

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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (31) 2011

Заснований 04.2004

Виходить 4 рази на рік

Головний редактор – Колесник М.О.

Заступник головного редактора – Степанова Н.М.

Редакційна колегія – Багдасарова І.В.
Дріянська В.Є.
Дудар І.О.
Дядик А.І.
Іванов Д.Д.
Лапчинська І.І.
Семидоцька Ж.Д.
Синяченко О.В.

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

Засновники – Державна установа «Інститут нефрології НАМН 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 НАМН України»

Рекомендовано до друку Вченою радою ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
(протокол № 5 від 24.06.2011 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 06.09.2011. Підписано до друку 13.09.2011
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./факс: (044) 502-39-78
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

© Кулизький М.В., 2011

УДК: 616.61-085.38-073.27-052

М.В. КУЛИЗЬКИЙ

ПРЕСКРИПЦІЯ ТА АДЕКВАТНІСТЬ ГЕМОДІАЛІЗУ У ВІДДІЛЕННІ НЕФРОЛОГІЇ
ТА ДІАЛІЗУ ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»

KULYZKYI M.V.

PRESCRIPTION AND ADEQUACY OF HEMODIALYSIS IN DEPARTMENT OF NEPHROLOGY
AND DIALYSIS GI «INSTITUTE OF NEPHROLOGY OF AMSU OF UKRAINE»

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

Ключові слова: гемодіаліз (ГД), КТ/V, тривалість діалізу, артеріальна гіпертензія, анемія, фосфор, паратиреоїдний гормон (ПТГ), тривалість ЗНТ.**Резюме:** у статті наведено аналіз роботи відділення ГД ДУ «Інститут нефрології АМНУ», які були порівняні до середніх по Україні та регіонів України згідно Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2009.**Summary.** Work of department of HD of GI «Institute of nephrology of AMSU» is analysed and compared to mean for Ukraine and some regions according National register of patients with chronic kidney diseases 2009.

Хоча теоретичне підґрунтя гемодіалізу (ГД) були закладені ще у кінці 19-го сторіччя, а перші спроби застосування – у 1914 році, справді «лікувальним» цей метод став у 60-х роках минулого сторіччя, що дозволило зберегти життя пацієнтам, приреченим раніше. На початку 70-х років було вирішено усі технічні проблеми, яким приділяли багато уваги, і цілком зрозуміло постало питання – а скільки ж гемодіалізу слід проводити пацієнтам? Який режим забезпечить не лише виживання, але й пристойну якість життя з максимальною корекцією проявів уремії?

У 1972 році Scribner В. та Babb А. першими запропонували поняття «достатності гемодіалізу» для повноцінного видалення уремічних токсинів при хронічній нирковій недостатності (ХНН); було виділено групу факторів, які зумовлюють адекватність діалізу та на які можна впливати методами діалізу (змінюючи характеристики діалізу: площі, проникності, частоти діалізів, швидкості кровотоку, величини ультрафільтрації, швидкості видалення фосфатів). З 1975 року група дослідників під керівництвом Gotch F.A. та Sargent J.A. розпочали серію робіт, присвячених дослідженню кінетики сечовини. Догірдаш запропонував варіанти розрахунку КТ/V з поправкою на різні величини пре- та постдіалізного відношення сечовини з

урахуванням об'єму видаленої рідини та залишковою функцією нирок.

Спеціалістам відомо, що неможливо задовільно скорегувати стан хворого при «недодіалізі»; поряд з цим цілком зрозуміло, що ГД окремо не може повністю скорегувати порушення мінерального обміну, анемію та інші прояви хронічної ниркової недостатності. Тому визначати адекватність ГД лише як досягнення цільвих значень Кт/V є правильним лише частково. У більш широкому розумінні адекватний ГД можна визначити як такий, при якому досягнуто суб'єктивної (відсутність симптомів та проявів уремії, забезпечення задовільної якості життя) та об'єктивної корекції уремії (кліренкс розчинних речовин, артеріальний тиск, водний баланс, показники мінерального обміну, ацидозу та нутритивного статусу). Тому лише досягнувши цільових показників діалізу та терапевтичної корекції відповідних метаболічних порушень можливо забезпечити достатню корекцію стану пацієнта.

Існує багато керівництв з лікування пацієнтів методом ГД. Найбільш відомими з них є К/DOQI (Kidney/Dialysis Outcome Quality Initiative) та ЕВРГ (European best practice guidelines on haemodialysis).

Ми проаналізували адекватність лікування 30 хворих, які лікувались ГД у 2009 році у відділенні гемодіалізу ДУ «Інститут нефрології АМН України».

Середній вік пацієнтів склав $53,8 \pm 11,5$ років, найбільш молодий – 29 років, найбільш літній – 73 роки (рис. 1); 19 чоловіків та 11 жінок. 1 хворий має цукровий діабет I типу та 2 – цукровий діабет II-го типу.

Кулизький Микола Володимирович
тел.: (0 44) 455 93 78

Розподіл пацієнтів за віком

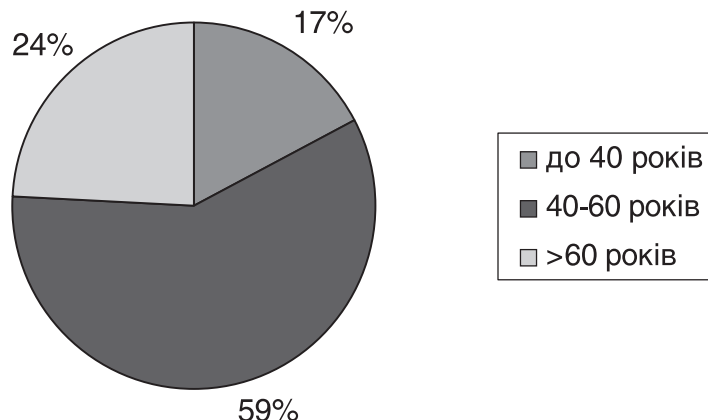


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за віком.

Вагу тіла понад 90 кг мали 3 пацієнти. Середній міждіалізний приріст становив $3,0 \pm 1,0$ кг і залежав від маси пацієнта. Діурез від 200 до 500 мл мали 3 пацієнти та 1 пацієнт понад 500 мл.

Серед пацієнтів 13 (44,8%) працюють, що, на нашу думку, дозволяє досягти кращої як медичної, так і соціальної реабілітації.

Згідно з DOQI цільова доза ГД, що проводиться тричі на тиждень у пацієнтів з ШКФ < 2 мл/хв/м² повинна бути $spKt/V$ не менше 1,4 або рівень зниження сечовини (РЗС) 70% (А)[2]. Згідно з EBPG у ануричних пацієнтів діаліз слід проводити мінімум 3 рази на тиждень загальною тривалістю не менше 12 годин (III); при трира-

зовому діалізі доза ГД eKt/V повинна бути не менше 1,2 (III)[3].

У нашому центрі всі пацієнти отримують ГД 3 рази на тиждень тривалістю від 4,5 до 5,5 годин (рис. 2), хоча у більшості регіонів значна частина пацієнтів лікується менше 12 годин на тиждень (рис. 3) Середній eKt/V дорівнює $1,29 \pm 0,14$, $eKt/V > 1,2$ досягнуто у 77% пацієнтів. Мінімальним значенням eKt/V є 1,0, розподіл пацієнтів за eKt/V відображено на рисунку 4. Таким чином хоча кількість пацієнтів з цільовим eKt/V у нашому центрі дещо нижча, ніж по Україні, тривалість лікування істотно вища(лише у 3-х областях 100% пацієнтів лікуються 12 або більше годин протягом тижня) (рис. 5).

Тривалість діалізної сесії

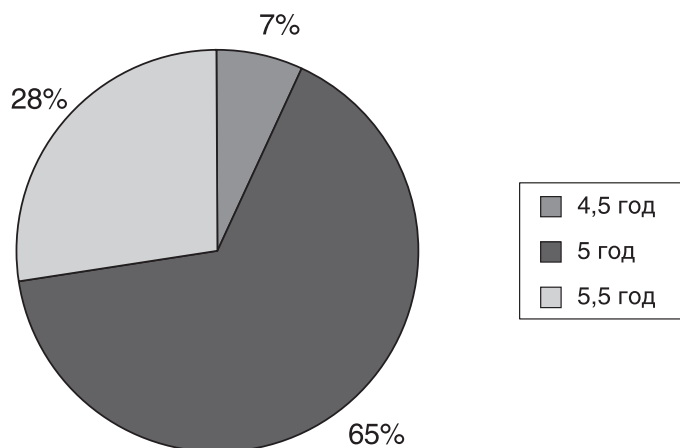


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за тривалістю діалізної сесії.

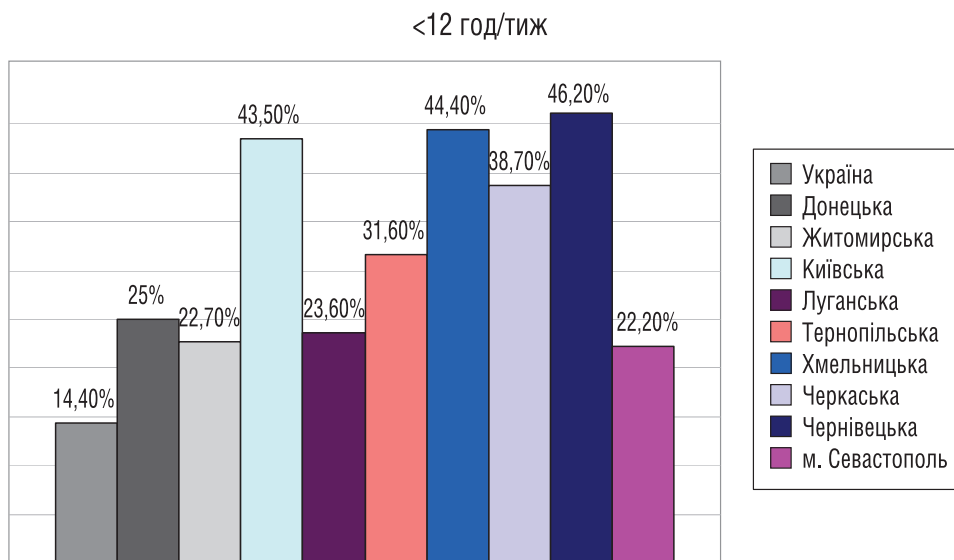


Рис. 3. Частина пацієнтів, тижнева тривалість лікування яких менше 12 годин.

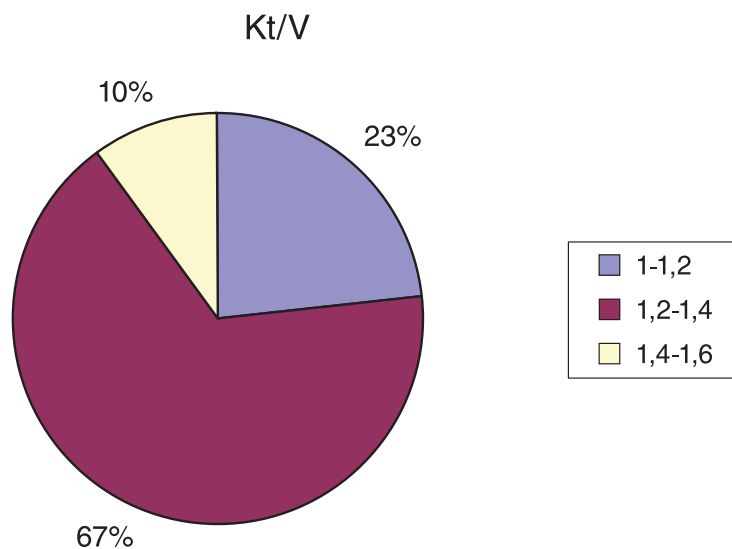


Рис. 4. Розподіл пацієнтів за eKt/V.

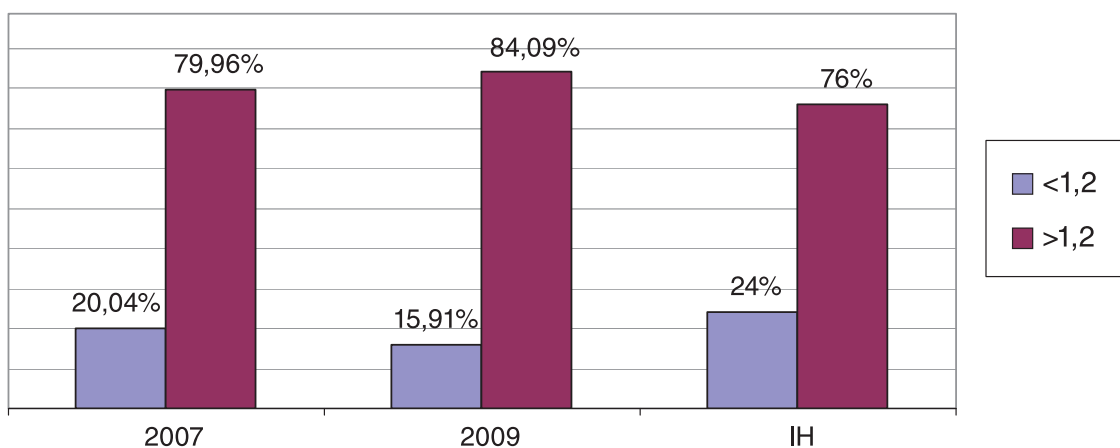


Рис. 5. Розподіл пацієнтів за eKt/V.

Як і в загальній популяції основним фактором, який впливає на рівень серцево-судинної захворюваності та смертності є артеріальна гіпертензія (АГ). Згідно DOQI предіалізний рівень артеріального тиску (АТ) повинен бути <140/90 mmHg, постдіалізний АТ <130/90 mmHg (С).

У 83% пацієнтів предіалізний АТ систолічний дорівнював або був менше 140 mmHg (рис. 6). У решті 17% предіалізний АТ систолічний не перевищував 160 mmHg. Серед 24 пацієнтів з нормальним АТ 8 пацієнтів приймали 1 гіпотензивний препарат та 1 пацієнт – 2.

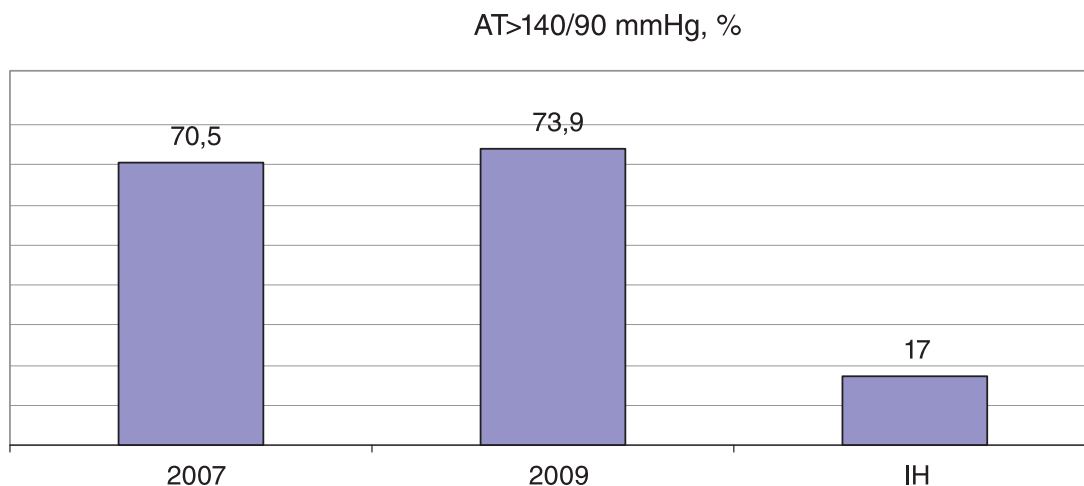


Рис. 6. Частина пацієнтів, які не приймали гіпотензивні препарати.

Цікавим показником, який характеризує ступінь корекції гіпертензії у центрі є відсоток пацієнтів, які не приймають гіпотензивні препарати. Звичайно частина з них не мали гіпертензії, частина має серцеву недостатність, але у більш широкому розумінні у пацієнтів, які лікуються ГД цей показник характеризує ступінь досягнення сухої ваги тіла. В нашому центрі такі пацієнти становлять 59%, вцілому по Україні – 6,9%, у 6 регіонах таких пацієнтів немає взагалі, найкращий показник – у м.Києві, де таких пацієнтів 23,6%.

Обов'язковою умовою проведення ГД є формування судинного доступу, причому найоптимальнішим вважають артеріо-венозну фістулу(АВФ), найбільш небажаним – центральний венозний катетер. На кінець 2009 року 26 пацієнтів мали АВФ (86,2%), 3 – судинний протез та 1 пацієнтка мала тимчасовий катетер з приводу реконстрування АВФ. Двічі на рік судинний доступ досліджується за допомогою УЗД. Відомо, що запорукою успішного використання судинного доступу є його швидкісні характеристики та зручність доступу для медичного персоналу. Тобто ідеальна артеріо-венозна фістула повинна мати об'ємну швидкість понад 500 мл/хв (судинний протез понад 600 мл/хв), мати достатній діаметр та невелику глибину залягання. Спрощено у DOQI це називається правилом 3-х шісток – швидкість кровотоку понад 600 мл/хв, діаметр понад 0,6 см та

глибина залягання менше 0,6 см [2]. Серед пацієнтів з АВФ лише у одного об'ємна швидкість кровотоку була менше 500 мл/хв (484 мл/хв) і на початку 2010 року ми змушені були виконати реконстрування АВФ через неможливість подальшого ефективного використання; середня швидкість кровотоку становила $790,88 \pm 268,75$ мл/хв. У трьох пацієнтів з судинними протезами швидкості кровотоку були 1200 мл/хв, 1726 мл/хв та 2045 мл/хв.

Відомо, що порушення мінерального обміну створюють низку факторів ризику смерті, специфічних для діалізної популяції хворих. Згідно DOQI нормальний рівень кальцію – 2,1 – 2,54 ммоль/л, нормальний рівень фосфору – 1,13 – 1,78 ммоль/л, нормальний рівень ПТГ – 150 – 300 пг/мл [2], згідно KDIGO рівні кальцію та фосфору повинні відповідати нормальним рівням у загальній популяції (Са – 2,1 – 2,65 ммоль/л, Р – 0,87-1,45 ммоль/л), рівень ПТГ – 150-600 пг/мл (16-63,6 пмоль/л).

Всім пацієнтам щомісяця виконуються дослідження рівнів фосфору (в Україні фосфор досліджено у 77,8% хворих) (рис. 7) та кальцію сироватки крові. Рівень кальцію менше 2,1 ммоль/л виявлено у 4 пацієнтів, у решті – до 2,54 ммоль/л. Рівень Р менше 1,78 ммоль/л виявлено у 22 пацієнтів, максимальне значення сягало 2,2 ммоль/л (рис. 8). 5 пацієнтів приймали карбонат кальцію в якості фосфатбіндера та 1 пацієнт – ренагель.

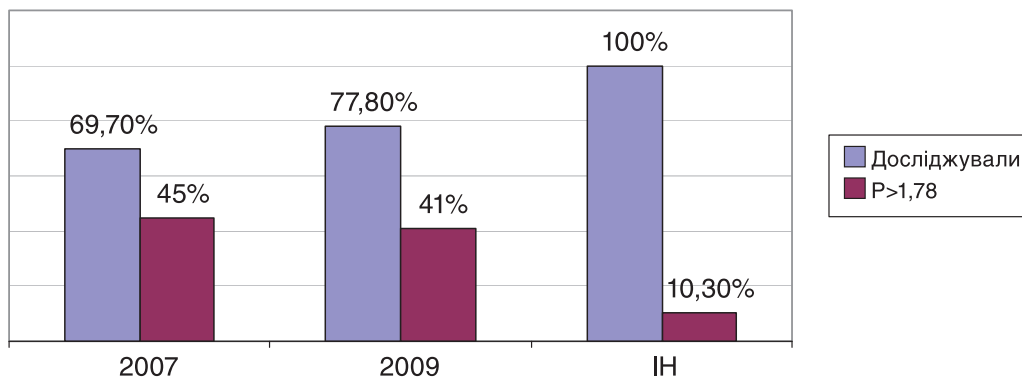


Рис. 7. Визначення фосфору у пацієнтів, які лікуються ГД та частина пацієнтів з гіперфосфатемією.

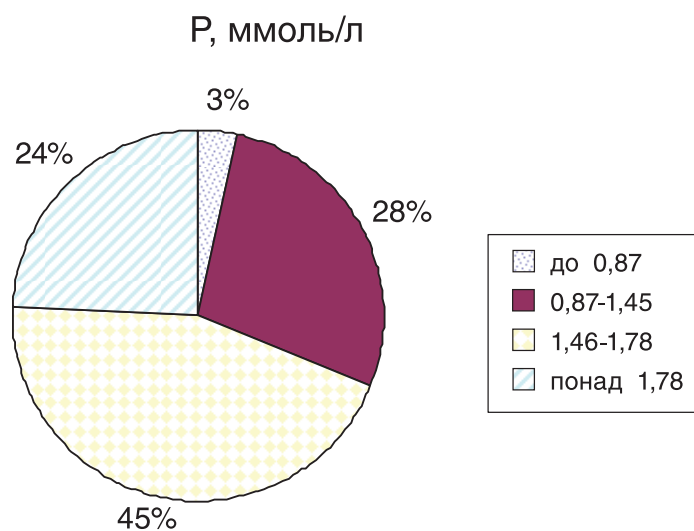


Рис. 8. Розподіл пацієнтів за рівнем фосфору.

ПТГ досліджено у 25 пацієнтів (в Україні ПТГ досліджено у 36% хворих, у 7 регіонах не визначали взагалі). Нормальні рівні ПТГ виявлено у 11 хворих (рис. 9). 3 пацієнти приймали препарати вітаміну Д3.

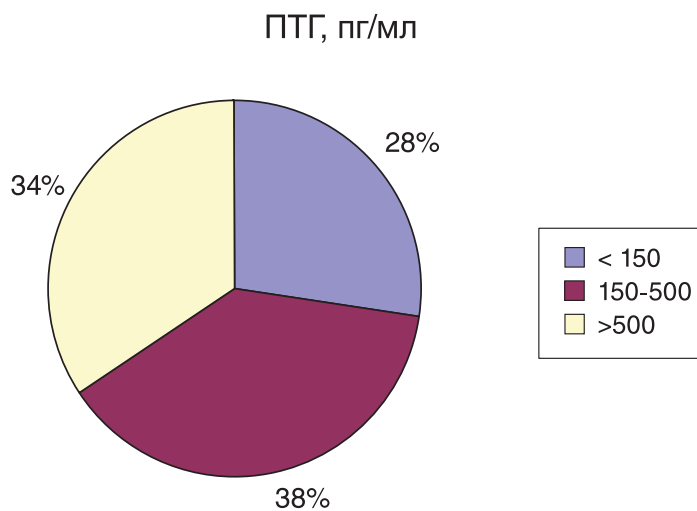


Рис. 9. Розподіл пацієнтів за рівнем ПТГ.

З 2009 року у відділенні ГД Інституту нефрології АМНУ почали використовувати діалізат з різною концентрацією кальцію; у 11 пацієнтів застосовували діалізат з концентрацією Са 1,5 ммоль/л, у 18 – з концентрацією Са 1,75 ммоль/л.

Важливим компонентом корекції ускладнень уремії є подолання анемії. Зменшення рівня гемоглобіну нижче 100 г/л супроводжується зростанням ризику смерті діалітичних пацієнтів в 1,5 рази. Іншим негативним результатом анемії є вплив на формування гіпертрофії лівого шлу-

ночку. Згідно DOQI рівень гемоглобіну у діалітичних пацієнтів повинен бути не нижче 110 г/л; оптимальним шляхом введення заліза є в/в (через неможливість у більшості пацієнтів досягнути корекції дефіциту заліза пероральними препаратами). Згідно EBPG більше 80 % пацієнти з ХХН повинні мати Hb > 110 г/л (А); у пацієнтів на ГД майже неможливо підтримувати необхідний баланс Fe пероральними препаратами (В) [4].

Досягли цільових значень гемоглобіну 14 (16,6%) пацієнтів, розподіл за рівнем гемоглобіну відображено на рис. 10.

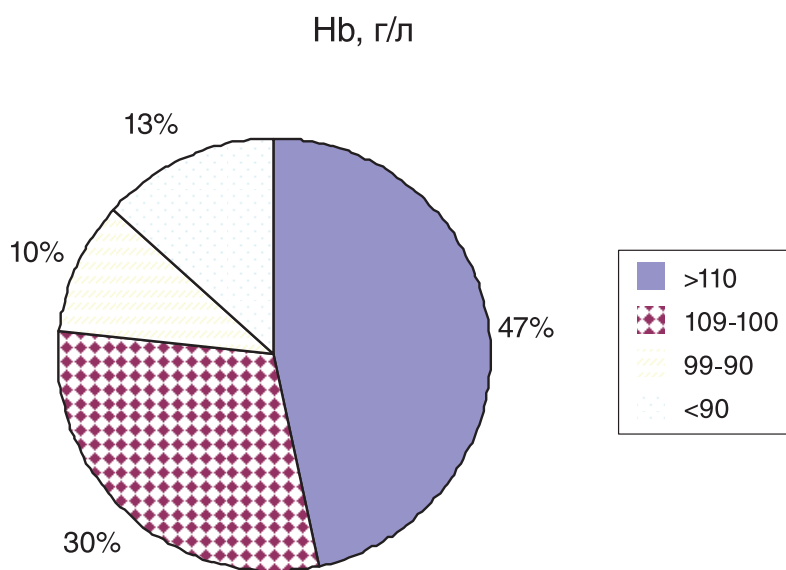


Рис. 10. Розподіл пацієнтів за рівнем гемоглобіну.

В групі пацієнтів з цільовим рівнем гемоглобіну 7 не отримували препарати ЕПО. 17 пацієнтів (58,6%) отримували ЕПО підшкірно, середня доза становила 90647 ± 7769 Од/тиж (мінімальна доза 1000 Од/тиж, максимальна 24000 Од/тиж),

середній рівень гемоглобіну $105,4 \pm 15,87$ г/л (мінімальний 64 г/л, максимальний 121 г/л). В Україні 56,4% пацієнтів отримували еритропоетин, але цільовий рівень досягнуто лише у 29,7% (рис.11).

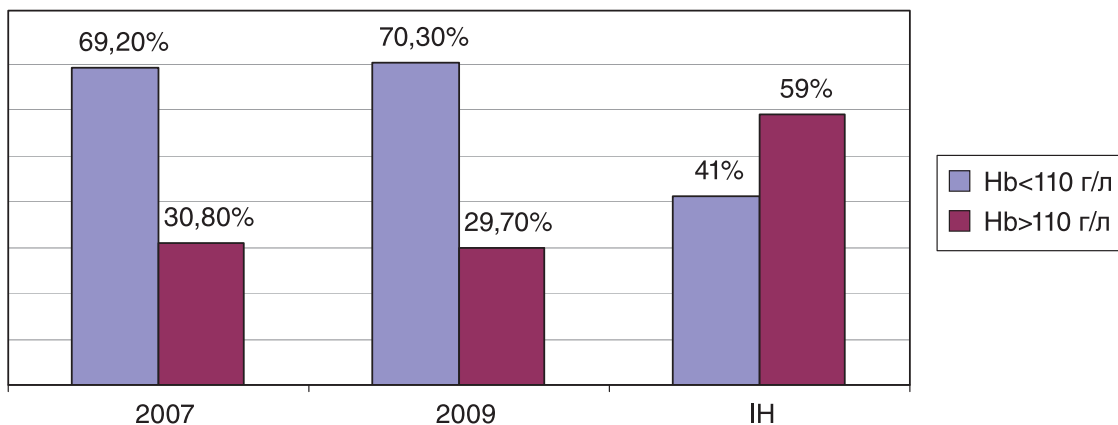


Рис. 11. Досягнення цільових рівнів гемоглобіну.

Стан обміну заліза моніторували у 22 пацієнтів. Серед досліджених пацієнтів у 27,3% виявлено дефіцит заліза (рис.12, 13).

Основною причиною захворюваності та смертності пацієнтів на ГД як і в загальній популяції є серцево-судинні захворювання, а зважаючи на наявність додаткових факторів ризику це питання є вкрай актуальним. Стан серцево-судинної системи обстежено за допомогою УЗД

у 22 пацієнтів, всім хворим визначали рівень холестерину. Систолічну дисфункцію, тобто зниження насосної функції міокарду виявлено у 5 хворих (22,7%), діастолічну дисфункцію у 13 (59%). У всіх пацієнтів констатовано гіпертрофію міокарду лівого шлуночка. Середній рівень холестерину становив $4,93 \pm 1,16$ ммоль/л, бажаний рівень – 18 пацієнтів, пограничний – 4 та високий – 6 (рис.14).

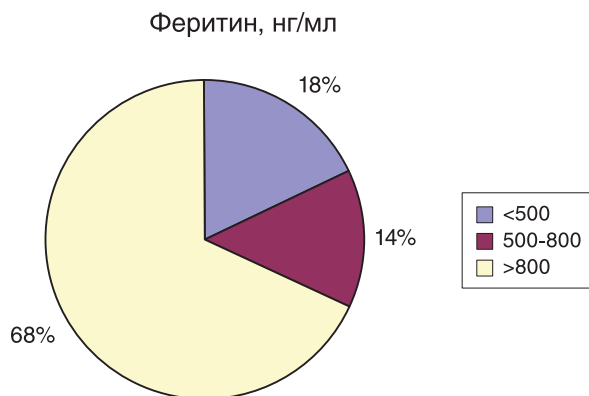


Рис. 12. Розподіл пацієнтів за рівнем феритину.

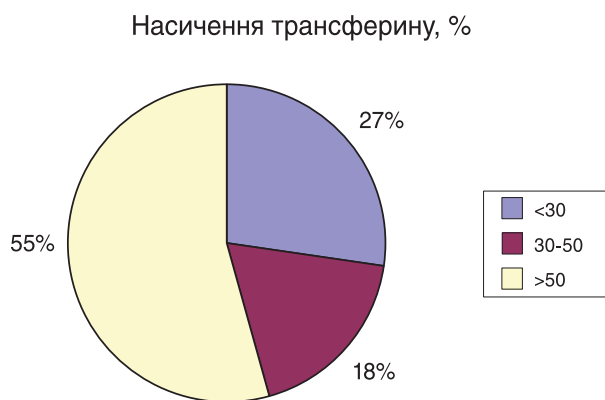


Рис. 13. Розподіл пацієнтів за сатурацією трансферину.

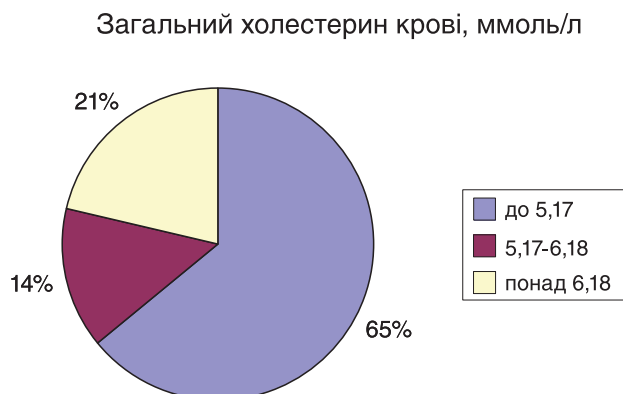


Рис. 14. Розподіл пацієнтів за рівнем холестерину.

Окремою проблемою при лікуванні ГД є вірусні гепатити, поширеність яких у популяції ГД хворих достатньо висока, що пов'язано з високим ризиком зараження, гемотрансфузіями, які використовують для корекції анемії за відсутності еритропоєтину. Всім пацієнтам двічі на рік визначають маркери гепатитів В та С. Протягом 2009 року в жодного пацієнта не виявлено маркерів вірусного гепатиту В, у 4-х пацієнтів – гепатит С (у 1 пацієнта в активній фазі). Для зниження ризику інфікування решти пацієнтів хворих з гепатитом С лікуються в окремому

залі. Протягом існування відділення гемодіалізу в Інституті нефрології не зафіксовано нових випадків захворювання вірусними гепатитами окрім випадків, коли пацієнт тимчасово проходив лікування в іншому центрі.

Тривалість лікування ГД є інтегральним показником якості лікування таких пацієнтів за умови відсутності трансплантації нирки – чим більше пацієнтів зі значною тривалістю лікування, тим якісніший цей процес. Більшу частину складають пацієнти, які лікуються ГД від 4 до 5-ти років – 14 та від 6 до 10 років – 9 (рис. 15).

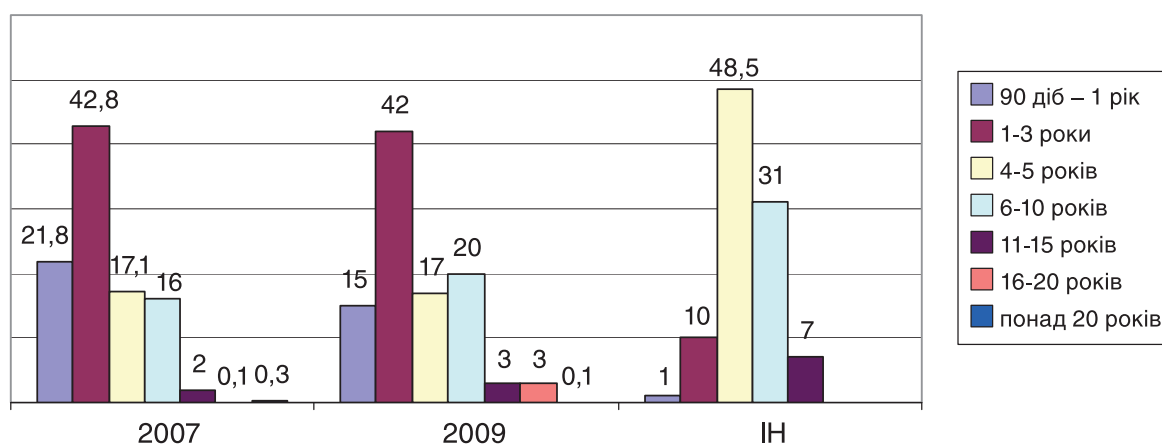


Рис. 15. Розподіл пацієнтів за тривалістю ЗНТ

Протягом 2009 року 4 пацієнтів були госпіталізовані (загальна к-ть госпіталізацій 5) та 3 померло. Причинами госпіталізацій були: кровохаркання при мікроскопічному поліангіїті (2), бешиха (1), шлунково-кишкова кровотеча (1), та туберкульоз кишківника та кісток. Причиною смерті були: загострення хронічного холециститу (хворий відмовився від госпіталізації та оперативного втручання); цироз печінки з кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу у комбінації з декомпенсованою серцевою недостатністю та активним гепатитом С; дисемінований туберкульоз з ураженням легень, кишківника та кісток.

2. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update., 2006 [Electronic resource] // http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_upHD_PD_VA/index.htm/
3. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1) [Electronic resource] // Nephrol Dial Transplant. – 2002. – Vol.17. – Suppl.7. – P.1-111.
4. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure [Electronic resource] // Nephrol Dial Transplant. – 2004. – Vol.19. – Suppl. 2. – P.1-47.

Надійшла до редакції 16.06.2011.

Прийнята до друку 24.06.2011.

ЛІТЕРАТУРА

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2009 рік //Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; укладачі Н.І.Козлюк, Г.С.Владзієвська, М.В.Кулизький; гол.ред. М.О.Колесник. – К., Поліграфплюс, 2011. – 89. – 40 прим.

© Мартинюк Л.П., Ружицька О.О., 2011

УДК 616.61-036.12-78]-008.9

Л.П. МАРТИНЮК, О.О. РУЖИЦЬКА

ПОКАЗНИКИ КАЛЬЦІЄ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ХВОРОБАМИ НИРОК, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ПРОГРАМНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

MARTYNYUK L.P., RUZHYTSKA O.O.

INDICES OF CALCIUM-PHOSPHORUS METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE, WHO RECEIVE PROGRAM HEMODIALYSIS

Тернопільський державний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, програмний гемодіаліз, кальціє-фосфорний обмін, паратгормон, вторинний гіперпаратиреоз.

Резюме. *Нарушення кальціє-фосфорного обмену и развитие вторичного гиперпаратиреоза принадлежат к частым осложнениям, которые развиваются у больных с хроническими болезнями почек, которые находятся на программном гемодиализе. Проведено изучение показателей кальцие-фосфорного обмена у 96 больных с хроническими болезнями почек, которые получают лечение программным гемодиализом. Установлено, что у большинства пациентов, находящихся на гемодиализе, уровни кальция, фосфора и паратгормона крови не соответствуют целевым уровням согласно NKF-K/DOQI 2003; вторичный гиперпаратиреоз у обследованных больных определяется существенно чаще, чем у пациентов стран Западной и Центральной Европы, Турции, США и Японии, преобладают тяжелая и крайне тяжелая степени тяжести вторичного гиперпаратиреоза; которые чаще сопровождаются гиперкальциемией и гиперфосфатемией. Обнаруженные нарушения требуют регулярного контроля показателей кальцие-фосфорного обмена, более широкого использования некальцийсодержащих фосфат-биндеров и активных метаболитов витамина D в данных больных.*

Summary. *The disturbances of calcium-phosphorus metabolism and secondary hyperparathyroidism belong to frequent complications which develop in patients with chronic kidney disease on program hemodialysis. The indexes of calcium-phosphorus metabolism were studied in 96 patients with chronic kidney disease receiving hemodialysis treatment program. The data were compared with the results of similar foreign researches. It was found that the calcium, phosphorus and PTH blood levels do not correspond to the target levels according to NKF-K/DOQI 2003 in most hemodialysis patients. The secondary hyperparathyroidism is found more frequently in examined patients than in similar patients in Western and Central Europe, Turkey, USA and Japan. The cases of severe and extremely severe secondary hyperparathyroidism prevailed among the patients. Secondary hyperparathyroidism is most frequently accompanied by hypercalcemia and hyperphosphatemia. Found disturbances require the regular control of calcium-phosphorus metabolism indexes and more wide usage of noncalcium-containing phosphate-binders and active metabolite of vitamin D in this population of patients.*

Вступ. Хронічні хвороби нирок (ХХН) є важливою проблемою сучасної медицини, що зумовлено невідпинним зростанням кількості хворих із хронічною нирковою недостатністю (ХНН), швидким прогресуванням хвороби, частими ускладненнями, високовартісним лікуванням [3]. На кінцевих етапах розвитку ХНН вимагає використання замісних методів лікування, таких як гемодіаліз (ГД), перитонеальний діаліз, а також трансплантації нирок, що суттєво продовжують тривалість життя даного контингенту хворих, але повністю не вирішують питань відновлення порушеного гомеостазу.

До частих ускладнень, які розвиваються у гемодіалітичних хворих належать порушення кальціє-фосфорного обміну та розвиток вторинного гіперпаратиреозу (ВГПТ), що призводить до виникнення ренальної остеодистрофії, позаскелетної кальцифікації, порушення нервово-м'язевої передачі, дисфункції клітин кісткового мозку [6].

При ХНН виникає різке зменшення активаторів функції остеобластів та різке підвищення концентрації їх супресорів, а також збільшення резистентності кістки до дії паратгормону (ПТГ). Внаслідок цього, для забезпечення адекватного кісткового ремоделювання необхідно, щоб рівень ПТГ в 1,5-2,5 рази перевищував нормальні значення. Згідно з рекомендаціями K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease 2003, для підтримання нормального метаболізму кісткової тканини необхідні цільові рівні іПТГ, кальцію та фосфору, які залежать від

Мартинюк Лілія Петрівна
тел.: (0 352) 52 58 07

стадії ХХН [4]. Для пацієнтів із термінальною стадією ХХН цільовий рівень ПТГ становить 150-300 пг/мл, фосфору – 1,13-1,78 ммоль/л, кальцію – 2,1-2,37 ммоль/л, Са×Р продукту – менше 4,4 ммоль²/л².

В дослідженням останніх років доведено, що вищі або нижчі від цільових рівні ПТГ, Са, Р, Са×Р продукту тісно корелюють із зростанням смертності гемодіалітичних пацієнтів [5, 8]. Так, згідно з даними Floege J та ін. [5], у пацієнтів із рівнем ПТГ більше 600 пг/мл, ризик смертності зростає вдвічі, порівняно із пацієнтами, в яких рівень ПТГ знаходиться в цільових межах. Водночас, особи із рівнем ПТГ нижче 75 пг/мл мають ризик смертності вищий на 50 % [5].

Метою дослідження було вивчення показників кальціє-фосфорного обміну у хворих із хронічними хворобами нирок, які перебувають на програмному гемодіалізі у відділенні гемодіалізу КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня», визначення відповідності даних показників цільовим рівням згідно з рекомендаціями NKF K/DOQI 2003 та порівняння отриманих даних з результатами аналогічних світових досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

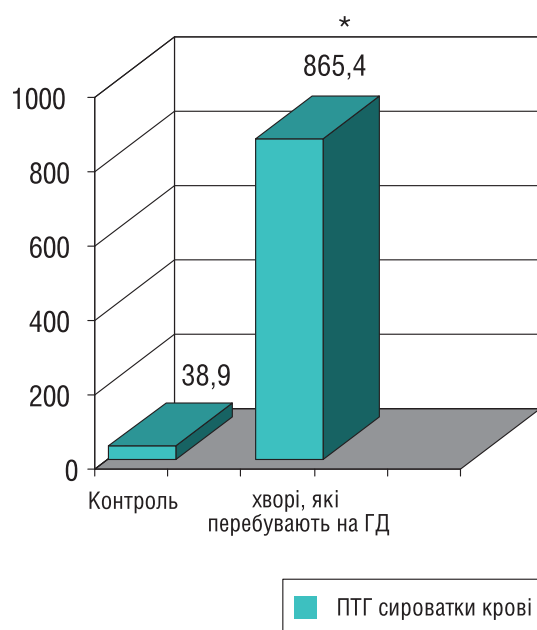
Обстежено 96 пацієнтів із хронічними хворобами нирок (ХХН), які знаходилися на лікуванні програмним ГД у відділенні гемодіалізу КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня». Середній вік обстежених – (48,98±1,26) років, середня тривалість лікування ГД – (3,58±0,32) років. Серед обстежених 50 (52 %) чоловіків та 46 (48 %) жінок. Всі пацієнти обстежені за стандартизованою методикою, загальноприйнятою для нефрологічного хворого. Вивчалися вміст загального кальцію, кальцію, скорегованого на рівень альбуміну (Са_{кор}), а також рівні неорганічного фосфору та інтактного паратгормону (іПТГ) в сироватці крові. Визначення іПТГ проводили за допомогою набору DRG Intact-PTH ELISA (США), використовуючи ферментно-підсилений «двоступеневий» сендвіч-тип імуноаналізу. Отримані результати порівняно із цільовими рівнями іПТГ для пацієнтів із термінальною стадією ХХН згідно з рекомендаціями NKF-K/DOQI 2003. ВПТТ вважали легким, якщо рівень ПТГ у досліджуваного хворого перевищував верхню межу цільового значення у 1,1-2 рази, середньої тяжкості – в 2,1-3,3 рази, тяжкий – у 3,4-6,7 рази, вкрай тяжкий – понад 6,7 раз. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

ГД хворим виконувався за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4-4,5 години) на апаратах Gambro та Innova фірми «Gambro» (Швеція) з використанням напівсинтетичних діалізаторів і бікарбонатного буфера. Забезпечена доза діалізу (коефіцієнт КТ/V) складала не менше 1,25.

