекційного неспецифічного поліартриту АКТГ і кортизоном».

У 1962-1973 роках працював асистентом, доцентом кафедри терапії Київського державного медичного інституту ім. акад. О.О. Богомольця, з 1973 до 2002 року – керував роботою відділу терапевтичної нефрології Київського інсти-

титу захворювань нирок урології та нефрології АМН України (у 1971 - 1990 роках, крім цього, є заступником директора інституту з наукової роботи). У 1978 році Л.А. Пиріг успішно захищає дисертацію на тему: «Еволюція гострого та хронічного гломерунефриту» і отримує ступінь доктора медичних наук.

У 1995 році з його ініціативи відкрита кафедра нефрології при Київському інституті удосконалення лікарів (сьогодні Національній медичній академії шляхдипломної освіти ім. П.Л. Шупика), якою він керував до 2010 року і дотепер продовжує працювати на посаді професора.

В його творчому доробку понад 550 наукових публікацій (з них близько 30 посібників, монографій, довідників) з питань нефрології, гастроентерології, курортології, організації медичної допомоги, історії української медицини, української медичної термінології, біоетики, численних науково - популярних статей і брошур.

Його з гордістю можуть назвати своїм учителем 3 доктори медичних наук й 21 кандидат медичних наук.

Любомир Антонович опрацював клінічну класифікацію гломерулонефриту, науково обґрунтував доцільність лікування гломерулонефриту та реабілітації хворих після трансплантації нирки в кліматичних умовах Південного берега Криму.

Любомир Антонович Пиріг проводить значну організаційну роботу серед лікарської громадськості. Як головний нефролог Міністерства охорони здоров'я (1979 - 1993) він заклав основи організації та розвитку нефрологічної допомоги в Україні, став ініціатором створення та президентом Української асоціації нефрологів (1982 - 2007), а з 2007 року є її почесним президентом. Під його керівництвом організовані і проведені ряд семінарів для терапевтів та нефрологів усіх областей України, 13 всеукраїнських науково-практичних конференцій з питань нефрології, перших двох з'їздів нефрологів України.

У 1990-2007 рр. Любомир Антонович – президент та почесний президент Всеукраїнського лікарського товариства, у 2000 році очолив Світову федерацію українських лікарських товариств (СФУЛТ).

Перелік напрямків, інтересів, видів плідної та натхненної наукової й громадської діяльності дійсно неосяжний. З кінця 80-х років ХХ сторіччя Любомир Антонович Пиріг активно залучається до громадської роботи (Товариство української мови, Народний рух України). У 1990-1994 роках – народний депутат Верховної Ради України від Рогатинського виборчого округу, очолює підкомісію збереження генофонду нації та надзвичайних ситуацій, входить до складу Народної Ради – групи депутатів національно-демократичного спрямування. Будучи депутатом, ініціював створення Державної програми «Збереження генофонду населення України», вперше організував та провів дві наукові конференції з проблем демографії України, конференції «Медицина і українська культура», «Історія української медицини».

Заслуговує відзначення його активність на ниві медичної публіцистики (понад 200 публікацій). У своїх статтях він висвітлює стан охорони здоров'я, демографічну ситуацію в Україні, становище української мови у сфері медицини, обстоює загальнолюдську та професійну гідність українського лікаря, лікаря - громадянина, патріота. Частина його публікацій, інтерв'ю, спогадів зібрана в книзі «Медицина і українське суспільство» (Київ, 1998, 472 ст.).

Любомир Антонович Пиріг є членом Громадської ради МОЗ України, радником пре-

зидента Академії медичних наук України, членом вченої ради і спеціалізованої вченої ради НМАПО ім. П.Л. Шупика, членом вченої ради Інституту енциклопедичних досліджень НАН України, редакцій та редакційних рад низки медичних газет і наукових журналів, редколегії Енциклопедії сучасної України, членом президії та головою медичної секції Товариства «Україна-Світ», Комітету з біоетики НАН України, членом президії Правління Івано-Франківського земляцтва в Києві.

Він - автор понад 130 публікацій, численних виставкових експозицій з філателістичної україніки, близько 20 років був членом редакційно-художньої ради Державного Комітету зв'язку, членом редколегії журналу «Філателія України».

