

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

- РЕЙТИНГОВА ОЦІНКА СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ В ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ**
М. О. Колесник, Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, Н. М. Степанова, Ю. І. Гончар, К. М. Законь 3

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

- АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ОСНОВНИХ ГРУП ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ**
В.В.Безрук, О.В.Бліндер, Т.О.Безрук, О.О.Бліндер, С.Є.Дейнека 9
- БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ НИРКОВИХ ДИСФУНКЦІЙ У КРИТИЧНО ХВОРИХ ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ**
Бабінцева А. Г. 15
- ОСОБЕННОСТИ ОСМОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**
Е.С. Кузнецова, А.С. Кузнецова, В.В. Шухтин, А.И. Гоженко 21
- МЕХАНІЗМИ НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ВПЛИВУ АКТОВЕГІНУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ**
І.І. Топчій, Ю.С. Якименко, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська, Н.В. Єфімова 26
- КОМОРБІДНІСТЬ ТА ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК УД СТАДІЇ**
І.М. Шіфріс, І.О. Дудар 30
- ЛІПОКАЛІН, АСОЦІЙОВАНИЙ З ЖЕЛАТИНАЗОЮ НЕЙТРОФІЛІВ (NGAL) СИРОВАТКИ КРОВІ ЯК МАРКЕР ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**
М.О. Долінна 40

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

- КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК АБО НЕСУМІСНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ У НАЦІОНАЛЬНОМУ ІНСТИТУТІ ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О. ШАЛІМОВА НАМН УКРАЇНИ**
Р.О. Зограб'ян, В.П. Закардонєць, Н.Г., А.І. Малик, О.В. Закрутько, Л.В. Тарасенко 44
- ІНТРАДІАЛІЗНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПОТЕНЗІЯ: ПРИЧИНИ, МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА СПОСОБИ КОРЕКЦІЇ**
А. І. Могильник 47
- ПАРЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК**
К. Законь, Т. Березяк, Г. Радченко, В. Романова 53
- ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК І ВІСЦЕРАЛЬНІ КАНДИДОЗИ**
В.О. Мойсеєнко, Т.Д. Никула, І.В. Буржинська 60
- СОЧЕТАНИЕ СИНДРОМА КАРТАГЕНЕРА С ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНЫМ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**
Е.В. Бурдейная, В.Н. Непомнящий, М.О. Колесник 64

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

- ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ** 68
- ПОВІДОМЛЕННЯ** 70

**ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ № 1
УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

22-23 сентября 2016 года в г. Минске (Беларусь) состоится

IV КОНГРЕСС НЕФРОЛОГОВ

НОВЫХ НЕЗАВИСИМЫХ ГОСУДАРСТВ (ANNIS)

«Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии»

Основные проблемы, которые будут обсуждаться:

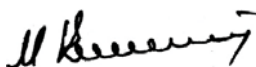
1. Организация, стандартизация и оценка качества медицинской помощи больным нефрологического профиля.
2. ХБП: оценка прогрессирования и способы ее замедления.
3. Почечная заместительная диализная терапия.
4. Трансплантационная нефрология.
5. Интенсивная нефрология.
6. Паллиативная нефрология.

Тезисы просим направлять на E-mail:
congress.minsk2016@gmail.com до **01.02.2016 г.**

Требования к тезисам:

1. Файл в формате Word. Объем тезисов не более 2 страниц А4, ориентация книжная, поля сверху, снизу, справа, слева 3см, шрифт Times New Roman 14, через 1 интервал, абзацные отступы отсутствуют, выравнивание по ширине, расстановка переносов автоматическая. Размещение таблиц допускается. Используются только международные названия препаратов.
2. В заглавии должны быть указаны название (заглавными буквами). С новой строки фамилия и инициалы авторов (через запятую, с новой строки учреждение, город, страна). Сокращения не допускаются.
3. Все тезисы должны содержать обязательные рубрики такие, как цель, методы исследования, полученные результаты и выводы.
4. Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице. Файл должен содержать: ФИО контактного лица (обычно первый автор или автор, представляющий работу), почтовый адрес, E-mail, контактный номер телефона.

Президент АНННГ



Н. Колесник

АНКЕТА УЧАСНИКА

Четвертого конгресса нефрологов новых независимых государств
(22 – 23 сентября 2016 г.) Минск

Фамилия	
Имя	
Отчество	
Ученая степень	
Ученое звание	
Место работы	
Должность	

Контактная информация

Страна	
Почтовый индекс	
Край, область	
Город	
Адрес для корреспонденции	
Рабочий телефон	
Мобильный телефон	
Электронная почта	



Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»
Національний нирковий фонд України

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (48) 2015

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

Головний редактор – М.О. Колесник
Заступник головного редактора – Н.М. Степанова

Редакційна колегія –	W. Couser R. Kredit F. P. Schena W. Schrier М.К. Алшинбаєв І.В. Багдасарова К.Я. Гуревич В.Є. Дряньська І.О. Дудар А.І. Дядик І.І. Лапчинська Ж.Д. Семидоцька О.В. Синяченко Н.А. Томліна	Редакційна рада –	Н.Г. Бичкова Г.М. Драннік О.В. Карпов Н.І. Козлюк Ф.І. Костєв В.М. Лісовий В.Г. Майданнік Г.Г. Нікуліна А.М. Романенко А.В. Руденко Н.О. Сайдакова І.І. Топчій Б.С. Шейман
-----------------------------	--	--------------------------	--

Засновники – Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», Національний нирковий фонд України

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 21397-11197 ПР від 25.01.2015 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07.10.2015 № 1021)

Журнал реферується та індексується у міжнародних наукометричних базах даних:

- Реферативна база даних Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського;
- Російський індекс наукового цитування (РИНЦ) на базі наукової електронної бібліотеки (eLIBRARY.RU);
- Index Copernicus;
- Directory of Research Journal Indexing (DRJI);
- Google Scholar.

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

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 7 від 27.11.2015 р.)

Наклад 500 прим.

Адреса редакції: вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;
тел. 455 93 86; тел./факс: 455 93 87; e-mail: ukrjnd@yandex.ua

Здано в набір 09.12.2015. **Підписано до друку** 15.12.2015
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 151215

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 зміст рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

Матеріали конференції публікуються в авторській редакції. Відповідальність за науковий рівень поданих робіт та достовірність отриманих результатів несуть автори.