Статистична обробка даних здійснена за допомогою програми «Statistica 6.0». Використовували описову статистику з вивченням середньої арифметичної (М) та стандартного відхилення (d). Для порівняння середніх величин в двох незалежних вибірках використовували t-критерій Стьюдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При аналізі результатів було виявлено, що рівень ПТГ коливався у межах від 2 до 4117,6 пг/мл, середній рівень складав (865,39±105,81) пг/мл. В контрольній групі рівень ПТГ коливався в межах від 20,1 до 62,6 пг/моль, середнє значення (38,88±3,23) пг/мл. Значимість різниці між основною і контрольною групами $p = 0,00055$ (рис. 1).



* - достовірність різниці показника із контролем $p < 0,01$

Рис. 1. Рівень ПТГ у сироватці крові у хворих на гемодіалізі, порівняно із контрольною групою

Рівні загального кальцію, фосфору та кальцію, скорегованого на рівень альбуміну, було визначено у 71 пацієнта. Середній рівень загального Са у діалітичних хворих становив (2,21±0,016) ммоль/л, Р – (2,05±0,077) ммоль/л, Са_{кор} – (2,24±0,08) ммоль/л, Са×Р продукту – 4,5±0,174 ммоль/л. У контрольній групі рівень загального Са становив (2,39±0,024) ммоль/л, Р – (1,20±0,037) ммоль/л, Са_{кор} – (2,28±0,078) ммоль/л, Са×Р продукту – 2,86±0,092 ммоль²/л². Рівні загального Са були достовірно нижчими, а Р та Са×Р продукту – достовірно вищими, ніж у контрольній групі. Результати аналізу показників кальціє-фосфорного обміну сумовано в табл. 1.

Таблиця 1.

Показники кальціє-фосфорного обміну у хворих із хронічними хворобами нирок, які перебувають на програмному гемодіалізі

Показник	Діалізні пацієнти	Контроль	p
ПТГ, пг/мл	865,39±105,81	38,88±3,23	0,00055
Са, ммоль/л	2,21±0,016	2,39±0,024	0,000001
Р, ммоль/л	2,05±0,077	1,20±0,037	0,000000
Са _{кор} , ммоль/л	2,24±0,08	2,28±0,078	0,2292
Са×Р, ммоль ² /л ²	4,5±0,174	2,86±0,092	0,000004

Примітка: Р – достовірність різниці із контролем

У таблиці 2 наведені результати аналізу відповідності рівнів Са_{кор}, Р, Са×Р та ПТГ сироватки крові обстежених пацієнтів цільовим рівням згідно рекомендацій NKF-K/DOQI 2003.

Таблиця 2.

Відповідність рівнів Са_{кор}, Р, Са×Р та ПТГ сироватки крові у пацієнтів із ХХН, які перебувають на програмному гемодіалізі, цільовим рівням згідно NKF-K/DOQI 2003

Показник	Кількість обстежених, в яких показник							P ₂
	відповідає цільовим рівням		нижче цільових рівнів		P ₁	вище цільових рівнів		
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	
Са _{кор}	10	14	19	27	p>0,05	41	58	p<0,01
Р крові	24	34	2	4	p<0,01	44	62	p<0,01
Са×Р	40	56	–	–		31	44	p>0,05
ПТГ	13	13,6	27	28,1	p<0,05	56	58,3	p<0,01

Примітки: 1. P₁ – достовірність різниці між кількістю обстежених, у яких показник нижче цільових рівнів та відповідає цільовим рівням;

2. P₂ – достовірність різниці між кількістю обстежених, у яких показник вище цільових рівнів та відповідає цільовим рівням.

Цільові рівні всіх 4 показників не були досягнуті в жодного обстеженого.

У більшості пацієнтів показники кальціє-фосфорного обміну не відповідали цільовим рівням (рис.2). Домінуючими порушеннями були гіперкальціємія, гіперфосфатемія, вторинний гіперпаратиреоз.

У 27 (28,1 %) хворих рівень ПТГ є нижчим цільового, що є предиктором розвитку ренальної остеодистрофії з низьким рівнем кісткового ремоделювання, а у 56 (58,3 %) обстежених рівень ПТГ значно перевищує цільові значення, що є предиктором розвитку ренальної остеодистро-

фії з високим рівнем кісткового ремоделювання. Згідно з даними літератури, обидва варіанти ураження кісткової тканини супроводжуються високим ризиком переломів та серцево-судинної кальцифікації, що є частою причиною летальності діалітичних пацієнтів [6].

Залежно від ступеня тяжкості ВГПТ розподіл хворих був таким: легкий ступінь визначено в 11 (19,6 %) осіб, середньої тяжкості – у 19 (34 %) пацієнтів, тяжкий – у 14 (25 %) осіб, вкрай тяжкий – у 12 (21,4 %) обстежених (рис.3).

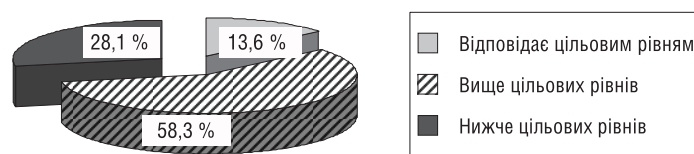


Рис. 2. Розподіл пацієнтів на гемодіалізі залежно від відповідності рівнів ПТГ цільовим рівням згідно K/DOQI 2003

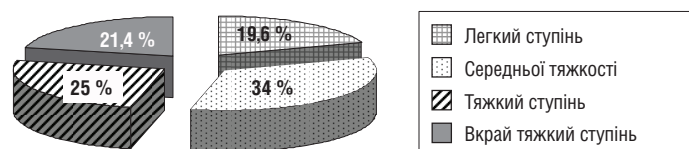


Рис. 3. Розподіл пацієнтів на гемодіалізі залежно від ступеня тяжкості ВГПТ

Обговорення результатів. Масштабним дослідженням, яке оцінювало відповідність показників Са-Р обміну і рівня ПТГ рекомендаціям K/DOQI, було дослідження DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), в якому двічі (DOPPS I в 1996-2001рр. і DOPPS II в 2002-2004рр. в 7 країнах (Франція, ФРН, Італія, Японія, Іспанія, Великобританія і США) були оцінені рівні ПТГ, Р, Са і Са×Р-продукту [7, 8]. Цільових рівнів ПТГ досягнуто у 21,4% пацієнтів в DOPPS I, і в 26,2% в DOPPS II, сироваткового фосфору відовідно у 40,8% і 44,4%, кальцію – у 40,5% і 42,5%, Са×Р продукту 56,6% і 61,4%. Лише в 4,6% і 5,5% осіб рівні всіх 4-х показників відповідали рекомендаціям K/DOQI. Результати досліджень суттєво не відрізнялися в різних країнах. У більшості обстежених виявлені вищі за цільові рівні фосфору (51,6% в DOPPS I, 46,7% в DOPPS II), кальцію (50,1%, 48,6%) та низький (<150 пг/мл) рівень ПТГ (52,9%, 47,5%). Доведено, що ризик загальної і кардіоваскулярної смертності безпосередньо залежить від кожного із вказаних чотирьох показників [8]. Те, що в другому дослідженні показники були кращими, свідчить про потенційні можливості покращання даних показників, якщо даній проблемі приділяти належну увагу [2].

Ще одне масштабне дослідження було проведено з 1 січня 2005 р. по 31 грудня 2006 р, до якого були включені 7970 гемодіалітичних пацієнтів із 11 європейських країн (Чехія, Франція, Угорщина, Італія, Польща, Португалія, Іспанія, Словаччина, Словенія, Туреччина, Великобританія) [5]. Цільові рівні ПТГ виявлено у 27,7 % обстежених, нижче та вище цільового – у 38,1 % та 34,2 %

осіб відповідно. Серед осіб із ВГПТ рівень ПТГ в межах 300-600 пг/мл було виявлено у 65,9 % осіб, більше 600 пг/мл – в 34,1 % осіб.

Згідно з даними Борисова О.В. (2006) [1], серед 450 пацієнтів, які знаходилися на лікуванні програмним гемодіалізом в Центрі екстракорпоральної терапії «Фесфарм» в м. Москва, ПТГ відповідав цільовим рівням у 29 % обстежених, був нижче цільового – в 31 % осіб, вище цільового – в 40 % осіб. Рівень ПТГ в межах 300-450 пг/мл виявлено у 13 % всіх обстежених хворих, 450-800 пг/мл – у 16 % осіб, більше 800 пг/мл – в 11 % обстежених.

Згідно з даними Карловича М.В. (2009) [2], серед обстежених діалітичних пацієнтів м. Мінська Са був у межах цільових рівнів в 27,6 % обстежених, нижче цільового – у 11,2 % осіб, вище цільового – в 61,2 % осіб. Рівень Р відповідав цільовим значенням у 21,8 % осіб, був нижче та вище цільових рівнів у 2,4 % та 75,9 % осіб відповідно. Рівень ПТГ відповідав рекомендаціям K/DOQI лише у 15,3 % осіб, частота виникнення відносного гіпопаратиреозу і вторинного гіперпаратиреозу становила 39,1 % і 45,6 % відповідно. ВГПТ легкого ступеня виявлено у 37,8 % осіб, середньої тяжкості – у 25,5 % обстежених, тяжкий та вкрай тяжкий ВГПТ визначено у 25,5 % і 11,2 % випадків відповідно. Тільки в 1,8 % випадків рівні всіх чотирьох параметрів (ПТГ, Р, Са, Са×Р-продукт) відповідали рекомендаціям K/DOQI.

Розподіл діалітичних хворих у різних дослідженнях залежно від рівнів показників кальцієво-фосфорного обміну наведено на рис. 4-6.

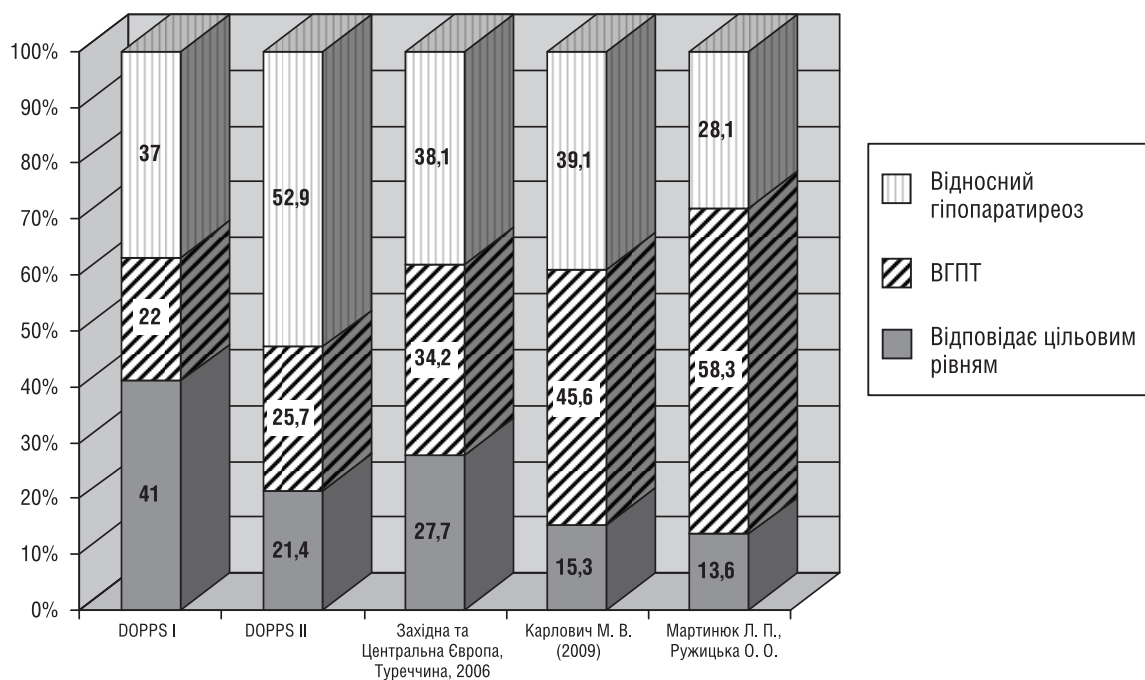


Рис. 4. Розподіл хворих у різних дослідженнях залежно від рівня ПТГ

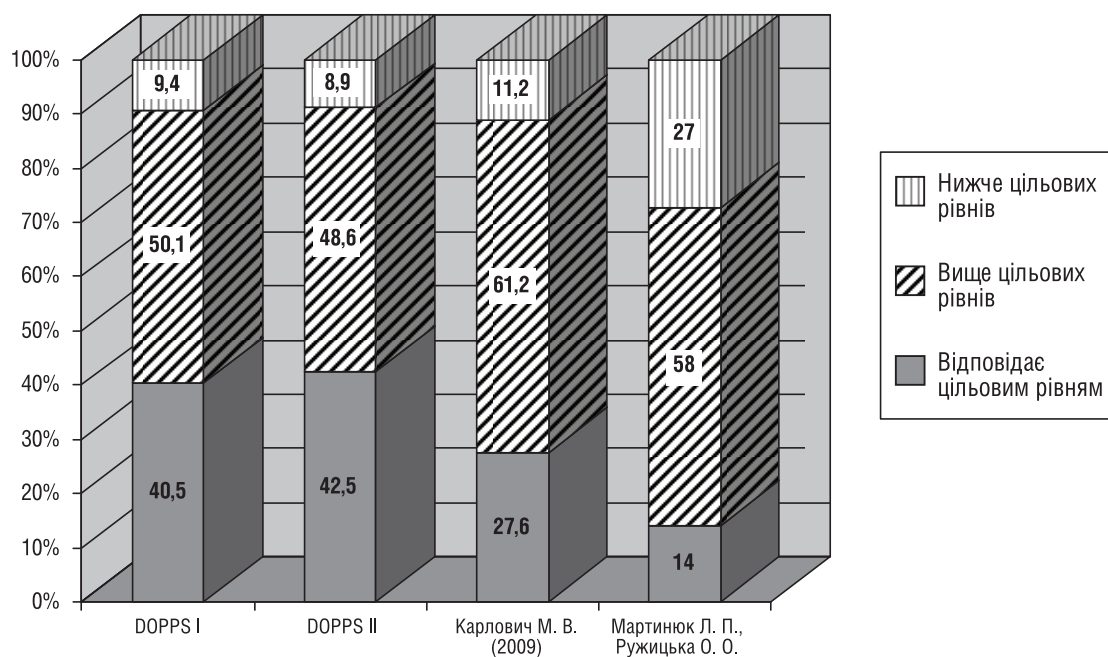


Рис. 5. Розподіл хворих у різних дослідженнях залежно від рівня кальцію

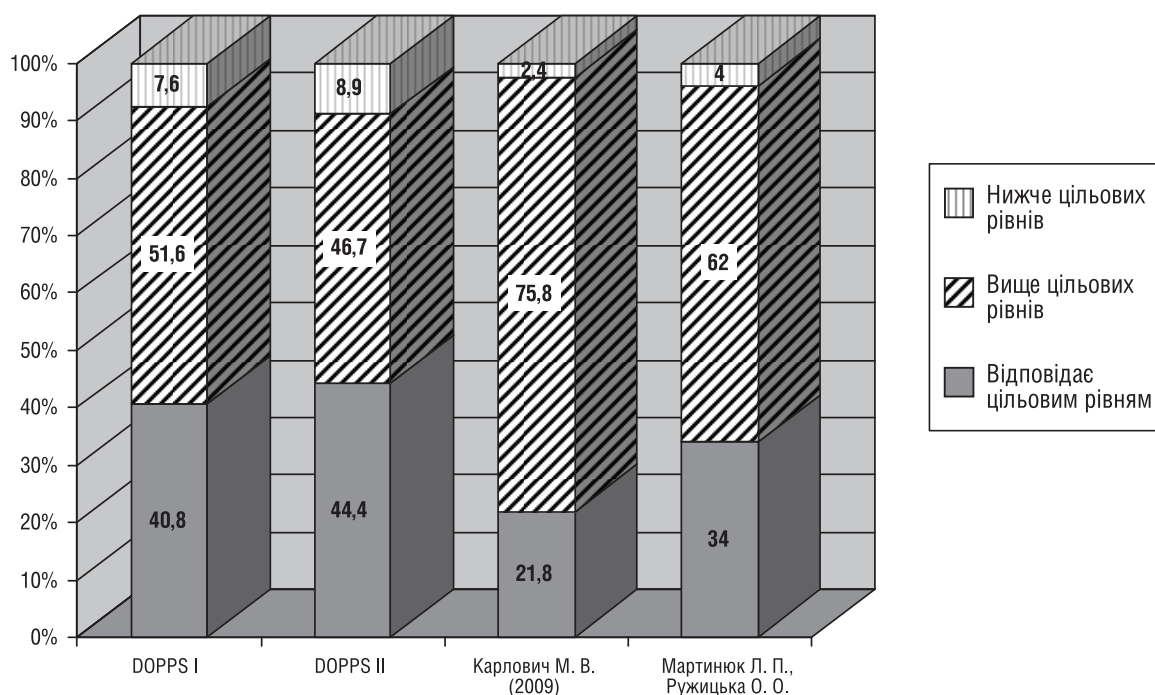


Рис. 6. Розподіл хворих у різних дослідженнях залежно від рівня фосфору

Згідно з наведеними даними, серед нами обстежених діалітичних пацієнтів показники кальцієво-фосфорного обміну відповідали цільовим значенням значно рідше, а ВГПТ, гіперкальціємія та гіперфосфатемія зустрічалися значно частіше, ніж у діалітичних пацієнтів країн Західної

та Центральної Європи, Туреччини, США та Японії. Частка осіб із цільовим рівнем ПТГ серед наших пацієнтів та хворих Білоруських діалітичних центрів, отриманих Карловичем М.В., достовірно не відрізняється, проте ВГПТ зустрічається частіше в наших пацієнтів. Цільовий рівень

кальцію визначається рідше у наших пацієнтів, ніж у пацієнтів Білоруських діалітичних центрів, однак частота гіперкальціємії достовірно не відрізняється. Рівень фосфору відповідає цільовим значенням частіше, а гіперфосфатемія зустрічається рідше у наших пацієнтів, ніж у хворих, обстежених Карловичем М.В.

У наших хворих ВГПТ легкого ступеня тяжкості зустрічається значно рідше, а важкого та вкрай важкого ступеня – частіше, ніж у діалітичних пацієнтів країн Західної та Центральної Європи, Туреччини, Росії. У нами обстежених пацієнтів ВГПТ легкого ступеня визначається рідше, а вкрай важкого ступеня – частіше, ніж у пацієнтів, отриманих Карловичем М.В.

На основі аналізу результатів можна зробити висновок, що показники кальціє-фосфорного обміну серед нами обстежених хворих значно відрізняються від даних показників діалітичних хворих країн Західної та Центральної Європи, Туреччини, США та Японії та є наближеними до результатів обстеження хворих Білоруських діалітичних центрів, отриманих Карловичем М.В.

На нашу думку, отримані результати можна пояснити недостатнім контролем рівнів ПТГ, Са та Р, недостатнім використанням некальцієвмісних фосфат-біндерів та активних метаболітів вітаміну Д для корекції виявлених порушень.

ВИСНОВКИ

1. У більшості пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, рівень Са, Р та ПТГ крові не відповідають цільовим рівням згідно NKF-K/DOQI 2003, що зумовлює високу частоту кісткової патології та позаскелетної кальцифікації при ХНН та збільшує ризик смертності даного контингенту хворих.
2. ВГПТ визначається істотно частіше, ніж у пацієнтів країн Західної та Центральної Європи, Туреччини, США та Японії, переважають тяжкий та вкрай тяжкий ступені тяжкості ВГПТ, які частіше супроводжуються гіперкальціємією та гіперфосфатемією.
3. Виявлені порушення вимагають регулярного контролю рівнів Са, Р, ПТГ, більш широкого використання некальцієвмісних фосфат-біндерів та активних метаболітів вітаміну Д у хворих із ХНН, які лікуються гемодіалізом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисов А. В. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) до и на фоне лечения активными метаболитами витамина Д3 в популяции больных амбулаторного диализного центра / А. В. Борисов, А. И. Мордик, Е.В. Борисов, И. П. Ермакова // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, №2.

2. Карлович Н.В. Нарушения функции паращитовидных желез и состояние фосфорно-кальцевого обмена у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / Н.В. Карлович // Медицинский журнал: рецензируемый научно-практический журнал. / учредитель: Белорусский государственный медицинский университет. – 2009. – N 2. – С. 58-62.
3. Хорошилов С. Е. Опыт лечения тяжелых нарушений фосфорно-кальциевого обмена при терминальной почечной недостаточности с использованием цинакалцета / С. Е. Хорошилов, А. В. Никитин, Т. Ю. Очеченко // Клиническая фармакология. – 2010. - №1.
4. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. – National Kidney Foundation, 2003. – 75 p.
5. Floege J. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population / J. Floege, J. Kim, E. Ireland, C. Chazot, T. Druke, A. de Francisco, F. Kronenberg, D. Marcelli, J. Passlick-Deetjen, G. Schernthaner et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25.
6. Kevin J. Martin and Esther A. Gonz lez. Metabolic Bone Disease in Chronic Kidney Disease / J. Martin Kevin and A. Gonz lez Esther// Journal of the American Society of Nephrology. – 2007. – №18. – P. 875 – 885.
7. Pisoni R.L. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology / R.L. Pisoni, B.W. Gillespie, D.M. Dickinson, K. Chen, M.H. Kutner, R.A. Wolfe // American Journal of Kidney Diseases. – 2004. – Nov. 44(3). – P. 7-15.
8. Young E.W. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / E.W. Young et al. // Am J Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44 (2). – P. 34–38.
9. Wei M. K/DOQI guideline requirements for calcium, phosphate, calcium phosphate product, and parathyroid hormone control in dialysis patients: can we achieve them / M. Wei et al. // Int Urol Nephrol. – 2006. – Vol. 38(3–4). – P. 739–743.

Надійшла до редакції 07.06.2011

Прийнята до друку 24.06.2011.

© Курята А.В., Мирошніченко А.А., Соя Е.В., Шевцова А.И., 2011

УДК 616.12-616.61-008.331.1-036.1:612.018/-07-085

А.В. КУРЯТА¹, А.А. МИРОШНИЧЕНКО², Е.В. СОЯ¹, А.И. ШЕВЦОВА¹**КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ II ТИПА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВОГО СПЕКТРА МОЧИ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ПРОТЕОЛИЗА ФИБРОНЕКТИНА**A.V. KURYATA¹, A.A. MIROSHNICHENKO², E.V. SOYA¹, A.I. SHEVCOVA¹**CARDIORENAL SYNDROME TYPE II IN PATIENT WITH CONGESTIVE HEART FAILURE: THE FEATURES OF PROTEIN SPECTRUM OF URINE, ENDOTHELIAL FUNCTION AND PROTEOLYSIS OF FIBRONECTINE**Днепропетровская государственная медицинская академия¹,
Областная больница им. Мечникова²

Резюме. Учитывая литературные данные о роли нарушения функции почек в увеличении смертности больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), частоты госпитализаций и уменьшения эффективности терапии, необходимо усовершенствование существующих рекомендаций в условиях изменений скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Целью исследования было оценить состояние эндотелиальной функции, белкового спектра мочи и протеолиза фибронектина у больных ХСН на фоне развития функциональной недостаточности почек, формирования кардиоренального синдрома. Обследовано 56 больных в возрасте от 45 до 69 лет с ХСН I-III функционального класса по NYHA с фракцией выброса >45%, обусловленной ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от СКФ: 1-я – 21 пациент с СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м², 2-я – 35 пациентов с СКФ < 90 ≥ 60 мл/мин/1,73м². Выбранные группы больных принципиально не различались по функциональному состоянию миокарда, морфологии сердца, функции эндотелия. Более значимые изменения со стороны почечного фильтра у пациентов с СКФ < 90 ≥ 60 мл/мин/1,73м², а также более глубокая степень протеолиза фибронектина позволяют предположить самостоятельную роль почки, что требует дальнейшего изучения на более крупной популяции пациентов.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, скорость клубочковой фильтрации, сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией, эндотелиальная дисфункция, альбуминурия, фибронектин.

Key words: cardiorenal syndrome, glomerular filtration rate, heart failure with preserved systolic function, endothelial dysfunction, albuminuria, fibronectine.

Resume. Considering the literary data about a role of disorders of kidney function in increase in death rate patients with congestive heart failure (CHF), frequencies of hospitalization and reduction of efficiency of therapy, improvement of existing recommendations depending from glomerular filtration rate (GFR) is necessary. The aim of the study was to assess protein spectrum of urine, endothelial function, proteolysis of fibronectine in patients with CHF and renal insufficiency, development the cardiorenal syndrome. Observed 56 patients in age 45-69 years with CHF I-III NYHA functional class with ejection fraction >45%, due to coronary artery disease and arterial hypertension. The patient was divided in two groups depending from GFR: the 1st – 21 patients with GFR ≥ 90 ml/min/1,73m², the 2nd – 35 patients with GFR < 90 ≥ 60 ml/min/1,73m². The chosen groups of patients essentially didn't differ on a functional condition of a myocardium, morphology of heart, endothelial function. More significant changes from the nephritic filter at patients with GFR < 90 ≥ 60 ml/min/1,73m², and also deeper degree of fibronectin proteolysis allow to assume an independent role of a kidney that demands the further studying on larger population of patients.

Вступление. На сегодняшний день существование почечного и сердечно-сосудистого континуумов не вызывает сомнения. Многие факторы, которые ассоциируются с нарушением функции почек, одновременно являются и

«традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска – артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия [1,3,5]. В рекомендациях ESC по лечению ХСН существует ряд проблемных вопросов, в частности, ограниченная доказательная база для лечения больных ХСН с сохраненной систолической функцией [7,9]. Кроме того, пациенты с нарушением функции почек обычно исключаются из больших клинических трайлов, в то время как в реальной клинической практике такие пациенты преобладают. Снижение СКФ является прогностически неблагоприятным фактором

Курята Александр Викторович

тел.: (0562) 713-53-34

e-mail: gt1@dsma.dp.ua

при ХСН, в то же время сама ХСН может привести к нарушению функции почек или усугубить уже имеющиеся нарушения. Это позволило говорить о кардиоренальном синдроме (КРС), в данном случае 2-го типа, когда возникновение ХСН приводит к ухудшению функции почек и развитию хронической болезни почек.

Например, в исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), пациенты с уровнем СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² имели на 40% выше риск внезапной смерти [9]. Кроме того, в популяционном исследовании ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry), риск смерти во время госпитализации был непосредственно связан с систолическим АД, азотом мочевины и уровнем креатинина крови. Таким образом, два из трех наиболее важных предикторов для выживаемости госпитализированных пациентов имели непосредственное отношение в функции почек [7].

Возможная патогенетическая модель ХСН у пациентов с сохраненной ФВ и сохраненной клубочковой фильтрацией остается до конца не изученной. Микроальбуминурия (МАУ) является одним из наиболее ранних маркеров поражения почек при АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) и СД, а также может служить маркером эндотелиальной дисфункции. В механизме возникновения МАУ можно выделить два ведущих момента – развитие клубочковой гиперfiltrации и появление эндотелиальной дисфункции. Одним из механизмов попадания альбуминов в мочу является непосредственное поражение эндотелия сосудов, в результате чего гломерулярный барьер становится проницаемым для альбуминов.

При изучении протеинурии крайне важным является не только количественный, но и качественный состав белков в моче, в частности, наличие острофазных белков - α 1-кислого гликопротеина (АГП) и фибронектина (ФН). Кроме того, в результате активации протеолиза, характерной для многих патологических процессов, происходит накопление большого количества фрагментов белков в моче при молекулярной массе близкой к альбумину за счет фильтрации через клубочек, что требует дополнительной оценки фрагментации белков [8].

В лечении ХСН на сегодняшний день приоритет принадлежит препаратам, влияющим, в первую очередь, на выживаемость больных – это и АПФ, сартаны, антагонисты альдостерона, бета-блокаторы, диуретики. Однако есть ряд проблем в реализации рекомендаций по лечению ХСН в условиях снижения функции почек – иАПФ противопоказаны при повышении креатинина; антагонисты альдостерона приводят к гиперкалиемии, риск возникновения которой многократно возрастает у пациентов с патологией почек; диуретическая терапия свя-

зана с риском усиления почечной дисфункции и снижения насосной функции сердца; относительно бета-блокаторов – на сегодняшний день отсутствуют данные об их влиянии на выживаемость у больных с хронической почечной недостаточностью.

Целью исследования было оценить состояние эндотелиальной функции, белкового спектра мочи и протеолиза фибронектина у больных ХСН на фоне развития функциональной недостаточности почек - формирования кардиоренального синдрома II типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 56 больных ХСН I-III функционального класса (ФК), согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), (I-IIA ст. по В.Х. Василенко и Н. Д. Стражеско) с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ больше 45%, средняя ФВ – 64,64 [63,09; 66,20]%), в возрасте от 45 до 69 лет (средний возраст – 60,16 [58,57;61,76] лет). Мужчины составили 48% (27 человек), женщины – 52% (29 человек). У всех пациентов диагностирована ИБС и АГ. Диагноз ИБС и АГ устанавливали на основании стандартных критериев с учетом объективных и дополнительных методов исследования. Контрольную группу составили 21 пациент с АГ и ИБС без признаков ХСН. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от СКФ: 1-я – 21 пациент с СКФ \geq 90 мл/мин/1,73м², 2-я – 35 пациентов с СКФ $<$ 90 \geq 60 мл/мин/1,73 м².

Критериями исключения из исследования были пациенты с ХСН IV ФК с явлениями острой сердечной недостаточности; острый коронарный синдром; инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения до 6 месяцев; наличие гемодинамически значимых пороков сердца и нарушений ритма, требующих использования антиаритмических препаратов; наличие метаболических расстройств: СД, гипер- и гипотиреоз; анемия с уровнем гемоглобина менее 110 г/л и СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², хроническая болезнь почек, больные хроническим obstructивным заболеванием легких.

ХСН определяли при наличии объективных и субъективных признаков, свойственных этому клиническому синдрому. Исследование функции эндотелия проводилось линейным датчиком с частотой излучения 5-12 МГц по методике Celermajer D.S. и соавт. Для расчета СКФ использовали формулу Cockcroft-Gault (1976) [10], которая рекомендована в качестве стандарта у взрослых Американской Национальной Федерацией Почек.

Определение МАУ проводилось иммунотурбодиметрическим методом с использованием реактива I.S.E. S.r.l. (LOT 097900), Италия [2, 4, 5, 6, 7, 8]. Уровень альбуминурии

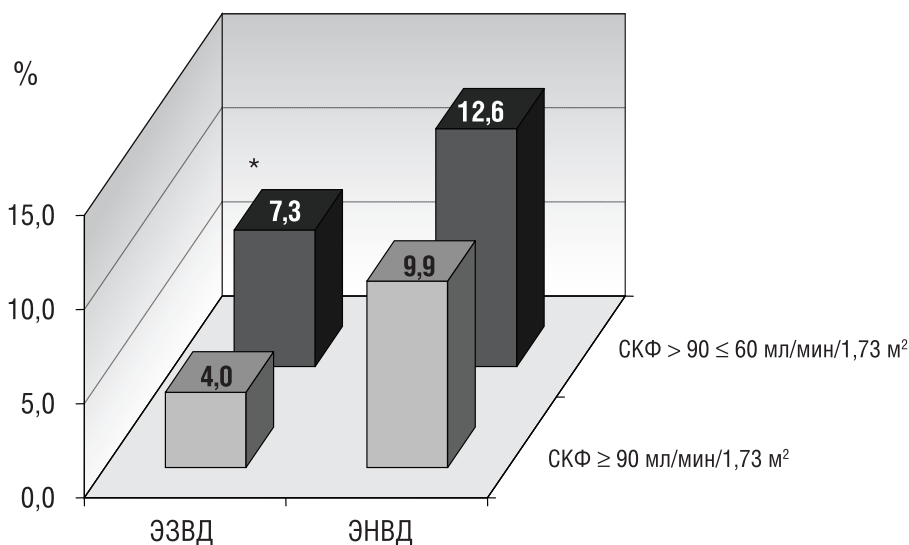
оценивался в первой порции утренней мочи. Концентрацию АГП и ФН в моче и крови измеряли методом иммунодот с использованием поликлональных специфичных антисывороток против АГП и ФН (LOT LS-C20258 «Lifespan Biosciences» и LOT 4470-2750 «AbD Serotec», Великобритания) и дальнейшей обработкой полученных данных программой Gel-Pro Analyzer 3.1. Фрагментированность ФН мочи и плазмы крови исследовалась при поступлении. Иммуноблоттинг белков проводили по методике, предложенной Н. Towbin [10], с использованием кроличьих антител к ФН плазмы крови человека (DASO, Дания) и конъюгированных с пероксидазой хрена антикроличьих антител (BioRad, США). Исследование белкового спектра мочи и крови проводилось совместно с кафедрой биохимии Днепропетровской государственной медицинской академии. Статистическую обработку материалов исследования проводили с использованием методов биостатистики, реализованных в па-

кетах программ EXCEL-2003®, STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (лицензионный № AJAR909E415822FA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении состояния кардиогемодинамики в двух группах в зависимости от СКФ достоверной разницы со стороны структурно-функционального состояния миокарда не выявлено. Среди пациентов с СКФ \geq 90 мл/мин/1,73 м² у 5 (8,9%) пациентов выявлена гиперфилтрация с уровнем СКФ $>$ 120 мл/мин/1,73 м². Следует заметить, что данный феномен выявлен в условиях развития ХСН, которая априори способствует ухудшению гемодинамики в почках.

При СКФ \geq 90 мл/мин/1,73 м² нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) выявлено у 18 пациентов (85%), а при СКФ $<$ 90 \geq 60 мл/мин/1,73 м² – у 30 (86%) пациентов, соответственно, нарушение эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) установлено у 20 (95%) и 31 (88%) больных (рис.1).



* – достоверность отличий ($p=0,049$) по сравнению со СКФ \geq 90 мл/мин/1,73 м².

Рис. 1. Состояние эндотелия сосудов в зависимости от функционального состояния почек у больных ХСН (ФВ $>$ 45%)

При достоверном снижении показателя прироста эндотелиальной функции у обследованных больных выявлен более низкий уровень ЭЗВД при СКФ \geq 90 мл/мин/1,73 м², что, по нашему мнению, может объясняться более значительной ролью данного механизма на этапе прогрессирования ХСН и, вероятно, является одним из условий для формирования функциональных изменений со стороны почек.

Развитие начальных изменений функционального состояния почек (СКФ $<$ 90 \geq 60 мл/мин/1,73 м²) ассоциируется в увеличением выявления МАУ, но указанное отличие не достигло уровня достоверности отличий по результатам статистического анализа (рис.2).

Средний уровень альбуминурии у больных ХСН ассоциировался с увеличением показателя на фоне снижения СКФ, но без достоверной разницы (табл. 1).

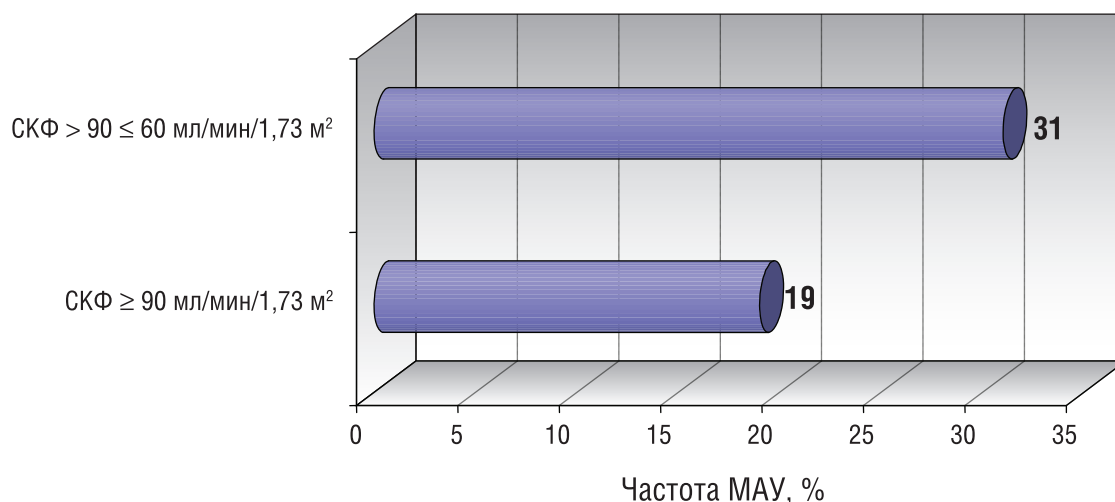


Рис. 2. Частота виявлення мікроальбумінурії в залежності від функціонального стану нирок у больових ХСН (ФВ>45%)

Таблиця 1.

Уровень микроальбуминурии и белковый состав мочи в зависимости от функционального состояния почек у больных ХСН

Показатель	СКФ≥90 мл/мин/1,73м² (n-21)	СКФ<90≥60 мл/мин/1,73м² (n-35)	p
МАУ, мг/л	8,0 [0,5; 14,2]	12,0 [6,0; 33,4]	p>0,05
Общий белок, г/л	0,08 [0,05; 0,17]	0,09 [0,05; 0,31]	p=0,001
АГП, г/л	0,0009 [0,0003; 0,0015]	0,0022 [0,0010; 0,0033]	p>0,05
ФН, мкг/мл	0,0568 [0,0235; 0,1005]	0,1168 [0,0440; 0,1623]	p=0,001

Уровень корреляционной зависимости подтверждает значительную связь между креатинином и МАУ ($r=0,39$; $p=0,003$), а также с факторами риска поражения почек (в соответствии с рекомендациями NKF): глюкоза – МАУ ($r=0,4$; $p=0,002$), С-реактивный протеин – МАУ ($r=0,27$; $p=0,043$), мочевая кислота – МАУ ($r=0,44$; $p=0,004$) и МАУ с длительностью артериальной гипертензии по данным анализа амбулаторных карт ($r=0,25$; $p>0,05$).

α 1-кислый гликопротеин является острофазным протеином, синтезируемым преимущественно в печени в ответ на повреждение тканей, воспаление или инфекцию и может играть физиологическую роль иммуномодулятора. Фибронектин – многодоменный гликобелок, который является ключевым компонентом системы неспецифической защиты организма, участвует в клеточной адгезии, пролиферации, а также влияет на различные типы фагоцитарных реакций. Кроме того, ФН обладает хемо-

таксической активностью для фибробластов, что может иметь значение в процессе восстановления поврежденных тканей.

Учитывая анализ молекулярных масс белков: альбумин – 60 - 70 кДа, АГП – 37 - 44 кДа, ФН – 420 - 450 кДа, – объяснить полученный результат только механизмом гиперфльтрации или ишемии почек представляется нам несколько упрощенным, потому что при этих условиях наиболее существенную разницу мы должны были бы получить по показателю АГП, а не ФН. Таким образом, можно высказать предположение, что достоверное увеличение ФН в моче может быть независимым маркером, свидетельствующим о поражении почечной ткани, в частности, воспаление, фиброз в условиях формирования ХСН, и это заслуживает дальнейшего изучения.

Уровни показателей белкового профиля мочи – общего белка, АГП, ФН – достоверно увеличивались при развитии начальных измене-

ний со стороны функционального состояния почек (табл. 2), однако корреляционная зависимость СКФ наблюдалась только с АГП ($r=-0,26$; $p>0,05$).

Таблица 2.

Уровень $\alpha 1$ -кислого гликопротеина и фибронектина в крови в зависимости от функционального состояния почек у больных ХСН (ФВ>45%)

Показатели	СКФ \geq 90 мл/мин/1,73м ² (n-21)	СКФ<90 \geq 60 мл/мин/1,73м ² (n-35)
АГП, г/л	0,81 [0,58; 1,05]	0,64 [0,54; 0,74]
ФН, мкг/мл	762 [598; 1206]	818 [646; 1120]

Учитывая молекулярную массу АГП, наличие корреляции между АГП крови и ЭЗВД ($r=-0,45$; $p=0,003$) может быть основанием для оценки АГП в дальнейшем как вероятного маркера раннего поражения сосудистой системы и почек.

Процесс воспаления обязательно сопровождается активацией протеолитических систем и образованием отдельных белковых фрагментов. Фиброзные изменения в ткани почек сопровождаются накоплением в клубочках и интерстиции компонентов экстрацеллюлярного матрикса в результате дисбаланса между процессами его синтеза и деградации (протеолиза) [5,8]. Нами проведено исследование степени фрагментации ФН в крови и моче. Данный подход обусловлен

тем предположением, что при ХСН в условиях гипоксии может формироваться самостоятельный механизм прогрессирования функциональных повреждений почек за счет активации воспаления. Кроме того, необходимо исключить и факт появления фрагментов в моче при молекулярной массе близкой к альбумину за счет фильтрации через клубочек.

Спектр фрагментов ФН в крови характеризовался преобладанием низкомолекулярных фракций в диапазоне 20 – 140 кДа. Объяснить появление в моче низкомолекулярных фрагментов исключительно лишь за счет фильтрации не представляется возможным, так как в крови фрагменты в диапазоне 50 – 95 кДа практически отсутствуют.