Діяльність Любомира Антоновича Пирога вшановано нагородами: Орден «Знак пошани» (1980), Орден Князя Ярослава Мудрого V ст. (2007), Орден Святого Рівноапостольного кн. Володимира Великого III ст., Почесні грамоти Кабінету Міністрів (2003), Верховної ради України (2010), Президії НАН (2000), НАМН України /2001, 2006), Київського міського голови (2002, 2004), Хрест Пантелеймона Цілителя (МОЗ, 2010), медаль адміністрації Івано-Франківської обл. «За заслуги перед Прикарпаттям» (2010), медалі НАН України «За наукові досягнення» (2011), НАМН України, ім. М.Д. Стражеска (2011), 3 дипломи «Національної медичної премії» (2009, 2010), грамоти, подяки Президента України (2009), ректора НМАПО ім. П.Л. Шупика (2006, 2011), дипломи, відзнаки численних громадських організацій (Товариство «Україна -Світ», СФУЛТ, ВУЛТ, УЛТ у Львові, Фонду Тараса Шевченка, ім. Олекси Гірника, почесний доктор Одеського медичного університету та ін.).

КОЛЕКТИВ ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ», ПРЕЗИДІЯ УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ, РЕДАКЦІЯ «УКРАЇНСЬКОГО ЖУРНАЛУ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ» ЩИРО ВІТАЮТЬ ЛЮБОМИРА АНТОНОВИЧА З ДНЕМ НАРОДЖЕННЯ. БАЖАЄМО ЮВІЛЯРУ ДОВГИХ РОКІВ ЖИТТЯ У ЗДОРОВ'І ТА РАДОСТІ, НІКОЛИ НЕ ВТРАЧАЙТЕ СВОЄЇ ЕНЕРГІЙНОСТІ ТА ОПТИМІЗМУ, ПОДАЛЬШОЇ ТВОРЧОЇ НАСНАГИ ТА НАУКОВИХ ЗВЕРШЕНЬ!!!



ДОКТОРУ МЕДИЧНИХ НАУК, ПРОФЕСОРУ ДРАННІКУ ГЕОРГІЮ МИКОЛАЙОВИЧУ – 70 РОКІВ



16 березня виповнилося 70 років від дня народження провідного імунолога нашої країни Дранніка Георгія Миколайовича – доктора медичних наук, професора, завідувача лабораторією імунології Інституту урології НАМН України, завідувача кафедрою клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Президента Українського Товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ).



Драннік Г. М. закінчив з відзнакою Харківський медичний інститут в 1965р. З 1965 по 1971 рр. працював лікарем-біохіміком в клінічному санаторії «Конча-Заспа», м. Київ). У 1968-1971рр. – аспірант, від 1971р. – молодший науковий співробітник, з 1976 р. – старший науковий співробітник, з 1981р. і до цього дня – завідувач лабораторією імунології Інституту урології НАМН України. У 1980 р. захистив докторську дисертацію на тему: «Механізми відторгнення аlogenної нирки і можливості диференційованої на них дії». В 1986 році отримав вчене звання професора. В своїй докторській дисертації Г.М. Драннік вперше показав можливість та розкрив механізм розвитку надшвидкого відторгнення ниркового аллотрансплантату під впливом передіснуючих протиниркових аутоантитіл; доказав взаємозв'язок імунних та гемокоагуляційних процесів в патогенезі відторгнення пересаженої нирки; розробив та впровадив в клінічну практику комплекс методів, які дозволяють здійснювати моніторинг за станом реципієнтів в перед- та пост-трансплантаційних періодах. Результати цих піонерських розробок були використані при впровадженні в Україні тран-

сплантації нирки в практику охорони здоров'я. Зробив великий внесок в підготовку кадрів трансплантаційних імунологів при створенні трансплантаційних центрів в Донецьку, Львові, Запоріжжі. Великий науковий внесок професор Г.М. Драннік вніс і в розробку інших найважливіших проблем медичної науки: імунопатогенетичні механізми розвитку гострого і хронічного гломерулонефриту, імунокорекція неспецифічних запальних захворювань нирок і передміхурової залози; механізми імунозалежних форм безпліддя у сім'ї; взаємозв'язок між антигенами системи HLA і схильністю до уронефрологічних захворювань. Дослідження з цих питань є піонерськими в країні і відрізняються новизною та оригінальністю. Вони дозволили встановити ряд факторів ризику вказаної патології, розробити та вдосконалити методи комбінованої терапії з застосуванням імунотропних препаратів, що є значним прогресом в медичній науці та практиці. З 1987 року Г.М.Драннік очолює на загальних засадах створений вперше в Україні науководослідний Центр клінічної імунології АМН та МОЗ України. З 1992 по 2004 роки Г.М.Драннік є Головним фахівцем МОЗ України з питань