Редакційна колегія не завжди поділяє точку зору авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

*State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
National kidney foundation of Ukraine*

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 4 (48) 2015

founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief – M. Kolesnyk

Deputy Editor – N. Stepanova

Editorial Board –

W. Couser
R. Kredit
F.P. Schena
W. Schrier
M. Alshynbayev
I. Bagdasarova
K. Gurevich
V. Driyanska
I. Dudar
A. Djadyk
I. Lapchinskaja
Zh. Semidockaja
O. Sinjachenko
N. Tomilina

Editorial Council –

N. Bychkova
G. Drannyk
O. Karpov
N. Kozlyuk
F. Kostev
V. Lisovyi
V. Maydannik
G. Nikulina
A. Romanenko
A. Rudenko
N. Saydakova
I. Topchiy
B. Sheyman

Founders – State Institution «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
National Kidney foundation of Ukraine

Certificate of registration: KB № 21397-11197 PIP from 01/25/2015

The Journal added to the List of scientific professional editions of Ukraine (Ministry of Education and Science of Ukraine of 07.10.2015 № 1021)

Abstracting systems and journal databases:

- Bibliographic Database of the National Library of Ukraine Vernadsky;
- Russian Science Citation Index (RINTS) Based on Scientific Electronic Library (eLIBRARY.RU);
- Index Copernicus;
- Directory of Research Journal Indexing (DRJI);
- Google Scholar.

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

Recommended for publication by Academic Council SI “Institute of nephrology NAMS of Ukraine” (protocol № 7 from 27.11.2015).

Edition 500 copies

Adress:

Degtiarivska str.17V, Kyiv, 04050
e-mail: ukrjnd@yandex.ua, tel. 455 93 86; tel/fax: 455 93 87;

Put in a set 09.12.2015. **Signed to print** 15.12.2015.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 9,75. Order № 151215

Print Ltd «Poligraf plus»

Certificate of registration in the state register of subjects of publishing

№2148 (series DK) from 07.04.2005
03062, Tupoleva str., 8, Kyiv, tel/ fax: (044) 502-39-78
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Materials are published in original language
(Ukrainian, Russian or English).

For the accuracy and spelling of the advertising information the responsibility is on the advertiser.

Advertiser is solely responsible for the content of any Advertisement.

All materials are being published in the original author's edition.

The authors share responsibility for the scientific accuracy of manuscripts, including the reliability of the results.

Reprint of the publications is possible to carry out only for the agreement of editorial office

© Колесник М. О., Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С., Степанова Н. М., Гончар Ю. І., Законь К. М., 2015

УДК 616.61:311.4(477)

М. О. КОЛЕСНИК, Н. І. КОЗЛЮК, С. С. НИКОЛАЄНКО,
Н. М. СТЕПАНОВА, Ю. І. ГОНЧАР, К. М. ЗАКОНЬ**РЕЙТИНГОВА ОЦІНКА СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ
НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ В ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ**M. KOLESNYK, N. KOZLYUK, S. NIKOLAENKO, N. STEPANOVA,
Y. GONCHAR, K. ZAKON**RATING EVALUATION OF SPECIALIZED MEDICAL CARE BY THE PATIENTS NEPHROLOGIC
PROFILE OF THE UKRAINE PROVINSE**

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

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"

Ключові слова: рейтинг, медична статистика, реєстр, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, трансплантована нирка, гостре пошкодження нирок.**Key words:** rating, medical statistics, register, chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, kidney transplant, acute kidney injury.**Резюме.** Метою роботи було проведення порівняльного аналізу надання спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України з використанням методу комплексних статистичних коефіцієнтів.**Матеріали та методи.** Основою рейтингової оцінки були показники розповсюдженості хронічної хвороби нирок (ХХН), захворюваності на гостре пошкодження нирок (ГПН), кадрового та технічного забезпечення спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю та її відповідності індикаторам якості. Джерелом інформації був Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок за 2014 рік [1].**Результати.** Визначено місце відповідної області за кожним обраним показником організації та кадрового забезпечення, доступності та ефективності лікування хворих на ХХН ГД, ПД, ТН, або пацієнтів з ГПН. Зазначене є надзвичайно важливим для прийняття відповідних рішень на регіональному рівні, особливо з огляду на децентралізацію влади та підвищення відповідальності органів місцевого самоврядування за стан медичної допомоги загалом, нефрологічних хворим зокрема.**Висновки.** Доступність та якість лікування хворих нефрологічного профілю не відповідає сучасним вимогам та має значні міжрегіональні відмінності.**Summary.** The aim of the work was to conduct a comparative analysis of indicators of the performance of nephrological services in the regions of Ukraine by using the method of complex statistical coefficients.**Materials and methods.** Evaluation of the performance of the system of provision of nephrological services in the regions of Ukraine was made by studying the indicators that characterize the structure, use of health care resources, quality and efficiency of its provision submitted to National Register of patients with chronic kidney disease and patients with acute kidney injury (2015).**Results.** By using rating evaluation methodology, it was identified place of relevant region by each indicator, by each area and by all areas of provision of nephrological services in the region as a whole.**Conclusions.** As a result of a comprehensive study of the condition of the system of providing nephrological service in the regions, there were identified ranking places of the administrative territories.**ВСТУП.** Достовірна аналітична інформація є необхідним підґрунтям, на якому базується прийняття адекватних управлінських рішень щодо медико-профілактичної допомоги загалом та хворим нефрологічного профілю, зокрема. Саме медико-

статистичні дані дозволяють об'єктивно оцінити доступність та якість лікування пацієнтів з ХХН або ГПН та визначитись з пріоритетами використання обмежених ресурсів.

МЕТОЮ роботи було проведення порівняльного аналізу надання спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в областях України з використанням методу комплексних статистичних коефіцієнтів.**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** Рейтингова оцінка допомоги в областях України базувалась на показниках розповсюдженості хронічної хвороби нирок (ХХН), захворюваності на гостре пошкодженняКолесник Микола Олексійович
director@inephrology.kiev.ua

нирок (ГПН), кадрового та технічного забезпечення спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю та її відповідності індикаторам якості.

Джерелом інформації був Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок за 2014 р., який, у свою чергу, був сформований з інформації, поданої областями України у формі звітності № 67 «Звіт про кількість хворих, які перебувають на обліку з хронічною хворобою нирок, трансплантованою ниркою або гострим пошкодженням нирок, за 2014 рік».

Об'єкт дослідження - надання нефрологічної допомоги в областях України згідно Національного

реєстру хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок.

Предмет дослідження — розповсюдженість ХХН, захворюваність на ГПН, кадрове та технічне забезпечення спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю та її відповідність індикаторам якості.

Рейтингова оцінка реалізувалась через розрахунок інтегрального індексу здоров'я за Л. Є. Поляковим та Д. М. Маліським.