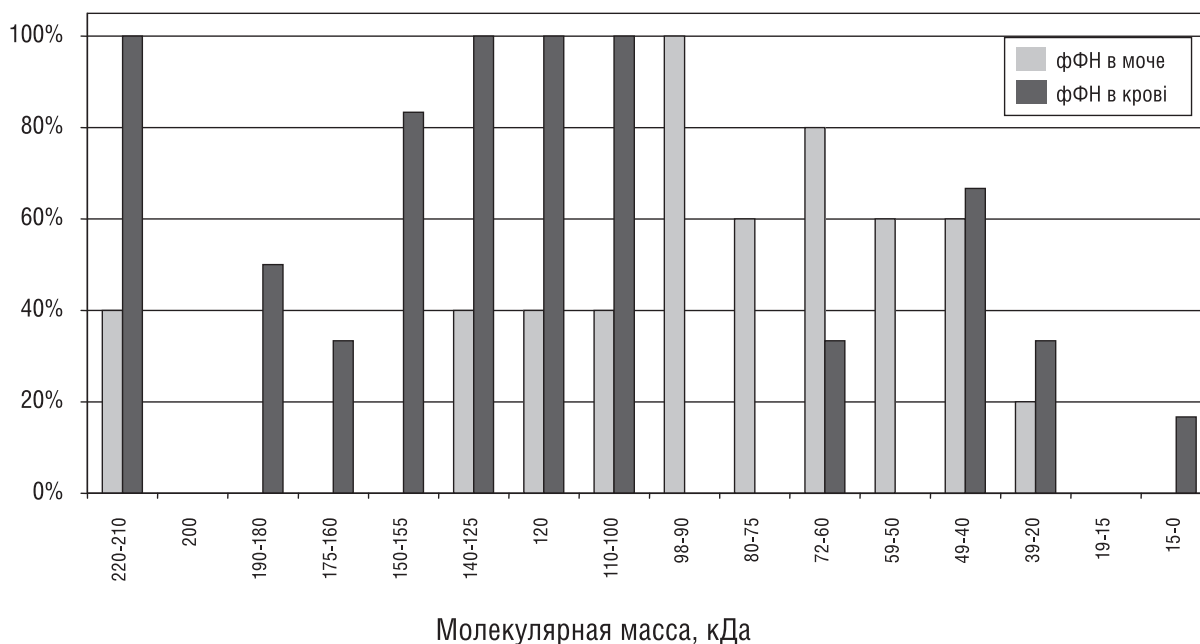


Рис. 3. Частота встречаемости фрагментов ФН в моче и крови у больных ХСН с сохраненной ФВ (СКФ \geq 90 мл/мин/1,73м²)

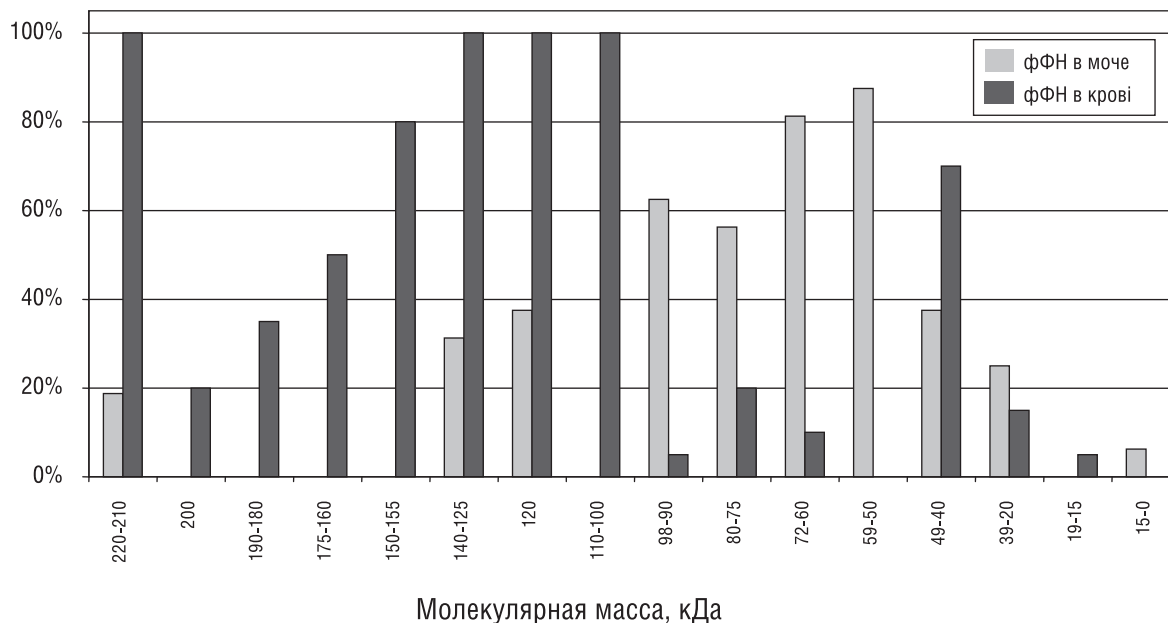


Рис. 4. Частота зустрічальності фрагментів ФН в мочі та крові у больних ХСН з збереженою ФВ (СКФ < 90 >= 60 мл/мин/1,73м²)

С другой стороны, фрагменты в диапазоне 100 – 140 кДа, особенно 20 – 40 кДа, вероятно появляются в моче путем фильтрации через почечные клубочки. С этих позиций, как пороговый маркер поражения почек при ХСН, фрагмент 140 кДа может представлять интерес в дальнейшем исследовании, потому что он превышает по молекулярной массе альбумин 60 – 70 кДа и α 1-кислый гликопротеин – 37 – 44 кДа.

По литературным данным, фрагменты 20, 72, 120 кДа имеют хемотаксические свойства для моноцитов и гранулоцитов, а появление 90 – 95 кДа может свидетельствовать о вероятном прокоагулянтном потенциале, так как образуются в результате протеолиза молекулы ФН плазмином. Анализ спектра фрагментов в зависимости от СКФ (рис. 3) подтвердил, что снижение СКФ ассоциировалось лишь с возрастанием спектра низкомолекулярных фрагментов 15 – 59 кДа, что, по всей вероятности, отображает глубину протеолиза ФН.

Таким образом, характер фрагментации ФН по данным анализа спектра в крови и моче отличается, что не позволяет объяснить появление низкомолекулярных фрагментов в моче лишь за счет фильтрации. В почках наблюдается более глубокая степень протеолиза на фоне появления фрагментов 210 – 220 кДа в моче. Приведенные данные, по нашему мнению, подтверждают высокую активность протеазных систем в организме при ХСН, обусловленную локальным и системным воспалением, усилением межклеточной адгезии, возможность образования микроциркуляторных тромбов.

Проведенное исследование формирования кардиоренального синдрома II типа у больных ХСН с сохраненной систолической функцией позволяет высказаться о более сложных взаимоотношениях сердце-почки, с развитием в последних самостоятельного процесса, отражением чего является изменение белкового спектра мочи и протеолиза фибронектина. Выбранные группы больных принципиально не различались по функциональному состоянию миокарда, морфологии сердца, функции эндотелия. Более значимые изменения со стороны почечного фильтра и выявленные высокомолекулярные фрагменты фибронектина позволяют предположить самостоятельную роль почки, что, вероятно, требует дальнейшего изучения на более крупной популяции пациентов. Данная проблема представляет дополнительный интерес в условиях увеличения категории пациентов со скоростью клубочковой фильтрации в пределах 60-90 мл/мин, которая не фигурирует ни в одном крупном клиническом исследовании и не имеет единого стандартизированного подхода к выбору терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Арутюнов Г.П. Проблема гиперфильтрации в клинической практике / Г.П. Арутюнов, Л.Г.Оганезова // Клин. нефрология. – 2009. – №1. – С. 29-40.
2. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога // Здоров'я України. – 2008. – №21. – С.18-19.

3. Недогада С. В. Возможности антигипертензивной терапии в предотвращении кардиоренального континуума // Артериальная гипертензия. – 2006. – №12. – С.26–30.
4. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? // J. Am. Coll. Cardiology. – 1997. – Vol. 30. – P. 325 – 333.
5. Cesari M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study / M. Cesari, B.W. Penninx, A.B. Newman [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2317–2322.
6. Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H.Gault // Nephron. – 1976. - №16. – P.31–34.
7. Fonarow G.C. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure // Rev Cardiovasc Med. – 2003. – Vol.4, Suppl. 7. – P. 21–30.
8. Gerstein H.C. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetes and non-diabetics individuals / H.C.Gerstein, J.F. Mann, O. Yi [et al.] // JAMA. – 2001. – Vol.266. – P. 421-426.
9. Konstam M.A. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dilatation in patients with asymptomatic systolic dysfunction. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) Investigators / M.A. Konstam, M.W. Kronenberg, M.F. Rousseau [et al.] // Circulation. – 1993. – №88. – P. 2277-2283.
10. Towbin H. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrilamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications / H. Towbin, T. Staehelin, J. Gordon // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1979. – Vol.76, №9. – P.4350-4354.

Надійшла до редакції 25.05.2011.

Прийнята до друку 09.06.2011.

© Семидоцька Ж.Д., Веремієнко О.В., 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 займало 6 місце серед причин смерті, то до 2020 року за прогнозами вона займатиме 3 місце. У віковій групі старше 45 років ХОЗЛ вже сьогодні займає 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, часто прогресування ХОЗЛ супроводжується вентиляційними порушеннями та розвитком респіраторного ацидозу, а у май-

Семидоцька Жанна Дмитрівна
тел.: (0 572) 705 02 09

бутньому додаванням метаболічного ацидозу, та у більшості хворих при важкої форми ХОЗЛ має місце змішаний ацидоз. Сталість кислотно-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 обумовлен 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 кислотно-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 I групи увійшло 56 хворих на ХОЗЛ III ст., середній вік яких склав $60,54 \pm 2,04$ роки, з них 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 у себе 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 кислотно-загального складу венозної крові: рН, 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 ($E_{т.к.}$), 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±0,28	100,00±3,01
Кашель	100,00±0,28	100,00±3,01
Виділення мокротиння	54,5±15,02	50,00±15,07
Підвищення температури тіла	18,2±13,64	0
Приступи задухи	87,5±11,69	100,00±3,01
Аускультативно жорстке дихання	100,00±0,28	100,00±3,01
Наявність тріскучих хрипів при аускультатії	100,00±0,28	100,00±3,01
Коробочний звук перкуторно	62,5±17,11	54,50±15,01
Рентгенологічне обстеження органів дихання:		
Деформація та посилення легеневого малюнку	75,00±11,85	81,80±11,63
Підвищення прозорості легень	50,00±17,67	36,40±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 тріскухих 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 спостерігалась 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 (FEV1) та індексу Тіфно (FEV1/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±3,30	80,23±4,05*	57,53±2,42 **
FEV1 (%)	102,20±4,50	74,15±5,14*	44,42±3,24 **
FEV1 / FVC (%)	105,00±0,06	73,32±5,67*	69,47±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±2,42%, FEV₁ до 44,42±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 (рН у хворих ХОЗЛ II ст. - 7,34±0,01, у хворих ХОЗЛ III ст. - 7,31±0,07). Для хворих ХОЗЛ III ст. мають місце виражені респіраторні порушення (рСО₂ - 48,25±1,14, рО₂ - 28,07±1,37). Для хворих ХОЗЛ II ст. характерні метаболічні порушення (ВЕ - -3,71±0,57), які нарастають по мірі прогресування захворювання. Для хворих ХОЗЛ III ст. цей показник дорівнює - 7,62±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
рН	7,40±0,01	7,34±0,01*	7,31±0,07
ВЕ мекв/л	0,36±0,01	-3,71±0,57 *	-7,62±0,49**
рО ₂ мм рт. ст	39,30±4,30	41,11±4,37 *	28,07±1,37**
рСО ₂ мм рт ст	39,20±0,15	41,70±2,72 *	48,25±1,14**
Е т.к. ммоль/д	27,52±0,33	33,62±2,62	36,15±2,60 **
Е NH ₄ ммоль/д	47,33±0,057	61,23±3,97*	73,81±7,52
Е н+ ммоль/д	74,85±6,59	94,85±0,42*	109,95±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. - Ен+ - 94,85±0,42ммоль/д, у хво-

рих ХОЗЛ III ст. - Ен+ - 109,95±10,12ммоль/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±2,60 ммоль/д) та амонію (73,81±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 у 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 аммоніогенезу.

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., Горovenko 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. - P. 19.

Надійшла до редакції 11.04.2011

Прийнята до друку 20.05.2011.

© Сусла О.Б., 2011

УДК 616.61-036.12-06:616.133-003.84-02:616-008.841.5

О.Б. СУСЛА

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ СОННИХ АРТЕРІЙ НА ДОДІАЛІЗНОМУ ЕТАПІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

O. B. SUSLA

STATE OF HAEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH CALCIFICATION OF CAROTID ARTERIES UNDER THE PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, додіалізний етап, сонні артерії, кальцифікація, гемостаз, тромбоцити, гіперреактивність, оксид азоту.

Резюме. В статті приведені дані досліджень показателів судинно-тромбоцитарного і плазменного гемостазу у додіалізних пацієнтів з кальцифікацією сонних артерій. Установлено, що кальцифікація каротидних бляшек на додіалізному етапі хронічної хвороби нирок поєднується з активацією тромбоцитів, гіперкоагуляцією і одночасною депресією фібринолітичної активності крові, що вказує на протромботичний характер порушеної системи гемостазу, а також на тяжкість хронічного ДВС-синдрому. Показано роль тісної зв'язки параметрів гемостазу і оксиду азота в механізмах кальцифікації каротидних судин у додіалізних пацієнтів.

Summary. Vascular-thrombocytic and plasmic haemostasis research data in predialysis patients with carotid artery calcification have been presented in the article. It has been established that a carotid plaque calcification under the predialysis stage of chronic kidney disease is combined with the activation of thrombocytes, hypercoagulation, and a simultaneous depression of blood fibrinolytic activity, indicating a prothrombotic character of disorders of haemostasis system, as well as the severity of chronic DIC-syndrome. It has been shown the role of close relationship of haemostasis parameters and nitric oxide in mechanisms of calcification of carotid vessels in predialysis patients.

Сусла Олександр Богданович

380352273348;

e-mail: oleksandrusla@rambler.ru

Вступ. З'ясування патогенетичних основ формування кальцифікації серцево-судинної системи і, зокрема каротидних судин, у хворих на додіалізному етапі хронічної хвороби нирок (ХХН) є одним із актуальних напрямків сучасної нефрології. Доцільність розробки проблеми кальцифікації сонних артерій (СА) зумовлена тим, що остання у додіалізній популяції зустрічається часто, призводить до стенозування і тромбування екстракраніальних судин, асоціюється з високим кардіоваскулярним ризиком [3, 13, 19]. Згідно з останніми даними [3, 16], в механізмах прогресування атеросклеротичного пошкодження за умов ХХН, особливе значення надається, так званим, нетрадиційним, поєднанням із нирковою недостатністю, факторам ризику, серед яких важливу роль відіграють розлади гемостазу і/чи дисфункція ендотелію. Проте, повідомлення щодо характеру зв'язку кальцифікації СА і гемостазіологічних порушень є поодинокими, стосуються загальної популяції [14] або діалізної стадії хронічної дисфункції нирок [11]. Особливо цікавим, на наш погляд, є дослідження стану судинно-тромбоцитарного і плазматичного гемостазу на додіалізному етапі ХХН залежно від наявності гіпо- (м'яких) і гіперехогенних (кальцифікованих) каротидних бляшок. Зважаючи на ключову роль судинного ендотелію, зокрема системи оксиду азоту (NO), у стабільності гемоваскулярного гомеостазу [1], доцільним також є вивчення залежності параметрів гемостазу і стану системи NO у додіалізних пацієнтів із кальцифікацією каротидних судин.

Мета дослідження – визначити роль порушень судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу в механізмах кальцифікації СА у хворих із додіалізними стадіями ХХН та встановити за цих умов взаємозв'язок гемостазіологічних показників із вмістом NO.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 149 (чоловіки/жінки, 69/80; вік, $(48,5 \pm 13,4)$ років) хворих на додіалізну ХХН I-V стадій, які перебували на лікуванні в нефрологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні. Пацієнтів із хронічним пієлонефритом було 37,6 %, із хронічним гломерулонефритом – 25,5 %, із діабетичною нефропатією – 18,8 %, із полікістозом нирок – 8,1 %, із гіпертонічною хворобою – 3,4 %, з іншими – 6,7 %. Швидкість клубочкової фільтрації, визначена за формулою MDRD [14], в середньому становила $(49,8 \pm 28,5)$ мл/хв/1,73 м². Хворі на ХХН I стадії склали 7,4 %, II стадії – 25,5 %, III стадії – 40,9 %, IV стадії – 19,5 %, V стадії – 6,7 %.

Ультразвукове дуплексне сканування СА з кольоровим дуплексним картуванням кровоплину було виконане в режимі реального часу лінійним датчиком 7,5 МГц на ультразвуко-

вому сканері «ACUSON SEQUOIA» (США). Візуалізувались загальна сонна артерія, ділянка біфуркації СА, початок (перші 2 см) внутрішньої сонної артерії з обох боків. Дослідження морфофункціонального стану екстракраніальних судин виконували, застосовуючи стандартизовані підходи, запропоновані в консенсусах (Grant E.G. et al., 2003; Touboul P.J. et al., 2007). Структуру, що виступала у просвіт СА, описували як атеросклеротичну бляшку, якщо її висота на 0,5 мм або на 50% перевищувала товщину комплексу інтима-медіа сусідніх сегментів артерії, або ж товщина її, виміряна від межі медіа-адвентиція до межі інтима-просвіт, була більшою/рівною 1,5 мм. Ехогенність каротидних бляшок (1-4) оцінювали згідно з класифікацією Gray-Weale (Gray-Weale A.C. et al., 1988), в якій тип 1 позначений як рівномірно гіпоехогенна (темна) бляшка, тип 4 – рівномірно гіперехогенна (біла) бляшка. У даній роботі каротидні бляшки типу 1 і 2 представлені як гіпоехогенні бляшки, бляшки типу 3 і 4 – гіперехогенні бляшки. Залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок було сформовано три групи пацієнтів: 1-ша група – немає бляшок (n=46), 2-га – гіпоехогенні бляшки (n=60), 3-тя – гіперехогенні бляшки (n=43).

Всім хворим проводили загальноклінічне обстеження, включаючи вивчення анамнезу, клінічної симптоматики, стандартні лабораторні й інструментальні тести. Досліджували наступні параметри гемостазу – судинно-тромбоцитарний гемостаз – кількість тромбоцитів (Т) за допомогою гематологічного аналізатора «MS4» (Франція), відсоток спонтанно агрегованих Т (%САТ) (Лапотников В.А. и соавт., 1982), відсоток адгезивних Т (%АТ) (Мищенко В.П. и соавт., 1980); коагуляційний гемостаз – активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) (Баркаган З.С., Момот А.П., 2001), протромбін за А.І. Quick (Балуда В.П. и соавт., 1980), концентрацію фібриногену (ФГ) гравіметричним методом за Р.А. Рутберг (Балуда В.П. и соавт., 1980). Фібринолітичну активність (ФА) визначали за методом Е. Kowalski (Меньшиков В.В., 2000), який базується на визначенні часу лізису еуглобулінової фракції плазми крові. Продукцію NO в організмі оцінювали за вмістом його стабільного метаболіту – нітрит-аніону (NO₂-), який визначали у безбілкових аліквотах плазми крові спектрофотометричним методом Гріна з використанням реактиву Гріса (Green L.C. et al., 1982).

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

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм STATISTICA (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи не-

параметричної статистики – тест Краскела-Уоліса для порівняння показників у трьох групах, U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах, рангові кореляції Спірмена для встановлення наявності і сили зв'язку між досліджуваними показниками. Статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$. При описуванні кількісних ознак було представлено середні значення і їх стандартні відхилення ($M \pm SD$), якісних – проценти (%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гіперехогенні каротидні бляшки виявлені в 28,9 % пацієнтів, гіпоехогенні – у 40,3 %, відсутність бляшок – у 30,9 %. Застосування методу

Краскела-Уоліса дозволило нам встановити значимі відмінності практично за всіма показниками гемостазиограми, за виключенням Т, у досліджуваних групах пацієнтів (таблиця 1). У хворих із наявністю гіперехогенних каротидних бляшок показники %САТ, %АТ, протромбіну, ФГ, ФА були вищими як відносно хворих без бляшок, так і з гіпоехогенними бляшками, а параметр АЧТЧ – нижчим відповідно. Характерним було те, що пацієнти 2-ї групи мали вищі значення %САТ ($Z=1,981$, $p=0,048$), %АТ ($Z=1,719$, $p=0,086$), ФГ ($Z=1,735$, $p=0,083$) порівняно з хворими 1-ї групи, а пацієнти з кальцифікованими бляшками – нижчі значення Т ($Z=1,943$, $p=0,052$) відносно хворих без бляшок.

Таблиця 1

Показники гемостазу у додіалізних пацієнтів залежно від ультразвукової морфології каротидних бляшок, $M \pm SD$

Показник	Бляшки			Kruskal-Wallis ANOVA
	Немає (n=46)	Гіпоехогенні (n=60)	Гіперехогенні (n=43)	
Т, x109/л	190,4±74,1	175,6±70,5	161,2±65,4	0,197
%САТ	13,33±2,99	15,18±4,06*	18,58±7,10 ***##	<0,001
%АТ	33,43±10,00	36,46±10,42	41,27±11,38 ***##	<0,001
АЧТЧ, с	37,44±9,53	34,82±6,96	31,16±6,62 ***##	0,001
Протромбін, %	88,89±8,26	91,12±7,09	94,42±6,62 **#	0,006
ФГ, г/л	4,63±0,94	5,18±1,58	6,15±1,84 ***##	<0,001
ФА, хв	231,1±62,3	242,9±6,78	269,8±45,1 **#	0,008

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

Деяке зниження рівня Т периферичної крові у додіалізних пацієнтів із кальцифікацією каротидних судин можна пояснити як недостатньою їх продукцією, так і підвищеним споживанням [7]. Можливо, на додіалізованому етапі ХХН кальцифікація атеросклеротичних бляшок у СА асоціюється з накопиченням уремичних токсинів і розвитком хронічного ДВЗ-синдрому. Результати досліджень функціонального стану кров'яних пластинок у пацієнтів, які відрізняються ультразвуковою морфологією каротидних бляшок, показали, що у хворих як із гіпо-, так і з гіперехогенними бляшками посилюються процеси їх адгезії і агрегації, причому більшою мірою в останніх. Враховуючи чисельні негативні ефекти гіперреактивності Т (рилізинг-реакція, порушення функцій ендотелію і мікроциркуляції, активація гемостазу), яка виявлялась їх базальною активацією, можна вважати, що у доді-

лізних пацієнтів із кальцифікацією СА активації Т належить самостійна патогенетична роль у розвитку ендovasкулітів і ініціації процесів фіброзоутворення [10]. Гіперреактивність Т, згідно з даними [2], очевидно, зумовлена зниженням активності в останніх апірази і 5'-нуклеотидази, підвищеннямаденозиндезамінази та порушенням утворення аденозину в сироватці крові та печінці за умов гіпергомоцистемії, яка характерна для хронічної дисфункції нирок [18]. Варто відзначити, що САТ поряд з відомими предикторами атеротромбозу, вважається незалежним фактором ризику. Збільшення ступеня агрегації є маркером вираження атеросклеротичного процесу, що підтверджує роль Т в утворенні локальних обструктивних пошкоджень коронарних артерій і гострих коронарних подій [6].

Гіперреактивність кров'яних пластинок призводить до гіперфібриногенемії, яка з одно-

го боку вказує на роль системного запалення в ініціації і прогресуванні кальцифікації каротидних судин, а з іншого – на підвищену тромбогенність крові такої категорії хворих [8]. Тонкі механізми, завдяки яким ФГ сприяє атерогенезу, а значить кальцинозу, залишаються гіпотетичними і можуть бути пов'язані з утворенням фібрину, підвищенням в'язкості крові, запаленням, посиленням агрегації Т, проявами тромбофілії, стимуляцією проліферації м'язових клітин. Гіперфібриногенемія є предиктором ІХС [17]. Взагалі, дослідження плазмового гемостазу визначило гіперкоагуляційну спрямованість гемостатичного потенціалу у додіалізних хворих із кальцифікацією СА (таблиця 1). Аналізуючи динаміку показників АЧТЧ і протромбіну, логічно вважати, що активація згортання крові у пацієнтів із кальцифікацією каротидних судин відбувалась як за внутрішнім (більшою мірою), так і за зовнішнім шляхами, причому перший ініціюється контактом крові з субендотелієм, а другий – надходженням у кров тканинного тромбoplastину. Дефіцит фібринолізу у хворих із кальцифікацією каротидних бляшок вказує як на розвиток тромботичних ускладнень, так і на прогресування атеросклерозу [4]. В основі зниження ФА за цих умов, найбільш імовірно, лежить дисбаланс активаторів (тканинний активатор плазміногену, активатор плазміногену урокіназного типу) і інгібіторів фібринолізу (інгібітор активаторів плазміногену першого типу) [9]. Враховуючи тісний зв'язок фібринолітичної та антикоагулянтної систем, можна припустити, що рівень фізіологічного антикоагулянта антитромбіну-III у додіалізних хворих із кальцифікацією СА, також буде зниженим, що, в свою чергу, буде сприяти виникненню тромбозів і розвитку ДВЗ-синдрому. Варто відзначити, що [14] спостерігали зниження активності системи протеїну С за умов стенотичного атеросклеротичного пошкодження СА у хворих із гіперехонними бляшками порівняно з гіпоехонними.

Відомо, що в атерогенезі процеси порушення гемостазу асоційовані з дисфункцією ендотелію [8]. З одного боку, відсутність напрацювань у цьому напрямку з точки зору кальцифікації каротидних судин та продемонстрований нами чіткий зв'язок кальцифікованих каротидних бляшок із параметрами ендотеліальної функції [12] з іншого, спонукало нас до проведення кореляційного аналізу між показниками судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу і плазмовим вмістом NO_2^- у додіалізних пацієнтів. Це дозволило глибше зрозуміти механізми кальцифікації атеросклеротичних бляшок у СА та підтвердити регулюючу роль NO у процесах внутрішньосудинного гомеостазу. Так, у групі пацієнтів із гіперехонними бляшками ($n=43$) рівень NO_2^- був тісно пов'язаний із %САТ ($R_s=-0,543$, $p<0,001$), %АТ ($R_s=-0,418$, $p=0,005$),

АЧТЧ ($R_s=0,439$, $p=0,003$), протромбіном ($R_s=-0,317$, $p=0,038$), ФГ ($R_s=-0,505$, $p<0,001$) і ФА ($R_s=-0,402$, $p=0,008$). Характерним було те, що вміст NO_2^- у плазмі крові хворих 3-ї групи був нижчим як відносно 1-ї ($0,056\pm 0,016$) vs. ($0,073\pm 0,017$) ммоль/л, $Z=3,810$, $p<0,001$), так і 2-ї ($0,056\pm 0,016$) vs. ($0,067\pm 0,015$) ммоль/л, $Z=2,493$, $p=0,013$).

Очевидно, що порушення гемостазу у хворих із кальцифікацією каротидних бляшок на додіалізованому етапі ХХН посилюють зниження тромборезистентності ендотелію, гіперреактивність Т і активність факторів згортання, пригнічення фібринолітичних функцій ендотелію, що у кінцевому підсумку сприяє розвитку атеротромбозу і, відповідно, гострих судинних подій. Дефект гемостазу, в т.ч. через механізми тромбоцитарного варіанту хронічного ДВЗ-синдрому [5], у патогенезі якого певна роль належить дисфункції/пошкодженню ендотелію, а саме порушенню в системі NO, може бути фактором формування кальцифікації СА у додіалізних пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Кальцифікація сонних артерій у хворих із додіалізними стадіями хронічної хвороби нирок поєднується з суттєвими змінами в судинно-тромбоцитарній та плазмовій ланках гемостазу, що виявляється в активації адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів, гіперкоагуляції та депресії фібринолізу.
2. Кальцифікація каротидних бляшок характеризується зниженим вмістом стабільного метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніону в плазмі крові, який, в свою чергу, тісно пов'язаний із параметрами гемостазу.
3. Наявність комплексу порушень системи гемостазу і, зокрема гіперреактивності кров'яних пластинок, націлює на необхідність застосування анти-тромбоцитарної терапії у додіалізних пацієнтів із кальцифікацією каротидних судин, що й стане предметом наших подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возрастные изменения реологических свойств крови и функционального состояния эндотелия под влиянием нормобарической гипоксии / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневакская, Г.В. Дужак [и др.] // Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 488-499.
2. Заїчко Н.В. Вплив навантаження тіолактоном гомоцистеїну на обмін аденозину у шурів: зв'язок з гіперактивністю тромбоцитів, корекція порушень його обміну вітамінно-мікроелементним комплексом / Н.В. Заїчко // Український біохімічний журнал. – 2010. – Т. 82, № 2. – С. 59-66.
3. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [Колесник М.О., Лапчинська І.І., Ташук В.К. та ін.]. – К.: ТОВ «Полиграф-плюс», 2010. – 224 с.

4. Михеева Ю.С. Нарушения в системе гемостаза и проблема тромбозов на хроническом гемодиализе / Ю.С. Михеева, А.Ш. Румянцев, А.М. Есаян // Нефрология. – 2003. – Т. 7, № 2. – С. 21-25.
5. Мухаммед Анис Шамех. Корекція імунних і гемостазіологічних порушень у хворих на хронічний червоний вовчак з використанням антиагрегантів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби» / Мухаммед Анис Шамех. – Харків, 2001. – 19 с.
6. Нарушения первичного звена гемостаза у больных дилатационной кардиомиопатией / А.Б. Сумароков, Л.И. Бурячковская, И.А. Учитель [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 9. – С. 51-56.
7. Некоторые вопросы физиологии и патологии тромбоцитарного звена системы гемостаза / Н.Т. Ватутин, Е.В. Кетинг, Н.В. Калинин [и др.] // Кровообіг і гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 41-49.
8. Окисленный фибриноген и его связь с нарушениями гемостаза и функции эндотелия при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда / Ю.И. Рагино, В.А. Баум, Я.В. Полонская [и др.] // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 9. – С. 4-8.
9. Особенности функционирования системы фибринолиза у больных диабетической нефропатией / И.И. Топчий, В.Ю. Гальчинская, П.С. Семеновых [и др.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 4. – С. 85-87.
10. Попов Е.В. Клиническое сопоставление проявлений системного воспаления у больных малыми формами туберкулеза легких и саркоидозом органов дыхания: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / Е.В. Попов. – М., 2010. – 20 с.
11. Сусла О.Б. Активність плазмової і тромбоцитарної ланок системи гемостазу у хворих із кальцифікацією сонних артерій на програмному гемодіалізі / О.Б. Сусла // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т.9, №. 3.– С. 101-104.
12. Carotid plaque calcification and endothelial dysfunction in predialysis patients with chronic kidney disease / Anatoliy Gozhenko, Oleksandr Susla, Mykola Shved [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. Plus. – 2011. – Vol. 4 (Suppl. 2). – F135.
13. Carotid plaque composition in chronic kidney disease: a retrospective analysis of patients undergoing carotid endarterectomy / J. Pelisek, A. Assadian, O. Sarkar [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 11-16.
14. Coagulation activation and ultrasound characteristics in patients with carotid artery disease / T. Kolbel, I. Concalves, N. Dias [et al.] // Thromb. Res. – 2010. – Vol. 125, № 2. – P. 171-177.
15. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S. Levey, K.U. Eckardt, Y. Tsukamoto [et al.] // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67. – P. 2089-2100.
16. Druke T.B. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population / Tilman B. Druke, Ziad A. Massi // Nat. Rev. Nephrol. – 2010. – Vol. 6. – P. 723-735.
17. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population / G. De Luca, M. Verdola, E. Casseti [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 458-463.
18. Risk factors for development of cardiovascular complications in patients with chronic renal disease and diabetic nephropathy / A. Mataradzija, H. Resic, S. Rasic [et al.] // Bosn. J. Basic Med. Sci. – 2010. – Vol. 10 (Suppl. 1). – S.44-S50.
19. Valvular calcification and its relationship to atherosclerosis in chronic kidney disease / Y. Leskinen, T. Paana, H. Saha [et al.] // J. Heart Valve Dis. – 2009. – Vol. 18, № 4. – P. 429-438.

Надійшла до редакції 20.06.2011.

Прийнята до друку 24.06.2011.

© Ліснянська І.С., Яцишин Р.І., Коваль Н.М., Камінський В.Я., Мазур О.В., 2011

УДК:577.112+612.124+612.461.1+616-07+616.61

І.С. ЛІСНЯНСЬКА, Р.І. ЯЦИШИН, Н.М. КОВАЛЬ, В.Я. КАМІНСЬКИЙ, О.В. МАЗУР*

ОДНОЧАСНИЙ МОНИТОРИНГ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКУ У КРОВІ І СЕЧІ - НОВИЙ НАПРЯМОК В ДІАГНОСТИЦІ І ПРОГНОЗУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК

I.S. LISNYANSKA, R.I. YATSYSHYN, N.M. KOVAL, V.YA. KAMINSKIY, O.V. MAZUR*

SIMULTANEOUS MONITORING OF C-REACTIVE PROTEIN IN THE BLOOD AND IN URINE - NEW DIRECTION IN DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC KIDNEY DISEASESДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
Івано-Франківська обласна клінічна лікарня*, м. Івано-Франківськ**Ключові слова:** захворювання нирок, С-реактивний білок, пієлонефрит, моніторинг, діагностика, прогнозування.**Резюме:** При одновременном исследовании С-реактивного белка (СРБ) в крови и моче больных хроническим пиелонефритом обнаружен высокий уровень СРБ в моче, превышающий в несколько раз его показатели в сыворотке крови. Высказано предположение о возможности локального синтеза СРБ в очагах поражения, его участия в механизмах прогрессирования и хронизации заболеваний почек. Определение СРБ в крови и моче рутинным методом «латекс-агглютинации» рекомендовано для мониторинга хронических заболеваний почек.**Summary:** At simultaneous study of C-reactive protein (CRP) in blood and urine of patients with chronic pyelonephritis have detected high levels of CRP in the urine exceeding in few times its indicators in the serum. It is suggested about the possibility of local synthesis of CRP in the focuses of lesion, its participation in the mechanisms of kidney diseases progression and chronization. Determination of CRP in the blood and urine by routine method of «latex-agglutination test» is recommended for monitoring chronic kidney diseases.

Відомо, що пошкодження нирок верифікуються за наявності клінічних ознак, змін лабораторних показників (кров, сеча) та інструментальних візуалізацій цих досліджень. За наказом МОЗ України № 593 (2004) до критеріїв активності ниркових захворювань віднесено С-реактивний білок (СРБ) як найбільш чутливий та широко доступний для визначення маркер запалення. Синтез СРБ ініціюється чисельними факторами: агресією антигенів бактеріальної, вірусної, грибкової, паразитарної, пухлинної природи, продуктами ушкодження тканин при травмах, некрозі тощо. Рівень СРБ стрімко зростає в перші 6-8 год. після ураження, досягає максимуму через 48 год. і перевищує в 20-100, а іноді в 1000 разів вихідні показники. Згідно з традиційним уявленням, синтез СРБ відбувається в гепатоцитах під дією прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-), інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6)). ІЛ-6 є основним індуктором утворення СРБ печінкою під час гострої фази запалення. За сучасними поглядами, СРБ вважається не тільки чутливим біомаркером - його зростання запускає різноманітні механізми прогресування запалення, ураження тканин і судин шляхом активації ланки цитокінів, клі-

тинних молекул адгезії, зменшення продукції ендотеліального оксиду азоту, ендотеліальної NO-синтетази тощо [1,7].

Результатами чисельних епідеміологічних досліджень доведено, що тривале зростання в крові рівня СРБ слугує предиктором розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень [6,7]. Існують погляди, що прояви системного запалення (активація лейкоцитів, продукції цитокінів, хемокінів, СРБ та інших медіаторів) слугують відображенням локальних судинних чи органних уражень запально-інфекційного генезу. Виходячи з біологічної функції СРБ як «головного білка» гострої фази, що бере участь в реакціях знищення патогенного фактора та обмеженні вогнищ ураження [1], нами було проведено скринінгове дослідження наявності СРБ у біологічних рідинах (слина, сеча) при захворюваннях, яким притаманні як системні, так і локальні органні ураження (генералізований пародонтит, захворювання нирок, гемобластози (множинна мієлома)). При порівняльних вимірюваннях СРБ у сироватці крові і біологічних рідинах було встановлено значне підвищення біомаркера в слині при пародонтальній хворобі, в сечі - при захворюваннях нирок (гострому і хронічному гломеруло-нефриті, хронічному пієлонефриті) [2,3].

Мета роботи: оцінка діагностичного і прогностичного значення визначення СРБ у крові та сечі і можливості використання цього тесту для моніторингу перебігу хронічних інфекційно-запальних захворювань нирок.

Ліснянська Ірина Степанівна
e-mail: iralishn@yandex.ru

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведені на клінічній базі Івано-Франківського національного медичного університету у нефрологічному відділенні обласної клінічної лікарні. Обстежено 71 хворого на хронічний пієлонефрит (ХП) в стадії загострення: 52 жінки та 19 чоловіків у віці від 26 до 58 років. Тривалість анамнезу ХП у хворих склала від 4 до 23 років. В залежності від функціонального стану нирок були сформовані 3 групи хворих. В першу групу було включено 37 пацієнтів з I стадією хронічної хвороби нирок (ХХН I), в другу - 18 осіб з ХХН II, в третю - 16 хворих із ХХН III. Контрольну групу склали 17 практично здорових осіб.

Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі клінічних даних, загального клініко-лабораторного та інструментального дослідження згідно «Протоколу надання медичної допомоги хворим на пієлонефрит». Функціональний стан нирок оцінювали за показниками швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Cockcroft-Gault (мл/хв/1,73 м²).

Визначення СРБ здійснювали у відділенні клінічної лабораторної діагностики Івано-Франківської ОКЛ (зав. відділом – Л.М. Томашук).

При виборі метода дослідження СРБ враховували чутливість, простоту виконання, стандартизацію, економічні витрати. Усім цим вимогам відповідає «СРБ-латекс-тест», згідно якого вимірювання проводиться за допомогою діагностичних наборів як вітчизняного (ТОВ НЗЛ «Гранум», м. Харків, державний реєстраційний номер 1248/2002), так і зарубіжного («Corma», Польща) виробництва. Постановку тесту при дослідженні сироватки крові здійснювали згідно інструкції. Для дослідження сечі збирали ранкову порцію, центрифугували (1500 об/хв.) протягом 10 хвилин і використовували для визначення СРБ 1-2 мл супернатанта. У плазмі/сироватці крові здорових осіб СРБ присутній у слідових кількостях, в середньому - 1 мг/л [11]. Аналітична чутливість «латекс-тесту» складає

від 6 до 1600 мг/л. Згідно інструкції по використанню діагностикумів при значеннях СРБ < 6 мг/л констатували відсутність системної запальної відповіді. Значення СРБ від 6 до 10 мг/л розцінювали як показники в «доклінічному» діапазоні, СРБ > 10 мг/л - в «клінічному», «гострозапальному» діапазоні [1].

Дослідження СРБ у сироватці крові і сечі у хворих на ХП проводили при поступленні в стаціонар і через 18-21 день лікування. Тактика ведення визначалася згідно «Протоколу надання медичної допомоги хворим на пієлонефрит».

Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики з використанням програми «Statistica 6.0» (Stat. Soft. Inc. (США)). Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У контрольній групі практично здорових осіб середній рівень СРБ у крові і сечі практично не відрізнялися, відповідно склали $6,0 \pm 1,05$ мг/л і $6,1 \pm 0,77$ мг/л. У крові хворих на ХП при поступленні реєстрували підвищення рівня СРБ, найбільш значним воно було в групах з ХХН II, ХХН III і досягало «гострозапального» діапазону. Різниця між рівнем СРБ у крові хворих була достовірною ($p < 0,05$). Одночасне визначення СРБ у сечі хворих на ХП в стадії загострення виявило концентрації біомаркера, що в 4-5 разів перевищували показники в крові. Найбільші рівні СРБ спостерігалися в сечі хворих з ХХН III стадії. Після лікування протягом 18-21 дня рівень СРБ в крові суттєво знижувався: при ХХН I і ХХН II він практично досягав показників норми, тоді як при ХХН III залишався підвищеним ($12,1 \pm 3,6$ мг/л). Зниження рівня СРБ у сечі після лікування відзначено у всіх групах, однак у всіх хворих на ХП концентрація біомаркера й надалі знаходилась в «гострозапальному» діапазоні та продовжувала перевищувати показники СРБ в сироватці крові (різниця між показниками в залежності від функціонального стану нирок - достовірна). Найбільш важливі підсумкові результати приведені в табл. 1.

Таблиця 1

Рівень С-реактивного білку (мг/л) у крові і сечі хворих на хронічний пієлонефрит

Субстрат дослідження	Групи дослідження			
	Контроль (n=17)	ХХН I (n=37)	ХХН II (n=18)	ХХН III (n=16)
Сироватка крові (до лікування)	6,0±1,05	7,36±0,54*	12,0±2,19*#	25,33±4,67*#
Сироватка крові (після лікування)		6,8±0,9°	7,1±1,8°#	12,1±3,6°#
Сеча (до лікування)	6,1±0,77	33,82±2,57*	50,4±8,35*#	128,0±16,0*#
Сеча (після лікування)		13,64±0,89°	19,2±3,67°#	45,33±2,67°#

Примітки: * - достовірно у порівнянні з контролем ($p < 0,05$ (кров) $p < 0,001$ (сеча))
° - достовірно у порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$)
- достовірно у порівнянні з ХХН I, ХХН II ($p < 0,05$)

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Завдяки проведеним дослідженням встановлено значне підвищення рівня СРБ в сечі при загостренні ХП, яке у декілька разів перевищує рівень цього протеїна в крові, що може бути оцінено як ознака активних запальних реакцій в тубулоінтерстиціальній тканині нирок у відповідь на пошкодження патогенами. Ймовірно, синтезу СРБ у вогнищах ураження у нирках сприяє високий рівень прозапальних цитокінів. Так, сучасними дослідженнями відзначена активація продукції ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, трансформуючого фактора росту-бета, що продукуються моноцитарно-макрофагальною ланкою і Т-лімфоцитами у хворих на ХП, особливо за наявності бактеріальної (*E. coli*, *S. faecalis*) інфекції [4,5,8,10]. Привертає увагу виявлений при цьому факт підвищеної екскреції з сечею ІЛ-6 – головного регулятора синтезу СРБ [7]. Високий рівень ІЛ-6 спостерігається і при термінальних стадіях ХХН, йому відведена провідна роль в механізмах склерозу клубочків та фіброзу інтерстицію [9]. Тому відзначена в роботі залежність рівня СРБ у крові і сечі від стадії ХХН у хворих на ХП не є випадковою. Недостатнє зниження показників СРБ у сечі у хворих на ХП після стаціонарного лікування (антибактеріальна терапія, відновлення пасажу сечі, дезінтоксикаційні заходи тощо) на тлі суттєвого поліпшення клініко-лабораторної симптоматики свідчить про персистування інфекційно-запального процесу в нирках. Здатність СРБ посилювати запалення, сприяти прогресуванню судинних і органних уражень дає змогу для припущення про його роль у ремоделюванні як тубулоінтерстиціальної тканини, так і судинної архітекτονіки нирок, тобто про участь у розвитку нефросклерозу при пієлонефриті. Одночасне визначення рівня СРБ в крові і сечі дає можливість для проведення тривалого моніторингу з метою діагностики, прогнозування перебігу і оцінки ефективності терапії при хронічних запальних захворюваннях нирок.