клінічної та лабораторної імунології, а з 2001 по 2010 роки — Голова Проблемної комісії АМН та МОЗ України «Клінічна імунологія та алергологія». За ці роки з ініціативи та при безпосередній участі Дранніка Г.М. розроблено нормативно-правові документи, які регламентували створення та впровадження в практику охорони здоров'я служби клінічної імунології (накази МОЗ №104; 1998 р. та №422; 2002 р.). На сьогодні за активною участі Г.М.Дранніка майже у всіх обласних містах України створені обласні медичні центри клінічної імунології. Г.М.Драннік є засновником української наукової школи з клінічної імунології. З 1994 року велику увагу Г.М.Драннік приділяє питанням викладання імунології. Він — засновник та перший керівник кафедри клінічної імунології та алергології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця. Ним написана перша Програма викладання дисципліни; написано перші навчальні посібники (1999; 2003; 2006; 2010 рр.) та перший підручник українською мовою (2006 р.) з клінічної імунології та алергології, підготовлені кадри вищої кваліфікації. В якості завідувача опорної кафедри (з 1997) бере активну участь у створенні кафедр (курсів) клінічної імунології та алергології, та підготовки кадрів у всіх вищих медичних закладах України. Всі ці роки професор Г.М.Драннік, який є лікарем вищої кваліфікації, веде велику діагностично-лікувальну роботу, консультуючи хворих з імунозалежною патологією з усієї України. Науково-педагогічну та лікувальну діяльність Г.М.Драннік плідно пов'язує з суспільною працею. У 1998 році професор Драннік Г.М.

створює Українське товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ) і стає його першим Президентом та очолює Товариство до цих днів. У 1998 році Г.М.Драннік заснував і став Головним редактором першого в Україні спеціалізованого журналу «Імунологія та алергологія: наука і практика», який є ВАКівським виданням. На цей час під керівництвом професора Г.М.Дранніка підготовлено 9 докторів та 27 кандидатів медичних наук; він автор першого підручника українською мовою з клінічної імунології та алергології, 3 посібників, 7 монографій, біля 600 друкованих робіт, 11 авторських свідоцтв, 38 деклараційних патентів на винахід або на корисну модель.

Професор Г.М. Драннік відомий за межами України, він є членом правління наукового товариства СНД з алергології та клінічної імунології, членом Європейської Академії алергології та клінічної імунології, членом Всесвітньої організації алергологів та Американського товариства клінічної імунології.

Георгію Миколайовичу притаманні такі кращі людські якості як інтелігентність, колегіальність, доброта, порядність, широта душі, готовність завжди допомогти хворим, колегам і учням.

Редакційна колегія журналу, Українське Товариство фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації, колеги і учні вітають Георгія Миколайовича з ювілеєм та бажають здоров'я, бадьорості, гарного настаню, творчої наснаги для нових досягнень в своїй багатогранній діяльності на ниві вітчизняної і світової науки та галузі охорони здоров'я

ЩИРІ ВІТАННЯ З ЮВІЛЕЄМ!



25 ЛЮТОГО
ВІДЗНАЧИЛА СВІЙ ЮВІЛЕЙ ДОКТОР
МЕДИЧНИХ НАУК, КЕРІВНИК
ВІДДІЛУ ЕФЕРЕНТНИХ ТЕХНОЛОГІЙ
ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН
УКРАЇНИ»
ДУДАР ІРИНА ОЛЕКСІЇВНА

Ірина Олексіївна народилась у м. Бердичеві на Житомирщині в родині службовців. Ще в школі обрала своїм покликанням професію лікаря, з відзнакою у 1981 році закінчила Київський медичний інститут ім. акад. О.О.Богомольця і була направлена в Київський НДІ захворювань нирок і сечовивідних шляхів (урології) лікарем у відділ трансплантації нирки з застосуванням апарату «штучна нирка». Її першим вчителем і наставником в практичній роботі був професор Євген Якович Баран, якого Ірина Олексіївна майже щоденно згадує й дотепер.