Розділи дослідження. Інформаційна база рейтингової оцінки спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні складається з 5 розділів (рис. 1).

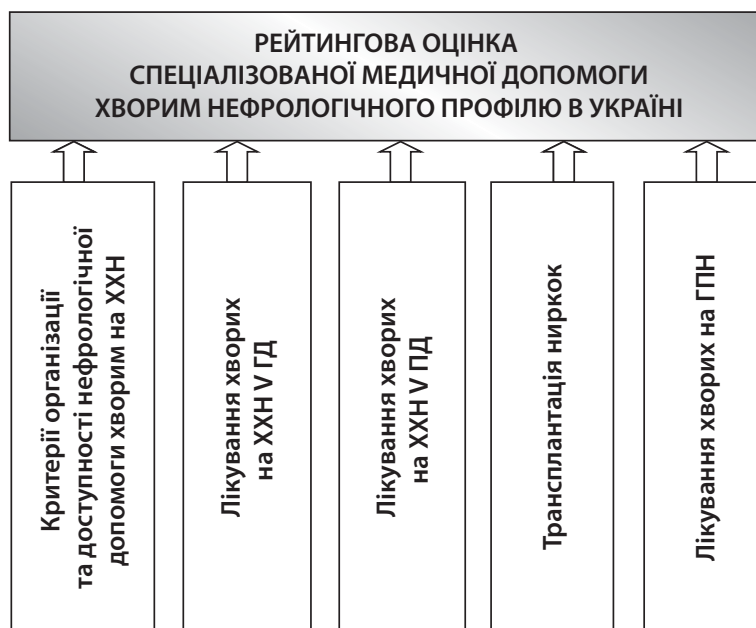


Рис. 1. Інформаційна база рейтингової оцінки спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні.

Оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим як явища здійснюється шляхом аналізу показників, які характеризують її структуру, штатне навантаження, доступність та ефективність.

Обраний метод розрахунку рейтингу спеціалізованої нефрологічної допомоги населенню передбачає:

- 1) формування переліку показників рейтингової оцінки (інформаційної бази);
- 2) стандартизацію вихідних даних з урахуванням їх інформаційної спрямованості;

- 3) визначення рейтингу кожної адміністративної території.

I ЕТАП - інформаційна база. Створення інформаційної бази шляхом визначення експертами переліку необхідних для аналізу критеріїв — найбільш складний етап. Він є унікальним, оскільки визначається метою та завданнями конкретного дослідження. Тобто, визначення рейтингу є результатом вибраних критеріїв (табл. 1).

Таблиця 1

Показники рейтингової оцінки спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю

№ п/п	Показник	Одиниця виміру	Вплив на рейтинг
I. Критерії організації та доступності спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю (терміни - щорічно)			
1.	Кількість відділень нефрології та діалізу	на млн населення	Стимулятор
2.	Кількість лікарів-нефрологів	на млн населення	Стимулятор
3.	Кількість нефрологічних ліжок	на млн населення	Стимулятор

Продовження табл. 1

№ п/п	Показник	Одиниця виміру	Вплив на рейтинг
4.	Кількість діалітичних апаратів	на млн населення	Стимулятор
5.	Розповсюдженість ХХН	на млн населення	Стимулятор
6.	Кількість ГД-хворих	на млн населення	Стимулятор
7.	Кількість ПД-хворих	на млн населення	Стимулятор
8.	Кількість пацієнтів з функціонуючим трансплантатом	на млн населення	Стимулятор
9.	Захворюваність ГПН	на млн населення	Стимулятор
10.	Кількість ГД-хворих, які розпочали лікування у звітному році	на млн населення	Стимулятор
11.	Кількість ПД-хворих, які розпочали лікування у звітному році	на млн населення	Стимулятор
12.	Кількість трансплантатів у звітному році	на млн населення	Стимулятор
II. Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД (терміни - щорічно)			
1.	Кількість пацієнтів, з тривалістю ГД-сесій більше 12 год/тиждень	%	стимулятор
2.	Кількість пацієнтів з артеріовенозною фістулою	%	стимулятор
3.	Кількість хворих з $ekt / v \geq 1,2$	%	стимулятор
4.	Кількість хворих, з рівнем гемоглобіну $\geq 100 \leq 120$	%	стимулятор
5.	Кількість хворих, які отримували ЕСЗ	%	стимулятор
6.	Кількість хворих, які отримували препарати заліза перентерально	%	стимулятор
7.	Кількість пацієнтів з альбуміном $< 35,0 \text{ г/л}$	%	дестимулятор
8.	Кількість хворих з АТ $< 140/90$ перед сесією ГД	%	стимулятор
9.	Кількість хворих, яким визначали вміст фосфору сироватки	%	стимулятор
10.	Кількість хворих, яким визначали вміст кальцію сироватки	%	стимулятор
11.	Кількість хворих, яким визначали вміст паратиреоїдного гормону	%	стимулятор
12.	Кількість померлих протягом < 90 днів	%	дестимулятор
13.	Кількість хворих інфікованих вірусом В, С або імунodefіциту	%	дестимулятор
14.	Кількість хворих інфікованих вірусом В, С або імунodefіциту, що проліковані протягом звітного року	%	дестимулятор
15.	Кількість хворих, які лікуються ГД більше 5 років	%	стимулятор
III. Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ПД (терміни - щорічно)			
1.	Кількість хворих з АТ тиском $< 140/90$	%	стимулятор
2.	Кількість хворих з рівнем гемоглобіну $\geq 100 \leq 120$	%	стимулятор
3.	Кількість хворих, яким визначався ekt/v	%	стимулятор
4.	Кількість хворих з $ekt/v > 1,7$	%	стимулятор
5.	Кількість хворих, які отримували ЕСЗ	%	стимулятор
6.	Кількість хворих, яким досліджували вміст кальцію сироватки	%	стимулятор
7.	Кількість хворих, яким досліджували вміст фосфору сироватки	%	стимулятор
8.	Кількість хворих, яким визначали вміст паратиреоїдного гормону	%	стимулятор
9.	Кількість ПД асоційованих інфекцій	%	дестимулятор
10.	Кількість хворих, які отримували препарати заліза	%	стимулятор
11.	Частота перитонітів	%	дестимулятор
12.	Кількість хворих, які лікуються понад 3 роки	%	стимулятор
13.	Кількість пацієнтів, які померли в період > 90 днів < 1 року	%	дестимулятор
14.	Померлі ПД хворі	%	дестимулятор
IV. Хворі на ХХН I-VT (терміни - щорічно)			
1.	Кількість хворих з функціонуючим трансплантатом	%	стимулятор
2.	Кількість хворих з порушеною функцією трансплантату	%	дестимулятор
3.	Кількість пацієнтів переведені на ГД	%	стимулятор
4.	Кількість хворих, які втратили трансплантат	%	дестимулятор
5.	Смертність пацієнтів з ТН	%	дестимулятор
V розділ - Лікування хворих на ГПН (терміни - щорічно)			
1.	Забезпеченість населення України – усі види ДНЗТ	на млн населення	стимулятор
2.	Кількість пацієнтів на ГПН з повним одужанням	на млн населення	стимулятор
3.	Кількість пацієнтів на ГПН з частковим одужанням	на млн населення	стимулятор
4.	Кількість хворих на ГПН з переходом у ХХН V стадії	на млн населення	дестимулятор
5.	Смертність у відділенні реанімації та/або інтенсивної нефрології	на млн населення	дестимулятор
6.	Смертність хворих на ГПН в інших відділеннях	на млн населення	дестимулятор
7.	Кількість хворих на ГПН з необхідністю ДНЗТ після виписки	на млн населення	дестимулятор