ВИСНОВКИ

1. При загостренні хронічного пієлонефриту виявлено значне підвищення рівня С-реактивного білка в сечі, яке в декілька разів перевищує його вміст у сироватці крові, що дозволяє припустити можливість локального синтезу біомаркера при ураженнях нирок.
2. Встановлена залежність між рівнем С-реактивного білка в крові і сечі хворих на хронічний пієлонефрит від функціонального стану нирок.
3. Відсутність нормалізації рівня С-реактивного білка в сечі після лікування хворих на хронічний пієлонефрит в умовах нефрологічного стаціонару потребує продовження і оптимізації патогенетичної нефропротекторної терапії.
4. Одночасне визначення С-реактивного білка в крові і сечі методом «латекс-аглотинації» дає можливість для тривалого моніторингу з метою діагностики, прогнозування і оцінки ефективності терапії при хронічних захворюваннях нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вельков В.В. С-реактивний білок в лабораторній діагностиці гострого запалення і оцінці ризику судинної патології /В.В. Вельков // Лабораторна діагностика. - 2007.- №4(42). - С. - 53-65.
2. Глушко Л.В. С-реактивний білок: діагностичні та прогностичні перспективи визначення в плазмі/ сироватці крові й інших біологічних рідинах організму / Л.В. Глушко, Н.М. Коваль, Н.М. Павелко // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. - 2010. - №7.- С. - 58-61.
3. Деклараційний пат. Україна (11) 38542 (51) У01 № 33/487. Спосіб експрес-діагностики активності і прогнозування перебігу хвороби нирок / Н.М. Коваль, Н.М. Середюк, Е.М. Бардяк, О.В. Мазур. Заявл. 28.07.2008. Опубл. 12.01.2009. Бюл. №1.2009 р.
4. Дранник Г.И. Уровень интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-2) и ИЛ-2Р+ клеток у больных острым и хроническим пиелонефритом/ Г.И. Дранник, С.П. Пасечников, В.Е. Дриянская и др. // Лікарська справа. - 1998.-№5.- С. - 83-85.
5. Колесник М.О. Етіозалежні особливості стану імунітету у хворих на хронічний пієлонефрит / М.О. Колесник, В.Є. Дриянская, Г.М. Дранник та ін. // Укр. журнал нефрології та діалізу. - 2010.- №1 (25).- С. - 3-15.
6. Лутай М.И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М.И. Лутай, И.П. Голикова, С.И. Деяк, В.А. Слободской // Укр. медичний часопис.- 2003.-№2 (52).- С. - 80-83.
7. Насонов Е.Л. С-реактивный белок - маркер воспаления: новые данные / Е.Л. Насонов, Е.В. Панюкова, Е.Н. Александрова // Кардиология. - 2002.-№7.- С. - 53-62.
8. Пекарева Н.А. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом obstructивном пиелонефрите у детей/Н.А. Пекарева, А.В. Чупрова, С.А. Лоскутова и др. // Педиатрия. - 2008. – Том 87, №3.- С. - 23-27.
9. Семидоцкая Ж.Д. Содержание интерлейкина-6 и интерлейкина-12 у больных хроническим гломерулонефритом с различными стадиями хронического заболевания почек / Ж.Д. Семидоцкая, А.Г. Шевченко // Укр. журнал нефрології та діалізу - 2007.- №4(16).- С.- 41-45.
10. Топчий І.І. Порухення секретії прозапальних цитокінів у хворих на хронічний гломерулонефрит та хронічний пієлонефрит / І.І. Топчий, В.Ю. Гальчінська, П.С. Семенових // Укр. журнал нефрології та діалізу.-2009.-№3(23).- С. - 3-5.
11. Титов В.Н. Эндогенные воспаление и биохимические аспекты патогенеза артериальной гипертензии / В.Н. Титов, Є.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - №5. - С. - 3-11.

Надійшла до редакції 8.06.2011.

Прийнята до друку 24.06.2011.

© Колесник М.О., Степанова Н.М., Дріяньська В.Є., Руденко А. В., Калініна Н.А., Кругліков В. Т., Лебідь Л.О., 2011

УДК: 616.611-002-022-06-097

**М. КОЛЕСНИК, Н. СТЕПАНОВА, В. ДРІЯНСЬКА, А. РУДЕНКО,
Н. КАЛІНІНА, В. КРУГЛІКОВ, Л. ЛЕБІДЬ**

ПАТОГЕНЕЗ ПІЄЛОНЕФРИТУ: ЩО МИ ЗНАЄМО І ЩО НІ

*M. KOLESNYK, N. STEPANOVA, V. DRIYANSKA, A. RUDENKO,
N. KALININA, V. KRUGLIKOV, L. LEBID*

PATHOGENESIS OF PYELONEPHRITIS: WHAT WE KNOW AND WHAT NOT

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Київ

Ключові слова: пієлонефрит, патогенез, збудник, цитокіни, місцевий імунітет.

Резюме. Метою цієї роботи була спроба оцінити стан вирішення деяких питань з проблеми патогенезу пієлонефриту на підставі аналізу даних сучасної наукової літератури з урахуванням результатів власних досліджень.

Summary. The aim of this work was an attempt to assess the state address some of the problems of the pathogenesis of pyelonephritis based on analysis of modern scientific literature on the basis of own research.

У 1883 році В. І. Зембліню вперше створив експериментальну модель міхурово-сечовідного рефлюксу та визначив його як одну з причин розвитку пієлонефриту. М. М. Москальов (1913) вперше в експерименті показав можливість гематогенного ураження нирки, за умов порушення відтоку сечі, після введення бактерій у сечовий міхур і сечовід [22]. З тих пір патогенез пієлонефриту привертає увагу багатьох дослідників. Природно, що з того часу наші уявлення про патогенез пієлонефриту змінились, але перелік невирішених питань залишається досить значним і, на нашу думку, питань, поки що, більше ніж відповідей.

На сьогодні розглядається три основних механізми проникнення патогенних бактерій до нирки: висхідний шлях, гематогенний та лімфогенний (рис.1).

Висхідний шлях інфікування реалізується через колонізацію епітелію сечових шляхів уропатогенними штамами (продемонстровано щодо *E. coli*) унаслідок їх транслокації з периуретральної ділянки, піхви та/або прямої кишки [3, 24, 28, 38, 51, 54]. Далі розглядаються фактори, що сприяють затримці бактерій у сечовому тракті та формуванню запалення. Основними є: обструкція сечових шляхів на різних рівнях, везико-уретеральний рефлюкс, інструментальні методи дослідження, статеві активність та часта зміна статевих партнерів, відстрочене посткоїтальне сечовипускання, вагітність та менопаузальний період, цукровий діабет, порушен-

ня кровопостачання нирок та інші [28, 36, 39]. Проте, більшість випадків неускладнених ІСС не може бути пояснена наявністю анатомічних аномалій чи функціональних порушень. Чому за однакових умов пієлонефрит реалізується далеко не в кожного? Чому за відсутності ускладнюючих факторів розвиваються рецидиви захворювання і що саме формує умови для персистенції збудників? Однозначної відповіді на ці та багато інших питань ще не знайдено. Обговорюються значення рефлюксу сечі з уретри в сечовий міхур; змінена чутливість клітин слизової оболонки до бактерій в результаті генетичних (не секреторний статус групи крові), гормональних та/або метаболічних факторів; вплив рН середовища, зокрема піхви; неадекватна локальна продукція антитіл та інші [30, 39, 41, 50, 57]. Між тим, значна кількість робіт продемонструвала здатність уропатогенних штамів *E.coli* утворювати фактори вірулентності, які сприяють колонізації сечової системи, викликаючи пошкодження ниркової тканини [29, 37, 48, 51, 55].

Отже, не дивлячись на відсутність остаточної відповіді на перелічені питання, висхідний шлях інфікування виглядає найбільш переконливо, тоді як можливість розвитку гематогенного пієлонефриту є «загальноприйнятим» положенням, яке, за умов відсутності ускладнюючих факторів, й дотепер ніким не розкрито. З одного боку гематогенний шлях є логічним, оскільки нирки отримують 20-25% від серцевого викиду і будь-який мікроорганізм може бути доставлений до них, з іншого – ті самі умови кровопостачання мають забезпечувати достатню резистентність ниркової паренхіми; а тому стає очевидним, що для розвитку пієлонефриту необхідні ще якісь умови. Спробам змоделювати пієлонефрит в експерименті присвячено чимало робіт. Проте отримані результати одних авторів суперечать

Колесник Микола Олексійович
тел.: (0 44) 455 93 77

іншим. Частина з них стверджують, що введення вірулентного збудника у кровотік викликає гострий запальний процес в нирках тільки за умов порушення відтоку сечі [38, 51], інші описують універсальність гематогенного заносу, навіть при одноразовому введенні *E. coli* [2]. Разом з тим більшість авторів відзначають зворотній розвиток запального процесу в нирках з відновленням відтоку сечі [3, 38, 51]. Ретроспективні дослідження свідчать про наявність бактеріємії

у 20-30% хворих на гострий пієлонефрит, однак всі вони мали анатомічні аномалії чи функціональні порушення [25, 30]. Отже, на цей час ще ніхто не показав можливість виникнення пієлонефриту, як наслідку гематогенного інфікування, без порушення пасажу сечі [24, 41]. Хоча у близько 3% хворих з бактеріємією (*S. aureus*, *Salmonella species*, *P. Aeruginosa* та гриби роду *Candida*) розвивається пієлонефрит [25, 47].

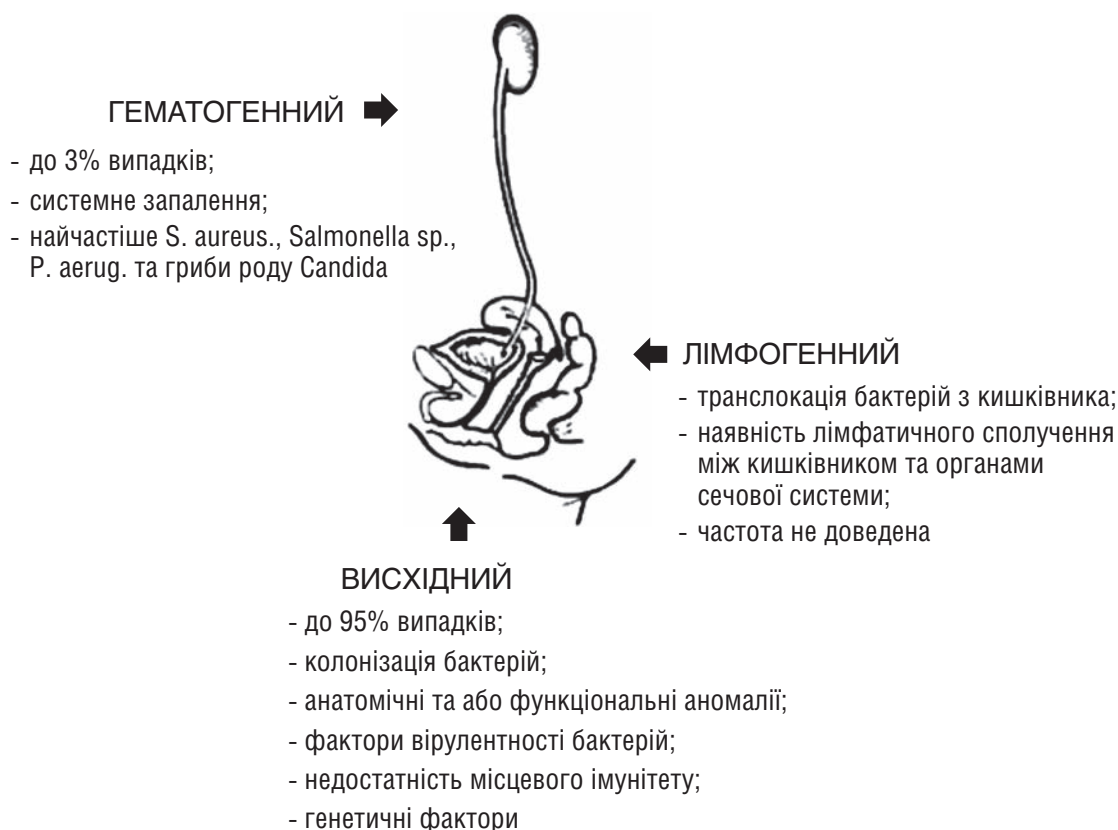


Рис. 1. Патогенез бактеріальної інвазії до органів сечової системи.
(Адаптовано з Donald R. Ostergard, 2008).

Лімфогенний шлях вважається менш значимим і зводиться до подолання мікроорганізмами імунобіологічних бар'єрів господаря, «прориву» мікрофлори до лімфокровоносного руслу та її гематогенної дисемінації, що призводить до інфікуванням ниркової тканини [34]. Деякі дослідження доводять наявність лімфатичного сполучення між кишківником і органами сечової системи [1, 34]. Крім того, дисбіоз кишківника може сприяти зміні тонуусу гладеньких м'язів сечових шляхів, що надалі призводить до виникнення функціональних порушень уродинаміки та полегшує фіксацію збудників. І хоча бактеріальна транслокація з кишківника на низькому рівні може йти постійно, навіть у практично здорових людей [1], зрозуміло, що розвиток пієлонефриту відбувається за наявності ще як мінімум двох складових: залученні уропатогенних мікроорганізмів та недостатності імунної відповіді на місцевому чи системному рівнях (рис. 2).

Обговорюючи питання патогенезу бактеріального запалення нирок та патогенності збудників, перш за все необхідно звернути увагу на значні зміни етіологічної структури пієлонефриту.

Як відомо, Т. Escherich вперше у 1894 році описав запалення ниркової миски, а ще раніше, у 1885 році, вперше виділив з калу дитини збудника діареї, який згодом отримав назву *Escherichia coli* (цит. за Покровським 1985 р.). З того часу *E. coli* залишається домінуючим збудником пієлонефриту, але, за даними наших досліджень частота визначення цього мікроорганізму зменшується у разі хронізації запального процесу та за наявності ускладнюючих факторів. Звертає на себе увагу той факт, що основна частина ізолятів *E. coli* припадає на гострий пієлонефрит – 69,5%, тоді як за наявності хронічного пієлонефриту *E. coli* визначено у 43,5% та у 36,3% хворих, відповідно до його наявності ускладнюючих факторів (рис. 3) [5].

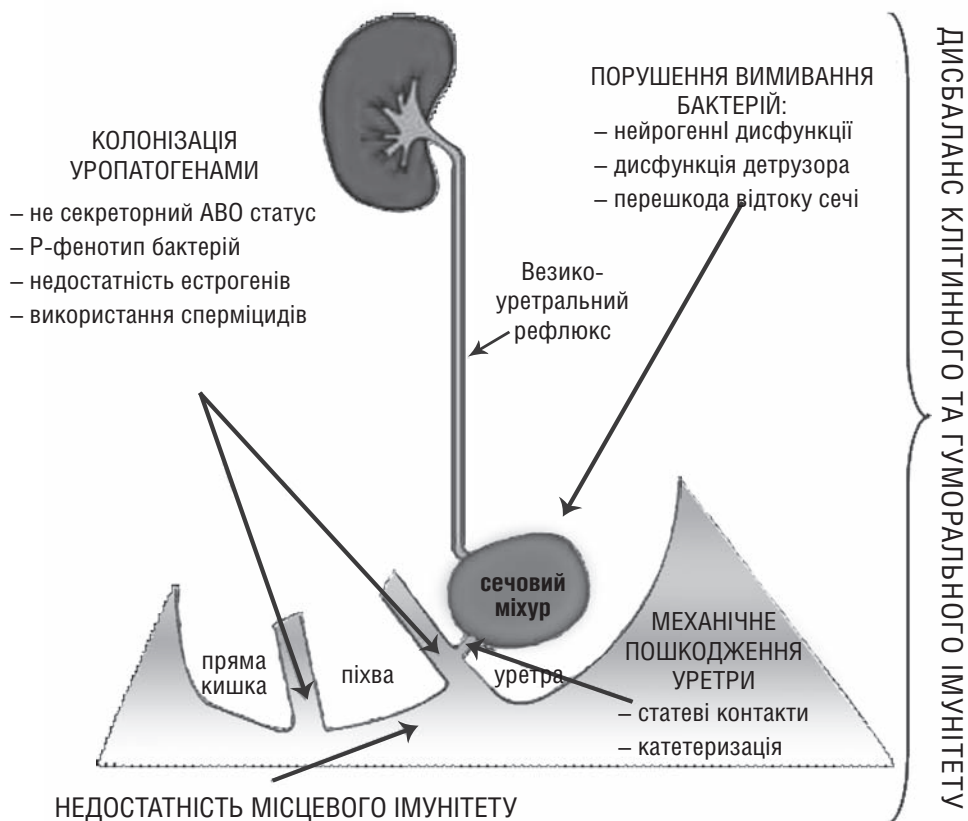


Рис. 2. Патогенез висхідного шляху інфікування хворих на пієлонефрит.

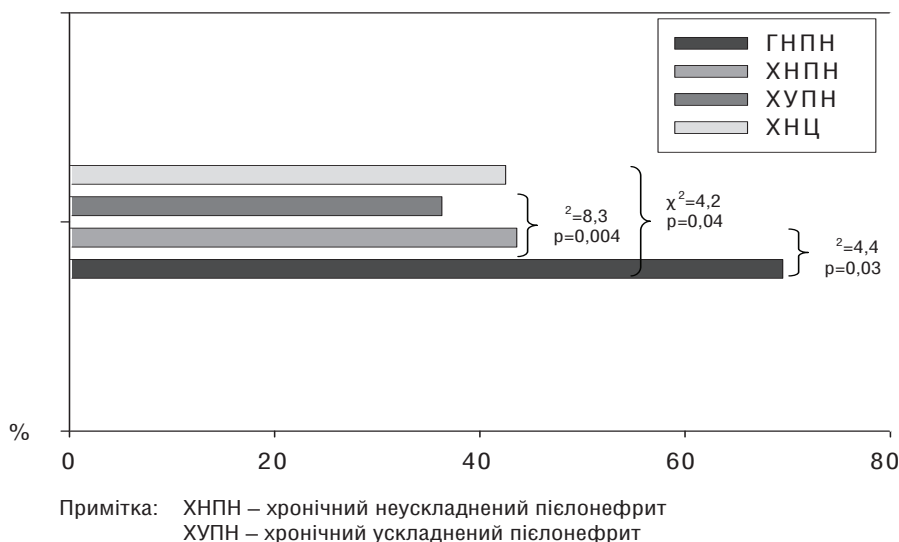


Рис. 3. Відмінності частоти виявлення E.coli в сечі обстежених хворих залежно від нозології ІСС.

Крім того, вважаємо за необхідне підкреслити роль грампозитивних бактерій в етіології пієлонефриту. За даними різних авторів визначається поступове збільшення грампозитивної флори (*Enterococci*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Corinebacterium*) [35, 48]. Так, у 1971 році грампозитивні бактерії були виділені у 4% хворих на пієлонефрит [32], у 1987-1990 роках частка цих збуд-

ників збільшилась до 28%, а в 1995 році досягла вже 32,3% [26]. За власними даними частота виділення грампозитивних бактерій становить майже 32%, з яких 20% припадає на *S. faecalis*. Виникає наступне питання: «Чим можна пояснити таке суттєве поширення ентерококової інфекції в сечовій системі?». Припускаємо, що цей факт може бути результатом збільшення частоти використання антибіотиків широкого спектру дії.

Проте, сьогодні, ідентифікація лише бактеріальних збудників у сечі є недостатньою для визначення етіологічного спектру пієлонефриту. Проведені нами дослідження засвідчують, що

лише 20,0% пацієнток мають ізольовану бактеріальну інфекцію, тоді як 80,0% хворих на пієлонефрит інфіковані молекутами, вірусами та хламідіями (рис. 4) [5].

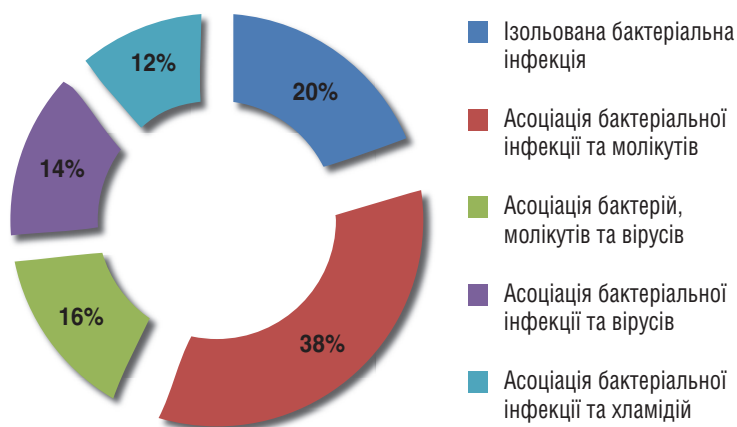


Рис. 4. Етіологічний спектр пієлонефриту.

За даними різних авторів, показники інфікованості *M. hominis* та *U. urealyticum* серед загальної популяції населення коливаються від 10 % до 80 % [10, 11, 16]. Слід зауважити, що як моно-інфекція мікоплазмоз реєструється лише у 12–18% пацієнтів, у той же час в асоціації з іншими патогенними мікроорганізмами у 70–87% хворих; в асоціації з хламідіями у 25 – 30% [10-12, 17]. *U. urealyticum* виділяються з конкрементів у 20% хворих на сечокам'яну хворобу. Описані випадки уретрального синдрому

та циститу. *U. urealyticum* виділено з сечі хворих на синдром Рейтера [17]. Обговорюється також роль *U. urealyticum* у розвитку неплідності за рахунок колонізації ендометрію, тощо [12, 17, 21].

Результати власних досліджень засвідчують наявність молекутів більш, ніж у половини (54%) хворих на пієлонефрит [5, 7]. Частоту виділення *U. urealyticum* в монокультурі та/або в асоціації з *M. hominis* з різного біологічного матеріалу хворих подано на рис. 5.

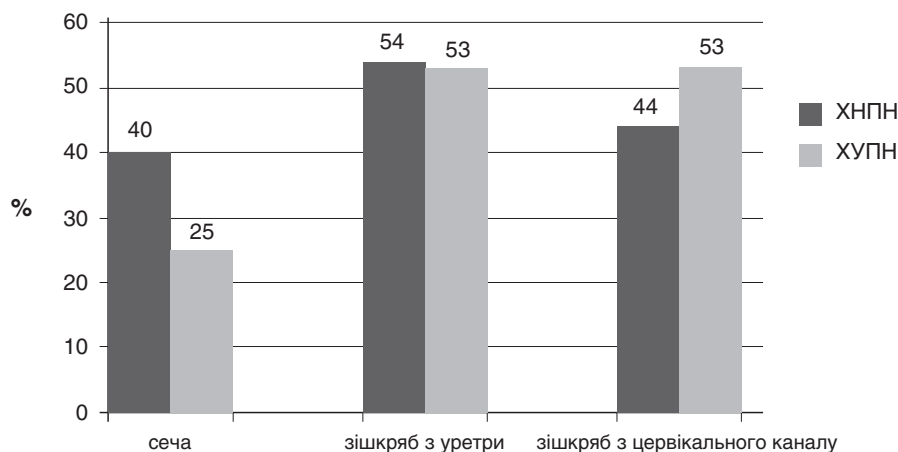


Рис. 5. Частота виділення молекутів у хворих на пієлонефрит.

Між тим до початку 60-х років минулого століття вважалося, що мікоплазми є L-формами бактерій. У 1967 році був затверджений новий клас Mollicutes, який включає в себе біля 100 видів мікроорганізмів, більша частина з яких є факультативними паразитами та комменсалами тварин і рослин, і лише для 12 видів молекутів

природним господарем є людина [11, 12, 21]. На жаль, значне поширення мікоплазмової інфекції та досить часте її виявлення у практично здорових людей утруднюють вирішення питання про роль цих мікроорганізмів у патогенезі пієлонефриту [10, 12, 21]. На погляд одних дослідників, уреоплазми відносяться до абсолютних

патогенів, відповідальних за розвиток пієлонефриту [18, 21]. Інші вважають, що уреаплазми є комменсалами сечостатевої системи і здатні лише за певних умов викликати патологічний процес, частіше – в асоціації з іншими мікроорганізмами [11, 12]. Отже наступне питання: «Яке пато-

генетичне значення має наявність у хворого на пієлонефрит *U. urealyticum*?».

Ми провели власне дослідження та продемонстрували значне порушення екскреторних процесів в нирках хворих з наявністю *U. urealyticum* (рис. 6, 7).

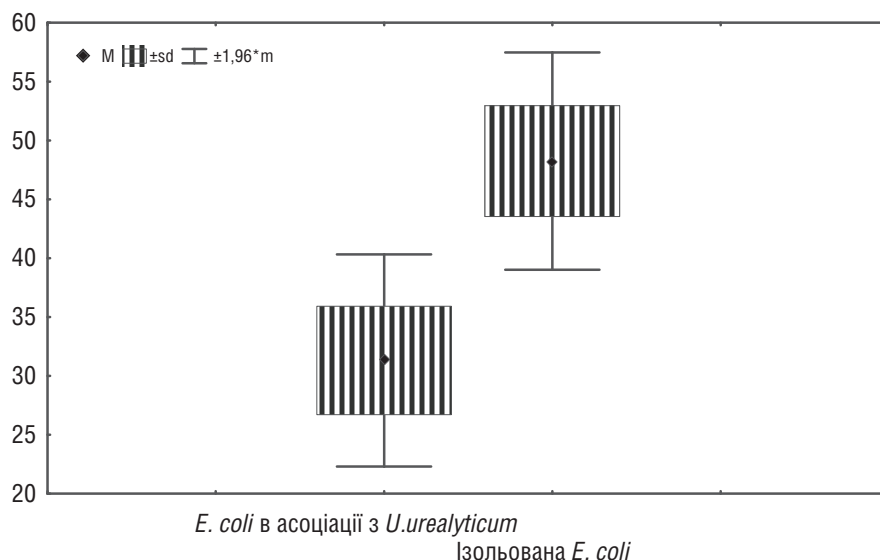


Рис. 6. Відсоток виведення ^{99m}Tc-пірофосфату до 20 хвилини дослідження у жінок з хронічним пієлонефритом залежно від наявності *U. urealyticum*.

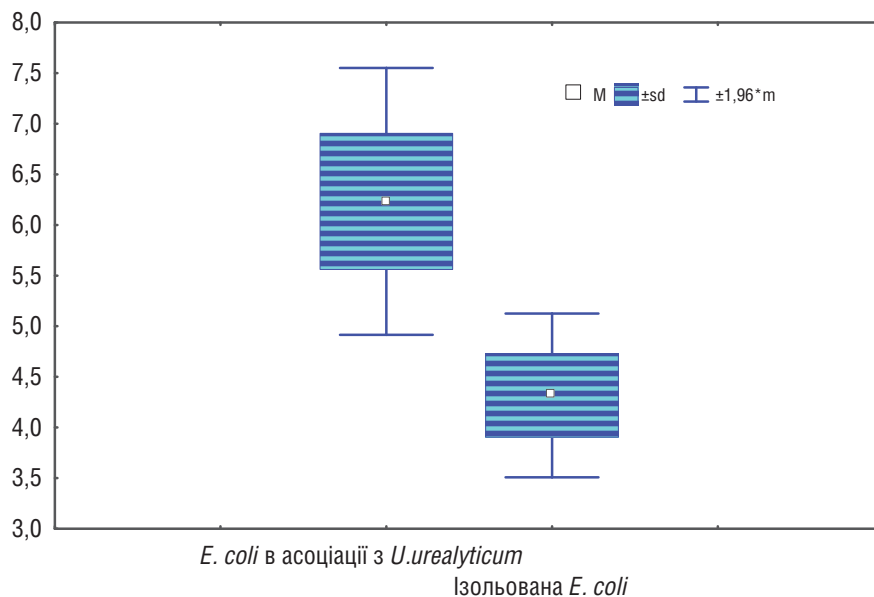


Рис. 7. Відсоток включення ^{99m}Tc-пірофосфату через 60 хвилин у жінок з хронічним пієлонефритом залежно від наявності *U. urealyticum*.

Отримані результати можна пояснити збільшенням проникності мембран інтерстиціальних клітин для молекул пірофосфату, що у нормі їх не пропускають [8, 9]. *U. urealyticum*, прикріпившись до поверхні інтерстиціальних клітин, руйнують клітинні мембрани та прони-

кає в цитоплазму, викликаючи запальну реакцію. При цьому відбуваються зміни в уражених клітинах, розвиток судинних і інших проявів запальної реакції, що і є причиною порушень фільтраційно-екскреторної функції нирок. [19].

Проте здатність мікроорганізмів виступати збудниками пієлонефриту визначається не одним, а комплексом фенотипічних характеристик, інакше – їх біопротилем [27, 29, 54, 57]. При всьому різноманітті відомих факторів уропатогенності бактерій, які належать до різних таксономічних груп, вважається, що для збудників пієлонефриту критичними властивостями є їх стійкість до фагоцитозу, адгезивність, що обумовлена неспецифічними (гідрофобними) і специфічними (ліганд-рецепторними) міжклітинними взаємодіями, а також продукція ними гістоуражуючих субстанцій (цитотоксини, ферменти, метаболіти), які індукують та модифікують запальну реакцію макроорганізму [37, 49, 56]. Асоційована присутність значених факторів у біопротилемі конкретного

мікроорганізму збільшує його біоагресивність і робить потенційно здатним долати систему імунологічного захисту господаря, колонізувати нирки, викликати альтерацію ниркової тканини, тобто формувати всі ланки патологічного процесу [37, 49].

Насьогодні відомо понад 150 серотипів *E. coli*, які здатні викликати пієлонефрит. Найчастіше (80%) визначають уропатогенні штами, що мають на клітинній поверхні О-антиген (O1, O4, O6, O18, O22, O75 і O83) та капсульний антиген (70%): K1, K2, K3, K12, K13, K51 (рис. 8) [49]. Саме вони найкраще пристосовані до розмноження у сечовій системі, завдяки їх стійкості до фагоцитозу та здатності оперативно експресувати ендотоксини.

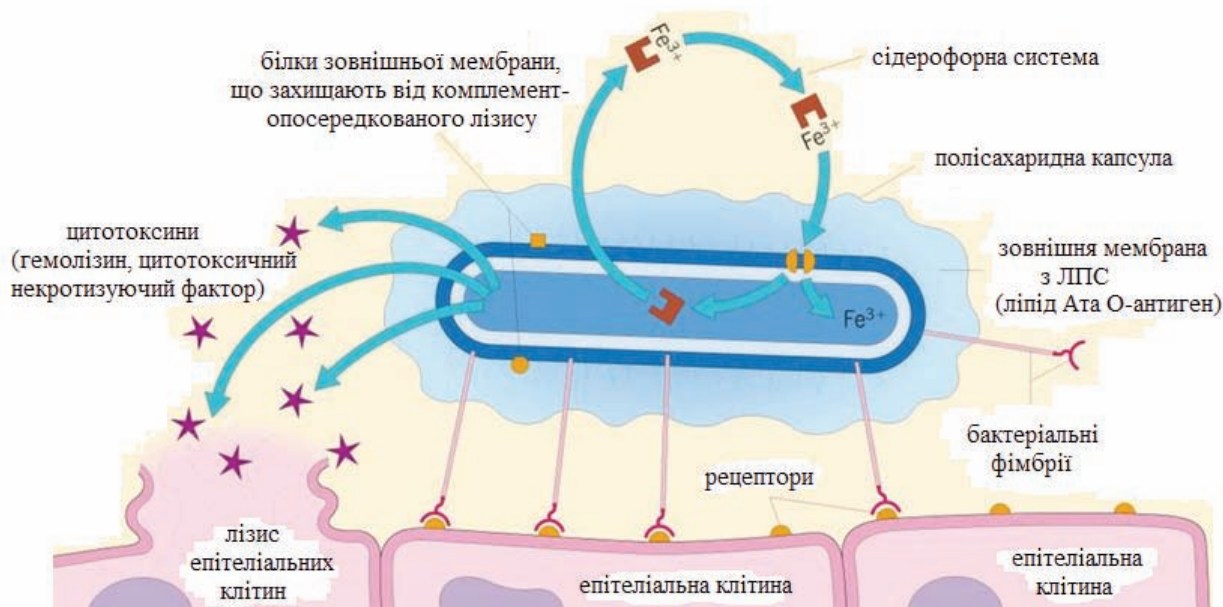


Рис. 8. Схематичне зображення структури *E. coli* та її адгезії до епітелію.

Ендотоксичний ефект О-антигену, перш за все, пов'язаний з Ліпідом А, що входить до складу мукополісахаридної мембрани *E. coli* [37]. Ліпід А індукує реакцію запалення, посилює адгезію та впливає на гладенькі м'язи сечового тракту через систему простагландинів, викликаючи функціональну обструкцію, підвищення тиску та розвиток рефлюксів [37].

Прикріплення до уроепітелію здійснюється за допомогою адгезинів, представлених у вигляді фімбрії (пілей). Розрізняють пілі I типу – манозочутливі гемаглютиніни (МЧГА) та пілі II типу – манозорезистентні гемаглютиніни (МРГА), визначені також як рар-пілі [48, 49]. МЧГА забезпечують адгезію (прилипання) через вуглеводневі ланцюги до манозорецепторів уроепітелію, фагоцитів та еритроцитів, тоді як МРГА прикріплюються до рецепторів іншої природи [39]. Ці адгезини знаходяться на поверхні *E. coli* та реалі-

зують перший етап розвитку пієлонефриту [37]. Залежно від наявності МЧГА або МРГА процес адгезії може складатися з двох фаз: першої – зворотної та другої – незворотної. МЧГА відповідає за зворотну адгезію *E. coli* до слизової оболонки сечової системи. Тобто, за відсутності інших адгезинів, бактерія не прикріплюється і змивається сечею, тоді як за наявності МРГА – бактерія щільно прикріплюється до уроепітелію [43].

Інформація про адгезини закодована у плазмідах та/або сегментах хромосоми (острівці патогенності), тут же знаходяться гени, що детермінують інші ознаки вірулентності (синтез сідерофорів, ендотоксинів, α -гемолізинів, цитотоксичного некротизуючого фактору 1, тощо) (див. рис. 8) [37, 43]. Саме продукція α -гемолізіну викликає масивну загибель лейкоцитів та еритроцитів у місці запалення [29]. Через синтез α -гемолізіну у 50% випадків гострого пі-

елонефриту пошкоджуються епітеліальні клітини проксимальних каналців нирок [27, 38]

Щодо інших уропатогенних бактерій, то вони також мають вірулентні фактори. *Pseudomonas aeruginosa* має «липкий» шар – мукополісахаридну капсулу, яка запобігає взаємодії з антитілами та можливо інгібує фагоцитоз, пілі, гемолізину, протеази та екзотоксини [37]. *Klebsiella* володіє К-антигеном, пілями I типу та екзотоксинами. *Proteus* є конкрементутворюючим мікробом. За допомогою уреазу він розщеплює сечовину до аміаку, що підвищує рН сечі та викликає утворення кальцій-магнієвого осаду [48].

У 50% випадків клінічного одужання при ІСС не відбувається повної елімінації збудників, спостерігається лише зниження ступеня бактеріурії до формально-нормальних показників, що дозволяє припустити можливість внутрішньоклітинного паразитування *E.coli* [27]. В цьому зв'язку особливе значення набувають фактори персистенції уропатогенних ентеробактерій [37], до яких відносять антиінтерферонову активність (АІА), антилізоцимну активність (АЛА) та антикомплемтарну активність (АКА). Так, ступінь АЛА корелює зі здатністю бактерій до внутрішньоклітинного паразитування та їх вірулентністю [27, 37, 38].

Таким чином, уропатогенні *E.coli* – це невелика група О-, К- й Н-штамів бактерій, які володіють рар-пілями, гемолізинами, МРГА та мають комплекс факторів персистенції. Прикріпившись до рецепторів епітелію сечової системи, вони здатні викликати висхідний не-обструктивний піелонефрит через паралітичний ефект ліпиду А на перистальтику сечоводів [43, 48]. Окрім того, цитокіни та інші бактеріальні ендотоксини стимулюють синтез адреномедуліна, який розслабляє гладенькі м'язи, що знижує тонус сечових шляхів. Інокулюючись у тканину

нирки, уропатогенні бактерії викликають інтерстиціальне запалення, фіброз та атрофію каналців, що і стимулює формування рубців [43].

Наступним питанням, що заслуговує особливої уваги, є питання імунної відповіді на вторгнення патогенів в епітелій сечовивідної системи. Нагадаємо, що гуморальні фактори місцевого імунітету (система комплементу, лізоцим, лактоферин, імуноглобуліни, фібрoneктин та інші) у комплексі з фагоцитами (макрофаги, моноцити та поліморфноядерні нейтрофіли) формують захисні бар'єри, які забезпечують динамічну рівновагу між макроорганізмом та нормальною мікрофлорою. У свою чергу нормальна мікрофлора є складовою механізму, що регулює сталість періуретрального середовища шляхом пригнічення патогенних бактерій [31, 33, 40, 52].

На сьогодні важлива роль місцевого імунітету в генезі піелонефриту є безсумнівною, проте результати досліджень, присвячених цій проблемі є досить суперечливими. Деякі автори стверджують, що схильність до виникнення піелонефриту, за відсутності відомих факторів ризику, пов'язана з дефіцитом секреторного імуноглобуліну А (sIg A) [31, 40]. У той же час S. Deo описує достовірне підвищення рівня sIg A як у дорослих (76%), так і у дітей (96%) [31]. S. Ethel зі співавторами виявили підвищення рівнів Ig A, G та M навіть за безсимптомної бактеріурії, але відзначають, що більш високі концентрації Ig реєструються за наявності піелонефриту [33].

За результатами власних досліджень встановлено етіологічну залежність вмісту Ig у змивах із піхви, зішкрябах з цервікального каналу та уретри хворих на піелонефрит. Нами визначено найбільше зниження sIg A ($p < 0,0001$) та Ig A ($p = 0,05$) у жінок, інфікованих *E. coli* або *S. faecalis* в асоціації з молекутами (рис. 9) [7, 18].

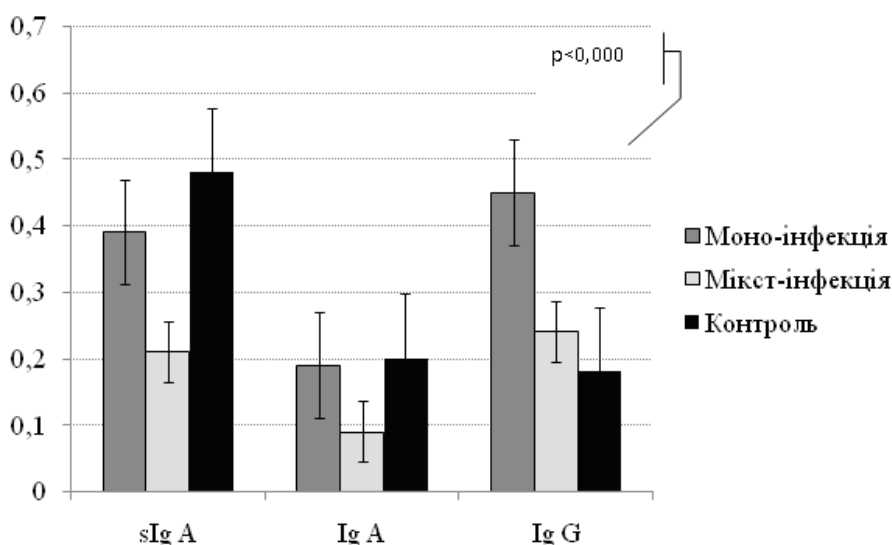


Рис. 9. Вміст Ig різних класів у змивах із слизової оболонки піхви та зішкрябах з цервікального каналу жінок залежно від етіологічних чинників піелонефриту.

Оскільки основною функцією sIg A є блокування процесу адгезії мікроорганізмів до епітеліальних клітин слизової оболонки [40], отримані дані свідчать про підвищену адгезію мікроорганізмів у жінок за наявності асоціації бактеріальної інфекції та уреаплазм. Тобто, чим нижчий рівень sIg A, тим вища вірогідність розвитку запалення у сечовій системі.

Показовим виявилися результати дослідження концентрації лізоциму – ферменту, який розриває глікозидні зв'язки між N-ацетилмурамовою кислотою та N-ацетилглюкозаміном у молекулі

пептидоглікану клітинної стінки бактерій та має ферментативні та муколітичні властивості, пригнічує зріст і розвиток вірусів та бактерій [14, 31]. Вміст цього ферменту у жінок з бактеріальною моно-інфекцією був дещо підвищеним у порівнянні з середніми показниками здорових жінок ($p=0,02$), що свідчило про компенсаторні можливості місцевого захисту у цих пацієнток. Проте рівень лізоциму у хворих з мікст-інфекцією був достовірно зниженим, як у порівнянні зі здоровими жінками ($p<0,0001$), так і порівняно з бактеріальною моно-інфекцією ($p<0,0001$) (рис. 10) [7, 18].