Досконало оволодів всіма еферентними методами лікування, постійно удосконалюючи свої знання і уміння і, маючи допитливу вдачу, схильність до постійного пошуку нових і удосконалення існуючих методів та методик, аналітичні здібності, Ірина Олексіївна показала себе як перспективний науковець. З 1989 року працювала у відділі терапевтичної нефрології під керівництвом академіка АМН України Любомира Антоновича Пирога науковим, старшим науковим, головним науковим співробітником. У 1993

році успішно захистила кандидатську дисертацію «Мембраностабілізуюча терапія гомеруло-нефриту з гематуричним компонентом», в 1997 році отримала вчене звання старшого наукового співробітника, а в 2001 році стала доктором медичних наук, успішно захистивши дисертацію на «Вікові особливості патогенезу, перебігу та лікування гломерулонефриту у дорослих».

З 1997 року має вищу кваліфікаційну категорію з нефрології.

З 2002 року працює в ДУ «Інституту нефрології НАМН України» під керівництвом професора М.О.Колесника, очолює відділ еферентної терапії (нині еферентних технологій).

В колі наукових інтересів Ірини Олексіївни — питання клінічної нефрології, що стосуються хворих на додіалізного етапі лікування, проблеми хронічного запалення, анемії, ускладнень у хворих, які лікуються гемодіалізом, що знайшло своє відображення у 427 публікаціях, серед яких монографія, 3 посібники, 6 патентів на винахід (корисну модель), 8 методичних рекомендацій та 4 інформаційних листи.

Ірина Олексіївна Дудар проводить активну організаційну роботу серед нефрологічної громадськості — з 1997 до 2007 р. — відповідальний секретар Української асоціації нефрологів, з 2009 року по теперішній час — її Віце-Президент, одна із співзасновників Національного ниркового фонду України, член ERA-EDTA, ISN. Вона приймає активну участь у організації і проведенні численних нефрологічних форумів в Україні, виступає з доповідями за кордоном.

Ірина Олексіївна член Вченої ради Інституту нефрології, Проблемної комісії МОЗ і НАМН України за спеціальністю «Нефрологія», двох спеціалізованих вчених рад, член Редакційної колегії Українського журналу нефрології та діалізу.

З 2002 року Ірина Олексіївна поєднує наукову діяльність з викладацькою роботою, керує виконанням однієї докторської і 7 кандидатських дисертацій, одна з яких успішно захищена.

За роки роботи сотні пацієнтів з вдячністю називають Ірину Олексіївну своїм Лікарем, її поважають і шанують колеги.

Колектив ДУ «Інститут нефрології НАМН України», президія Української асоціації нефрологів та редакція «Українського журналу нефрології та діалізу» щиро вітають Ірину Олексіївну з ювілеєм бажають міцного здоров'я, щастя, оптимізму, творчої наснаги і нових наукових здобутків!



АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ НОВЫХ НЕЗАВИСИМЫХ ГОСУДАРСТВ
УКРАИНСКАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ НЕФРОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»
ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ ФОНД УКРАИНЫ



При поддержке: МЕЖДУНАРОДНОЙ АССОЦИАЦИИ НЕФРОЛОГОВ (ISN)

29 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ 2011 ГОДА проводят МЕЖДУНАРОДНУЮ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКУЮ КОНФЕРЕНЦИЮ

ПОСВЯЩЕННУЮ 10-ЛЕТИЮ ГУ «ИНСТИТУТ НЕФРОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

«ДОСТИЖЕНИЯ В НЕФРОЛОГИИ, ДИАЛИЗЕ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ»

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в международной научно-практической конференции в г. Одесса для обсуждения актуальных вопросов клинической и экспериментальной нефрологии. Участие в пленарных заседаниях и тематических СМЕ семинарах (курсах последипломного образования) позволят получить современную информацию от ведущих отечественных и зарубежных специалистов о проблемных вопросах диагностики, морфологической верификации и лечения заболеваний почек, заместительной почечной терапии и интенсивной нефрологии. Программа конференции подготовлена научным комитетом в форме конкретных треков, которые должны обеспечить полное представление о последних достижениях в этой отрасли медицины.