II ЕТАП - стандартизація вихідних даних з урахуванням їх інформаційної спрямованості. Головна умова формування ознакової множини - забезпечення інформаційної односпрямованості показників: встановлення логічного зв'язку між рівнями ознак і узагальнюючим показником, визначення показників-стимуляторів і показників-дестимуляторів. Зв'язок між рейтингом і показником-стимулятором (наприклад, показник «забезпеченість лікарями-нефрологами» на млн населення України) є прямим, оскільки при зростанні значення показника зростає рейтинг регіону. Інші показники мають зворотний зв'язок з рейтингом (наприклад, смертність чи втрата трансплантату), - і є дестимуляторами. В таблиці 1 цей етап представлений в графі «Вплив на рейтинг».

Оскільки обрана множина показників характеризує різні складові спеціалізованої медичної допомоги, а показники мають різні одиниці виміру, наступним кроком розрахунку рейтингу є процедура стандартизації. Мета процедури полягає у позбавленні показників одиниць вимірювання та приведенні їх до єдиного оптимального ступеню

упорядкованості зі збереженням співвідношень між показниками для їх подальшої сумачії.

Стандартизовані значення вибраних всіх п'яти груп (див. табл.1) показників розраховуються за формулами (ω_i):

$$\omega_i = (M_i - M) / \delta - \text{стимулятор}$$

$$\omega_i = (M - M_i) / \delta - \text{дестимулятор}$$

де ω_i – стандартизоване значення показника;

M_i – значення показника окремої адміністративної території;

M – середнє значення показника (середнім значенням показника в даному дослідженні виступає значення показника загалом в Україні);

δ – середнє квадратичне відхилення показника у зоні спостереження (індикатор, що показує наскільки в середньому відхиляються індивідуальні значення ознаки від їх середньої величини).

III ЕТАП – агрегація стандартизованих значень та визначення рейтингу кожної адміністративної території. Цей етап здійснювався шляхом трансформації значення кожного показника у відповідну кількість балів (табл. 2).

Таблиця 2

Шкала оцінок

Стандартизоване значення	< -1,5	-1,5...-1	-1...-0,5	-0,5...0,5	0,5...1	1...1,5	>1,5
Бал	-3	-2	-1	0	1	2	3

Сума балів п'яти груп показників (див. табл. 1) і визначає рейтингове місце конкретної адміністративної території серед інших. Приклад розрахунку подано у табл. 3.

Таблиця 3

Приклад розрахунку

п/п	Адміністративні території	Стимулятор			1. Визначаємо інформаційну спрямованість показника <i>Стимулятор-Дестимулятор</i> ;	
		Кількість лікарів-нефрологів на млн населення				2. Розраховуємо σ показника.
		Показник	Стандартизоване значення	БАЛИ		
	Україна	10			5. Відповідно до шкали трансформуємо нормовані показники в бали відносно на $1/2$ сігми (σ). 6. Після того, як проведені всі етапи розрахунку за кожним з показників відповідно до таблиці 1, сумуємо всі отримані бали і отримуємо загальну рейтингову оцінку кожної адміністративної території.	
1	Вінницька	10	0,0	0		
2	Волинська	10	0,0	0		
3	Дніпропетровська	9	-0,2	0		
4	Житомирська	14	0,8	1		
5	Закарпатська	12	0,4	0		
6	Запорізька	8	-0,4	0		
7	Івано-Франківська	27	3,4	3		
8	Київська	11	0,2	0		
9	Кіровоградська	4	-1,2	-2		
10	Львівська	9	-0,2	0		
11	Миколаївська	8	-0,4	0		
12	Одеська	8	-0,4	0		
13	Полтавська	13	0,6	1		
14	Рівненська	7	-0,6	-1		
15	Сумська	10	0,0	0		
16	Тернопільська	20	2,0	3		
17	Харківська	10	0,0	0		
18	Херсонська	8	-0,4	0		
19	Хмельницька	14	0,8	1		
20	Черкаська	9	-0,2	0		
21	Чернівецька	18	1,6	3		
22	Чернігівська	9	-0,2	0		
23	м. Київ	14	0,8	1		

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Рейтинг спеціалізованої нефрологічної допомоги хворим в Україні подано у таблицях 4-9.

Таблиця 4

Критерії організації та доступності спеціалізованої медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Івано-Франківська	20
2	Хмельницька	17
3	Львівська	15
4	Одеська	14
5	Закарпатська	11
5	Чернігівська	11
6	Чернівецька	10
7	Волинська	9
7	Житомирська	9
8	Запорізька	8
8	Тернопільська	8
9	Полтавська	7
9	Харківська	7
10	Вінницька	5
11	Черкаська	3
12	Дніпропетровська	0
12	Рівненська	0
13	Миколаївська	-2
13	Сумська	-2
13	Херсонська	-2
14	м. Київ	-5
15	Кіровоградська	-6
16	Київська	-7

Таблиця 5

Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ГД

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Черкаська	9
2	Закарпатська	7
3	Вінницька	6
4	Івано-Франківська	6
5	Волинська	3
5	Полтавська	3
5	Чернігівська	3
6	Миколаївська	2
6	Тернопільська	2
7	Одеська	1
8	Дніпропетровська	0
8	Чернівецька	0
9	Запорізька	-1
10	Львівська	-2
11	Рівненська	-3
11	Сумська	-3
12	Кіровоградська	-4
13	Київська	-5
13	Харківська	-5
14	Хмельницька	-6
14	м. Київ	-6
15	Херсонська	-9
16	Житомирська	-13