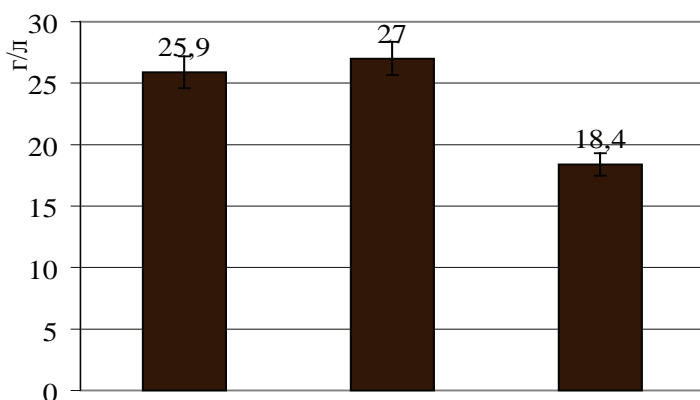


Рис. 10. Рівень лізоциму у хворих на пієлонефрит залежно від етіологічних чинників.

Рівні Ig G та лактоферину, навпаки, більше ніж у двічі були підвищені у жінок, інфікованих класичними бактеріальними збудниками ($p=0,02$) (див. рис. 9), що свідчить про компенсаторне зростання місцевого захисту у відповідь на інфікування [14, 31].

Клітинну ланку місцевого імунітету ми оцінювали за станом бактерицидної (БАФК) та функціональної (ФАФК) активності фагоциту-

ючих клітин. Оскільки активність фагоцитуючих клітин обумовлена поєднаною дією Ig, лактоферину, лізоциму та комплементу результат дослідження був передбачуваний. БАФК та ФАФК були вірогідно знижені у всіх хворих на пієлонефрит, але найнижчі показники ($p<0,0001$) констатовано у жінок з наявністю мікст-інфекції (рис. 11) [7].

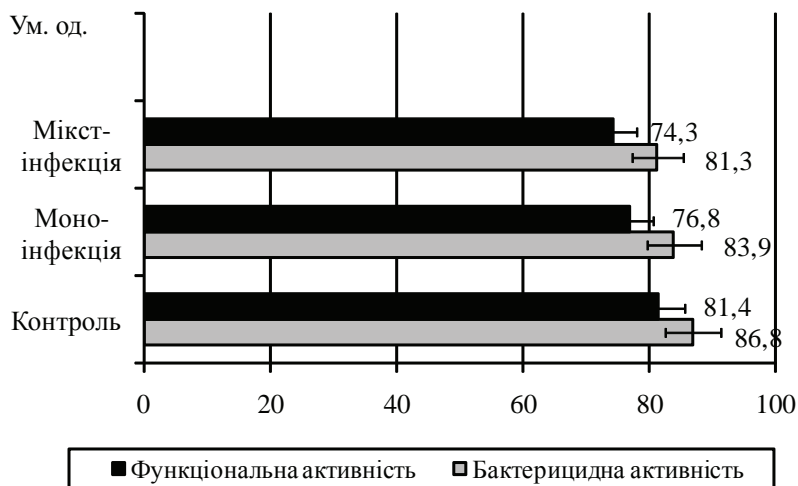


Рис. 11. Показники активності клітинної ланки місцевого імунітету у хворих на пієлонефрит залежно від етіологічних чинників.

Отже ми спостерігали суттєве зниження про-теktivних властивостей слизової оболонки уро-генітального тракту, яка відіграє першочергову бар'єрну роль у захисті макроорганізму від дії уропатогенів. За умов наявності у хворих асоціації *E. coli* або *S. faecalis* з молекулами відбувається найзначніше пригнічення місцевого імунітету.

Участь загального імунітету у розвитку та хронізації пієлонефриту широко висвітлюється у світовій літературі. Ще у 70-х – 80-х роках минулого сторіччя визначена послідовність формування імунної відповіді на вторгнення інфекції. Не вдаючись у подробиці значної кількості наукової інформації, спробуємо коротко підсумувати сучасні уявлення щодо участі імунної системи у розвитку пієлонефриту та висловити своє бачення неоднозначних точок зору деяких питань.

Система вродженого імунітету є філогенетично більш древньою ланкою захисту організму від дії патогенів і функціонує, спираючись на запалення та фагоцитоз [4, 15]. Найбільшу увагу серед рецепторів вродженого імунітету сьогодні приділяють Toll-подібним рецепторам (TLR).

TLR – це консервативні трансмембранні білкові структури, які складаються з цитоплазматичної та мембранної ділянок. Дані рецептори вперше були описані у дрозофіл, де вони, з одного боку, відповідали за ембріональний розвиток, а з іншого – забезпечували антифунгальний імунітет [20]. На сьогодні вже ідентифіковано 13 генів, що кодують синтез TLR і це, швидше за все, тільки початок [20, 23, 46]. Основною функцією TLR є швидке розпізнавання патогенів (бактерій, вірусів, грибів) і сигналізація про їх несанкціоноване проникнення через анатомічні бар'єри. За допомогою сигналів TLR регулюють активацію вродженого імунітету і забезпечують взаємозв'язок з набутим імунітетом через антиген-презентуючі клітини (АПК) [13, 15, 20, 23].

Отже, події розгортаються наступним чином. Як тільки уропатоген проникає в організм, TLR, що знаходяться на поверхні АПК, зв'язуються з компонентами інфікованої клітини, скажімо з ліпополісахаридами (ЛПС) грамнегативних бактерій та спонукають АПК до продукції цитокінів (рис.12).

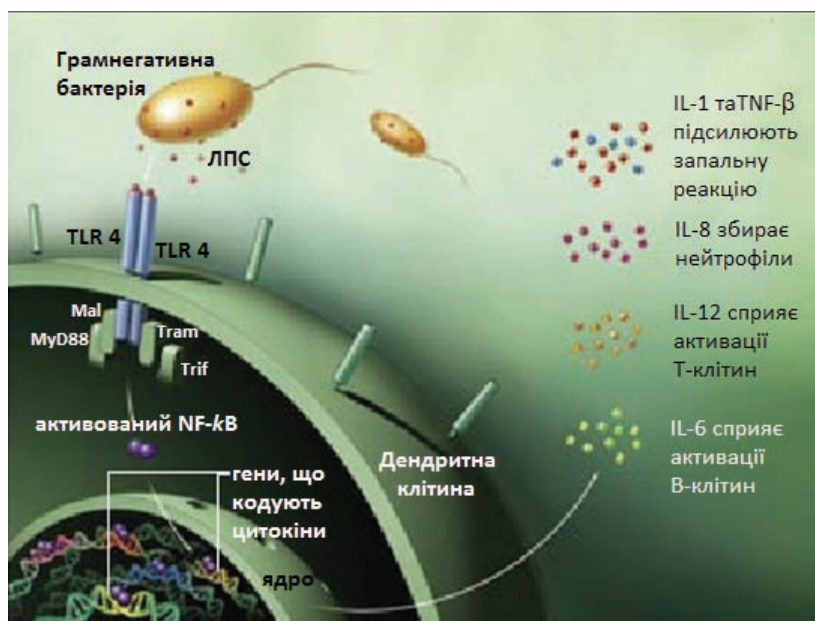


Рис. 12. Система раннього сповіщення імунітету.
(Адаптовано з O'Neill LA., 2005.)

За участю TLR збільшується продукція як прозапальних цитокінів – інтерферонів (ІФ), фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α), інтерлейкінів: ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-12, так і протизапальних – ІЛ-6 та ІЛ-10 [23, 45, 46, 53].

Розташовуючись на поверхні АПК TLR діють через посередників – білків-адаптерів з TIR-доменом: MyD88, MAL, TRIF, TRAM, які активують NKκарраВ та MAP кінрази і, в кінцевому рахунку, забезпечують подальшу передачу сигналу (див. рис. 12).

Роль АПК можуть відігравати будь-які клітини організму, які мають МНС антигени II класу і здатні зв'язувати чужорідні антигени. В організ-

мі людини МНС II антигени презентовані на макрофагах, дендритних клітинах, В-лімфоцитах, клітинах Лангергансу, ендотеліальних клітинах судин та гломерулах. «Професійними» АПК називають макрофаги, дендритні клітини і В-лімфоцити, оскільки вони найбільш мобільні, активні та виконують основний обсяг функцій презентації антигенів [13, 45].

Активовані цитокіни, у свою чергу, мобілізують макрофаги та інші АПК, на поверхні яких рецепторно зв'язуються пептидні фрагменти антигену. Надалі ці фрагменти, у комплексі з власними МНС II антигенами, АПК передають Т-лімфоцитам. У відповідь на цей

контакт та на сигнали цитокінів, що звільни-
лися за командою TLR, відбувається активація

так званого Т- і В-клітинного імунітету (рис.
13) [13, 15, 45].

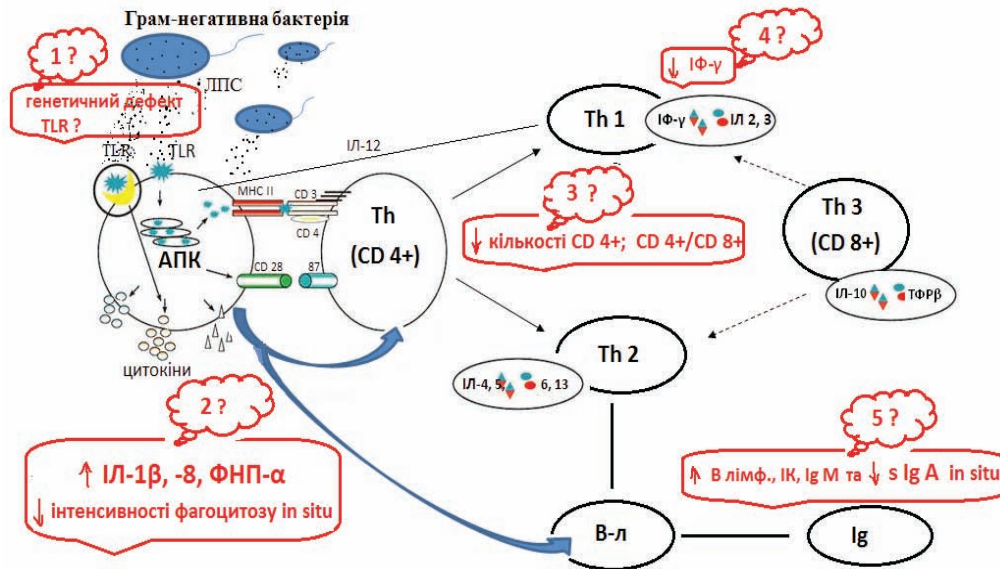


Рис. 13. Схема імунної відповіді.

Тут доречно згадати питання, яке ми зада-
вали раніше: «Чому за однакових умов пієлонеф-
рит реалізується далеко не в кожного?». Існує
гіпотеза, згідно якої підвищення вірулентності
умовно-патогенних бактерій відбувається саме
через інгібіцію сигналів TLR. Ciril та ін., 2008,

виділили зі штаму CFT073 *E. coli* протеїн під на-
звою ТсрС та довели, що саме він блокує сигна-
ли TLR унаслідок безпосереднього зв'язування з
мієлоїдним фактором диференціації 88 (MyD88)
(рис. 14). На думку авторів цей протеїн і є відпо-
відальним за зниження фагоцитозу [56].

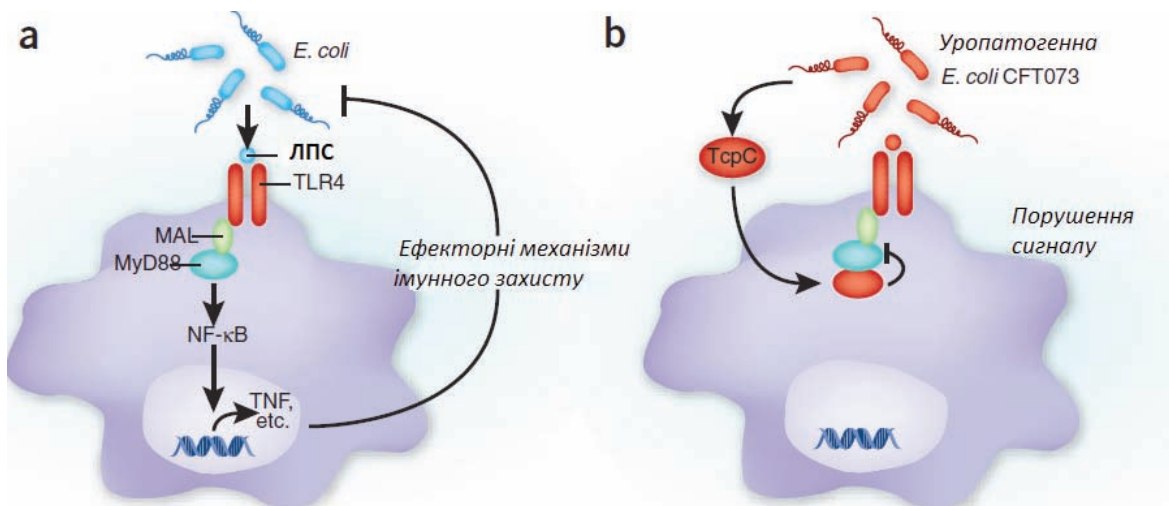


Рис. 14. Втручання бактерій в сигналізацію TLR.
(Адаптовано з O'Neill LA., 2008)

(а) TLR 4, що розташовані на поверхні макрофага, сприймають ЛПС *E. coli* та започатковують
сигнал з плазматичної мембрани протеїнових адаптерів MAL та MyD88, що стимулює індукцію цито-
кінів (наприклад TNF) та остаточне знешкодження патогенна.

(б) уропатогенні штами *E. coli* CFT073 виділяють білок ТсрС, який перешкоджає TLR сигналі-
зації внаслідок прямого зв'язування з MyD88.

Дослідження, що проведені співробітниками лабораторії імунології нашого Інституту, демонструють високу продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8 та ФНП- α ($p < 0,001$) у хворих на пієлонефрит, що свідчить про задовільні резервні можливості клітин моноцитарно-макрофагальної системи [6]. Виникає друге питання: «Чому за високої кількості активованих моноцитів/макрофагів знижується інтенсивність фагоцитозу?».

Як вже зазначалось, АПК стимулює диференціацію Т-клітин з формуванням субпопуляцій Т-хелперів/індукторів 1 і 2 типів (Th 1 і Th 2), що складає основу подальшого розвитку імунної відповіді. Під час проліферації частина Th 1 і Th 2 формують клітини імунологічної пам'яті, які тривало зберігаються в організмі, забезпечуючи швидку відповідь на повторну атаку патогена. Утворення Th 1 стимулюють переважно внутрішньоклітинні та вірусні антигени, диференціюванню Th 2 сприяють алергени та бактерії [44]. В-лімфоцит, в свою чергу, отримує одночасно два сигнали активації: від специфічної взаємодії антигену з рецепторами Ig, що експресуються на його поверхні та від зв'язування В-клітинних поверхневих костимулюючих молекул з відповідними лігандами на Т-лімфоцитах. Після цього В-лімфоцит проліферує і диференціюється у плазматичну клітину, що синтезує антитіла (в першу чергу sIg) або перероджується у В-клітину пам'яті [13, 44].

За даними власних досліджень у всіх хворих на пієлонефрит визначено достовірно зниження ($p < 0,001$) Th (CD 4+) та імунорегуляторного індексу (Th : Ts) – співвідношення функціональної активності Т-хелперів і Т-супресорів (CD 8+) [6, 7]. «З чим пов'язана ця імунологічна недостатність? Чому за нормальної кількості Ts знижується рівень Th?» (див. рис. 13). На нашу думку визначений факт може бути як самостійним порушенням імунітету, так і наслідком високого рівня прозапальних цитокінів крові. Адже відомо, що прозапальні цитокіни сприяють посиленню апоптозу, тоді як Т-лімфоцити є найбільш чутливими до нього клітинами. Звертає на себе увагу той факт, що співвідношення Th : Ts було достовірно нижчим ($p < 0,001$) у жінок, інфікованих *S. faecalis* та *U. urealyticum*. Крім того саме у цих хворих спостерігалась найнижча ефективність антибактеріального лікування, що, також, може бути обумовлено низьким рівнем Th : Ts [6, 7].

Подальші дослідження етіологічної залежності цитокінової ланки імунітету хворих на пієлонефрит визначили достовірно знижену ($p < 0,05$) здатність Th 1 до продукції ІФ- γ у жінок з наявністю вірусної та/або хламідійної інфекції. Разом з цим нами було виявлено достовірно підвищення ($p < 0,001$) відносного рівня клітин, що експресують рецептори до ІФ- γ (CD 119).

Виникає наступне питання: «Чому знижується компенсаторна можливість імунокомпетентних клітин продукувати ІФ- γ , адже високий рівень CD 119 має забезпечувати належну імунну відповідь?» (див. рис. 13).

У підсумку хочемо зазначити ще одне важливе питання. За результатами наших досліджень у всіх хворих на пієлонефрит було визначено підвищення рівня В-лімфоцитів крові та Ig M ($p < 0,001$) [6, 7]. Встановлено достовірне підвищення рівнів ІЛ-4 та ІЛ-6 у сечі обстежених жінок, які перевищували показники умовно-здорових донорів у 6 та 10 разів відповідно ($p < 0,001$) [6, 7]. Питання: «Чому при активації гуморальної ланки імунітету та високої продукції Th 2 цитокінів, що стимулюють диференціацію В-лімфоцитів, знижується кількість sIg?» (див. рис. 13). Як відповідь на це питання може розглядатися гіпотеза наявності у більшості обстежених жінок особливої форми первинної імунологічної недостатності – імунодефіциту з гіперпродукцією Ig M. За цієї форми імунодефіциту у В-клітинах не відбувається переключення синтезу Ig M на утворення Ig G та Ig A. За нормальних умов це переключення обумовлено двома факторами: зв'язуванням ІЛ-4 з рецепторами ІЛ-4 на поверхні В-клітин та взаємодією молекул CD40 на поверхні В-лімфоциту з лігандом CD40L на активованих Т-клітинах [13].

Отже, на сьогодні участь гуморального та клітинного імунітету у розвитку пієлонефриту є доведеним фактом. Стан імунної системи хворих на пієлонефрит загалом можна охарактеризувати зниженням функціонального резерву фагоцитів, дефіцитом Т-хелперів та активацією гуморальної ланки на фоні високої продукції цитокінів імунокомпетентними клітинами. Проте такі зміни віддзеркалюють перебіг дуже багатьох запальних процесів і, не обов'язково, в нирках. А тому, до перелічених вище питань додається ще одне: «Чим є дефект імунної відповіді: пусковим механізмом патогенезу пієлонефриту чи вже наслідком хвороби?».

На завершення хочемо звернути вашу увагу ще на одне питання: «Чи важливе для практикуючого лікаря таке детальне та досить складне викладення патогенезу пієлонефриту?». Між тим на це питання існує однозначна відповідь. Безумовно важливе, адже розуміння механізмів розвитку та прогресування будь-якої хвороби дозволяє, як-мінімум, прогнозувати її подальший перебіг та адекватно призначати лікування і профілактику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Брудастов Ю. А. Свойства *E. coli* как факторы транслокации из кишечника во внутренние органы. / Ю. А. Брудастов, В. А. Гриценко, О. С. Журлов, А. Н. Брудастов // Вестник ОГУ. Приложение биология и медицина. – 2005. – № 5. – С. 9-14.

2. Долгих В.Т. Инфекции мочевой системы у детей - от Вальтера Бирка до наших дней / Долгих В.Т., Лукьянов А.В., Турица А.А. // Нефрология и диализ, 2006.-№ 3.-С.272-278.
3. Есилевский Ю. М. Патогенез пиелонефрита: монография / Ю. М. Есилевский. - М. : МЕДпресс-информ, 2007. - 368 с.
4. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. СПб.: «Наука», 2006: 261.
5. Колесник М.О. Етіологічний спектр інфекцій сечової системи / Колесник М.О., Степанова Н.М., Руденко А.В., Кругліков В.Т. // Український журнал нефрології та діалізу. - 2007. - №3(15). - С. 16-29.
6. Колесник М.О. Етіозалежні особливості стану імунітету у хворих на хронічний піелонефрит / Колесник М.О., Дряньська В.Є., Драннік Г.М., Руденко А.В., Сидоренко Є.В., Порошина Т.В., Степанова Н.М., Калініна Н.А., Кругліков В.Т. // Український журнал нефрології та діалізу. - 2010. - №1 (25). - С. 3-15.
7. Колесник Н.А. Концептуальная модель рецидивирующих инфекций мочевой системы / Колесник Н.А., Дранник Г.Н., Дрянская В. Е., Руденко А.В., Степанова Н.М., Кругликов В.Т. // Український журнал нефрології та діалізу. - 2011. - №2 (30). - С. 5-17.
8. Кундін В. Ю. Динамічна реносцинтиграфія в нефрологічній практиці / В. Ю. Кундін // Актуальні проблеми нефрології : зб. наук. праць. - К. : Задруга, 2003. - Вип. 8. - С. 64-71.
9. Кундін В. Ю. Характеристика основних радіофармапрепаратів для дослідження нирок: сучасний стан та подальші перспективи / В. Ю. Кундін // Український радіологічний журнал. - 2004. - № 1. - С. 79-87.
10. Нагапетян К. Л. Микоплазменная инфекция // Вісник акушерів-гінекологів України. - К. : 2002. - № 3. - С. 8-24.
11. Раковская И. В. Микоплазми человека и микоплазменные инфекции: лекція, часть 1 / И. В. Раковская // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 2. - С. 25-32.
12. Раковская И. В. Микоплазми человека и микоплазменные инфекции: лекція, часть 2 / И. В. Раковская // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - № 3. - С. 25-32.
13. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл ; Пер. с англ. В. И. Кандрора [и др.] - М. : Мир, 2000. - 592 с. - ISBN 5-03-003305-х.
14. Руденко А. В. Стан епітеліальних клітин слизових оболонок сечовивідних та статевих шляхів у хворих, що страждають на уrogenітальні інфекції / А. В. Руденко, А. Є. Кузьменко // Лаб. діагностика. - 2006. - Т. 35, №. 1. - С. 49-56.
15. Семёнов Б.Ф., Зверев В.В. Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов. Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2007;4: 93-100.
16. Скрипаль І. Г. Фактори патогенності молюкутів і патогенез деяких мікоплазмозів людини // Мікробіол. журн. - 2004. - Т. 66. - № 1. - С. 78-90.
17. Современное состояние вопроса о значении Ureaplasma urealyticum в генезе урогенитальных заболеваний / В. И. Кисина, О. С. Загребина, К. И. Забиров, В. В. Мешков // Инфекции, передаваемые половым путем. - 2002. - № 1. - С. 8-16.
18. Стан місцевого імунітету уретри та піхви жінок з інфекціями сечової системи залежно від виявлених збудників / А. В. Руденко, Н. М. Степанова, В. Т. Кругліков, А. Є. Кузьменко // Імунологія та алергологія. - 2008. - № 2. - С. 4-8.
19. Степанова Н. М. / Вплив Ureaplasma urealyticum на фільтраційно-екскреторну здатність нирок у хворих на хронічний піелонефрит / Н. М. Степанова, В. Ю. Кундін // Актуальні проблеми нефрології: Зб. наук. праць. -К.: 2006. - Вип.12. - С. 118-125.
20. Толстопятова М.А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М.А. Толстопятова, Г.А. Булаева, И.Г. Козлов // Педиатрия. - 2009. - том 87. - №1. - с. 115-120.
21. Шевченко О. П. Сечостатевий мікоплазмоз - особливості біології збудників, епідеміологія, патогенез, клініка та раціональні підходи до діагностики захворювання / О. П. Шевченко, В. І. Степаненко // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. - 2003. - № 3. - С. 62-70.
22. Шулуток Б. И. Воспалительные заболевания почек: монография / Б. И. Шулуток. // С-П.: Ренкор. - 2002. - 255 с.
23. Akira S. Functions of toll-like receptors: lessons from KO mice / S. Akira, K. Takeda // C R Biol. - 2004. - Vol. 327. - P. 581-589.
24. An update on uncomplicated urinary tract infections in women / F. M. Wagenlehner, M. E. Florian, W. Weidner, Kurt G. Naber // Current Opinion in Urology. - 2009. - Vol. 19 - Issue 4 - P. 368-374.
25. Bacteremia in young urban women admitted with pyelonephritis. / W. R. Smith, D. K. McClish, R. M. Poses [et al.] // Am J Med Sci. - 1997. - Vol. 313(1). - P. 50-57.
26. Bergeron M. G. Treatment of pyelonephritis in adults / M. G. Bergeron // Med. Clin. North Amer. Antimicrobial Therapy. - 1995. - Vol. 79, № 3. - P. 619-649.
27. Bergsten G. Escherichia coli, fimbriae, bacterial persistence and host response induction in the human urinary tract. / G. Bergsten, B. Wullt, C. Svanborg // Int J Med Microbiol. - 2005. - Vol. 295. - P. 487-502.
28. Car J. Urinary Tract Infection in Women: diagnosis and management in primary care. / J.Car // BMJ. - 2006. - Vol. 332. - P. 94-97.
29. Chassin C. Renal collecting duct epithelial cells react to pyelonephritis-associated Escherichia coli by activating distinct TLR4-dependent and -independent inflammatory pathways. / C. Chassin, JM Goujon, S. Darche, L. du Merle, M. Bens, F. Cluzeaud, C. Werts, E. Ogier-Denis, C. Le Bouguenec, D. Buzoni-Gatel, A. Vandewalle // J Immunol 177 : 4773-4784, 2006.

30. Clinical Risk Factors for Bacteremia in Patients with Acute Pyelonephritis. / S. D. Hwang, K. S. Park, B. S. Jeon, Y. J. Kim, [et al.] // *Korean J Nephrol.* – 2009. – Vol.28(5). – P. 418-423.
31. Deo S. S. Elevated levels of secretory immunoglobulin A (sIgA) in urinary tract infections / S. S. Deo, A. K. Vaidya // *Indian J Pediatr.* – 2004. – Vol. 71. – P. 37-40.
32. Enterococcus Species in Urinary Tract Infection / D. Felmingham, A. P. Wilson, R. Quintana, A. I. Gr neberg R. N. / *Clinical Infectious Diseases.* – 1992. – Vol. 15 – No. 2. - P. 295-301.
33. Ethel S. Bacterial adherence and humoral immune response in women with symptomatic and asymptomatic urinary tract infection / S. Ethel, G. K. Bhat, B. M. Hegde // *Indian J Med Microbiol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 30-33.
34. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: a nationwide surveillance study / A. Andreu, J. I. Alos, M. Gobernado [et al.] // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4-9.
35. Evaluation of the positive urine culture; an approach to the differentiation of significant bacteria from contaminants / J. P. Sanford, C. B. Favour, F. H. Mao [et al.] // *Am J Med.* – 1956. – Vol. 20. – P. 88-93.
36. Gal Finer / Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy / Finer Gal, Daniel Landau // *Lancet Infect Dis.* – 2004. – Vol. 4. – P. 631–635.
37. Genomic islands of uropathogenic *Escherichia coli* contribute to virulence. / A. L. Lloyd, T. A. Henderson, P. D. Vigil, H. Mobley // *Journal of bacteriology.* – 2009. – Vol. 191(11). – P.3469 - 3481.
38. Goluszko P. Development of experimental model of chronic pyelonephritis with *Escherichia coli* 075: k5:H - bearing Dr fimbriae: mutation in the dry region prevented tubulointerstitial nephritis / P. Goluszko, S.L. Moseley, L.D. Truong // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99. - №7. – P. 1662-1672.
39. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M.C. Bishop, T.E. Bjerklund-Johansen [et al.] // *European Association of Urology*, 2010.
40. Immunoglobulin A and renal diseases / K. Matousovic, J. Mestecky, M. Tomana [et al.] // *Vnitr Lek.* – 2006. – Vol. 52. – P. 256-262.
41. Mak R. H. Pathogenesis of urinary tract infection: an update. / R.H. Mak, H. J. Kuo // *Curr Opin Pediatr.* – 2006. – Vol.18(2). – P.148-152.
42. Mancini G. Principles and Practice of Infectious Diseases. G. Mancini, V.G. Carbonare, G.E. Haremans. // *Churchill Livingstone Inc:5th ed.* – 2000 – 350 p.
43. Mizunoe Y. Renal scarring by mannose -sensitive adhesin of *E.coli* type 1 pili / Y. Mizunoe, T. Matsumoto, M. Sakumoto // *Nephron.* – 1997. – Vol. 77. - № 4. – P. 406-412.
44. Odbileg R. Cloning and sequence analysis of llama (lama glama) Th2 (IL-4, IL-10 and IL-13) cytokines / R. Odbileg, S. I. Lee, K. Ohashi [et al.] // *Vet Immunol Immunopathol.* – 2005. – Vol. 104. – P. 145-153.
45. O'Neill L. A. Immunity's early-warning system. / L. A. O'Neill // *Sci Am.* – 2005 – Vol. 292(1). – P. 24-31.
46. O'Neill L. A. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. / O'Neill L. A. // *Immunol Rev.* – 2008. – Vol. 226. – P.10-18.
47. Ostergard's . Urogynecology and pelvic floor dysfunction. – 6th ed. / editors, Alfred E. Bent. – 2008/ - 569 c.
48. Persistense of mono- and associated cultures of conditionally pathogenic enterobacteria / Z. G. Gabidullin, Iu Z. Gabidullin, A. A. Akhtarieva [et al.] // *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 62-64.
49. Pyelonephritic *Escherichia coli* expressing P fimbriae decrease immune response of the mouse kidney / J. C. Rice, T. Peng, J. S. Spence [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 3583-3591.
50. Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women / D. Scholes, T. M. Hooton, P. L. Roberts [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2005. – Vol. 142. –P. 20-27.
51. Schaeffer A.J. Infection of urinary tract. /Schaeffer A.J. // *Campbells Urology: 7th Edition.* – 1998. – Vol. 1. – P. 533 - 614.
52. Smyth M. Urinary tract infections: role of the clinical microbiology laboratory / M. Smyth, J. E. Moore, C. E. Goldsmith // *Urol Nurs.* – 2006. – Vol. 26. – P. 198-203.
53. Subversion of Toll-like receptor signaling by a unique family of bacterial Toll/interleukin-1 receptor domain-containing proteins. / A. Wieser, M. Yadav, S. Duerr [et. al.] // *Nat. Med.* – 2008. – Vol. 14. – P. 399-406.
54. Tamaki K. Chronic pyelonephritis: Pathogenesis, pathophysiology, and therapy / K. Tamaki, T. Kusumoto, S. Okuda // *Nippon Rinsho.* – 2006. – Vol. 64, Suppl 2. – P. 485-488.
55. Tracy F. Nicholson / OmpA of Uropathogenic *Escherichia coli* Promotes Postinvasion Pathogenesis of Cystitis / Tracy F. Nicholson, Kristin M. Watts, David A. Hunstad // *Infection and Immunity.* – 2009. – Vol. 77. – No. 12.– P. 5245-5251.
56. Urinary interleukin-8 is elevated in urinary tract infections independently of the causative germs / O. Oregioni, P. Delaunay, P. Bruna [et al.] // *Cytokine.* – 2005. – Vol. 31. – P. 415 - 418.
57. Zaffanello M. Genetic Risk for Recurrent Urinary Tract Infections in Humans: A Systematic Review / M. Zaffanello, G. Malerba, L. Cataldi [et al.] // *J Biomed Biotechnol.* – 2010: 321082.

Надійшла до редакції 18.04.2011.

Прийнята до друку 24.06.2011.

© Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., 2011

УДК 616.61-003.821-08

О.В. СИНЯЧЕНКО, Т.Б. БЕВЗЕНКО

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ АА-АМИЛОИДОЗА ПОЧЕК

O.V.SYNYACHENKO, T.B.BEVZENKO

MODERN TREATMENT OF RENAL AA-AMYLOIDOSIS

Национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Ключевые слова: амилоидоз, почки, лечение.

Резюме. В обзоре литературы за последние пять лет представлены частота и причины вторичного (реактивного) амилоидоза почек АА, вопросы патогенеза заболевания, представлены современные методы лечения, включая использование лефлуномида, колхицина, эпродисата, противоцитокиновых препаратов (адалимумаб, анакирна, инфликсимаб, этанерцепт), обсуждаются перспективы применения других групп медикаментозных средств патогенетической терапии.

Summary. The frequency and causes of secondary (reactive) renal AA-amyloidosis are presented in the review of literature over the last five years; the issues of the disease pathogenesis, the modern methods of treatment are also presented, including the use of leflunomide, colchicine, eprodisate, anticytokines drugs (adalimumab, anakinra, infliximab, etanercept); application opportunities of other groups of pathogenetic treatment drugs are discussed.

Одной из наименее разработанных в нефрологии проблем по праву считается низкая эффективность медикаментозного лечения больных с амилоидозом почек типа АА (АП-АА) [9, 33]. Среди всех больных с нефроамилоидозом на долю вторичного (реактивного) АП-АА приходится почти 3/4 наблюдений [12], причем 66% из них составляют пациенты с воспалительными ревматическими болезнями суставов, 28% - с инфекционными, 6% - с другой патологией. Вовлечение в патологический процесс почек при системном амилоидозе АА наблюдается в 93% случаев [35].

По данным турецких исследователей в группе больных с амилоидозом морфологически подтвержденный АП-АА встречается в 94% случаев [11], согласно результатам чешских ученых - в 40% [2], итальянских - в 28% [4], а французских - только в 14% [24]. Высокая частота АП-АА в Турции объясняется большим числом наблюдений больных с семейной средиземноморской лихорадкой (периодическая болезнь) - одной из наиболее частых причин АП-АА [37].

Как причины АП-АА ревматоидный артрит (РА) [29] и анкилозирующий спондилит (АС) [20] преобладают не только над другой воспалительной суставной патологией, а и вообще среди всех заболеваний. Значительно реже АП-АА развивается вследствие псориазического (ПсА) и хронического ювенильного артрита, лимфогранулематоза и саркоидоза, гипернефроидного рака и мезотелиом, болезнях Бехчета и Крона, неспецифиче-

ского язвенного колита, хронического бронхита с бронхоэктазами, туберкулеза легких, лепры и пр. [5, 13, 22, 34 и др.]. При хроническом тофусном подагрическом артрите (ПА) вторичный АП-АА развивается чаще у лиц с генетически обусловленным дефектом пуринового обмена, в частности, врожденного нарушения активности фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы [44].

Для диагностики АП-АА проводят световую микроскопию биоптатов почек (окраска препаратов конго-красным, тиофлавином Т и S), электронную, иммунофлюоресцентную и иммуногистохимическую. Значительно меньшей информативностью обладают прижизненные морфологические исследования десны, околоушной железы, подкожно-жировой клетчатки, слизистой оболочки прямой кишки [43]. Среди всех выполняемых нефробиопсий амилоидоз выявляют в 5-6% случаев, а на секционном материале - в 0,5-1%. Прогноз негативными факторами в отношении темпов прогрессирования АП-АА являются выраженные поражения сосудов почек и тяжелый тубулоинтерстициальный компонент патологического процесса [36].

Основной профилактикой развития вторичного АП-АА считается их эффективная патогенетическая терапия предрасполагающих заболеваний [46]. Практически полностью потеряли свою терапевтическую значимость при лечении АП-АА такие препараты, как диметилсульфоксид и унитиол, которые, почему-то, у таких больных продолжают безуспешно использовать в Украине. Отсутствует какое-либо положительное влияние нестероидных противовоспалительных препаратов разных групп (в том числе селективных ингибиторов циклооксигеназы-2) на течение АП-АА у больных с РА, АС, ПсА в процессе относительно продолжи-

Синяченко Олег Владимирович**(0 62) 295 70 27****synyachenko@ukr.net**

тельного применения (более 4 месяцев) этих медикаментозных средств. Сказанное касается также иммунодепрессантов цитотоксического действия (азатиоприн, метотрексат, микофенолата мофетил, циклоспорин, циклофосфамид), 4-аминоинолиновых производных (делагил, плаквенил), препаратов золота и D-пеницилламина – основных базисных средств в лечении воспалительных болезней суставов [17, 32, 39]. Более того, терапия цитостатиками должна немедленно прекращаться в случаях появления первых признаков АП-АА.

В свою очередь, противовоспалительное и иммуномодулирующее базисное средство для лечения хронических артритов лефлюномид (арава) подавляет активность дигидрооротат-дегидрогеназы (ключевой фермент биосинтеза пиримидина в клетках *de novo*) и пролиферацию активированных Т-лимфоцитов, а длительное назначение лефлюномида у таких больных способствует уменьшению содержания сывороточного АА-амилоида (SAA), что позволяет высказать гипотезу о целесообразности использования этого препарата в случаях развития АП-АА [41]. Лефлюномид угнетает синтез в гепатоцитах SAA, индуцированного интерлейкинами (IL) 1 β и 6,

туморонекротическим (TNF) α и ядерным фактором (NF) κ B [26].

Средиземноморская лихорадка связана с наследственной мутацией пирина [5], в результате чего происходит неконтролируемая активация IL1 β и NF κ B, а также дисбаланс иммунорегуляторных цитокинов. АП-АА, обусловленный средиземноморской семейной лихорадкой, относительно неплохо лечится препаратом колхицин (колгаут, колхикум) по 1-2 мг/сут [38]. Колхицин у таких больных предупреждает активацию полиморфноядерных лейкоцитов в тканях почек, тормозит их дегрануляцию, связывает β -тубулин, угнетает внутривисочечный синтез провоспалительных простагландинов, молекул клеточной адгезии и продукцию IL1 β [7], усиливает почечное выведение амилоидассоциированных гликозаминогликанов [27], способствует угнетению усиленного апоптоза и пролиферации клеток в тканях почек и местную активацию TNF α [40] (рис. 1). Нужно отметить, что определенный клинический эффект от длительного применения колхицина достигается у каждого второго больного с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, осложненными АП-АА [6].

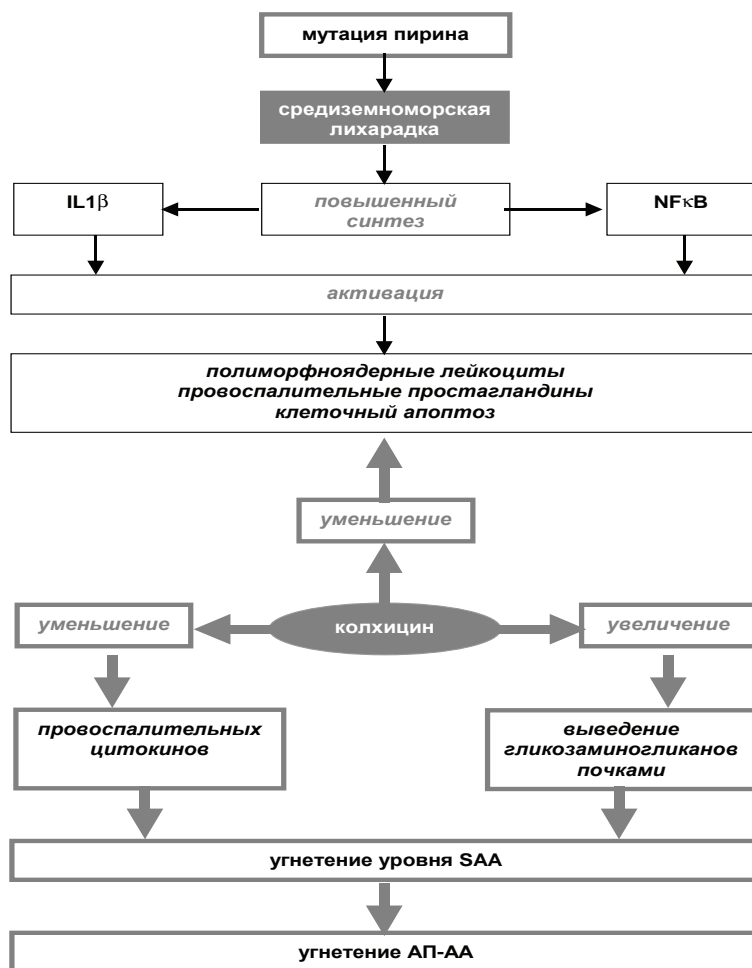


Рис. 1. Механизмы антиамилоидного действия колхицина у больных средиземноморской лихорадкой.

Определенные положительные перспективы при лечении вторичного АП-АА у больных с воспалительными болезнями суставов (РА, АС, ПсА) и аутоиммунными заболеваниями кишечника (бо-

лезнь Крона, неспецифический язвенный колит) возлагаются на антицитокиновые препараты биологической терапии (адалимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, этарнецепт) [25, 29, 39] (рис. 2).

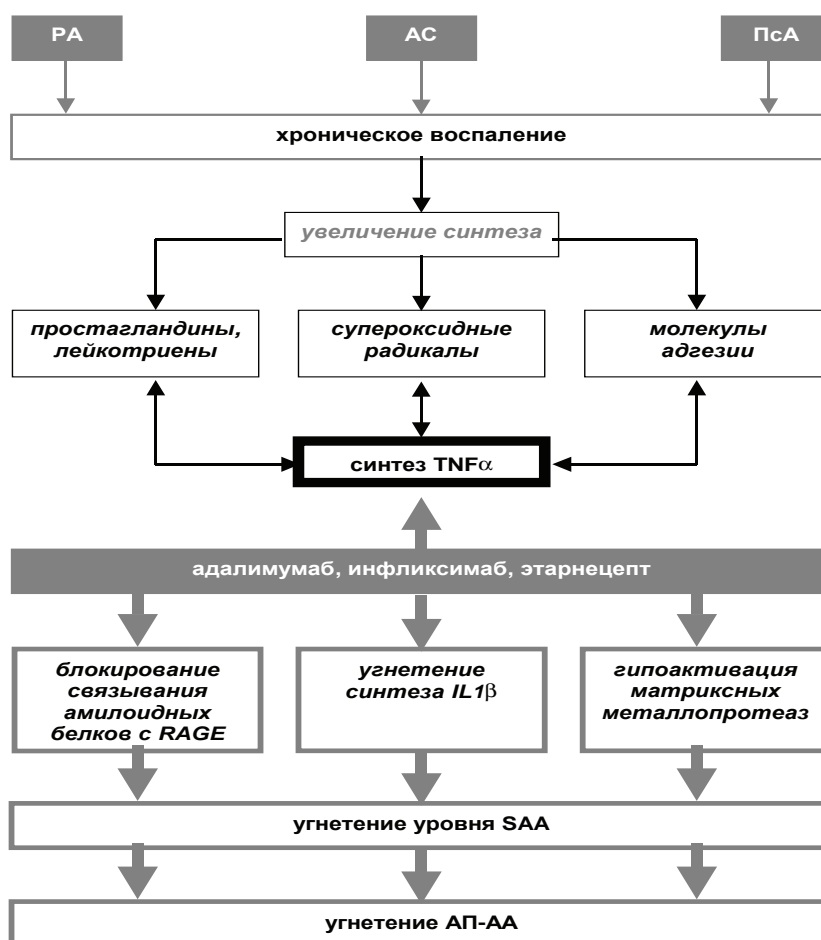


Рис. 2. Механизмы антиамилоидного действия противцитокиновых препаратов у больных артритами.