Одесса — один из культурных центров нашей страны, первое письменное упоминание о котором относится еще к 1415 году. За каждой улицей этого города, за каждым домом, скрывается интереснейшая история уникальных личностей и событий. Мы надеемся, что актуальная и современная научная программа конференции в сочетании с неповторимым Одесским колоритом доставят Вам истинное наслаждение.

На конференции будут представлены:

❖ **Пленарные заседания:**

- Хроническая болезнь почек: патогенез, эпидемиология, способы снижения темпов прогрессирования
- Поражение почек у больных с ревматическими заболеваниями
- Амилоидоз
- Инфекции мочевой системы
- Гемодиализ
- Трансплантация почки

❖ СМЕ семинары:	Модератор	Дата проведения	Количество слушателей
• Морфологическая верификация диагноза у больных нефрологического профиля	Prof. Arthur Cohen, (USA)	29.09.11-30.09.11	40
• Специализированная медицинская помощь больным с острым повреждением почек	PhD Dr. Michael Oppert, (Germany)	29.09.11	60
• ПД-ассоциированные инфекции	Prof. Beth Piraino, (USA)	30.09.11	60
• Болезни мочевой системы у детей	проф. Багдасарова И.В., (Украина)	01.10.11	60
• Болезни почек и беременность	проф. Медведь В.И., (Украина)	30.09.11	200

Обращаем Ваше внимание на ограниченное количество мест в аудиториях. Просим заранее зарегистрировать свое участие в том или ином СМЕ семинаре, что не требует дополнительной оплаты!

РЕГИСТРАЦИЯ

Регистрация	Члены Национального почечного фонда	Не члены Национального почечного фонда	
		Украина	Другие страны
Предварительная регистрация			
3 дня участия	300 грн.	600 грн.	60
2 дня	200 грн.	400 грн.	40
1 день	100 грн.	200 грн.	20
Регистрация на месте			
3 дня участия	500 грн.	750 грн.	75
2 дня	300 грн.	500 грн.	50
1 день	150 грн.	250 грн.	25
Публикация тезисов (до 1 стр.)	50 грн.	100 грн.	10

**Регистрационный взнос дает право на участие в сессионных заседаниях
и получение материалов конференции.**

Реквизиты для оплаты регистрационного взноса:**В Евро:**

BENEFICIARY

UKRAINIAN NATIONAL KIDNEY FOUNDATION

Получатель (полное наименование фирмы/предприятия)

ACCOUNT 26009057002668

(Счет в банке получателя в EUR)

BANK OF BENEFICIARY PJSC CB PRIVATBANK

(Банк получателя) DNEPROPETROVSK,

UKRAINE

SWIFT CODE: PBANUA2X

INTERMEDIARY BANK: DEUTSCHE BANK AG

(Банк корреспондент) FRANKFURT AM MAIN,

GERMANY

SWIFT CODE: DEUTDEFF

CORRESPONDENT ACCOUNT: 94701211000

В гривнах: Получатель: НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ ФОНД УКРАИНЫ

р/сч. 26000060402072

ПАТ КБ «Приватбанк»

Филиал «Расчетный центр»

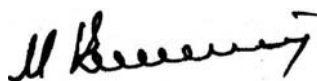
МФО 320649

Код ЗКПО 26476541

В назначении платежа обязательно указать: «Регистрационный взнос для участия в конференции и/или публикация тезисов, ФИО, страна»

Получить дополнительную информацию, зарегистрироваться и отправить тезисы для публикации в материалах конференции Вы сможете на сайтах нашего Института <http://inephrology.kiev.ua> или Международной общественной организации «Ассоциация нефрологов новых независимых государств» <http://annic.org.ua> с 11 апреля.

Председатель оргкомитета



Н. Колесник

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 закінчення про можливість публікації.

Послідовність розміщення матеріалу наступна:

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

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

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

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

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

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

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

Ілюстрації (фотографії, мікрофотографії, рисунки, схеми, діаграми) надсилаються в двох

екземплярах, перший – розміщується за текстом статті, другий у окремому файлі. На звороті фото- і мікрофотографії, розміром 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 глянцевого 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.