Лікування хворих на хронічну хворобу нирок V ПД

Таблиця 6

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Харківська	19
2	Запорізька	11
3	м. Київ	9
4	Миколаївська	6
5	Львівська	5
6	Черкаська	5
6	Чернігівська	5
6	Полтавська	4
7	Тернопільська	3
8	Вінницька	0
8	Волинська	0
8	Закарпатська	0
8	Івано-Франківська	0
9	Дніпропетровська	-3
10	Сумська	-5
11	Житомирська	-7
11	Київська	-7
12	Одеська	-8
13	Херсонська	-10
14	Чернівецька	-13
15	Рівненська	-14
16	Кіровоградська	-15
17	Хмельницька	-19

Таблиця 7

Хворі на ХНН I-VT

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Миколаївська	5
1	Одеська	5
1	Полтавська	5
1	Тернопільська	5
1	Херсонська	5
1	Черкаська	5
1	Чернігівська	5
1	м. Київ	5
2	Дніпропетровська	1
2	Львівська	1
2	Рівненська	1
3	Волинська	0
3	Житомирська	0
3	Івано-Франківська	0
3	Харківська	0
4	Вінницька	-1
4	Київська	-1
5	Запорізька	-2
5	Хмельницька	-2
6	Чернівецька	-4
7	Сумська	-7
8	Кіровоградська	-11
9	Закарпатська	-14

Таблиця 8

Лікування хворих на ГПН

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Тернопільська	6
2	Рівненська	2
3	Закарпатська	1
3	Івано-Франківська	1
4	Волинська	0
4	Запорізька	0
4	Кіровоградська	0
4	Львівська	0
4	Чернігівська	0
5	Вінницька	-1
5	Житомирська	-1
5	Миколаївська	-1
5	Одеська	-1
5	Полтавська	-1
5	Черкаська	-1
6	Дніпропетровськ	-2
6	Харків	-2
6	Херсонська	-2
6	Чернівецька	-2
7	Київська	-3
7	Суми	-3
7	Хмельницька	-3
7	м. Київ	-3

Таблиця 9

Сумарна рейтингова оцінка спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні

Місце в рейтингу	Адміністративна територія	Сума балів
1	Івано-Франківська	27
2	Тернопільська	24
2	Чернігівська	24
3	Черкаська	21
4	Львівська	19
4	Харківська	19
5	Полтавська	18
6	Запорізька	16
7	Волинська	12
8	Одеська	11
9	Миколаївська	10
10	Вінницька	9
11	Закарпатська	5
12	м. Київ	0
13	Дніпропетровська	-4
14	Чернівецька	-9
15	Житомирська	-12
16	Хмельницька	-13
17	Рівненська	-14
18	Херсонська	-18
19	Сумська	-20
20	Київська	-23
21	Кіровоградська	-36

ВИСНОВКИ. Доступність та якість лікування хворих нефрологічного профілю не відповідає сучасним вимогам та має значні міжрегіональні відмінності.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2014 рік / уклад. Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко; Державна установа „Інститут нефрології НАМН України”; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2015. – 202 с.

2. Рейтингова оцінка інтегральних показників стану здоров'я населення, діяльності та ресурсного забезпечення закладів охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, областей України, міст Києва та Севастополя: Метод. рекомендації / Міністерство охорони здоров'я України; Український центр науково-медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи; уклад. В. М. Пономаренко, Н. В. Медведовська. – К., 2002. – 24 с.

Надійшла до редакції 20.11.2015
 Прийнята до друку 27.11.2015

© Безрук В.В., Бліндер О.В., Безрук Т.О., Бліндер О.О., Дейнека С.Є., 2015

УДК616.61-022.7-036.1-08:615.33.015.8

В.В.БЕЗРУК¹, О.В.БЛІНДЕР², Т.О.БЕЗРУК¹, О.О.БЛІНДЕР², С.Є.ДЕЙНЕКА¹
АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ОСНОВНИХ ГРУП ЗБУДНИКІВ
ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ**V.V.BEZRUK¹, O.V.BLINDER², T.O.BEZRUK¹, O.O.BLINDER², S.E.DEYNEKA¹****ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN PATHOGENS CAUSING URINARY TRACT INFECTIONS**Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці¹Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», відділ медико-екологічних проблем, м. Чернівці²*Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)¹**State enterprise «Scientific center of the preventive toxicology, food and chemical safety named after academic L.I. Medved, Ministry of Health of Ukraine», Department of the medico-ecological problems (Chernivtsi)²***Ключові слова:** інфекція сечової системи, антибіотикорезистентність.**Key words:** infection of the urinary system, antibiotic resistance.**Резюме.** В Україні помічається збільшення кількості пацієнтів з інфекцією мочевиводячої системи.*Цель.* Установити спектр чутливості к антибиотикам основных групп возбудителей инфекций мочевой системы у населения г.Черновцы и Черновицкой области.*Материалы и методы.* На протяжении 2009 - 2013 годов проведено бактериологическое исследование 2828 образцов мочи пациентов лечебных учреждений г.Черновцы и Черновицкой области с целью верификации диагноза инфекция мочевой системы (ИМС).*Результаты и обсуждение.* Всего выделено 801 штамм бактерий и грибов в этиологически значимых количествах. Изучена чувствительность выделенных штаммов к 24 антибиотикам. Установлена зависимость антибиотикорезистентности основной группы возбудителей ИМС – энтеробактерий (исключая протей) от возраста и пола пациентов. Штаммы бактерий, относящиеся к основным группам возбудителей ИМС (энтеробактерии, псевдомонады) высокочувствительны к карбапенемам и аминогликозидам. Сохраняется относительно высокая чувствительность к цефалоспорином 3-4 поколений (в большей мере у штаммов, выделенных от пациентов женского пола), фторхинолонам.*Выводы.* Применение пенициллинов, цефалоспоринов 1-2 поколений, тетрациклинов, а также канамицина и левомицетина без бактериологического анализа мочи и определения антибиотикочувствительности не целесообразно.**Summary.** There is an increase of the number of patients with urinary tract infections in Ukraine.*The objective.* To determine the spectrum of susceptibility to the antibiotics of major groups of pathogens of the urinary tract infections among the population of Chernivtsi region.*Materials and methods.* In order to conduct an accurate bacteriological study 2828 urine samples of patients of medical institutions in Chernivtsi region were examined during 2009 - 2013 aiming at verification of the diagnosis «urinary tract infections» (UTI).*Results and discussion.* The total amount of 801 strains of bacteria and fungi was extracted in etiologically significant quantities. The susceptibility of the extracted strains was identified concerning 24 antibiotics. It was revealed that the susceptibility to antibiotics of the main group of pathogens of the urinary tract infections (except genus *Proteus*) depended on the age and sex of patients. Strains of bacteria that belong to major groups of pathogens of the urinary tract infections (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*) are highly sensitive to carbapenems and aminoglycosides. The susceptibility to cephalosporins of the 3rd - 4th generations (to a greater extent in strains extracted from female patients), fluoroquinolones remains relatively high.*Conclusion.* The use of penicillins, cephalosporins of the first and second generations, tetracyclines, kanamycin and chloramphenicol without bacteriological urine analysis and determination of susceptibility to antibiotics is inappropriate.**ВСТУП.** Інфекції сечової системи (ІСС) – мікро-
бно-запальне ураження органів сечових шляхів без