У больных хроническими артритами $TNF\alpha$ усиливает экспрессию молекул клеточной адгезии, а посредством активации факторов транскрипции определяет трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов по направлению к пораженным суставам и почкам. $TNF\alpha$ у больных АП-АА может стимулировать синтез других провоспалительных цитокинов ($IL1\beta$, $IL6$, $IL8$), хемокинов, простагландина $E2$, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов, супероксидных радикалов, матриксных металлопротеиназ, участвовать в процессах стимуляции неоангиогенеза, пролиферации фибробластов и модуляции апоптоза.

Инфликсимаб (ремикеидTM) — химерические иммуноглобулин-G1 моноклональные антитела, состоящие на 3/4 из человеческого и на 25% мышиноного белка (мышинный фрагмент содержит место связывания $TNF\alpha$, а человеческий обеспечивает эффекторные функции). Антитела инфликсимаба с высокой афинностью, авидностью и специфичностью связывают растворенный и мембраноассоциированный $TNF\alpha$, вызывают лизис $TNF\alpha$ -продуцирующих клеток,

ингибируют многие биологические эффекты цитокина. На фоне использования инфликсимаба у больных артритами с АП-АА снижаются концентрации в крови $IL1\beta$, $IL6$, растворимых форм молекул адгезии ICAM-1 и E-селектина, отражающих активацию сосудистого эндотелия. Известны даже случаи полной ремиссии АП-АА при РА в процессе лечения больных инфликсимабом, что сопровождается улучшением скорости клубочковой фильтрации и исчезновением из крови SAA [23].

В течение последних лет инфликсимаб используется одновременно для лечения АП-АА и болезни Крона в случаях такой сочетанной патологии у одних и тех же больных [13]. При АП-АА, обусловленном семейной средиземноморской лихорадкой, лечение инфликсимабом сочетается с применением колхицина [16]. Вызываемое инфликсимабом снижение активности матриксных металлопротеиназ в почках, растворимых молекул адгезии E-селектина и ICAM коррелирует со степенью подавления острофазового ответа.

К еще одному анти-TNF α -препарату относится этанерцепт (энбрел™), который получают соединением TNF α рецепторов с Fc-фрагментом молекулы иммуноглобулина-G1, после чего он действует как экзогенный растворимый TNF α -рецептор, связывает и инактивирует молекулы TNF α . На фоне этанерцепта у больных РА с АП-АА уменьшаются уровни SAA [18] и сывороточного креатинина при увеличении параметров альбуминемии [28]. Наиболее отчетливый эффект этанерцепта при лечении больных АП-АА вследствие РА отмечается у носителей аллеля амилоидного протеина SAA1.3. После применения этанерцепта, воздействующего на гломерулярные TNFR2-рецепторы, хорошие результаты лечения достигаются у больных АС с АП-АА [3].

Существует точка зрения, что этанерцепт может оказаться препаратом выбора во время комплексной терапии пациентов с АП-АА при всех хронических воспалительных болезнях суставов. У 7 из 9 таких больных в процессе лечения этанерцептом достигнуто статистически достоверное уменьшение показателей SAA. Вместе с тем, на фоне применения этанерцепта у такой категории пациентов констатированы по одному случаю бактериального эндокардита, психоза и выраженной лейкопении, что потребовало замены данного антицитокинового средства на адалимумаб или анакинру [32]. Больным, нечувствительным к инфликсимабу и этанерцепту, рекомендуются два разных пути проведения дальнейшей терапии: 1) ингибирование молекулы CTLA-4 абатасептом; 2) подавление количества В-лимфоцитов и повышение уровня активирующего фактора В-клеток ритуксимабом (мабтера™).

Препаратом полностью человеческих рекомбинантных моноклональных антител к TNF α является адалимумаб (хумира™), лечение которым относительно безопасно и хорошо переносится больными, дает положительные результаты в случаях неэффективности других блокаторов TNF α при РА, АС и ПсА. На фоне терапии больных с АП-АА адалимумабом наблюдается угнетение продукции С-реактивного протеина, IL1 β (но не IL12 и IL23), С-телопептида коллагена типа II (но не N-телопептида). Адалимумаб весьма эффективен у больных АС с АП-АА, которые вследствие терминальной почечной недостаточности получают фоновое лечение перитонеальным диализом. Данный противцитокиновый препарат не оказывает дополнительных нежелательных эффектов на течение почечного патологического процесса [20]. Отмечается, что применение адалимумаба при АП-АА у больных с хроническим ювенильным артритом существенно угнетает проявления нефротического синдрома, способствуя относительно быстрому исчезновению гидроторакса и асцита [30].

В качестве средства, подавляющего активность в организме больных АП-АА IL1 β , используется рекомбинантный растворимый антагонист рецепторов IL1 β анакинра [8], иногда в сочетании с колхицином, хотя оценка подобных сочетанных терапевтических мероприятий требует уточнения на репрезентативной численности наблюдений [5]. Анакинра, подавляя функциональную активность IL1 β в почках, снижает синтез в них матриксных металлопротеиназ. Данный препарат у больных АП-АА не только уменьшает в крови концентрацию TNF α , но и улучшает течение патологического почечного процесса [31]. При семейной средиземноморской лихорадке положительные результаты лечения больных с АП-АА достигаются от использования анакинры в случаях неэффективности применения колхицина [1].

В патогенезе АП-АА немаловажное значение отводится амилоидогенным высокомолекулярным гликозаминогликанам, которые входят в состав АА-амилоида. Связывание SAA с гликозаминогликанами способствует индукции конформационных изменений по направлению кросс- β -складчатой структуры усилению амилоидогенеза. В депозитах АА-амилоида находятся ламинин, коллаген IV типа и фибронектин, а также хондроитинсульфат-, дерматансульфат- и гепарансульфатпротеогликаны [42]. Гликозаминогликаны способны связывать фибриллы АА-амилоида, а единственным признаком, общим для всех этих белков, является их способность формировать агрегаты, которые приводят к образованию и отложению АА-амилоида. Транскрипция таких протеинов регулируется во время или непосредственно перед образованием АА-амилоида.

К фибриллярным протеогликанам относится гепарансульфат, вызывающий в почках реконструирование аполипопротеина высокой плотности с последующим синтезом богатых амилоидным белком SAA агрегатов [10]. Гликозаминогликаны являются молекулами мукополисахаридов, определяющих процессы амилоидогенеза в почках и формируя связи с гликопротеинами. Уровень гликозаминогликанов в моче больных АП-АА уменьшается, что обратно коррелирует с продолжительностью болезни [27]. Как считают R.Kisilevsky et al. [19], в перспективе для лечения АП-АА возможно окажутся весьма полезными антигепарановые препараты.

Блокатором взаимодействия проамилоидных гликозаминогликанов с амилоидным белком АА является ингибитор фибриллогенеза эпролизат (NC-503; 1,3-пропандисульфат; киакта™) [25, 46] (рис. 3).

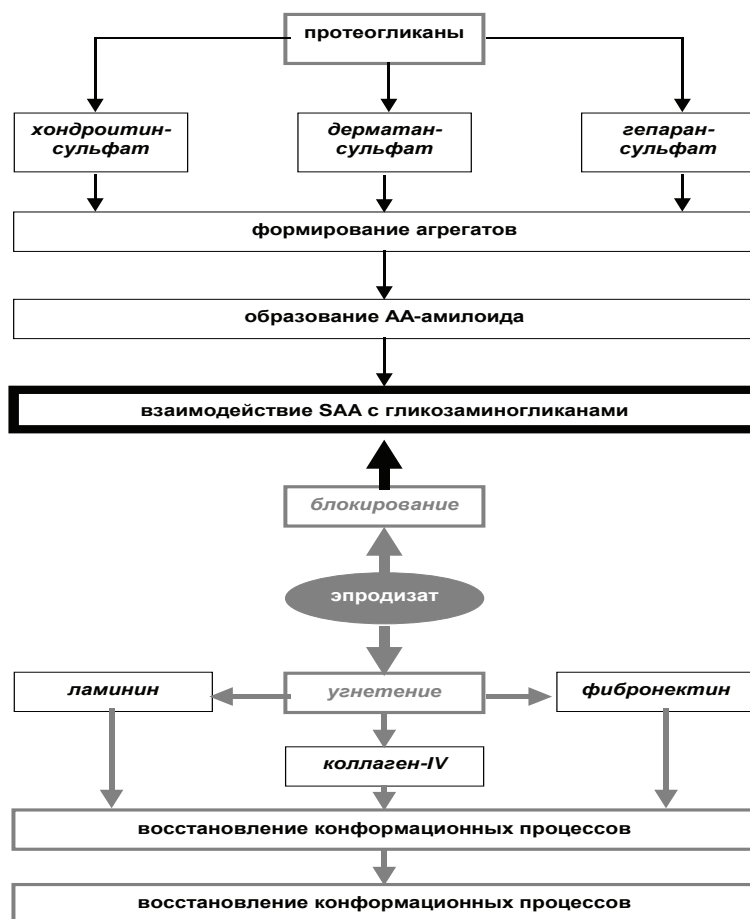


Рис. 3. Механизмы антиамилоидного действия эпродизата.

Препарат препятствует полимеризации АА-амилоида, что тормозит отложение его в тканях почек. На эффективность эпродизата при АП-АА указывают специалисты из разных стран. Проведены даже многоцентровые исследования (включая двойные слепые), в которых продемонстрирована способность препарата тормозить темпы прогрессирования заболевания [9, 15].

И последнее. Хотя делаются пока только первые попытки использования при АП-АА ингибитора сывороточного амилоида Р бис-Д-пролина [21], уже намечаются весьма оптимистичные перспективы такой терапии [14]. Низкий синтез предшественника оксида азота L-аргинина при воспалительных заболеваниях суставов способствует не только формированию эндотелиальной дисфункции сосудов у таких пациентов, но также развитию АП-АА и ускорению темпов прогрессирования почечной патологии [45]. Не исключается, что в будущем для профилактики и лечения АП-АА у больных РА, АС и Пс будут применяться донаторы и/или стимуляторы синтеза оксида азота и L-аргинина (например, нитраты, некоторые кардиоселективные β -адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы фосфодиэстеразы и ангиотензинпревращающего фермента).

Таким образом, за последнее пятилетие пересмотрены многие позиции в отношении патогенеза и лечения АП-АА, а в клинической практике стали использоваться принципиально новые подходы к патогенетической терапии. Безусловно, в отношении перечисленных групп препаратов еще много неясного, но уже сейчас их применение в комплексной терапии больных АП-АА перспективно и патогенетически обусловлено. Как звучит латинская поговорка «se non e vero, e ben trovato» («если это и не верно, то все же хорошо придумано»). Точки над «i» расставит ближайшее будущее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alpay N. Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine-resistant familial Mediterranean fever / N. Alpay, A. Sumnu // *Rheumatol. Int.* - 2010. - Vol. 13, N 4. - P. 40 - 44.
2. Bauerovsky L. Systemic amyloidosis in renal biopsy samples / L. Bauerovsky, E. Honsovsky, R. Rysavsky, C. Povasil // *Cesk. Patol.* - 2009. - Vol. 45, N 3. - P. 64 - 68.
3. Bellissimo S. Response to anti-TNF-alpha treatment for secondary renal amyloidosis in a patient with ankylosing spondylitis / S. Bellissimo, M. G. Ferrucci, A. Gallo, S. Stisi // *Reumatismo.* - 2007. - Vol. 59, N 3. - P. 240 - 243.

4. Bergesio F. Renal involvement in systemic amyloidosis – an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis / F. Bergesio, A. M. Ciciani, M. Santostefano, R. Brugnano // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2007. - Vol. 22, N 6. - P. 1608 - 16018.
5. Bilginer Y. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease / Y. Bilginer, N. A. Ayaz, S. Ozen // *Clin. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 29, N 2. - P. 209 - 210.
6. Byji S. Renal amyloidosis complicating the outcome of chronic inflammatory colitis / S. Byji, H. Kaaroud, F. Ben Moussa, R. Goucha // *Presse Med.* - 2004. - Vol. 33, N 13. - P. 862 - 865.
7. Cerquaglia C. Pharmacological and clinical basis of treatment of familial mediterranean fever (FMF) with colchicine or analogues: an update / C. Cerquaglia, M. Diaco, G. Nucera, M. La Reginam // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* - 2005. - Vol. 4, N 1. - P. 117 - 124.
8. Church L. D. Long term management of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): Focus on riloncept (IL-1 Trap) / L. D. Church, S. Savic, M. F. McDermott // *Biologics.* - 2008. - Vol. 2, N 4. - P. 733 - 742.
9. Dember L. M. Eprodisate for AA amyloidosis trial group: eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis / L. M. Dember, P. N. Hawkins, B.P. Hazenberg, P. D. Gorevic // *N. Engl. J. Med.* - 2007. - Vol. 356, N 23. - P. 2349 - 2360.
10. Elimova E. Heparan sulfate promotes the aggregation of HDL-associated serum amyloid A: Evidence for a proamyloidogenic histidine molecular switch / E. Elimova, R. Kisilevsky, J. B. Ansin // *FASEB J.* - 2009. - Vol. 23, N 10. - P. 3436 - 3448.
11. Ensari C. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients / C. Ensari, A. Ensari, N. Tyjmer, E. Ertug // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2005. - Vol. 20, N 8. - P. 1721 - 1725.
12. Esteve V. Renal involvement in amyloidosis: Clinical outcomes, evolution and survival / V. Esteve, J. Almirall, E. Ponz, N. Garcya // *Nefrologia.* - 2006. - Vol. 26, N 2. - P. 212 - 217.
13. Fidalgo C. Secondary amyloidosis in a patient with long duration Crohn's disease treated with infliximab / C. Fidalgo, J. Calado, M. Cravo // *Bio Drugs.* - 2010. - Vol. 14, N 24, suppl. 1. - P. 15 - 17.
14. Gillmore J. D. Sustained pharmacological depletion of serum amyloid P component in patients with systemic amyloidosis / J. D. Gillmore, G. A. Tennent, W. L. Hutchinson, J. R. Gallimore // *Br. J. Haematol.* - 2010. - Vol. 148, N 5. - P. 760 - 767.
15. Hazenberg B. P. Diagnostic performance of amyloid A protein quantification in fat tissue of patients with clinical AA amyloidosis / B. P. Hazenberg, J. Bijzet, P. C. Limburg, M. Skinner // *Amyloid.* - 2007. - Vol. 14, N 2. - P. 133 - 140.
16. Heras M. Renal amyloidosis in a female with familial Mediterranean fever: Clinical response to treatment with colchicine and infliximab / M. Heras, R. Sanchez, A. Saiz, M. J. Fernandez-Reyes // *Nefrologia.* - 2009. - Vol. 29, N 4. - P. 373 - 375.
17. Icardi A. Kidney involvement in rheumatoid arthritis / A. Icardi, P. Araghi, M. Ciabattoni, U. Romano // *Reumatismo.* - 2003. - Vol. 55, N 2. - P. 76 - 85.
18. Ishii W. A case with rheumatoid arthritis and systemic reactive AA amyloidosis showing rapid regression of amyloid deposition on gastroduodenal mucosa after a combined therapy of corticosteroid and etanercept / W. Ishii, D. Kishida, A. Suzuki, Y. Shimojima // *Rheumatol. Int.* - 2011. - Vol. 31, N 2. - P. 247 - 250.
19. Kisilevsky R. Heparan sulfate as a therapeutic target in amyloidogenesis: prospects and possible complications / R. Kisilevsky, J. B. Ansin, W. A. Szarek, S. Petanceska // *Amyloid.* - 2007. - Vol. 14, N 1. - P. 21 - 32.
20. Kobak S. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients / S. Kobak, F. Oksel, Y. Kabasakal, E. Doganavsargil // *Clin. Rheumatol.* - 2007. - Vol. 26, N 12. - P. 2191 - 2194.
21. Kolstoe S. E. Drug targets for amyloidosis / S.E. Kolstoe, S. P. Wood // *Biochem. Soc. Trans.* - 2010. - Vol. 38, N 2. - P. 466 - 470.
22. Kostadinova-Kunovska S. The possible pathogenesis of AA type amyloidosis in a patient with ulcerative colitis and renal cell carcinoma / S. Kostadinova-Kunovska, G. Petrusevska, L. Grcevska, S. Banev // *Acta Med. Croatica.* - 2006. - Vol. 60, N 3. - P. 251 - 254.
23. Kuroda T. A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with infliximab / T. Kuroda, Y. Otaki, H. Sato, T. Fujimura // *Rheumatol. Int.* - 2008. - Vol. 28, N 11. - P. 1155 - 1159.
24. Magy-Bertrand N. Incidence of amyloidosis over 3 years: The AMYPRO study / N. Magy-Bertrand, J. L. Dupond, F. Mauny, A. S. Dupond // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 2008. - Vol. 26, N 6. - P. 1074 - 1078.
25. Manenti L. Eprodisate in amyloid A amyloidosis: a novel therapeutic approach? / L. Manenti, P. Tansinda, A. Vaglio // *Expert. Opin. Pharmacother.* - 2008. - Vol. 9, N 12. - P. 2175 - 2180.
26. Migita K. An active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes / K. Migita, T. Miyashita, Y. Maeda, M. Nakamura // *Rheumatology.* - 2005. - Vol. 44, N 4. - P. 443 - 448.
27. Nadir H. Urinary glycosaminoglycan levels as a marker of renal amyloidosis in patients with familial Mediterranean fever / H. Nadir, S. Unver, A. M. Ozel, Y. Yazgan // *Ren. Fail.* - 2007. - Vol. 29, N 1. - P. 73 - 77.
28. Nakamura T. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis / T. Nakamura, S. Higashi, K. Tomoda, M. Tsukano // *Clin. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 29, N 12. - P. 1395 - 1401.

29. Nobre C. A. Anti-TNF therapy in renal amyloidosis in refractory rheumatoid arthritis: a new therapeutic perspective / C. A. Nobre, M. R. Callado, C. E. Rodrigues, D. B. de Menezes // *Rev. Bras. Reumatol.* - 2010. - Vol. 50, N 2. - P. 205 - 210.
30. Nowak B. Rapid and complete resolution of ascites and hydrothorax due to nephrotic syndrome caused by renal amyloidosis in a patient with juvenile chronic arthritis treated with adalimumab / B. Nowak, S. Jeka, P. Wiland, J. Szechiyski // *Joint Bone Spine.* - 2009. - Vol. 76, N 2. - P. 217 - 219.
31. Obici L. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis / L. Obici, A. Meini, M. Cattalini, S. Chicca // *Ann. Rheum. Dis.* - 2010. - Vol. 20, N 12. - P. 30 - 34.
32. Perry M. E. Effect of etanercept on serum amyloid A protein (SAA) levels in patients with AA amyloidosis complicating inflammatory arthritis / M. E. Perry, A. Stirling, J. A. Hunter // *Clin. Rheumatol.* - 2008. - Vol. 27, N 7. - P. 923 - 925.
33. Pettersson T. Treatment strategies for amyloid A amyloidosis / T. Pettersson, Y. T. Kontinen, C. P. Maury // *Expert. Opin. Pharmacother.* - 2008. - Vol. 9, N 12. - P. 2117 - 2128.
34. Ryan J. G. AA amyloidosis in psoriatic arthritis / J. Y. Ryan, A. M. Dorman, P. G. O'Connell // *Ir. J. Med. Sci.* - 2006. - Vol. 175, N 2. - P. 81 - 82.
35. Saba M. Multisystemic amyloidosis: Clinical study of 39 patients in Lebanon / M. Saba, A. Tohmy, G. Abadjian, F. Haddad // *Presse Med.* - 2005. - Vol. 34, N 9. - P. 640 - 646.
36. Sasatomi Y. Prognostic factors for renal amyloidosis: A clinicopathological study using cluster analysis / Y. Sasatomi, H. Sato, Y. Chiba, Y. Abe // *Intern. Med.* - 2007. - Vol. 46, N 5. - P. 213 - 219.
37. Sen S. A proposed histopathologic classification, scoring, and rating system for renal amyloidosis: Standardization of renal amyloid biopsy report / S. Sen, B. Sarsik // *Arch. Pathol. Lab. Med.* - 2010. - Vol. 134, N 4. - P. 532 - 544.
38. Sevoyan M. K. Prevention of amyloidosis in familial Mediterranean fever with colchicine: A case-control study in Armenia / M. K. Sevoyan, T. F. Sarkisian, A. A. Beglaryan, G. R. Shahsuvaryan // *Med. Princ. Pract.* - 2009. - Vol. 18, N 6. - P. 441 - 446.
39. Smith G. R. Etanercept treatment of renal amyloidosis complicating rheumatoid arthritis / G. R. Smith, K. E. Tymms, M. Falk // *Intern. Med. J.* - 2004. - Vol. 34, N 9 - 10. - P. 570 - 572.
40. Solak Y. Colchicine treatment in autosomal dominant polycystic kidney disease: many points in common / Y. Solak, H. Atalay, I. Polat, Z. Biyik // *Med. Hypotheses.* - 2010. - Vol. 74, N 2. - P. 314 - 317.
41. Targozska-Stypniak B. Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients / B. Targozska-Stypniak, M. Dryglewska, M. Majdan // *Pharmacol. Rep.* - 2010. - Vol. 62, N 4. - P. 719 - 725.
42. Trinn C. Amyloidosis / C. Trinn // *Orv. Hetil.* - 2010. - Vol. 151, N 29. - P. 1182 - 1189.
43. Vasala M. More evidence of declining incidence of amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases / M. Vasala, K. Immonen, H. Kautiainen, M. Hakala // *Scand. J. Rheumatol.* - 2010. - Vol. 39, N 6. - P. 461 - 465.
44. Vernerovsky Z. An unusual cause of renal amyloidosis secondary to gout: the first description of familial occurrence / Z. Vernerovsky, I. Rychlyk, L. Brunerovsky, L. Dvorskykovsky // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* - 2006. - Vol. 25, N 9 - 11. - P. 1305 - 1308.
45. Yilmaz M. I. ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction / M. I. Yilmaz, A. Sonmez, M. Saglam, A. R. Qureshi // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2008. - Vol. 19, N 2. - P. 388 - 395.
46. Zdrojewski Z. Amyloidosis in rheumatic diseases / Z. Zdrojewski // *Ann. Acad. Med. Stetin.* - 2010. - Vol. 56, suppl. 1. - P. 7 - 15.

Надійшла до редакції 11.05.2011.

Прийнята до друку 25.05.2011.

© Кулизький М.В., 2011

УДК: 616.61-085.38-073.27-052

М.В. КУЛИЗЬКИЙ

**ВАГІТНІСТЬ У ДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТОК: ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ,
УСКЛАДНЕННЯ ТА РЕЗУЛЬТАТИ**

M. KULYZKYI

PRAEGNANCY IN DIALYSIS PATIENTS: MANAGEMENT, COMPLICATION AND OUTCOME

ДУ «Інститут нефрології АМН України», Київ

Ключові слова: вагітність, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, режим лікування, ускладнення, артеріальний тиск, харчовий статус

Резюме: у статті описано поширеність вагітності та її результати у пацієнток, які лікуються гемодіалізом або перитонеальним діалізом, особливості лікування цієї категорії хворих, корекція артеріальної гіпертензії, анемії та порушень харчового статусу.

Summary: the article describe prevalence and outcome of pregnancy in patients who are treated with haemodialysis or peritoneal dialysis, specialities of dialysis program, correction of arterial hypertension, anemia and nutritional status.

Вагітність у жінок хронічною хворобою нирок залишається нечастим явищем з набагато гіршим прогнозом щодо народження та виживання дитини та високим ризиком передчасних пологів. Не зважаючи на чисельність повідомлень більшість з них є повідомленнями про окремі випадки що унеможливує їх аналіз. Найбільш влучно стан у даному сегменті медицини відображає робота G.V.Piccoli та співавторів, які зробили огляд літератури з питання вагітності у діалізних пацієнтів – було проаналізовано 2840 резюме та 241 статей, серед яких лише 8 статей та 2 статті з резюме задовольнили вимогам авторів [1]. У цих 10 статтях (9 з них моноцентрові) розглянуто 90 вагітностей у 78 пацієнток, у яких досить часто спостерігались гіпертензія та анемія. Дослідження були гетерогенні за визначенням кінцевих точок лікування, тривалості спостереження (від 2 до 16 років), періоду спостереження (1998, з 1998 по 2000, з 2000 по 2006), віком пацієнток (від 25 до 35 років) та режимами діалізу терапії. Аналогічний стан проблеми вагітних жінок з ХХН у додіалізованому періоді.

Ризик втрати плоду без врахування першого триместру вагітності та спонтанних абортів склав 16% за даними S.Noù [2] у 39 вагітних з креатиніном сироватки від 124 до 221 мкмоль/л, 31% у 19 пацієнток з креатиніном сироватки від 142 до 460 мкмоль/л за даними Imbasciati [3] та 27% у 15 вагітних з ШКФ 42 ± 10 мл/хв згідно дослідження Abe [4].

Про більш сприятливі результати повідомляє Cunningham [5] у 37 вагітних з сироватко-

вим креатиніном від 124 до 832 мкмоль/л. У 26 пацієнток з помірною нирковою недостатністю (креатинін 124-221 мкмоль/л) 88% вагітність завершилась народженням живої дитини, тоді як у жінок з вираженою нирковою недостатністю (креатинін 230-832 мкмоль/л) лише у 7 (64%) вагітність завершилась успішно та мали місце передчасні пологи (86%) та затримка росту плоду (43%), а середня вага новонародженого становила 1520 г [5].

Схожі дані отримані з іншого дослідження, що проводилось у 6 центрах з різних країн [6]. Серед 82 вагітностей у 64 жінок з первинними захворюваннями нирок та початковим рівнем креатиніну від 124 до 487 мкмоль/л частота народження живої дитини становила понад 93%. У групі вагітних з рівнем креатиніну менше 220 мкмоль/л у 55% зафіксовано передчасні пологи та 31% затримку внутрішньоутробного розвитку, тоді як у вагітних з креатиніном понад 220 мкмоль/л – у 73% та 57% відповідно. Швидкість клубочкової фільтрації залишалась незмінною у 57% вагітних починаючи з початку вагітності і до 6 тижнів після, у 20% знизилась у пренатальному періоді та у 23% - протягом 6 тижнів після пологів. Наявність артеріальної гіпертензії у третьому триместрі достовірно асоціювалась з передчасними пологами (72% проти 46%) [6]. Згідно досліджень P.Jungersta D.Chauveau у групі жінок з середнім артеріальним тиском понад 105 ммРст ризик смерті плоду був приблизно в 10 разів вищим порівняно з жінками, середній тиск яких був меншим за 105 ммРст [7].

Схожі дані наводять і інші автори. За даними S.Noù [2] близько у половини вагітних з рівнем креатиніну від 142 мкмоль/л до 257 мкмоль/л, ті ж дані наводить Abe [4] у пацієнток з рівнем креатиніну від 159 мкмоль/л до 407 мкмоль/л; Cunningham [5] зазначає погіршення функції

Кулизький Микола Володимирович
тел.: (0 44) 455 93 78

нирок у 19% вагітних з рівнем креатиніну менше 230 мкмоль/л порівняно з 45% у пацієнток з рівнем креатиніну від 230 мкмоль/л до 832 мкмоль/л.

На основі цих та інших даних P.Jungers та D.Chauveau [7] сформували рекомендації щодо оптимізації результатів вагітності у жінок з порушеною функцією нирок (табл1)

Таблиця 1

Рекомендації щодо оптимізації результатів вагітності у жінок з порушеною функцією нирок

1	Планування вагітності
2	Ретельна координація між нефрологами та акушерами
3	Ведення вагітних групи ризику за акушерською патологією з відвідуванням відділення інтенсивної терапії новонароджених
4	Забезпечення оптимального контролю АТ від початку вагітності: уникати діуретиків та ІАПФ; перевагу віддавати метилдопі та β-блокаторам як препаратам 1-ї та 2-ї лінії відповідно; діастолічний тиск не повинен бути вищим за 90 та нижчим за 80 ммРс
5	Корекція анемії: препарати заліза та фолієвої к-ти; за необхідності ЕПО
6	Уникати метаболічного ацидозу та гіпокальціємії
7	Адекватне споживання білку та калорій
8	Ретельно контролювати рівні креатиніну та сечовини крові. Починати діалізу терапії коли сироватковий креатинін перевищує 350-400 мкмоль/л та/або сечовина понад 20 ммоль/л.
9	Посилити спостереження за плодом з 26 тижня; госпіталізація пацієнток групи ризику у випадку передчасних перейм
10	Ретельне спостереження за функцією нирок, АТ та протеїнурією пацієнток у післяпологовому періоді

Вперше повідомили про успішну вагітність у пацієнтки на гемодіалізі у 1971 році P.Confortini [8]. Частота вагітності у діалітичних пацієнток за даними різних авторів становить від 1% до 7%(табл.2). У 1980 році EDTA повідомило, що 0,9% з 13000 жінок дітородного віку після початку діалітичної терапії мали вагітність, яка завершилась успішно у 23% випадків [9]. За даними

Бельгійського реєстру з 1975 по 1996 роки серед 1472 пацієнток дітородного віку на діалізі 15 досягли 3-го триместру вагітності(1%), з яких 80% завершилися успішними пологами [10], проте вагітності виникли до початку діалізу і не були включені випадки переривання вагітності у ранні строки.

Таблиця 2

Частота та результати вагітності пацієнток на гемодіалізі

Джерело	Рік	Число вагітностей/жінок	Частота вагітності	Виживання новонароджених	Неонатальна смертність	Спонтанні аборти
9	1980	13000/115	0,9%	23%	-	13%
41	1992	27/380	7%	30%	-	-
12	1994	58/1281	1,5%	37%	5%	44%
13	1998	184/6230	2,2%	40%	3%	46%
10	1998	15/1472	1%	50%	13%	-
24	1999	172/5000	3,4%	49%	5%	12%
25	2002	18	-	50%	17%	-
- немає даних						

Згідно реєстру Австралії та Нової Зеландії частота вагітностей на діалізі протягом 1992-2002 років становила 1% [11]. Зафіксовано 45 випадків вагітності, народження 11 немовлят, 9 у пацієнток на гемодіалізі та 2 у пацієнток на ПД. Серед інших випадків вагітностей 17 припинились у 1-му триместрі, 14 були припинені

медикаментозно, 1 випадок мертвонародження після 20 тижнів та результати 2-х невідомі.

Цікавим є факт зростання відсотку успішного завершення вагітності з 21% до 1990 року до 52% після цієї дати, що є результатом накопичення та опрацювання даних щодо ведення пацієнток цієї категорії (рис. 1).

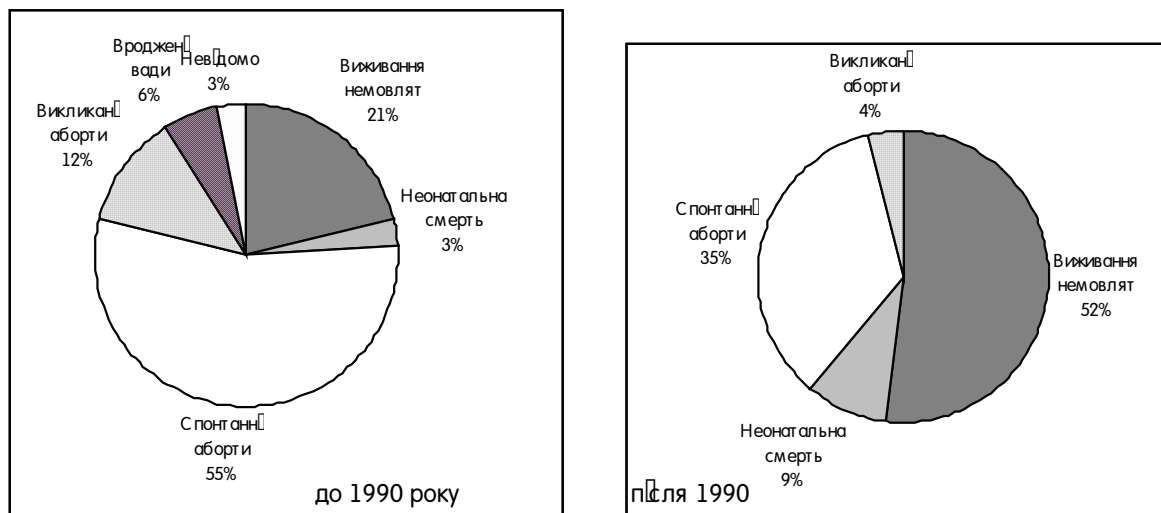


Рис. 1. Результати вагітності у жінок на діалізі [12]

Найбільшим і найкраще статистично обробленим стало дослідження реєстру Сполучених Штатів [13]. Протягом 4-х років спостереження 2,2% (135 з 6230) пацієнток дітородного віку були вагітні; частота вагітності на ГД становила 2,4%(109), на ПД – 1,1%(18). У 42% випадків вагітність завершилась народженням немовлят. 76% завагітніли під час лікування діалізом, 24% у додіалізного періоду, причому виживання плоду у другій групі було достовірно вищим (74% vs 40%). Спонтанні аборти у першому триместрі становили 25%, у другому 17%; 16% вагітностей закінчилися мертвонародженням або ранньою

неонатальною смертністю. Згідно ж цього дослідження успішність вагітності істотно залежала від часу її початку: у випадку виникнення вагітності у додіалізного періоду успішний результат спостерігався у 74% випадків, тоді як при початку вагітності на фоні лікування діалізом – лише у 40% [13].

Але не зважаючи на покращення виживання новонароджених менше половини вагітностей у пацієнток на діалізі завершуються успішно, а смертність новонароджених залишається вищою, ніж у загальній популяції [14].

Таблиця 3

Тривалість вагітності та ускладнення у жінок на гемодіалізі

Посилання	К-ть вагітностей	Середня тривалість	Середня вага немовлят, г	Частота полігідрamnіону	Артеріальна гіпертензія	Родорозрішення через кесарев розтин
13	184	32,4±4,6	-	-	79%	-
10	15	-	1164 (700-1900)	62%	-	8 (53%)
24	68	31,9	1543,5±671,9 (530-2856)	33%	42%	-
25	18	32	1542 (512-1660)	46%	72%	6 (46%)

З таблиці 3 видно, що вагітність у пацієнток на діалізі часто завершується передчасними пологам, з середньою тривалістю вагітності близько 32 тижнів. У більшій частини новонароджених вага тілі менше 2000 г, але чітко корелює з терміном гестації, тому не можна говорити про уповільнення внутрішньоутробного розвитку у порівнянні з загальною популяцією [15]. Передчасні пологи є результатом впливу багатьох факторів, зокрема наявності полігідрamnіону, артеріальної гіпертензії вагітних, передчасному розриву навколоплодового міхура,

тощо [15, 16]. Найбільш вірогідною причиною полігідрamnіону вважають збільшення діурезу плоду у відповідь на високу концентрацію сечовини у крові плаценти, що призводить до накопичення надлишку амніотичної рідини [17, 12]. Збільшення кратності діалізу призводить до зниження переддіалізного вмісту сечовини та частоту полігідрamnіону і, таким чином, знизити ризик передчасних пологів [10, 27].

Накопичення даних поодиноких досліджень свідчило, що успішність своєчасних пологів та виживання немовлят істотно залежать від інтен-

сивності діалізу [13, 10, 18]. Щоденний діаліз з концентрацією сечовини менше 17 ммоль/л та повільною ультрафільтрацією попереджує розвиток полігідремію та негативний вплив азо-

темії на розвиток плоду. Згідно робіт Nou S лише при проведенні діалізу понад 20 годин на тиждень зменшується частота передчасних пологів та збільшується виживання немовлят (рис.2,3) [13].

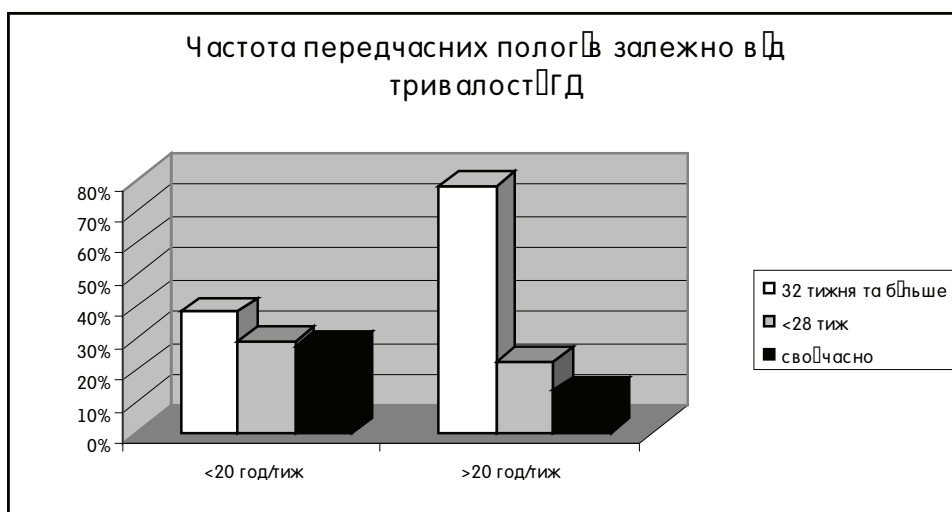


Рис. 2. Частота передчасних пологів залежно від кількості годин діалізу протягом тижня.

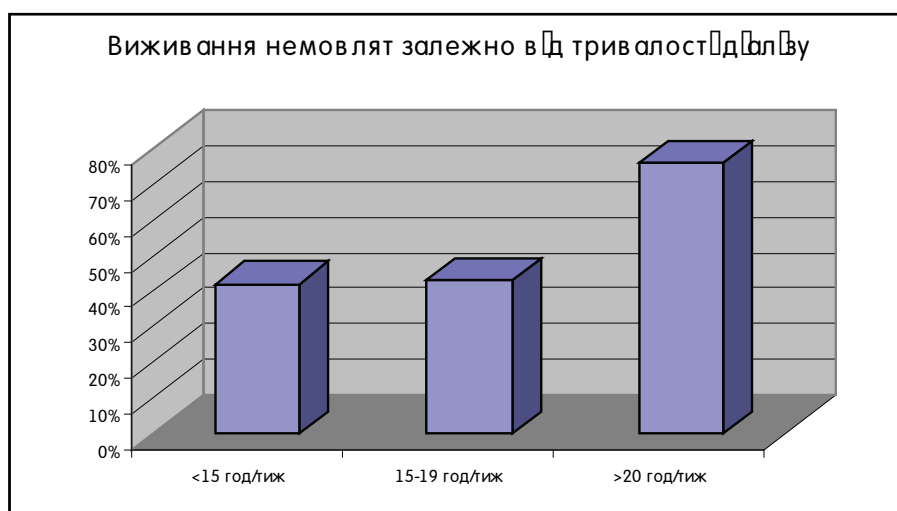


Рис. 3. Вживання немовлят залежно від к-ті годин діалізу протягом тижня

Окрім позитивного впливу на вагу народжених та зменшення частоти розвитку полігідремію більш частий діаліз мінімізує зміни внутрішньосудинного об'єму вагітної. Завдяки цьому зменшується частота інтрадіалізної гіпотензії та уникається зниження фетоплацентарного кровотоку. Стабільна материнська гемодинаміка також може сприяти збільшенню тривалості гестації. При оцінці «сухої ваги» вагітної пацієнтки слід пам'ятати про збільшення ваги і за рахунок росту плода – протягом першого триместру таке збільшення становить 1-1,5 кг, далі близько 0,5 кг на тиждень.

Інтенсивний діаліз дозволяє чудово корегувати таке досить часте явище для діалітичних пацієнтів як гіперфосфатемія. Дуже часто при такому режимі діалізу зникає потреба у застосуванні фосфатбіндерів, а фосфати додають у діалізат у

концентрації 1,3 ммоль/л або навіть більше [19, 20]. Іншою проблемою при щоденному діалізі може стати гіпокаліємія, тому таким пацієнтам збільшують концентрацію калію у діалізуючому розчині до 3-3,5 ммоль/л.

Під час нормальної вагітності збільшується всмоктування кальцію в кишківнику, спостерігається гіперкальціурія, функціональний гіперпаратиреоз та зростання концентрації кальцитріолу [21]. Скелет плоду потребує близько 30 г кальцію для кальцифікації [22]. Застосування діалізату з концентрацією кальцію 1,25 ммоль/л зумовлює негативний баланс кальцію та потребує споживання щодня 1-2 г карбонату кальцію; застосування діалізату з концентрацією кальцію 1,75 ммоль/л зумовлює позитивний баланс кальцію та надходження в організм близько 1 г кожної сесії, що може супроводжуватись гі-

перкальціємією. Тому для більшості пацієток оптимальним є діалізат з концентрацією кальцію 1,5 ммоль/л, що зумовлює незначний позитивний баланс кальцію (надходження близько 200 мг кальцію щосекунди). Концентрацію вітаміну Д слід перевіряти щомісяця та призначати відповідні препарати при зниженні цільових значень. Деякі дослідження свідчать, що плацента є джерелом вітаміну 1,25(ОН)₂-віт Д₃ та може істотно компенсувати дефіцит цього вітаміну у жінок з пошкодженими нирками [22]. Проте на даний час невідомо, чи має продукція вітаміну Д₃ плацентою клінічне значення.

У жінок з преєклампсією, яким показане призначення токолітичних препаратів магній може додаватися у діалізат для забезпечення концентрації у сироватці крові на рівні 5-7 мг/дл [23].

Артеріальна гіпертензія є найбільш частим ускладненням вагітних цієї популяції та зустрічається за даними різних авторів від 42 до 80% випадках [24, 25, 26]. Для корекції цього ускладнення як правило не вдається обійтись без антигіпертензивних засобів; перевагу віддають -метилдопі, -блокаторам та гідролазину. У випадках вираженої гіпертензії додають клофелін та блокатори кальцієвих каналів [27, 26, 28, 29, 7]. Інгібітори ангеотензинперетворюючого ферменту та блокатори рецепторів ангеотензину викликають утворення судинних мальформацій плоду, гіпоплазії легень, неонатальної анурії та є протипоказаним протягом вагітності [29, 30, 31].

При нормальному перебігу вагітності розвивається респіраторний алкалоз, який компенсується метаболічним ацидозом (бікарбонат сироватки може знижуватись до 18-20 ммоль/л). Тому при проведенні діалізу у вагітних важливу увагу приділяють концентрації бікарбонату у діалізаті. І хоча детальна інформація про стан кислотно-лужної рівноваги у вагітних жінок на діалізі відсутня, слід уникати розвитку алкалозу під час процедури, що зазвичай має місце. Тому багато авторів рекомендують зменшувати концентрацію бікарбонату в діалізаті до 25 ммоль/л [12, 27].

Порушення харчового статусу може мати місце у пацієнтів які лікуються гемодіалізом, а нутріційні потреби при вагітності можуть додатково ускладнити ці порушення. Доведено, що мінімальне добове споживання білку становить 0,6 г/кг. Для діалізного пацієнта необхідне споживання 1,4 г/кг білку щодня для підтримання позитивного або нейтрального азотистого балансу, а мінімальним безпечним рівнем споживання вважають 1,2 г/кг [31]. Рекомендованим добовим споживанням білку для вагітних вважають 1,2-1,3 г/кг, а враховуючи додаткові потреби, обумовленні лікуванням діалізом загальні потреби для вагітної пацієнтки на гемодіалізі становлять 1,8 г/кг/д.

У пацієнтів які лікуються гемодіалізом під час кожної сесії відбуваються втрати амінокислот та водорозчинних вітамінів у діалізат, що стає особливо актуальним при інтенсивному щоденному діалізі; з іншого боку зростає потреба у вітамінах під час вагітності. Зважаючи на це більшість авторів рекомендують збільшити щоденне споживання водорозчинних вітамінів у 2-4 рази [32, 33]. Окрему увагу приділяють достатньому споживанню фолієвої кислоти, адже її дефіцит у першому триместрі призводить до дефекту розвитку нервової трубки. Нормальним щоденним споживанням фолієвої кислоти для вагітних є 0,4 мг, для діалізних пацієток рекомендують 0,8-1 мг/д. Вітамін А є жиророзчинним і його дефіцит не виникає під час лікування діалізом, тому призначення цього вітаміну можливе лише після лабораторного визначення його дефіциту.

Корекція анемії у вагітних не має істотних відмінностей від таких підходів для діалізних пацієнтів взагалі. Призначається еритропоетин, препарати заліза з відповідним контролем сироваткового феритину та сатурації трансферину. Цільові значення гемоглобіну та параметрів обміну заліза не відрізняються від загально прийнятих, хоча деякі автори зазначають, що для досягнення цільових значень гемоглобіну витрачається на 50% більша доза ЕПО [27, 31].

Стосовно моніторингу стану плоду чітка позиція відсутня, хоча всі джерела зазначають, що успішний результат вагітності можливий лише при тісній сумісній роботі нефрологів та акушерів. Біофізичний профіль плоду слід визначати щомісяця, а починаючи з 29 тижня – щотижнево. При ультразвуковому Доплерівському дослідженні перфузії крові матки та пуповини під час діалізу було виявлено, що індекс пульсативності умбілікальної артерії та частота серцевих скорочень плоду достовірно зростали після сеансу гемодіалізу, що було розцінено як стан гіповолемії внаслідок швидкого видалення рідини [34]. Тому з метою мінімізації порушень матковоплацентарної перфузії та перфузії плоду рекомендовано ретельний контроль тиску вагітних до, під час та після сеансу гемодіалізу та моніторинг серцевих скорочень плоду з 25 тижня у кінці та після сеансу гемодіалізу [27]. Як вже зазначалось вище препарати магнію можуть використовуватися у випадку загрози передчасних пологів та преєклампсії, але повинен бути забезпечений ретельний моніторинг. Не слід застосовувати тривалі інфузії магнію через те, що магній не виводиться з організму та швидко досягає токсичних рівнів з порушенням дихання. Кесарів розтин виконується за наявності звичайних звичайних для акушерської практики показань.

Хоча на перший погляд може здаватись, що лікування вагітних пацієток методом перитонеального діалізу супроводжується виникненням певних проблем, або навіть потребує заміни на

гемодіаліз – це не так, більш того, перинатальні ускладнення у пацієнок у додіалізного періоду зустрічаються частіше [35]. Протягом першого триместру зазвичай навіть не потрібно змінювати режим лікування, хоча бажано використовувати розчини з невисокою концентрацією глюкози (1,5% або 2,5%) [36] через можливість виникнення гіперглікемії внаслідок поєднання надходження надлишку глюкози з діалізуючого розчину у поєднанні з антиінсулярним впливом вагітності [37]. Починаючи з другого триместру збільшують кратність обмінів та зменшують об'єм діалізату (500-1000мл). Іншим підходом до забезпечення адекватності діалізу є застосування приливного перитонеального діалізу [38].

Немає чіткосформованого підходу щодо дози діалізу, хоча деякі автори рекомендують збільшувати тижневе Kt/V до 2,2-2,4 [13] або на-

віть понад 3,7 [38]. Як і при лікуванні гемодіалізом можна використовувати препарати магнію в якості токолітиків – додавання 80-800 мг на 2000 мл розчину дозволяє ефективно пригнітити скоротливість матки у більшості випадків та забезпечити концентрацію магнію в крові на рівні 5,5 мг/дл [39].

Перед початком пологів лікування перитонеальним діалізом припиняють, черевну порожнину дренують та заповнюють катетер розчином гепарину (2000 Од на 20 мл 0,9% розчину натрію хлориду). За можливості віддають перевагу регіонарній анестезії через менший вплив на матковий кровообіг та стан новонародженого [40]. Продовжують лікування перитонеальним діалізом через 24-48 годин після пологів, використовуючи невеликі об'єми діалізату (500-1000 мл) [36].

Таблиця 4

Рекомендації з ведення вагітних жінок, які лікуються діалізними методами

Чинник	Рекомендації
Початок діалізу	При $S_{Cr} > 350-400$ мкмоль/л, $U_{Cr} > 20$ ммоль/л
Сечовина сироватки крові	< 17 ммоль/л (профілактика полігідратніону)
Враховувати збільшення «сухої ваги» за рахунок росту плоду	Перший триместр 1-1,5 кг, далі близько 0,5 кг на тиждень
Харчовий статус	Споживання білку 1,8 г/кг/день, водорозчинні вітаміни та цинк
Корекція артеріальної гіпертензії	Забезпечення оптимального контролю АТ від початку вагітності: уникати діуретиків та ІАПФ; перевагу віддавати метилдопі та β -блокаторам як препаратам 1-ї та 2-ї лінії відповідно; діастолічний тиск не повинен бути вищим за 90 та нижчим за 80 ммРс
Корекція анемії	Використання препаратів заліза та ЕПО
Акушерський моніторинг	Посилений акушерський моніторинг життєдіяльності плоду, тісна співпраця нефрологів та акушерів
Діалізатор	Використовувати діалізатори з невеликою площею мембрани для запобігання надмірної швидкості ультрафільтрації
Режим ГД	Режим ГД: 5-7 раз/тиж, бікарбонатний буфер, повільна УФ для уникнення гіпотензій
Склад діалізату (ГД)	Склад діалізату: кальцій 1,5 ммоль/л, калій 3-3,5 ммоль/л, бікарбонат 25 ммоль/л
Корекція кислотно-лужного обміну	Попередження розвитку метаболічного ацидозу/алкалозу
Корекція мінерального обміну	Попередження розвитку гіпер/гіпокальціємії (кальцій діалізату, препарати віт Д)
Режим ПД	ПД – зменшити об'єми до 1,5 л та менше та збільшити кратність

Таким чином поширеність такого явища як вагітність у пацієнок, які лікуються діалізом залишається низькою. Але не зважаючи на відсутність рандомізованих проспективних досліджень, які оцінюють вплив зазначених вище факторів на своєчасне народження та виживання немовлят у жінок які лікуються діалізними методами можна констатувати, що накопичені дані вже призвели до певного зростання даних показників. Зростає

виживання плоду у жінок цієї популяції, а успішні пологи з народженням живого немовля за даними літератури становить 50%. Передчасні пологи залишаються актуальною проблемою та основною причиною низької ваги новонароджених. Інтенсифікація та оптимізація програми лікування, основні параметри якої наведено в таблиці 4, супроводжуються зростанням тривалості вагітності та, таким чином, успішними пологами.

Отже, наведені дані дозволяють прогнозувати подальше покращення ситуації щодо частоти та успішного закінчення вагітності у діалітичних пацієнток за умови дотримання певних вимог. Разом з тим слід зазначити, що проведення рандомізованих проспективних досліджень є вкрай необхідним у цій галузі.

ЛІТЕРАТУРА

1. G.B.Piccoli. Pregnancy in Dialysis Patients: Is the Evidence Strong Enough to Lead Us to Change Our Counseling Policy? // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2010 – Vol.5. – P. 62–71.
2. S.H.Hou. Pregnancy in women with renal disease and moderate renal insufficiency / S.H.Hou, S.D.Grossman, N.E.Madias // *Am J Med.* – 1985. – Vol.78. – P.185-194.
3. E.Imbasciati. Pregnancy in women with chronic renal failure / E.Imbasciati, O.Pardi, P.Apeifa, O.Ambroso, P.BozzErrl, B.Pagliari, C.Pontichelli // *Am J Nephrol.* – 1986. – Vol.6. – P.193–198.
4. S.Abe. Pregnancy in glomerulonephritic patients with decreased renal function // *Hypertens Pregnancy.* – 1996. – Vol.15. – P.305–312.
5. F.G. Cunningham. Chronic renal disease and pregnancy outcome / F.G. Cunningham, S.M.Cox, T.W.Harstad, R.A.Mason, J.A.Pritchard // *Am J Obstet Gynecol.* – 1990. – Vol.163. – P.453–459.
6. D.C.Jones. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency / D.C.Jones, J.P.Haysleef // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol.335. – P.226–232.
7. P.Jungers. Pregnancy in renal disease / P.Jungers, D.Chauveau // *Kidney Int.* - 1997. – Vol. 52. – P.871-885.
8. P.Confortini. Full term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic hemodialysis / P.Confortini, G.Galanti, G.Ancona, A.Giongo, E.Bruschi, E.Orenzini // *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* – 1971. – Vol.8. – P.74–80.
9. Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association: Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. *Br J Obstet Gynecol.* – 1980. – Vol.87. – P.839–845.
10. J.A. Bagon. Pregnancy and dialysis / J.A. Bagon, H.Vernaev, X.Muylder, J.Lafontaine, J.Mertens, G.Van Roost // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. – Vol.31. – P.755–765.
11. ANZDATA, pers. comm., 2002.
12. S.Hou. Frequency and outcome of pregnancy in women on dialysis // *Am J Kid Dis.* – 1994. – Vol.23. – P.60-63.
13. I.Okundaye. Registry of pregnancy in dialysis patients. // *Am J Kidney Dis.* - 1998. – Vol.31. – P.766-773.
14. J.L. Holley. Pregnancy in Dialysis Patients: A Review of Outcomes, Complications, and Management / J.L. Holley, S.S.Reddy // *Seminars in Dialysis.* – 2003. – Vol.16. – N.5. – P.384–387.
15. Preterm singleton births – United States, 1989–1996. *MMWR Morb Mort Wkly Rep.* – 1999. – Vol.48. – P.185–189.
16. D.P.Levy. Pregnancy and end-stage renal disease—past experience and new insights / D.P.Levy, I.Giatras, P.Jungers // *Nephrol Dial Transplant.* – Vol.13. – P.3005–3007.
17. M.P.Nageotte. Pregnancy outcome in women requiring chronic hemodialysis/ M.P.Nageotte, H.O.Grundy // *Obstet Gynecol.* – 1988. – Vol.72. – P.456–459.
18. A.R.Hull. More dialysis appears beneficial for pregnant ESRD patients (at least in Belgium) // *Am J Kidney Dis.* – 1998. – Vol.31. – P.863–867.
19. T.S.Ing. Phosphorus-enriched hemodialysates: Formulations and clinical use / S.B.Chebroolu, Y.L.Cheng, A.W.Y.Yu, P.Choi, CM.Kjellstrand // *Hemodial Int.* – 2003. – Vol.7(2). – P.148–153.
20. M.J.Carella. Hyperparathyroidism and pregnancy / M.J.Carella, V.V. Gossain // *J Gen Intern Med.* – 1992. – Vol.7. – P.448-453.
21. RM.Pitkin. Calcium and the parathyroid gland. In: Burrow GN, Ferris TF, eds. *Medical Complications during Pregnancy* // Philadelphia: Saunders. – 1988. – P.271–276.
22. J.E.Zerwekh. Human placental production of $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D₃: biochemical characterization and production in normal subjects and patients with pseudohypoparathyroidism / J.E.Zerwekh, N.A.Bresla // *J Clin Endocrinol Metab.* - 1986. – Vol.62. – P.192-196.
23. D.P.Elliott. Dialysis in pregnancy: a critical review / D.P.Elliott, D.F.O’Kee e, D.A. Schon, L.B.Charem // *Obstet Gynecol Surv* – 1991. – Vol.46. – P.319–324.
24. H.Toma. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan: a nationwide survey / H.Toma, K.Tanabe, T.Tokumoto, C.Kobayashi, T.Yagisawa // *Nephrol Dial Transplant.* – 1999. – Vol.14. – P.1511–1516.
25. A.S.Chao. Pregnancy in women who undergo long-term hemodialysis / A.S.Chao, J.Y.Huang, R.Lien, F.T.Kung, P.J.Chen, P.C.C.Hsieh // *Am J Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol.187. – P.152–156.
26. S.Hou. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease // *Am J Kidney Dis.* – 1999. – Vol.33. – P.235–252.
27. I.Giatras. Pregnancy during dialysis: case report and management guidelines / I.Giatras, D.P.Levy, F.D.Malone, J.A.Carlson, P.Jungers // *Nephrol Dial Transplant.* – 1998. – Vol.13. – P.3266–3272.
28. M.J.Hussey. Obstetric care for renal allograft recipients or for women treated with hemodialysis of peritoneal dialysis during pregnancy / M.J.Hussey, S.S.Pombar // *Adv Ren Replace Ther.* – 1998. – Vol.5. – P.53–63.
29. F.Keller. Pregnancy and renal failure: the case for application of dosage guidelines / F.Keller, M.Griesshammer, U.Haussleur, W.Paulus, A.Schwarz // *Drugs.* – 2001. – Vol.61. – P.1901–1920.

30. P.G.Pryde. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy / P.G.Pryde, A.B.Sedman, C.E.Nugent, M.Jr.Barr // J Am Soc Nephrol. – 1993. – Vol.3. – P.1575–1582.
31. I.T.Alpkizler. Nutrition in end-stage renal disease / I.T.Alpkizler, R.M.Hakim // Kidney Int. - 1996. – Vol.50. – P.343-357.
32. L.C.Macdougall. Optimal iron management in patients receiving erythropoetin therapy // Semin Dial. – 1998. – Vol.11. - №1. – P.10-13.
33. S.Hou. Daily dialysis in pregnancy // Hemodialysis International. – 2004. – Vol.8. – P.167-171.
34. H.Oosterhof. Pregnancy in a patients on chronic haemodialysis: fetal monitoring by Doppler velocimetry of the umbilical artery / H.Oosterhof, G.J.Navis, J.G.Go, A.C.M.Dassel, P.E.De Jong, J.G.Aarnoudse // Br J Obst Gynaecol. – 1993. – Vol.100. – P.1140-1141.
35. W.T.Smith. Pregnancy in peritoneal dialysis: a case report and review of adequacy and outcomes / W.T.Smith, S.Darban, M.Kwan, C.O'Rely-Green, M.V.Devita // Int Urol Nephrol. – 2005. – Vol.37. – P.145-151.
36. J.G.V zquez-Rodr guez. Peritoneal dialysis and pregnancy // Cir Cir. - 2010. – Vol.78. – P.177-183.
37. E.M.Kioko. Successful pregnancy in a diabetic patient treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis / K.M.Shaw, A.D.Clarke, D.J.Warren // Diabetes Care. – 1983. – Vol.6. – P.298–300.
38. H.Chang. Tidal peritoneal dialysis during pregnancy improves clearance and abdominal symptoms / H.Chang, M.A.Miller, F.J.Bruns // Perit Dial Int. – 2002. – Vol.22. – P.272–273.
39. M.Redrow Dialysis in the management of pregnant patients with renal insufficiency/ M.Redrow, L.Cherem, J.Elliot, J.Mangalat, R.E.Mishlerr, W.M.Bennet // Medicine. - 1988. – Vol.67. – P.199-208
40. L.A.Dado. Anesthesia for the obstetric patient with complications. In: Foley MR, ed. Obstetric Intensive Care. Philadelphia: WB Saunders; 1977. pp. 271-296.
41. M.Z.Souquiyeh. Pregnancy in chronic hemodialysis patients in the Kingdom of Saudi Arabia / M.Z.Souquiyeh, S.O.Huraib, A.G.Saleh, S.Aswad // Am J Kidney Dis. – 1992. – Vol.19. – P.235–238.

Надійшла до редакції 07.06.2011.

Прийнята до друку 24.06.2011.

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

УДК: 616.611 – 002.525.2

А. И. ДЯДЫК, А. Э. БАГРИЙ, Е. А. ДЯДЫК, Н. Ф. ЯРОВАЯ,
Л. С. ХОЛОПОВ, Е. В. ЩУКИНА, И. В. РАКИТСКАЯ

ВОЛЧАНОЧНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

(сообщение 1)

A.I. DYADYK, A.E. BAGRIY, E.A. DYADYK, L.S. KHOLOPOV, N.F. YAROVAYA,
E.V. SCHUKINA, I.V. RAKITSKAYA
LUPUS NEPHRITIS

(part 1)

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Донецк, Украина

Ключевые слова: волчаночный гломерулонефрит, эпидемиология, патогенез, морфология, клиника.

Резюме. В сообщении 1 рассмотрены проблемы эпидемиологии, патогенеза, морфологии и клиники волчаночного гломерулонефрита.

Summary. In the report 1 epidemiology, pathogenesis, morphology and clinic lupus nephritis are discussed.

Системная красная волчанка (СКВ) относится к наиболее частым и тяжелым системным заболеваниям соединительной ткани. Ее распространенность варьирует в различных регионах мира от 12,5 до 40 случаев на 100 тыс. населения. За последние четыре десятилетия наблюдается

существенное повышение распространенности СКВ [3, 5, 15].

Волчаночный гломерулонефрит (ВГН) является одним из наиболее частых и серьезных висцеритов у больных СКВ, во многом определяющим течение, выбор лечебной программы и прогноз заболевания [4, 6, 13, 21, 27, 36].

По данным различных авторов, клинические проявления ВГН, устанавливаемые на основании изучения мочевого синдрома и функции почек, довольно широко варьируют и выявляются в 35-90 % случаев СКВ. В то же время, при углубленном (световая, иммунофлюоресцентная и

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

электронная микроскопия) изучении почечной ткани практически в 100 % случаев СКВ выявляются различные патологические изменения в почечных структурах [9, 10, 12, 21, 34, 36].

У подавляющего большинства больных СКВ развитие ВГН наблюдается в течение первых 5 лет от начала заболевания, а в 85% случаев – в течение 1-го года. Приблизительно в 3-6% случаев ВГН является первоначальным проявлением СКВ [4, 6, 7, 15, 36].

Патогенез СКВ рассматривается как чрезвычайно сложный и многофакторный, многие аспекты которого продолжают интенсивно изучаться.

В развитии СКВ определенное место отводится вирусной инфекции (в частности, вирусу Эпштейн-Барра и цитомегаловирусу), половым гормонам (нарушению баланса эстрогенов), генетическим механизмам (известна связь заболевания с гаплотипами системы HLA; с другими генами, не связанными с HLA, такими как кодирующими особенности структуры CR1 рецепторов эритроцитов, характер компонентов цепей иммуноглобулинов - гены Gm в 14 хромосоме, Km в 11 хромосоме, RII в 1 хромосоме; генетически-обусловленному полиморфизму некоторых цитокинов и др.) [14, 16, 34].

Ведущую роль при СКВ играют иммунопатологические механизмы. При этом развитие заболевания сопровождается изменениями практически всех известных функций иммунокомпетентных клеток [34]. Пусковым механизмом развития каскадных иммунопатологических процессов при СКВ считают патологическое накопление продуктов апоптоза клеток (вследствие как увеличения степени выраженности апоптоза, так и нарушения клиренса его продуктов), таких как нуклеосомы, Ro, La, фосфолипиды. В последующем эти нуклеарные субстанции играют роль аутоантигенов [14, 20, 34]. Важное место в клиренсе продуктов апоптозных клеток занимает система комплемента, а дефицит C1q и/или C4 (ранних компонентов классического пути активации комплемента) тесно ассоциирован с развитием СКВ. Показана тесная положительная корреляционная связь сывороточных уровней анти-нуклеосомных антител с активностью СКВ, а также с риском развития ВГН. Главенствующее место среди иммунных механизмов развития СКВ отводят многообразным Т-клеточным дефектам, изменениям систем цитокинов, генерализованной В-клеточной гиперактивности, нарушениям толерантности к аутоантигенам, формированию гетерогенного поликлонального аутоантительного ответа, образованию и депонированию в тканях патологических иммунных комплексов (ИК) [1, 11, 17, 24, 31, 32].

Все перечисленные механизмы, естественно, в той или иной степени участвуют и в реализации

почечных поражений при ВГН. Применительно к патогенезу ВГН некоторые патофизиологические механизмы представим более подробно.

Ведущим компонентом становления и развития ВГН считают депонирование в почечных структурах ИК (образовавшихся как в циркуляции, так и *in situ*) с активацией каскадных воспалительных систем и развитием иммунокомплексного повреждения почечных тканей [30]. Депонированию ИК способствует ряд факторов, включая их гиперпродукцию, нарушения состава (с нарастанием патогенности), дефекты систем эритроцитарного и фагоцитарного клиренса ИК, нарушения комплементарного каскада [18, 23].

Важная роль при ВГН отводится депонированию в почках ИК, включающих аутоантитела к нативной / двуспиральной ДНК (формирование таких патологических аутоантител является одной из частых особенностей измененного аутоантительного репертуара при СКВ), а также C1q фракцию комплемента и Sm-антитела [34, 40]. Эти ИК отличаются высокой тропностью к структурам гломерул и значительным нефропатогенным потенциалом [14, 20]. В недавнем исследовании на репрезентативном количестве больных (150 человек с ВГН и 30 человек с СКВ без ВГН) было показано значительно более высокую частоту наличия IgG анти-C1q антител у больных СКВ с ВГН (56%) по сравнению с таковыми без ВГН (20%). В последние годы установлено существенное место в развитии ВГН также других вариантов аутоантител, в частности, анти-нуклеосомных и антител к а-актину [13, 19, 29].

Весомый вклад в развитие и прогрессирование ВГН вносят многообразные изменения систем полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов / макрофагов, способствующие инфльтрации этими клетками почечных структур с усугублением их повреждения [21]. Эти изменения включают дефекты экспрессии поверхностных протеинов, регулирующих хемотаксис перечисленных клеток; повышение продукции субстанций, усиливающих их пролиферацию; нарушения продукции гуморальных хемотаксических факторов [25].

Определенное место в развитии и прогрессировании ВГН (что, в первую очередь, касается процессов гломерулярного склерозирования и тубуло-интерстициального фиброобразования) отводится не иммунологическим механизмам, включая оксидативный стресс, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы эндотелина-1, изменения липидного баланса, интраваскулярную коагуляцию, ведущую к отложению фибрина в гломерулах, что способствует их повреждению [25, 41].

Поражение канальцев и интерстиция при ВГН осуществляется сложными механизмами,

включаючими: а) повышение проницаемости клубочкового фильтра; б) гломерулярные гемодинамические нарушения, ведущие к поражению нефронов вследствие гломерулярной гипертензии; в) иммунообусловленные поражения [20, 24, 28]. Повышение проницаемости клубочкового фильтра, обусловленное патологическими процессами в эпителии, базальной мембране и эндотелии капилляров клубочка, ведет к поступлению в просвет проксимальных канальцев и дистальных отделов собирательных трубочек не только повышенного количества белка, но также и других субстанций, включающих различные фракции комплемента, липопротеиды и железосодержащие компоненты. Перегрузка транспортной системы канальцев белком и этими субстанциями индуцирует формирование хемокинов, оксида азота, факторов роста и свободных кислородных радикалов, что обуславливает активацию и гиперплазию эпителиальных клеток, инициирующих посредством цитокинов воспалительную реакцию. Активация хемокинов, цитокинов, факторов роста и вазоактивных агентов ведет к патологической аккумуляции коллагена, экстрацеллюлярного матрикса, фибронектина и других компонентов, ответственных за интерстициальный фиброз. Конечным результатом представленных патофизиологических механизмов является развитие тубулярной атрофии и интерстициального фиброза. Кроме того, активация комплемента в тубулярной жидкости способствует повреждению тубуло-интерстициального аппарата [18, 32, 41].

Морфологические особенности поражения почек при ВГН определяют его клинические проявления, характер течения, прогноз, подходы к выбору лечебных режимов и их эффективность. Разнообразие морфологических классов ВГН связывают с индивидуальными различиями патогенетических механизмов, участвующих в поражении почек.

В настоящее время в клинической практике используется морфологическая классификация ВГН, предложенная экспертами Интернациональной Ассоциации Нефрологов и Интернациональной Ассоциации Морфологов в 2003 г. [28, 37]. Эта классификация базируется исключительно на особенностях гломерулярной патологии и, к сожалению, не отражает характер поражения тубуло-интерстициальных структур и интратенальных сосудов [2]. Согласно данной классификации, выделяется 6 морфологических классов ВГН, включающих:

I – минимальный мезангиальный ВГН;

II – мезангиальный пролиферативный ВГН;

III – фокальный пролиферативный ВГН;

IV – диффузный пролиферативный ВГН;

V – мембранозный ВГН;

VI – выраженный склеротический ВГН.

По данным различных авторов, удельный вес II класса ВГН составляет 10-20 %, III класса – 10-25 %, IV класса – 20-40 % и V класса – 8-20 % [2, 3, 4, 23].

Гломерулярные изменения при ВГН.

I класс – минимальный мезангиальный ВГН – характеризуется наличием иммунных депозитов в мезангиуме, выявляемых при электронной и/или иммунофлюоресцентной микроскопии, и отсутствием изменений при световой микроскопии.

II класс – мезангиальный пролиферативный ВГН – характеризуется фокальной и сегментарной пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангиального матрикса.

III – фокальный пролиферативный ВГН – характеризуется фокальной и сегментарной пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангиального матрикса, пролиферацией и набуханием эндотелиальных клеток, деструкцией гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), сегментарным фибриноидным некрозом, наличием ядерной патологии (кариорексис и гематоксилиновые тельца), а также наличием субэндотелиальных депозитов в виде «проволочных петель»; гиалиновых и фибриновых тромбов; полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитов, клеточных полулуний, фиброзных полулуний, сегментарным или глобальным гломерулосклерозом. В воспалительный процесс вовлекается менее 50% клубочков.

При IV классе – диффузном пролиферативном ВГН – в патологический процесс вовлекается более 50% клубочков, что отличает его от III класса. В остальном гломерулярные изменения напоминают таковые при III классе.

Морфологические изменения при V классе – мембранозном ВГН – напоминают таковые при первичном мембранозном гломерулонефрите и характеризуются диффузным утолщением ГБМ, «пунктирностью» и наличием в ней «шипиков», хорошо выявляемых при импрегнации срезов серебром [2, 7, 11, 23, 24, 38].

Тубуло-интерстициальные изменения при ВГН.

Как морфологическая классификация ВГН 2003 г., так и предыдущие классификации 1982 г. и 1995 г. базируются исключительно на особенностях гломерулярных изменений. В них не находят отражения тубуло-интерстициальные и интратенальные сосудистые изменения. В то же время, наличие тубуло-интерстициальных поражений, их тяжесть и распространенность при ВГН (как и при первичных гломерулонефритах) в значительной мере определяют функциональное состояние почек, развитие почечной недостаточности и скорость ее прогрессирования. По данным ряда авторов, степень интерстициального фиброза и тубулярной

атрофии у больных ВГН лучше коррелирует с нарушением почечной функции, чем гломерулярные повреждения [2, 22, 23, 27, 28].

Воспаление интерстиция и фиброз, а также поражение тубулярного аппарата, тяжесть и распространенность которых широко варьируют, развиваются у 60-90 % больных ВГН. Причем, частота их развития и тяжесть существенно выше при фокальном и диффузном пролиферативных ВГН (соответственно III и IV морфологические классы) в большинстве случаев при ВГН наблюдается корреляция выраженности тубуло-интерстициальных изменений с тяжестью гломерулярных поражений [24].

Клиническая картина ВГН характеризуется большим разнообразием – от изолированного мочевого синдрома до быстрого развития и прогрессирования почечной недостаточности, а также сообщается о случаях развития острой почечной недостаточности [3, 4, 9].

В одних случаях ВГН может протекать латентно, в других с обострениями, характеризующимися существенным ухудшением мочевого синдрома, развитием артериальной гипертензии (АГ) или ее нарастанием, снижением почечной функции или нарастанием уже имеющейся почечной недостаточности [10, 35].

Больным ВГН присущ широкий спектр изменений в моче. Уровни протеинурии и/или гематурии, и/или лейкоцитурии, особенности и выраженность цилиндрурии характеризуются существенными колебаниями не только между различными больными, а также на различных стадиях течения ВГН у одного и того же больного [24, 26].

Углубленное динамическое изучение мочевого синдрома играет важную роль как в диагностике ВГН, оценке его тяжести, характера течения и прогноза, так и в оценке эффективности проводимой терапии [24, 32, 33].

У части больных ВГН в моче определяют антинуклеарные антитела, а также анти-Sm, анти-SS-A/Ro-SS-B антитела и анти-ds ДНК антитела, подоциты. Причем, по мнению некоторых авторов, наличие анти-ds-ДНК, антинуклеарных антител и подоцитов коррелирует с активностью почечного поражения. Так, была продемонстрирована связь появления подоцитов в моче, вследствие повреждения и отслоения ГБМ, с высокой активностью ВГН [26, 29].

Изучение различных параметров, характеризующих функциональное состояние почек, занимает важное место в оценке: активности и тяжести ВГН, характера его течения, эффективности проводимой терапии и прогноза. В клинической практике для определения функционального состояния почек используются сывороточные уровни креатинина и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [5, 8, 33].

Клинико-морфологические сопоставления при ВГН. Углубленное изучение клинико-лабораторных и морфологических показателей является краеугольным камнем в выборе оптимальной тактики ведения больных ВГН. В связи с этим представляется важным изучение клинико-лабораторных особенностей, характера течения и прогноза различных морфологических классов ВГН [24].

I класс (минимальный мезангиальный ВГН). У больных отсутствуют патологические изменения в моче, функция почек не нарушена, сохраняется нормальное артериальное давление (АД), прогноз благоприятный.

II класс (мезангиальный пролиферативный ВГН). У всех больных на различных этапах течения ВГН выявляются различные патологические изменения в моче, включающие минимальную протеинурию и/или минимальную гематурию, и/или цилиндрурию, и/или лимфоцитурию (особенно в начале ВГН или при его обострениях). В единичных случаях выявляются более высокие показатели мочевого синдрома. Функция почек и АД длительное время (15-20 лет и более) сохраняются нормальными. Прогноз у большинства больных благоприятный.

III класс (фокальный пролиферативный ВГН). У всех больных на различных этапах течения ВГН выявляются различные патологические изменения в моче, включающие умеренную или большую протеинурию, гематурию и цилиндрурию. В начале ВГН или при его обострениях часто выявляются повышенные уровни креатинина сыворотки крови и АД, снижение СКФ и нередко формирование отеков. При отсутствии адекватной патогенетической терапии (что имело место до 60-х годов XX столетия) наблюдается быстрое (в течение нескольких месяцев или лет) развитие почечной недостаточности и неуклонное ее прогрессирование в терминальную стадию.

IV класс (диффузный пролиферативный ВГН). Клиническая картина, течение и прогноз у больных этого класса ВГН мало отличаются от таковых при III классе. Если на протяжении многих лет прогноз при IV классе рассматривался как менее благоприятный, то в последние годы эта точка зрения подвергается сомнению, и прогноз при III классе считается равно неблагоприятным как и при IV классе. Кроме того, некоторые авторы сообщают, что у больных III морфологическим классом ВГН частота достижений полных клинических ремиссий меньше таковой у больных IV классом, а риск развития обострений выше, чем при последнем.

V класс (мембранозный ВГН). При «чистом» мембранозном ВГН (Va Vb подклассы) клинические проявления и прогноз напоминают таковой при первичном мембранозном гломерулонефрите. На различных этапах течения

Va и Vb подклассов ВГН наблюдается умеренная или большая протеинурия (последняя выявляется более чем у половины больных); гематурия — чаще минимальная, а в ряде случаев умеренная или может отсутствовать. В начале ВГН или при его обострениях часто формируются отеки, повышаются уровни сывороточного креатинина и АД, снижается СКФ. У части больных возможно развитие спонтанных ремиссий. Без адекватной патогенетической терапии в большинстве случаев развивается и неуклонно прогрессирует почечная недостаточность, но темпы ее прогрессирования меньше, чем при III и IV морфологических классах. Прогноз хуже при персистенции умеренной или большой протеинурии. У больных Vc и Vd подклассами клиническая картина и прогноз напоминают таковые у лиц с III и IV классами соответственно [11, 15, 39].

Течение ВГН и прогноз. За последние пять десятилетий отмечено существенное увеличение выживаемости больных СКВ как с наличием ВГН, так и без такового. В 40-50-х годах XX столетия СКВ рассматривалось как фатальное заболевание, часто заканчивающееся летальным исходом в течение месяцев или нескольких лет; 5-летняя выживаемость больных в эти годы не превышала 50%. В 70-90-х годах XX столетия 10-летняя выживаемость больных СКВ (в том числе и с наличием ВГН) составила 75-85%, а 20-летняя около 70% [10, 23].

Прогнозирование течения ВГН и его исхода продолжает оставаться сложной задачей. Однозначно признается, что только комплексная оценка клинических, лабораторных и морфологических параметров позволит улучшить прогнозирование характера течения ВГН и его исхода, а, следовательно, выбор оптимальных лечебных режимов [5, 30].

Место различных клинических, лабораторных и морфологических показателей в прогнозировании течения ВГН (в том числе обострений) оценивается различными авторами неоднозначно.

Так, по данным одних авторов, мужской пол, детский и молодой возраст рассматриваются как факторы риска прогрессирования ВГН, а ВГН, развивающийся после 40 лет, характеризуется благоприятным течением [2, 3, 4]. Однако, в других исследованиях эта точка зрения не получила подтверждения [11, 15, 25]. Продемонстрирована отчетливая связь скорости прогрессирования ВГН с наличием АГ, ее тяжестью, и персистенцией [7, 8, 33]. Наличие умеренной или большой протеинурии, их персистенция однозначно рассматриваются как факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на прогноз ВГН, а их уменьшение или исчезновение ассоциируется с увеличением выживаемости больных [18]. Независимыми факторами не-

благоприятного прогноза ВГН являются раннее развитие и персистенция повышенных уровней креатинина сыворотки крови и снижение СКФ [3]. По данным одних авторов, анемия и тромбоцитопения являются прогнознегативными факторами при ВГН, однако другие специалисты отрицают это мнение [30]. В ряде исследований показана важная роль эффективности индукционной патогенетической терапии и адекватной поддерживающей терапии в характере течения ВГН и его исхода [21, 22].

СКВ присущ широкий спектр серологических нарушений, включающих поликлональное увеличение уровней γ -глобулинов, наличие антинуклеарных антител и многочисленных органо-специфичных и органо-неспецифичных ауто-антител, циркулирующих иммунных комплексов, а также изменений сывороточного компонента [20].

Персистенция гипокомплементемии, высоких титров антител к двуспиральной ДНК, анти-S1q-антител, сохраняющаяся при проведении иммунодепрессивной терапии, ассоциируется с высокой активностью ВГН и неблагоприятным прогнозом [21].

В ряде исследований показано неблагоприятное влияние обострений ВГН на его исход, особенно в случаях поздней диагностики обострений и их неадекватной иммунодепрессивной терапии [3]. Течение СКВ в целом и ВГН, в частности, характеризуется довольно частыми обострениями. Частота обострений ВГН после достижения в результате индукционной патогенетической терапии полной или частичной клинической ремиссии колеблется в различных сообщениях от 10 % до 65 % [9, 21, 26, 27].

В связи с неблагоприятным влиянием обострений на прогноз ВГН делаются попытки выделения групп больных с высоким риском развития обострений как с целью их профилактики, так и с целью проведения своевременной адекватной иммунодепрессивной терапии [30].

Была отмечена высокая частота обострений ВГН у больных моложе 25 лет, а также у лиц с персистенцией в циркуляции высоких уровней анти-dsДНК антител [13]. G. Moroni et al. считают, что динамическое изучение титров анти-S1q-антител может служить важным неинвазивным инструментом в своевременной диагностике обострений ВГН [2, 3].

Довольно интересными представляются недавно (2006, 2007 гг.) опубликованные результаты исследований, посвященных изучению факторов риска обострений ВГН. Авторы этих сообщений показали, что факторами риска обострений были: монотерапия глюкокортикоидами, недостаточная эффективность индукционной иммунодепрессивной терапии (у больных с частичной ремиссией частота обострений оказалась выше, чем у лиц с полной клинической

ремиссией), молодой возраст, мужской пол, высокие уровни морфологических индексов активности и хронизации [15, 21, 26, 31].

У больных ВГН одного и того же морфологического класса имеются особенности поражения гломерулярного аппарата, канальцев и интерстиция, определяющие ответ на проводимую патогенетическую терапию, течение ВГН и его прогноз [16, 17].

Это послужило основанием для активных поисков различных комбинаций изменений как гломерулярных, так и тубулярных структур, интерстиция и интратенальных сосудов, позволяющих реально прогнозировать характер течения ВГН и устанавливать оптимальный лечебный режим у конкретного больного ВГН.

В последние десятилетия интенсивно изучается практическая значимость полуколичественного анализа биоптатов почек у больных ВГН с оценкой наличия и выраженности «активных» и «хронических» («неактивных») изменений в гломерулярных, тубулярных структурах и интерстиции. Индексы «активности» и «хронизации» (соответственно ИА и ИХ), рассчитываются по данным такого анализа.

Практическая значимость ИА и ИХ у больных ВГН различными специалистами оценивается неоднозначно. Одни авторы считают, что ИА, характеризующий тяжесть воспалительного процесса в почках, может служить важным критерием прогноза и выбора лечебной тактики. Его высокие значения, ассоциируемые с тяжелой клинической картиной (нефритическим или нефротическим синдромами), а также неблагоприятным прогнозом без адекватного лечения, служат основанием для проведения активной иммунодепрессивной терапии. Снижение ИА под влиянием патогенетической терапии может служить одним из критериев ее эффективности [3, 31, 39].

В тоже время, другие специалисты считают, что ИА, устанавливаемый по данным первоначального прижизненного морфологического исследования почек (т.е. до проведения патогенетической терапии), не может служить надежным критерием прогнозирования исходов ВГН, объясняя эту точку зрения существенным изменением морфологической картины почек в различные сроки течения ВГН как под влиянием патогенетической терапии, так и при естественном течении [15].

По мнению многих авторов, при высоких значениях ИХ возможности патогенетической терапии у больных ВГН ограничены, а прогноз — неблагоприятный. Вместе с тем, другие специалисты менее оптимистично оценивают роль ИХ в прогнозировании эффективности иммунодепрессивной терапии при ВГН, а также характера его течения и исхода [8, 18, 21].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аутоиммунные нарушения, интерлейкины 10, 4, 6 и фактор некроза опухоли у больных системной красной волчанкой / С.М. Иванова, Н.Н. Вейко, Т.А.Рязанцева // Клини. лаб. диагност. — 2004. — № 3. — С.35-40.
2. Василенко И.В. Морфогенез пролиферативных и непролиферативных форм волчаночного гломерулонефрита / И.В.Василенко, Е.А.Дядык // Буков. мед. вісн. — 2001. — Т. 5, №1-2. — С.204-206.
3. Дядык А.И. Системная красная волчанка: современное состояние проблемы / А.И. Дядык // Укр. ревматол. журн. — 2002. — № 1. — С.23-29.
4. Захарова Е.В. Волчаночный гломерулонефрит: клиника, морфология, прогноз / Е.В. Захарова // Нефрол. диал. — 2006. — Т.5, № 2. — С.116-122.
5. Значение индекса повреждения в прогнозировании исхода системной красной волчанки / И.А.Тарасова, М.М.Иванова, А.П. Жорняк, В.А.Насонова // Терапевт. арх. — 2003. — № 1. — С.59-62.
6. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. — Киев: «Катран груп», 2002. — 214 с.
7. Морфологически неблагоприятные формы волчаночного гломерулонефрита: лечение и прогноз / Е.В. Захарова, Н.А. Михайлова, В.М. Ермоленко [и др.] // Терапевт. арх. — 2003. — № 6. — С.56-60.
8. Особенности течения и прогностические факторы неблагоприятных исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с поражением почек / Е.В. Захарова, Е.И.Ипатъева, Е.И.Тареева [и др.] // Нефрол. диал. — 2006. — Т.8, № 2. — С.128-140.
9. Прохоров Е.П. Особенности современного течения и терапии системной красной волчанки у детей и подростков / Е.П. Прохоров, Т.П. Борисова // Здоровье ребенка. — 2007. — № 2. — С.60-66.
10. Романова Н.В. Связь фенотипа лимфоцитов с поражением органов и систем при системной красной волчанке / Н.В. Романов // Иммунология. — 2005. — Т.26, № 4. — С.45-48.
11. Свинцицкий А. Системная красная волчанка особенности клинической симптоматики / А. Свинцицкий // Доктор. — 2002. — № 1. — С.22-26.
12. Alarcon G.S. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma and polymyositis/dermatomyositis / G.S. Alarcon // Infect. Dis. Clin. N. Amer. — 2006. — Vol.20. — P.849-875.
13. Antinucleosome antibodies as a marker of active proliferative lupus nephritis / S. Bigler, M. Lopez-Trascasa, E. Potlukova et al. // Amer. J. Kidney Dis. — 2008. — Vol.51. — P.624-629
14. Ardoin S.P. Developments in the scientific understanding of lupus / S.P.Ardoin, D.S. Pisetsky // Arthr. Res. Ther. — 2008. — Vol.10. — P. 218-226.
15. Benseler S.M. Systemic lupus erythematosus / S.M. Benseler, E.D.Silverman // Rheumat. Dis. Clin. N. Amer. — 2007. — Vol. 33, № 3. — P.471-498.