уточнення топічного рівня ураження. [3, 4]. Ця група гетерогенних захворювань займає одне з чільних місць серед інфекційної патології у дітей та дорослих на всіх рівнях надання медичної допомоги [7, 8].

Стосовно етіології ІСС серед фахівців є одностайною думка щодо провідної ролі родини *Enterobacteriaceae*. Серед останніх найчастіше виділяється *E.coli* - в 70-95 % випадків неускладнених ІСС. У переважній більшості випадків неускладне-**Безрук Володимир Володимирович**
vladimirbezruk@yandex.ru

них ІСС збудником є один мікроорганізм; при нозокоміальних ІСС спектр збудників більш широкий і включає як грамнегативні так і грампозитивні бактерії. Звертає на себе увагу той факт, що етіологічна структура збудників ІСС може відрізнятися в різних географічних регіонах [5, 9, 10].

Впродовж останніх років спостерігається зростання антибіотикорезистентності до штамів родини *Enterobacteriaceae*, які є одними із провідних збудників нозокоміальних інфекцій [1, 5].

На сучасному етапі застосування антибактеріальної терапії даних щодо домінуючого збудника при певній нозології вже недостатньо. Обов'язковою складовою раціональної антибактеріальної терапії є врахування можливої зміни чутливості збудника (збудників) з часом. Доведено, якщо 10-20% виділених штамів в популяції резистентні до певного антибіотику, то емпіричне призначення його для лікування ІСС є неефективним [6].

Резистентність до препаратів антимікробної дії, зокрема антибіотиків, яка негативно впливає на результат лікування хворих різних нозологій, є актуальною проблемою для світової медичної спільноти. На сьогоднішній день спостерігається пряма кореляція між використанням антибіотиків і розвитком резистентності до них. Етіологічна структура, чутливість збудників до протимікробних препаратів залежно від тактики їх застосування у світі різняться, що свідчить про необхідність вивчення регіональних даних антибіотикорезистентності [2, 7, 8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: визначити чутливість основних збудників інфекцій сечової системи у хворих Чернівецької області до антибактеріальних лікарських засобів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Впродовж 2009-2013 років під спостереженням знаходилося 2432 хворих на ІСС дитячого віку (0-18 р. включно), з них 793 (32,61%) хлопчиків та 1639 (67,39%) дівчат. Дорослих пацієнтів (всіх вікових груп) було 396, з них 81 (20,45%) чоловіки та 315 (79,55%) жінки.

З метою визначення спектру чутливості збудників ІСС до антибактеріальних лікарських засобів проведено бактеріологічне дослідження 2828 зразків сечі пацієнтів лікувальних закладів Чернівецької області. Бактеріологічні дослідження проводилися на базі сектору мікробіологічних досліджень відділу медико-екологічних проблем інституту екології і токсикології ім. Л.І.Медведя, м. Чернівці (Ліцензія АВ № 567097, видана 03.11.2010 р.; Дозвіл на роботу з біологічними патогенними агентами (БПА) III-IV груп патогенності № 1666/09, видане 02.07.2010 р. та чинне до 02.07.2015 р.). Всього виділено 801 штам бактерій та грибів в етіологічно значимих кількостях. У переважному числі випадків, з одного зразка сечі виділяли тільки один етіологічно значимий штам.

Родову та видову ідентифікацію виділених штамів проводили загальноприйнятими в клініч-

ній мікробіології методами [1]. До етіологічно значимих відносили штами, кількість яких в 1 мл сечі перевищувала, або була близькою до 1×10^3 колонієутворюючих одиниць (КУО) у випадку виділення ентеробактерій [5]. При виділенні псевдомонад, золотистого стафілококу, дріжджеподібних грибів їх відносили до етіологічно значимих, якщо їх кількість складала щонайменше 1×10^2 КУО в 1 мл.

Етіологічний спектр збудників ІСС виявлений у обстежених хворих включав в себе штами родини *Enterobacteriaceae* (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *C.freundii*, *P.mirabilis*, *P.rettgeri*), псевдомонади (*P.aeruginosa*), стафілококи (*S.aureus*, *S.epidermidis*), ентерококи (*E.faecalis*), стрептококи (*S.pyogenes*), дріжджеподібні гриби (*C.albicans*). Впродовж п'ятирічного дослідження всього один раз був виділений штам *Gardnerella spp.*

На основі таксономічної близькості всі штами, які були виділені в етіологічно значимих кількостях, були розділені на групи: I гр. - ентеробактерії, за винятком протей (виділено 545 штамів, з них *C.freundii* – 5 штамів, *K.pneumoniae* – 2 штами, решта – *E.coli*); II гр. - протей (112 штамів); III гр. - псевдомонади (58 штамів); IV гр. - грам-позитивні коки (46 штамів); V гр. - дріжджеподібні гриби (39 штамів).

Четверта група (грам-позитивні коки) є найбільш різномірною, так як включала в себе стафілококи, стрептококи і ентерококи. Це пов'язано з тим, що штами, які до неї включені, виділялись у надто малому числі випадків, що не дозволило провести аналіз по окремих родах.