16. Current status of lupus genetics / A.L. Sestak, S.K.Nath, A.H. Sawalha, J.B. Harley // *Arthr. Res. Ther.* – 2008. – Vol.9. – P.210-219.
17. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy / L.Mercadal, S.T.duMontcel, D.Nochy [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol.17. – P.1771-1778.
18. Ferraccioli G. Renal interstitial cells, proteinuria and progression of lupus nephritis: new frontiers for old factors / G. Ferraccioli // *Lupus.* – 2008. – Vol.17. – P.533-540.
19. Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures for nephritogenic antibodies in human SLE nephritis / M. Kalaaji, K.A. Fenton, E.S.Mortensen [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol.71. – P.664-672.
20. High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis / M. Trendelenburg, M. Lopez-Trascasa, E. Potlukova [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol.21, № 11. – P.3115-3121.
21. Houssiau F.A. Current treatment of lupus nephritis / F.A. Houssiau, E.M. Ginzler // *Lupus.* – 2008. – Vol. 17, № 5. – P.426-430.
22. Houssiau F.A. Cyclophosphamide in lupus nephritis / F.A. Houssiau // *Lupus.* – 2005. – Vol.14, № 1. – P.53- 58.
23. Kidney biopsy in lupus nephritis: look before you leap / G.R. Bihl, M. Petri, D.M. Fine // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol.21, № 7. – P.1749-1752.
24. Lau K.K. Glomerulonephritis / K.K. Lau, R.J. Wyatt // *Adolesc. Med.* – 2005. – Vol.16. – P.67-85.
25. Leucocytes and the kidney contribute to interstitial inflammation in lupus nephritis / L. Adalid-Peralta, A.Mathian, T.Tran et al. // *Kidney Int.* – 2008. – Vol.73. – P.172-180.
26. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide / C.C. Mok, K.Y. Ying, W.L. Ng et al. // *Amer. J. Med.* – 2006. – Vol.119. – P.25-33.
27. Mageed R.A. Immunopathology and the gene therapy of lupus / R.A. Mageed, G.J. Prud'homme // *Gene therapy.* – 2003. – Vol.10, № 10. – P.861-874.
28. Markowitz G.S. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years / G.S. Markowitz, V.D. D'Agati // *Kidney Int.* – 2007. – Vol.71, № 3. – P.491-495.
29. Muller S. Pathogenic anti-nucleosome antibodies / S. Muller // *Lupus.* – 2008. – Vol.17. – P.431-436.
30. Navarra S.V. Immune therapy of lupus: what is on the horizon? / S.V. Navarra // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol.21, № 3. – P.579-581.
31. New approaches to the treatment of glomerular diseases / G.B. Appel, M. Waldman, J. Radhakrishnan // *Kidney Int.* – 2006. – Vol.70 (Suppl.104). – P.S45-S50.
32. New therapies for systemic lupus erythematosus: cellular targets / R.J. Looney, J. Anolik, I. Sanz // *Rheum. Dis. Clin. N. Amer.* – 2006. – Vol.32. – P.201-215.
33. Prediction of urinary protein markers in lupus nephritis / J.C. Oates, S. Varghese, A.M. Bland [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol.68, № 6. – P.2588-2592.
34. Rahman A. Mechanisms of the disease. Systemic lupus erythematosus / A. Rahman, D.A. Isenberg // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol.358. – P.929-939.
35. Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus / Bajaj S., Albert L., Gladman D.D. [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol.27. – P.2822-2826.
36. Seshan S.V. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications / S.V. Seshan, J.C. Jennette // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 133, № 2. – P.233-248.
37. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited / J. J. Weening, V. D. D'Agati, M. M. Schwartz [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65, № 2. – P.521-530.
38. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis / B. Mittal, H. Rennke, A.K. Singh // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2005. – Vol.14. – P.1-8.
39. Treatment adherence and clinical outcome in systemic lupus erythematosus / S.A. Chambers, A. Rahman, D.A. Isenberg // *Rheumatology.* – 2007. – Vol.46. – P.895-898.
40. Waldman M. Pathogenic autoantibodies in lupus nephritis / M. Waldman, M.P. Madaio // *Lupus.* – 2005. – Vol.14, № 1. – P.19-24.
41. Zalba G. Oxidative stress and atherosclerosis in early kidney disease / G. Zalba, A. Fortuno, J. Diez // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21. – P.2686-2690.

Надійшла до редакції 8.06.2011.

Прийнята до друку 24.06.2011.

© Шифріс І.М., 2011

УДК: 616.61 – 085.38 – 073.27:616.13/14

І.М. ШИФРІС

ІНФЕКЦІЇ СУДИННОГО ДОСТУПУ

I.M. SHIFRIS

VASCULAR ACCESS INFECTION

ДУ «Інститут нефрології АМН України», м. Київ

Ключові слова: судинний доступ, гемодіаліз, інфекційні ускладнення, коморбідність, пацієнт, летальність, артеріовенозна фістула, центральні венозні катетери, профілактика, антибактеріальна терапія.

Резюме. В данній статті розглядаються основні аспекти інфекційних ускладнень, пов'язаних з судинним доступом. Обобщені ключові рекомендації, направлені на зниження їх поширеності. Профілактична направленість дозволить покращити показники виживаності та якості життя у пацієнтів на гемодіалізі.

Summary. The basic aspects of infectious complications, related to vascular access are examined in this article. Key recommendations directed to the decline of their prevalence are generalized. A prophylactic orientation will allow to improve the indexes of survivability and quality of life for patients on hemodialysis.

Інфекційні ускладнення є другою за частотою причиною смертності після кардіо-васкулярних ускладнень серед гемодіалітичної популяції [1]. П'ятирічний моніторинг факторів летальності проведений Російськими вченими дозволив констатувати, що інфекціями обумовлено понад 7% випадків серед гемодіалітичних пацієнтів з не-діабетогенними та діабетогенними нефропатіями. В Україні у 2008 та 2009 роках цей показник становив 2,9% та 3,5% відповідно [2,3,4].

Частота бактеріємії коливається від 0,7 до 1,4 епізодів на 100 пацієнто-місяців. Значна кількість бактеріальних інфекцій представлена сепсисом, джерелом якого, перш за все, є судинний доступ. Від 48% до 73% усіх бактеріальних ускладнень пов'язані з використанням катетерів в якості судинного доступу [5-7]. Смертність від сепсису серед пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом (ПГД) в 50 разів перевищує аналогічний показник у загальній популяції [1]. За даними Arduino M.J. та співавторів сепсисом обумовлено біля 11% летальності серед значенних контингентів хворих. В США сепсис становив понад 71% в інфекційній структурі летальності, в РФ – 2,9% [8, 1, 9]. Дані щодо летальності, спричиненої сепсисом, серед гемодіалітичної популяції України відсутні.

Інфекційні стани є однією з основних причин госпіталізацій та обумовлюють 29% загальної тривалості перебування гемодіалітичних пацієнтів в умовах стаціонару. У 2008 році рівень

госпіталізацій з приводу бактеріємії серед гемодіалітичної популяції США на 31% перевищував показник 1993 року [1, 10].

Зважаючи на значну розповсюдженість та медико-соціальну значущість цієї категорії ускладнень Національним центром інфекційних хвороб та Центрами по контролю та профілактиці захворювань США була розроблена та запропонована для клінічної практики програма інфекційного контролю на гемодіалізі, метою якої є зменшення частоти епізодів бактеріємії та попередження виникнення резистентності до протимікробних засобів. Ефективність запропонованих заходів була підтверджена результатами проспективних досліджень [8, 11]. Компанія інфекційного контролю для відділень програмного гемодіалізу містить в собі чотири стратегії, а саме:

- попередження виникнення інфекції;
- своєчасна діагностика та лікування інфекцій;
- компетентне та раціональне застосування антимікробних засобів;
- попередження трансмісії інфекції [8, 11].

Бактеріологічний моніторинг констатував наростаючу роль грампозитивної флори серед етіологічних чинників інфекційних ускладнень у пацієнтів, що перебувають на лікуванні у відділеннях амбулаторного програмного гемодіалізу, з переважанням стафілококів. Згідно до багаточисельних даних частота носійства *Staphylococcus aureus* серед зазначених контингентів складає 46 – 62%. [12] Дев'яносто відсотків випадків інфекцій судинного доступу обумовлені *St. aureus*. Російськими дослідниками констатовано, що при гнійно-септичних ускладненнях постійного судинного доступу (ПСД) у хворих, що знаходяться на ПГД, в якості збудників в монокультури або в асоціації були ідентифіко-

Шифріс Ірина Михайлівна
тел.: (0 44) 512 64 74

вані *St. aureus* (43,3%), *St. epidermidis* (16,9%), *St. saprophyticus* (10,0%), *Enterococcus faecalis* (10%), *Pseudomonas aeruginosae* (3,3%), *Proteus mirabilis* (3,3%), *Escherichia fergusonii* (3,3%), *Klebsiella pneumoniae* (3,3%), *Actinomyces* spp. (3,3%), *Bacteroides* spp. (3,3%) [13].

Слід зазначити, що протягом часу, чутливість до антибактеріальних засобів також істотно змінилась. Відповідно до результатів проведеного у 2002-2007 роках багатоцентрового дослідження, метою якого було вивчення епідеміології ангіогенної інфекції серед пацієнтів Європи, Азії, Африки та Латинської Америки, 80% виявлених штамів *St. aureus* були метицилін-резистентні (MRSA). При ретроспективному аналізі клінічних спостережень проведеному М.А.Євсєєвим зі співавторами серед резистентної грампозитивної мікрофлори MRSA був виявлений у 47,8% всіх хворих з гнійно-септичними ускладненнями і 84,6% всіх пацієнтів, у яких *Staphylococcus aureus* ідентифікований як збудника гнійного процесу. При цьому у 93,3% спостережень висіяні з ранового ексудату мікроорганізми характеризувались полірезистентністю, включаючи напівсинтетичні пеніциліни і цефалоспорини першої-другої генерації, а також цефотаксим. А.В.Дехнич зі співавторами на підставі проведеного у Російській Федерації дослідження констатували збільшення поширеності штамів MRSA при застосування центральних венозних катетерів (ЦВК) з 33,3 до 49,9% за період 2002-2008 рр. На підставі цих даних можна зробити висновок про те, що в більшості випадків, етіологічною причиною інфекційних ускладнень пов'язаних з судинним доступом є грампозитивні полірезистентні штамми мікроорганізмів. [5,12,13,14,15].

Не менш серйозною проблемою останніх років є поступове істотне збільшення питомої ваги грибкової інфекції в етіологічній структурі ангіогенної інфекції, пов'язаної з ЦВК. Протягом останнього десятиріччя доля грибів роду *Candida*, як етіологічного чинника, за даними С.Соopersmith з співавт. та D.Warren з співавт. склала відповідно 12% та 22,9% [16, 17]. При цьому повідомляється про збільшення кількості штамів, резистентних до флуконазолу [18, 19].

До факторів асоційованих з розповсюдженням інфекційних ускладнень серед гемодіалізованої популяції належать:

- тип судинного доступу;
- зниження імунологічної реактивності організму;
- підвищений ризик інфікування (парентерального);
- коморбідність пацієнта, наявність цукрового діабету;
- часте перебування в умовах лікувальних закладів (діалізні центри, стаціонари)
- наявність бактеріальних інфекцій в анамнезі [20, 21].

При лікуванні ГД ідеальним судинним доступом (СД) визнається такий, який забезпечує відповідність швидкості потоку крові призначеній дозі діалізу, функціонує довготривало і як можна рідше ускладнюється інфекцією, стенозом, тромбозом, не супроводжується формуванням аневризми, не призводить до ішемії кінцівки. Надання адекватної гемодіалізованої допомоги пацієнту вимагає постійної уваги до стану СД, як з боку медичного персоналу, так і самого хворого.

Серед типів СД виділяють постійні (нативна артеріовенозна фістула (АВФ), судинний артеріовенозний протез) і тимчасові (катетери та венозний порт, що імплантується). Золотим стандартом є своєчасне формування АВФ, що дозволяє не лише забезпечити адекватність самої процедури гемодіалізу але і зменшити кількість інфекційних ускладнень [21, 22].

Не зважаючи на безперечні переваги формування постійного СД частота його використання залишається різною серед гемодіалізованої популяції країн світу. Дослідження міжнародних тенденцій проведене на підставі даних DOPPS, яке охоплювало понад 35 000 осіб з 12 країн світу констатувало, що АВФ, в якості постійного СД, протягом 2005 – 2007 років застосовувалась у 47% пацієнтів діалітичних центрів США, 50% - 59% серед діалітичних пацієнтів Бельгії, Швеції, Канади, 67% - 91% – Японії, Італії, Іспанії, Німеччини, Франції, Великобританії та Австралії. З 1996 р. по 2007 р. частота використання АВФ збільшилася на 23% у США, і в той же час, знизилася в Італії, Німеччині та Іспанії. АВФ, в порівнянні з іншими типами доступу, використовувалась рідше у пацієнтів жіночої статі, похилого та літнього віку, з високим індексом маси тіла, цукровим діабетом, ураженням периферичних судин або рецидивуючим запаленням підшкірної клітковини. Крім того, в країнах зі значною перевагою у гемодіалітичній популяції пацієнтів з цукровим діабетом питома вага пацієнтів з АВФ є значно нижчою. [23, 24, 25].

У 2008 – 2009 роках АВФ, в якості СД, серед гемодіалізованої популяції України використовувалась в понад 97 % випадків [3,4].

Припинення функціонування АВФ в 15-20% зумовлене її інфікуванням. За результатом 11-річного моніторингу М.А.Євсєєв зі співавторами констатували, що частота гнійно-септичних ускладнень ПСД склала понад 7% та достовірно не різнилася в групах пацієнтів з різною етіологією хронічної ниркової недостатності. З метою своєчасної діагностики інфекції, пов'язаної з використанням фістули слід перед кожною сесією гемодіалізу оцінити її стан. Місцевими критеріями інфікування є почервоніння та / або підвищення температури шкіри в області фістули, наявність гнійного відокремлюваного. Необхідно пам'ятати, що притамана місцева симптоматика запального інфільтрату і флегмони має місце

лише у 55-60% пацієнтів. В інших випадках гнійний процес діагностується на підставі виділення безпосередньо із зони ПСД гнійного ексудату при відсутності ознак локальної запальної реакції [13].

Серед ускладнень, що сприяють інфікуванню фістули, слід виділити утворення гематом і аневризм. Перші виникають в області отворів пункцій головної вени і легко інфікуються. Їх розкривають зазвичай через боковий розріз, паралельний венам. Другі утворюються внаслідок інфекційного ушкодження стінки судини і є місцем тромбоутворення чи розриву та підлягають ушиванню.

У зв'язку з тим що при інфікуванні гематом нагноєння розвивається в безпосередній близькості від травмованої судини, а часто і в її стінці, патогенний агент (в більшості випадків золотистий стафілокок) потрапляє в кровоносне русло і викликає септицемію. Іноді інфекція в області фістули призводить до розвитку запалення в судинній стінці з ендотеліальними розростаннями в її просвіті, що нагадують ураження клапанів при септичному ендокардиті. У ендотелії зазвичай знаходять збудника, уражена ділянка вени підлягає видаленню. Найбільш серйозним ускладненням є сепсис, клінічні прояви якого обумовлені одноразовим або постійним проникненням інфекції в кровоток. Найбільш частим критерієм синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) є гіпертермія ($> 38^{\circ}\text{C}$), рідше наявні тахікардія (ЧСС > 90 ударів в 1 хв) та/чи тахіпное (ЧДД > 20 в 1 хв). У загальноклінічному аналізі крові у гемодіалітичних пацієнтів з гнійно-септичними ускладненнями переважає помірний лейкоцитоз і значне збільшення ШОЕ. Невиражені клініко-лабораторні прояви ССЗВ, зумовлені закономірним розвитком на тлі основного захворювання та гемодіалізу імунодефіциту. Несвоєчасна діагностика септичного стану і, відповідно, запізнілий початок антибактеріальної терапії обумовлюють виникнення поліорганної недостатності. Інфекцією можуть вражатися будь-які органи, але частіше вона локалізується в легенях і серці. Характерна метастатична пневмонія, вогнищева або інфільтративна, з утворенням одного або декількох абсцесів. Септичне ураження ендоміо- і перикарду розпізнається на підставі появи грубих шумів, послаблення скорочувальної здатності міокарду, наростаючої серцевої недостатності, розвитку недостатності тристулкового, рідше аортального і мітрального клапанів з ураженням однієї або декількох стулок.

При виникненні інфекції СД, незалежно від клінічних проявів, слід негайно призначити антибактеріальну терапію. Стартова терапія призначається емпірично, після проведення двох заборів крові на стерильність. Гемокультура в тих випадках, коли її вдається виділити, як пра-

вило, буває ідентична мікрофлорі ексудату у рані чи гематоми. Об'єм та тривалість антибактеріальної терапії визначається в залежності від форми інфекційного процесу, динаміки загального стану пацієнта і лабораторних показників. Після отримання результатів бактеріологічного дослідження, при необхідності, проводиться зміна препарату. Разом з тим, з урахуванням потенційної небезпеки для життя хворих гнійно-септичних ускладнень при ПСД, М.А.Євсєєв зі співавторами вважають доцільним емпіричну антибактеріальну терапію проводити по деескалаційному її варіанту з використанням ванкомицину, фторхінолонів та карбапенемів як засобів першого ряду [26, 13, 27, 28].

Необхідність в тимчасовому судинному доступі варіює від декількох годин до декількох місяців. Тимчасовий доступ формується шляхом черешкірного введення катетера в одну з центральних вен (внутрішню яремну, підключичну, стегнову).

Використання ЦВК для створення тимчасового судинного доступу доцільно в наступних випадках:

- неможливість формування АВ фістули;
- необхідний час для дозрівання АВ фістули;
- при гострій нирковій недостатності;
- при очікуванні трансплантації нирки від живого донора;
- при очікуванні установки перитонеального катетера;
- при ускладненнях ПСД.

Застосовуються двоходові та одноходові діалітичні катетери. Матеріал з якого виготовлений катетер (нетунельний, без манжетки) має бути хімічно інертним, досить еластичним, прозорим і бажано рентгеноконтрастним.

Дослідження *in vitro* демонструє, що катетери, зроблені з полівінілхлориду або поліетилену є менш стійкими до прилипання мікроорганізмів, ніж катетери, зроблені з тефлону, силікону або поліуретану. Матеріали катетера, які мають поверхневі дефекти збільшують адгезію мікробів деяких різновидів (наприклад, коагулазо-негативні стафілоки, *Pseudomonas aeruginosa*); катетери, зроблені з цих матеріалів, особливо уразливі до мікробного обсіменіння. Здатність деяких матеріалів сприяти тромбоутворенню, є характеристикою, яка також може призводити до мікробного обсіменіння катетера і пов'язаної з катетером інфекції. Таким чином запобігання тромбозу катетера є додатковим механізмом зниження частоти виникнення інфекції пов'язаної з СД. Найбільша тромбогенна активність притаманна поліетилену і полівініл-хлориду, найменша - силікону, тефлону і поліуретану [5, 7].

Переважаючою локалізацією при установці діалітичних катетерів є права внутрішня яремна вена. Флебографічні дослідження констатували що у пацієнтів, яким проводилась катетерізація

підключичних вен, частота виникнення стенозів і оклюзій складала 50 %. Разом з тим частота інфікування яремних та підключичних катетерів є однаковою. Зважаючи на значний відсоток ускладнень не доцільно проводити катетеризацію підключичної вени тим хворим, яким надалі буде потрібно формувати АВФ. Катетери (нетунельні, без манжетки) в підключичну або внутрішню яремну вени через високий ризик розвитку інфекційних ускладнень встановлюється не більше ніж на 3 тижні.

Стегнові катетери, як альтернативний варіант, застосовують тільки у лежачих хворих на термін не більше 5 днів; більш довготривале його використання пов'язано зі значним ризиком виникнення інфекційних ускладнень [6, 29, 30, 31].

Частота інфікувань катетера значно варіює і залежить від тривалості його використання. До кінця 2 тижня інфікуються 8 % катетерів, впродовж 1 місяця - 25% і до кінця 1 місяця біля - 50%. Як вже зазначалось, інфікування СД є провідною причиною інтеркурентної захворюваності і летальності діалітичних хворих. Летальність при катетер-асоційованій інфекції становить 12% - 25% [6, 28, 32].

Тунельні ЦВК з манжеткою можуть забезпечувати доступ протягом тривалого часу. В якості постійного доступу катетер з манжеткою застосовується як альтернативний доступ у пацієнтів, яким неможливо сформувати АВФ. У цю категорію хворих потрапляють маленькі діти, окремі пацієнти з важкою патологією судин на тлі цукрового діабету, тучні хворі і пацієнти, що перенесли безліч операцій по формуванню АВФ. Додатковими показаннями є наявність у хворого кардіоміопатії з неможливістю адекватного кровотоку в доступі або необхідність частішого використання доступу.

Катетери з манжеткою можуть ускладнюватися системними і місцевими інфекціями. При їх використанні слід прагнути до того, щоб частота системних інфекцій не перевищувала 10% при використанні до 3-х місяців і 50% при використанні впродовж одного року. Розрізняють локальну інфекцію вхідного отвору, тунельну інфекцію та генералізовану інфекцію. Зумовлена використанням катетера бактеріємія в 15-17% випадків призводить до виникнення септичного ендокардиту [21, 22, 23, 32].

Ключовим моментом у патогенезі катетер-асоційованих інфекцій є формування на внутрішній та / або зовнішній поверхні катетера мікробної біоплівки.

Найбільш поширеними шляхами проникнення мікроорганізмів усередину судинного русла є:

- мікроорганізми зі складу нормальної мікрофлори шкіри пацієнта можуть проникати в судинне русло через розріз у місці введення катетера і прикріплятися

до його зовнішньої поверхні. Вірогідність такого шляху колонізації поверхні катетера найбільша протягом перших 10 діб після його постановки;

- у більш пізній період зростає ймовірність колонізації внутрішньої поверхні катетера через канюлю при порушенні техніки асептики і при догляді за катетером. Необхідно, однак, відзначити, що описані закономірності носять суто статистичний характер, у індивідуальних пацієнтів колонізація і внутрішньої, і зовнішньої поверхонь може відбуватися в будь-які терміни. Більш того, не є рідкістю і випадки, коли одночасно колонізується і внутрішня, і зовнішня поверхні, причому участь в цих процесах можуть приймати різні мікроорганізми;
- колонізація катетерів можлива також при використанні контамінованих інфузійних розчинів;
- до вкрай рідкісних випадків належить гематогенний шлях колонізації катетерів.

Колонізація ЦВК може супроводжуватися різними клінічними проявами або мати безсимптомний перебіг. Клінічні прояви інфікування - це хронічна лихоманка, епізоди бактеріємії, біль в області катетера, запалення в ділянці вихідного отвору катетера або тканин, які його оточують. «Німу» контамінацію можна припустити при наявності повторних епізодів лихоманки під час гемодіалізу та виявленні патогенних бактерій при посіві крові. Центр контролю за хворобами США пропонує наступну класифікацію та критерії діагностики катетер-асоційованих інфекцій.

1. **Колонізований катетер:** відсутність клінічної симптоматики, зростання > 15 КУО - при використанні напівкількісного методу оцінки колонізації, зростання $> 10^3$ КУО - при використанні кількісного методу оцінки колонізації катетера.

2. **Інфекція місця введення катетера:** гіперемія, болісність, ущільнення або нагноєння шкіри в межах 2 см. від місця введення катетера при негативних результатах культурального дослідження крові.

3. **«Кишенькова» інфекція:** нагноєння підшкірної кишені в місці імплантованого судинного катетера і / або некроз шкіри над ним при негативних результатах культурального дослідження.

4. **Тунельна інфекція:** гіперемія, болючість, ущільнення і нагноєння в межах більш ніж 2 см. від місця введення катетера і по напрямку уздовж тунелізованого катетера при негативних результатах культурального дослідження крові.

5. **Інфекція, пов'язана з інфузатом:** виділення одного і того ж мікроорганізму з розчину, що переливався і периферичної вени при наявності системних ознак інфекції.

6. Катетер-асоційована інфекція кровотоку: первинна бактеріємія або фунгемія у пацієнтів з судинним катетером і системними проявами інфекції (гіпертермією, ознобом та / або гіпотензією), відсутністю інших явних джерел інфекції і виділення з поверхні катетера кількісним ($> 10^3$ КУО/мл з сегмента катетера) або напівкількісним (> 15 КУО з кінчика катетера або підшкірного сегмента) того самого мікроорганізму що і з крові, що взята з периферичної вени.

Крім бактеріологічного дослідження з метою діагностики бактеріальних інфекцій катетерів, особливо на ранній стадії, визначаються такі показники, як загальний аналіз крові, С-реактивний білок, прокальцитонін [32, 33, 34].

На підставі проведення, опрацювання та узагальнення результатів великої кількості досліджень експертами були розроблені алгоритми дій при виникненні інфекцій ЦВК.

Алгоритм заходів при інфікуванні короткотривалого ЦВК:

- 2-х кратний забір крові з периферичної вени на стерильність;
- забір крові з катетера на мікрофлору;
- проведення прокальцитонінового тесту (ПКТ);
- видалення короткотривалого катетера з посівом фрагментів на мікрофлору;
- стартова емпірична антибактеріальна терапія;
- повторна катетеризація центральної вени через 48 годин (за можливістю).

Алгоритм заходів при інфікуванні довготривалого ЦВК:

- 2-х кратний забір крові з периферичної вени на стерильність;
- забір крові з катетера на мікрофлору;
- проведення ПКТ;
- стартова емпірична антибактеріальна терапія;
- видалення довготривалого катетера з посівом фрагментів на мікрофлору (при збереженні синдрому системної запальної відповіді – ССЗВ, підвищенні ПКТ після 36-48 годин від початку антибактеріальної терапії);
- повторна катетеризація центральної вени через 48 годин (по можливості).

Стартова емпірична антибіотикотерапія препаратами широкого спектру дії повинна включати одне або декілька засобів з високою активністю проти передбачуваних патогенів. Вибір препаратів повинен ґрунтуватися на спектр збудників, переважаючих в цьому регіоні або лікувальній установі. Через 48 - 72 години від початку емпіричної антибіотикотерапії необхідно оцінити її ефективність на підставі клінічних і бактеріологічних даних з метою подальшого переходу на препарати вузького спектру дії для по-

передження розвитку мікробної резистентності, зниження токсичності і вартості лікування. При встановленому збуднику переважна монотерапія. Тривалість лікування складає від 2-х до 6 тижнів і ґрунтується на розповсюдженості інфекційного процесу та клінічному ефекті. Оцінка ефективності стартової антибіотикотерапії проводиться з урахуванням:

1. наявності повного або часткового регресу ознак ССЗВ з нормалізацією температури тіла, зменшенням тахікардії, тахіпноє, нормалізацією числа лейкоцитів в периферичній крові і біохімічних маркерів ССЗВ, фізіологічних параметрів за шкалою APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation - шкала оцінки гострих та хронічних функційних змін);

2. при оцінці об'єктивного стану септичних вогнищ відзначаються позитивні зрушення, немає даних про появу додаткових вогнищ;

3. поліпшення загального стану хворого, поява симптомів, що вказують на позитивні зміни якості життя;

4. при об'єктивній оцінці за шкалою SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score / Sequential Organ Failure Assessment - шкала оцінки поліорганної недостатності, пов'язаної з септичним синдромом / динамічна оцінка поліорганної недостатності) констатується регрес гострих проявів поліорганної недостатності.

Якщо ССЗВ після уточнення його генезу визначений як неінфекційний, застосування антибіотиків має бути негайно припинене з метою мінімізації ризику формування полірезистентних штамів мікроорганізмів і суперінфекції іншими патогенами [21, 33-35].

Слід завжди пам'ятати, що катетер-асоційовані інфекції можуть призвести до важких наслідків і летального результату. Профілактика інфікування повинна проводитися на постійній основі і включати гігієнічні заходи, жорстке дотримання протоколу використання катетерів персоналом діалітичних центрів, що дозволить зменшити частоту інфекційних ускладнень, обумовлених використанням ЦВК:

- процедури з катетером треба проводити строго дотримуючись правил асептики;
- під час перев'язки та маніпуляцій з катетером хворі повинні бути в хірургічній масці, медперсонал - в хірургічних масках або щитках для обличчя і стерильних рукавичках;
- використовувати ЦВК з манжетою, якщо період доступу буде більше 3-х тижнів;
- використовувати покритий антисептиком ЦВК, якщо ризик розвитку інфекції є підвищений;
- використовувати ЦВК катетер тільки для ГД, окрім надзвичайних обставин;
- використовувати провідникову антисептичну мазь в місці установки катетера;

- проводити дезінфекцію шкіри перед установкою і під час перев'язки (надавати перевагу – 2% хлоргексидину).

Із цього приводу слід приділяти особливу увагу навчанню медичних сестер і самих пацієнтів. Надзвичайно важливою складовою профілактики інфекційних ускладнень є укомплектованість ГД відділень достатньою кількістю кваліфікованих медсестер.

Серед інших важливих заходів, щодо запобігання катетер-асоційованої інфекції є рекомендації з заміни катетера і догляду за місцем його установки:

- не проводити планової заміни ЦВК для запобігання інфекції;
- не видаляти ЦВК при лихоманці, як єдиному симптомі;
- використовувати заміну ЦВК по провідникові, тільки за відсутності ознак інфекції;
- не використовувати антибіотиковий замок у плановому порядку;
- перев'язка місця установки ЦВК при намочанні, забрудненні і після огляду місця установки катетера;
- заміна пов'язки короткочасних ЦВК кожні 2 дні для марлі і кожні 7 днів для прозорих матеріалів;
- заміна пов'язки довготривалих тунельних катетерів 1 раз на тиждень доки місце установки не загоїлося;
- рекомендації відносно потреби перев'язки виходів довготривалих ЦВК, що добре зажили, відсутні [7,8, 12, 21, 33-35].

Таким чином, інфекційні ускладнення у гемодіалізній популяції, пов'язані з судинним доступом, є другою за частотою причиною смертності та однією з основних причин госпіталізацій.

У переважній більшості випадків збудниками гнійно-септичних уражень СД є грам-позитивні полірезистентні мікроорганізми, перш за все метицилінрезистентний *Staphylococcus aureus*.

Своєчасне формування АВФ дозволяє не лише забезпечити адекватність самої процедури гемодіалізу але і зменшити кількість інфекційних ускладнень.

При необхідності використання ЦВК, в якості судинного доступу, необхідним є чітке дотримання наявних рекомендацій, щодо переважної їх локалізації, матеріалу з якого виготовлений катетер, терміну його використання.

Для поліпшення інфекційного контролю і якості допомоги діалізній відділенню потребують особливої схеми контролю бактеріемії. Зменшення частоти та кількості інфекційних ускладнень, в тому числі і сепсису, можливо завдяки виконанню заходів з профілактики і лікування інфекційних ускладнень які полягають

у постійного моніторингу стану судинного доступу, суворому дотриманні правил асептики і антисептики при установці і експлуатації катетерів, мінімізації часу їх використання, своєчасному видаленні за наявності показань, призначенні адекватної антибактеріальної терапії при необхідності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Excerpts from USRDS 1999 annual data report. Causes of death. // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol. 34 [Suppl 1]. – P. 87-94;
2. Бикбов Б. Т. Факторы риска смерти больных, впервые начинающих лечение гемодиализом (по данным Регистра Российского диализного общества) / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // *Нефрология и диализ.* – 2008. – №1. – Т. 10. – 35-43.
3. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2008 рік / уклад. Н.О. Сайдакова [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; гол. ред. М.О. Колесник. – К., 2009. – 89с.
4. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2008 рік / уклад. Н.О. Сайдакова [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; гол. ред. М.О. Колесник. – К., 2010. – 89с.
5. Bacteremia in patients on chronic hemodialysis / M. Kessler [et al] // *Nephron.* – 1993. – № 7. – P. 64-95.
6. Nassar G.M. Infectious complications of the hemodialysis access. / G. M. Nassar, J. C. Ayus // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60. – P. 1-13.
7. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis / M. Allon // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44. – P. 779.
8. Arduino M. J. Why is an infection control program needed in the hemodialysis setting? / M. J. Arduino, J. I. Tokars // *Nephrol News Issues.* – 2005. – Vol. 19(7). – P. 44, 46-9.
9. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества) / Б.Т. Бикбов, Н. А. Томилина // *Нефрология и диализ* – 2007. – № 9. – С. 6–85.
10. 10. United States Renal Data System. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases <http://www.usrds.org>=2008.
11. Reducing dialysis associated bacteraemia, and recommendations for surveillance in the United Kingdom: prospective study / A. George [et al.] // *BMJ.* – 2006. – Vol. 332 (7555). – P. 1435.
12. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients / B. Hoen [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 1998. – № 9. – P. 869-876.

13. 13. Гнойно-септические осложнения при постоянном сосудистом доступе у больных, находящихся на программном гемодиализе / М.А. Евсеев [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 6. – С. 30 – 33.
14. 14. Rosenthal V. D. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Unit Developing Countries / V. D. Rosenthal // Ann Intern Med. – 2006. – Vol. 145. – P. 582–91.
15. 15. Эпидемиология резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследования / А.В. Дехнич [и др.] // КМАХ. – 2008. – № 10 (4) – С. 333 – 44.
16. 16. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit / C. M. Coopersmith [et all.] // Crit Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 59 – 64.
17. 17. The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical / D. K. Warren [et all.] // ICU. – 2004 – Chest. 126. – P. 1612–18.
18. 18. Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of Candida Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003 / B. Almirante [et all.] // J Clin Microbiol. – 2005 – Vol. 43 (4) – P. 1829–35.
19. 19. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program / M. A. Pfaller [et all.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 30 – P. 121–9.
20. 20. The influence of comorbidity on the risk of access-related bacteremia in chronic hemodialysis patients / E. Mazonakis [et all.] // Hemodialysis Int. – 2009. – Int. 13 – P. 6-10.
21. 21. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates, Vascular Access <http://www.kidney.org/professionals/kdogi/>.
22. 22. Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: An instrumental variable analysis / R. L. Pisoni [et all.] // Am J Kidney Dis. – 2009. – Vol. 53 – P. 475-491.
23. 23. Balancing Fistula First with catheters last / E. Jr. Lacson [et all.] // Am J Kidney Dis. – 2007. – Vol. 50 – P. 379-395.
24. 24. Change in vascular access and mortality in maintenance hemodialysis patients / E. Jr. Lacson [et all.] // Am J Kidney Dis. – 2009. – Vol. 54 (5) – P. 912-21.
25. 25. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study / J. Ethier [et all.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – Vol. 23, № 10 – P. 3219-26.
26. 26. Ганеев Т.С. Ангиохирургическое обеспечение больных на гемодиализе / Т.С. Ганеев, А.Т. Ганеева // Нефрология. – 2003. – том 7 – приложение 1 – С. 108- 117.
27. 27. Нефрология [Текст] : руководство для врачей / под ред. И. Е. Тареевой - М. : Медицина, 2000. - 688 с. – ISBN 5-225-04195-7
28. 28. Allon M. Current management of vascular access / M. Allon // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – № 2 – P. 786-800.
29. 29. Schwab S.J. The hemodialysis catheter conundrum: Hate living with them, but can't live without them / S. J. Schwab, G. Beathard // Kidney Int. – 1999. – Vol. 56 – P. 1-17.
30. 30. Experience with tunneled femoral hemodialysis catheters / G. X. Zaleski [et all.] // Am J Roentgenol. – 1999. – Vol. 172 – P. 493-496.
31. 31. Kairaitis L. K. Outcome and complications of temporary haemodialysis catheters / L. K. Kairaitis, T. Gottlieb // Nephrol Dial Transplant. – 1999. – Vol. 14 – P. 1710-1704.
32. 32. Mermel L. A. Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections / L. A. Mermel // Ann Intern Med. – 2000. – Vol. 132 – P. 391-402.
33. 33. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger [et all.] // Crit Care Med. – 2004. – Vol. 32(3) – P. 858–73.
34. 34. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America / L. A. Mermel [et all.] // Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 49 – P. 1–45.
35. 35. Diagnosis, prevention and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP) / V. Raymond [et all.] // Oxford J Medicine NDT Plus. – 2010. – Vol. 3, № 3 – P. 234-246.

Надійшла до редакції 31.03.2011.

Прийнята до друку 17.06.2011.

З 70 – РІЧНИМ ЮВІЛЕЄМ!

28 августа отпраздновал свой 70-летний юбилей со дня рождения заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, общей практики – семейной медицины факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

АЛЕКСАНДР ИВАНОВИЧ ДЯДЫК

- ❖ Почетный Президент Украинской Ассоциации нефрологов
- ❖ Председатель областной Ассоциации интернистов
ДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЙ ЧЛЕН
- ❖ Украинской Ассоциации кардиологов
- ❖ Интернациональной Ассоциации Гипертензии
- ❖ Европейской Кардиологической Ассоциации
- ❖ Европейской и Украинской Рабочих Групп по Сердечной Недостаточности
- ❖ Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации

Александр Иванович родился в 1941 г. в г. Сталино, с 1948 по 1958 г. учился в средней школе №1 г. Донецка, обучение закончил с серебряной медалью. В 1958 г. поступил на 1 курс Донецкого медицинского института, с 1963 г. продолжил обучение во Львовском медицинском институте, который окончил в 1965 г. С 1969 г. профессиональная деятельность Дядыка Александра Ивановича связана с Донецким медицинским институтом им. М. Горького, до 1980 г. он работает ассистентом кафедры пропедевтической терапии №1, в последующем – доцентом той же кафедры. В 1973 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Нефротический синдром при диффузном гломерулонефрите», а в 1986 г. – докторскую диссертацию на тему «Клинико-патогенетическое обоснование лечения гломерулонефрита». В 1988 г. утвержден в ученом зва-

нии профессора. С 1987 г. по настоящее время Дядык А.И. работает в должности заведующего кафедрой терапии, с 2005 года – внутренних болезней, общей практики – семейной медицины факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального государственного медицинского университета им. М. Горького.

Профессор Дядык Александр Иванович широко известен как талантливый и многосторонний ученый, автор более 1000 научных трудов, среди которых более 20 монографий, клинических руководств, учебных пособий и методических рекомендаций, статьи в авторитетных изданиях России, Западной Европы и США. Он постоянно выступает с докладами на республиканских и международных конференциях и конгрессах. Профессор Дядык А.И. является

создателем крупной научной терапевтической школы, разрабатывающей ведущие направления нефрологии, кардиологии, ревматологии, пульмонологии, научным руководителем более 20 кандидатских и научным консультантом 2 докторских диссертаций. В 1999 г. Александр Иванович Дядык утверждён в звании заслуженного деятеля науки и техники Украины, в 2010 г. в составе коллектива соавторов стал лауреатом Государственной премии Украины за весомый вклад в развитие отечественной нефрологии.

Александр Иванович – авторитетный специалист экстраординарного класса в различных отраслях внутренней медицины, выполняет большую консультативную работу, пользуется заслуженным авторитетом как в среде коллег, так и со стороны общественности Донецкой области и Украины.

Талантливый педагог проф. Дядык А.И. много сил отдаёт обучению молодых врачей и последипломной подготовке врачей-специалистов. Его лекции и многочисленные выступления на республиканских и региональных конференциях являются предметом гордости отечественной терапевтической педагогической школы и пользуются неизменным успехом.

Безгранично преданный науке, требовательный и принципиальный руководитель, неизменно внимательный к больным, Александр Иванович встречает своё 70-летие в расцвете творческих сил, окружённый сонмом любящих друзей, учеников, коллег, благодарных пациентов, которые желают юбиляру крепкого здоровья, новых замыслов и свершений!

КОЛЛЕКТИВ КАФЕДРЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ, ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ – СЕМЕЙНОЙ
МЕДИЦИНЫ ФАКУЛЬТЕТА ИНТЕРНАТУРЫ И ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ДОНЕЦКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. М.ГОРЬКОГО,

КОЛЛЕКТИВ ГУ «ИНСТИТУТ НЕФРОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»,
ПРЕЗИДИЯ УКРАИНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ
И РЕДАКЦИЯ «УКРАЇНСЬКОГО ЖУРНАЛУ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ»

ИСКРЕННО ПОЗДРАВЛЯЮТ

АЛЕКСАНДРА ИВАНОВИЧА С ЮБИЛЕЕМ

***И ЖЕЛАЮТ КРЕПКОГО ЗДОРОВЬЯ, СЧАСТЬЯ, ОПТИМИЗМА,
ТВОРЧЕСКОГО ВДОХНОВЕНИЯ И НОВЫХ НАУЧНЫХ СВЕШЕНИЙ!***

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

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

Журнал структуровано за 5 основними розділами:

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

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

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

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

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

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

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

Авторський оригінал складається з двох друківаних примірників та ел. версії на CD-диску, що набрана у редакторі Word for Windows, збережену як документ Word. На диску 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 слідувачі 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 «Заключенні» 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 4 стор. У списку літератури джерела наводяться за алфавітом – спочатку праці вітчизняних авторів, а також іноземних, опублікованих російською мовою, потім – іноземних авторів, а також вітчизняних, опублікованих іноземною мовою. Всі джерела слід пронумерувати. Обов'язковим є відповідність цифрових посилань у тексті статті та в списку літератури. В оригінальних допускається не більше 8-10 джерел, в огляді літератури – не більше 40 джерел. У посиланнях на книгу слід указати прізвище та ініціали авторів назву книги (якщо чотири і більше авторів – назву книги, а потім за косою рисою – ініціали та прізвище авторів), місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок; у посиланнях на статтю – прізвище та ініціали авторів, назву журналу або іншого періодичного видання, збірники наукових праць, рік, номер, номер (том, випуск) і кількість сторінок (від і до); у посиланнях на автореферат кандидатської чи докторської дисертації – прізвище та ініціали автора, назву автореферату, місто, рік видання, загальну кількість сторінок.

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

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

екземплярах, перший – розміщується за текстом статті, другий у окремому файлі. На звороті фото- і мікрофотографії, розміром 6x9 см або 5x8 см, обов'язково необхідно вказати її номер, прізвище авторів, помітку «верх», «низ». У підписах до мікрофотографій слід зазначити метод забарвлення та імпрегнації зрізів, збільшення. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глянцевому папері, рисунки – чіткими, креслення і діаграми – виконані чорною тушшю. Графіки та схеми не повинні бути 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), стать і число тварин, метод умертвіння або забору матеріалу для лабораторних досліджень згідно з правилами гуманного ставлення до лабораторних тварин.

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

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

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

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