Антибіотикочутливість штамів бактерій визначали диско-дифузійним методом згідно МВ 9.9.5-143-207 «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»; набір дисків включав 24 антибактеріальних препарати (ампіцилін, карбеніцилін, амоксицилін, імipенем, цефалексин, цефазолін, цефроксим, цефотаксим, цефтазидім, цефоперазон, цефтриаксон, цефепін, цефокситин, гентаміцин, амікацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, пefлоксацин, левофлоксацин, тетрациклін, доксициклін, канаміцин, левоміцетин, фосфоміцин). Слід зазначити, що жоден з виділених штамів не був протестований повним набором антибактеріальних препаратів.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за загальноприйнятими у медицині методами. Статистичний аналіз проводили у програмах SPSS for Windows 8.0.0 (SPSS Inc., 1989-1997) та STATISTICA for Windows 5.1 (© StatSoft Inc., 1984-1996). Для оцінки достовірності різниці отриманих середніх значень використаний спосіб кутової трансформації (ϕ – перетворення Фішера). Обчисленням за цим методом t-критерієм, враховуючи кількість ступенів свободи для кожного випадку: $k=(n_1 + n_2) - 2$, визначалось значення P (імовірність похибки). За вірогідну приймали різницю при $p < 0,05$ [11].

У таблиці 1 наведено розподіл перших трьох досліджених груп збудників інфекції сечової системи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Дані щодо антибіотикорезистентності штамів ентеробактерій (за виключенням протей), які виділені у

пацієнтів дитячого віку (0-18 р.), наведені у рисунку 1 та таблиці 2.

Таблиця 1

Видовий розподіл виділених збудників інфекції сечової системи серед обстежених пацієнтів

Група збудників	Вікова група пацієнтів	Кількість виділених штамів від пацієнтів, n	
		чоловіча стать	жіноча стать
Ентеробактерії (за виключенням протей)	діти (0-18 р.)	104	342
	дорослі	10	89
Протей	діти (0-18 р.)	45	56
	дорослі	2	9
Псевдомонади	діти (0-18 р.)	15	30
	дорослі	6	7
Всього		182	533

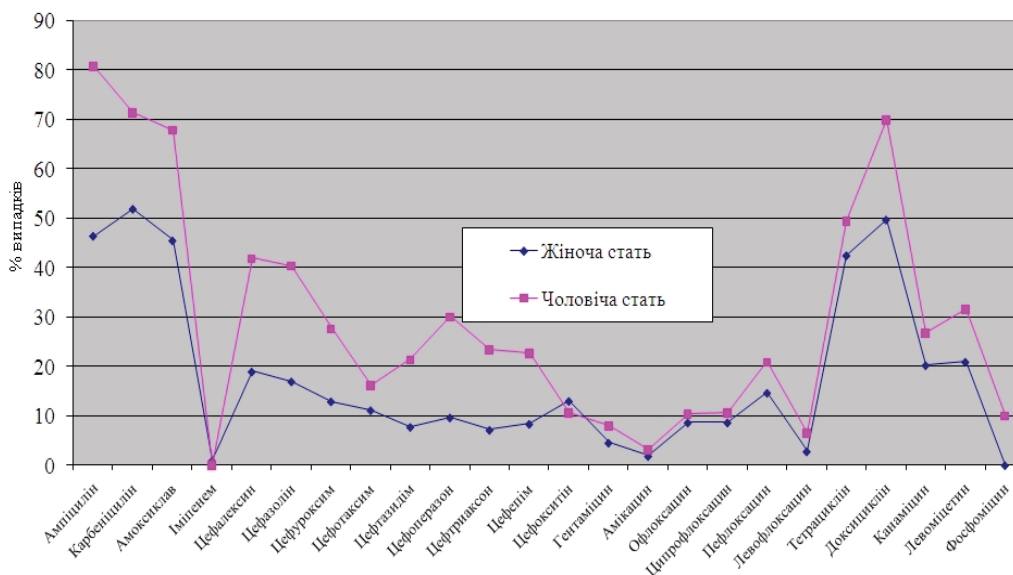


Рис. 1. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протей), які були виділені у пацієнтів дитячого віку (0-18 р.).

Таблиця 2

Резистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протей), які були виділені з сечі пацієнтів дитячого віку (0-18 р.)

Антибіотик	Резистентні штами				Імовірність похибки (P)
	чоловіча стать		жіноча стать		
	%	n	%	n	
Ампіцилін	29,8	31/104	31,6	108/342	< 0,01
Карбеніцилін	70,2	73/104	67,3	230/342	< 0,01
Амоксиклав	29,8	31/104	31,6	108/342	< 0,05
Імпінем	29,8	31/104	31,6	108/342	> 0,05
Цефалексин	64,4	67/104	63,4	217/342	< 0,01
Цефазолін	64,4	67/104	40,1	213/342	< 0,001
Цефуросим	27,9	29/104	29,5	101/342	> 0,05
Цефотаксим	29,8	31/104	31,6	108/342	> 0,05
Цефтазидім	99,0	103/104	98,5	337/342	< 0,001
Цефоперазон	67,3	70/104	63,7	218/342	< 0,001
Цефтріаксон	99,0	103/104	98,5	337/342	< 0,001

Продовження табл. 2

Антибіотик	Резистентні штами				Імовірність похибки (P)
	чоловіча стать		жіноча стать		
	%	n	%	n	
Цефепім	29,8	31/104	31,6	108/342	> 0,05
Цефокситін	72,1	75/104	31,6	108/342	> 0,05
Гентаміцин	97,1	101/104	96,8	331/342	> 0,05
Амікацин	29,8	31/104	31,6	108/342	> 0,05
Офлоксацин	92,3	96/104	95,0	325/342	> 0,05
Ципрофлоксацин	99,0	103/104	98,2	336/342	> 0,05
Пефлоксацин	69,2	72/104	64,0	219/342	> 0,05
Левовфлоксацин	29,8	31/104	31,6	108/342	> 0,05
Тетрациклін	70,2	73/104	66,9	229/342	> 0,05
Доксициклін	70,2	73/104	67,2	230/342	< 0,01
Канаміцин	68,3	71/104	63,7	218/342	> 0,05
Левоміцетин	70,2	73/104	67,2	230/342	> 0,05
Фосфоміцин	38,5	40/104	5,3	18/342	> 0,05

На нашу думку, в даному випадку дублювання рисунку таблицею необхідне, так як рисунок ілюструє виявлені загальні закономірності, а таблиця їх деталізує.

Звертає на себе увагу чітко виражена закономірність – збудники, які виділені від пацієнтів жіночої статі виявились менш резистентними до антибіотиків, ніж виділені від їх однолітків чоловічої статі. В загальному, «крива» виділених штамів у пацієнтів жіночої статі майже точно «повторює криву» для пацієнтів чоловічої статі, тільки на нижчому рівні. Лише у випадку антибіотику цефокситіну ситуація зворотна – відсоток резистентних штамів дещо вищий серед збудників, які виділені від пацієнтів жіночої статі. Серед штамів, які виділені від різних за статтю пацієнтів, найбільш суттєвою виявилась різниця у чутливості до пеніцилінів, цефалоспоринів та тетрациклінів (див. табл. 2).

Причина такого явища може бути обумовлена гендерними анатомо-фізіологічними особливостями, що впливають на перебіг ІСС – у хлопчиків досягнути повної елімінації збудника в організмі важче, ніж у дівчаток. Це призводить до більш тривалого використання антибіотиків, що, у свою чергу, сприяє розвитку антибіотикорезистентності.

Для дітей обох статей найвищий відсоток резистентних штамів ентеробактерій виявлені у відношенні до пеніцилінів та тетрациклінів. Далі, в порядку зниження відсотків резистентних штамів, знаходяться цефалоспорино першого покоління, левоміцетин, канаміцин, фторхінолони, цефалоспорино 2-4-го покоління. Не виявлено жодного штаму, резистентного до карбапенемів (іміпенем). Високочутливим виявились збудники також до аміноглікозидів, фосфоміцину. Слід підкреслити, що штами, які виділені від пацієнтів жіночої статі все ж достатньо чутливі до цефалоспоринів 2-4-го покоління.

За отриманими нами даних прослідковується тенденція до залежності резистентності до певного антибіотику штамів від тривалості його використання у медичній практиці в цілому.

При порівнянні антибіотикорезистентності штамів, виділених від пацієнтів жіночої статі, віком до 18 років включно та дорослих виявлена тенденція до збільшення відсотку резистентних штамів у відношенні до пеніцилінів, цефалоспоринів та фторхінолонів серед збудників, що виділені у хворих старшої вікової групи (рис. 2).



Рис. 2. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протею).

Для низки антибіотиків ця різниця була статистично вірогідною: амоксилав ($k=131, p<0,05$); цефуроксим ($k=122, p<0,05$); офлоксацин ($k=401, p<0,01$); ципрофлоксацин ($k=420, p<0,01$).

Оскільки у обстежених пацієнтів обох статей дорослого населення виділено всього 11 штамів

протею, статистична обробка і аналіз проведені тільки для штамів, які виділені у дітей.

Антибіотикочутливість бактерій роду протеї мала певні особливості (рис. 3 і 4).

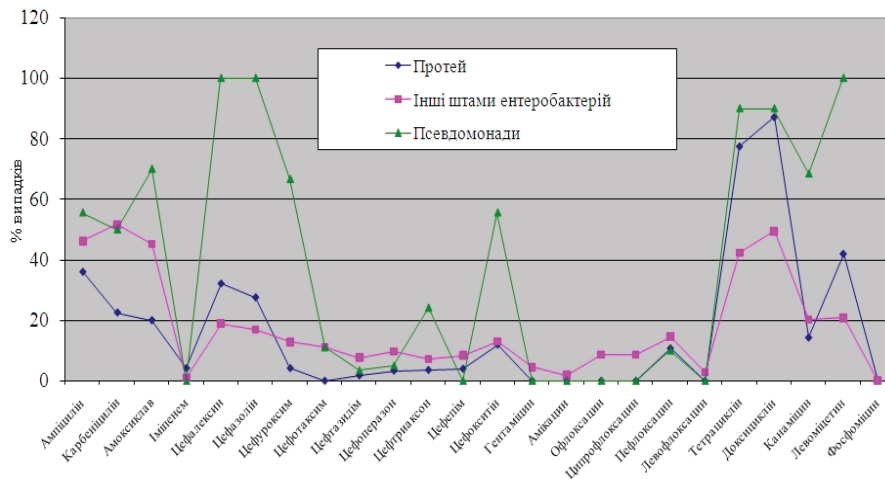


Рис. 3. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протею), штамів протею та псевдомонад, які були виділені у обстежених дітей жіночої статі (0-18 років).

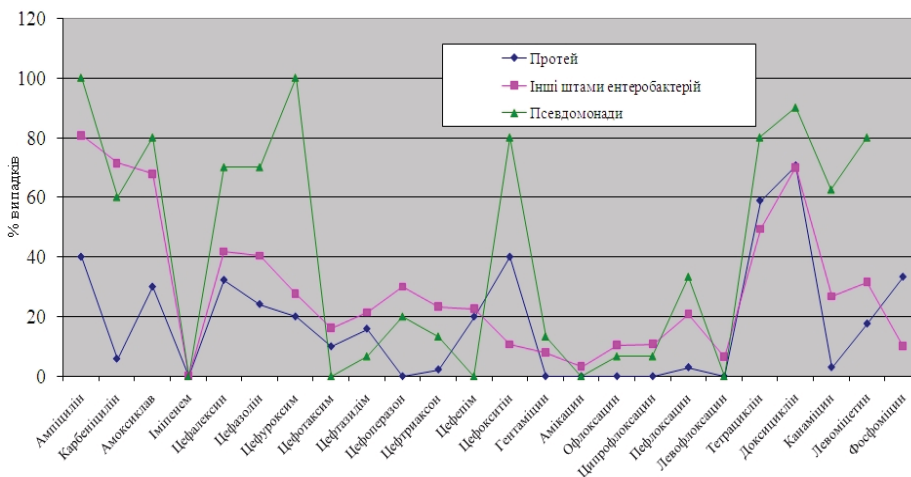


Рис. 4. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протею), штамів протею та псевдомонад, які були виділені у обстежених дітей чоловічої статі (0-18 років).

Серед штамів, виділених у хворих чоловічої статі встановлено статистично значущу різницю чутливості між протеями та іншими ентеробактеріями для: карбеніциліну ($k=105, p<0,001$); цефоперазону ($k=100, p<0,001$); цефтриаксону ($k=145, p<0,001$); офлоксацину ($k=134, p<0,05$); ципрофлоксацину ($k=145, p<0,05$); пефлоксацину ($k=103, p<0,05$); канаміцину ($k=102, p<0,01$).

У сечі жінок визначено достовірно нижчий відсоток резистентних штамів протею у порівнянні з іншими ентеробактеріями до: карбеніциліну ($k=259, p<0,05$); амоксилаву ($k=131, p<0,05$); офлоксацину ($k=378, p<0,01$); ципрофлоксацину ($k=390, p<0,01$). Слід зауважити, що відсоток резистентних до левоміцетину штамів протею був достовірно вище ніж усіх інших ентеробактерій ($k=259, p<0,05$).

Найвищий відсоток резистентних до тетрациклінів штамів протею виявлено в усіх обстежених дітей, проте у дівчат їх кількість майже у двічі перевищувала відповідні цифри для штамів решти ентеробактерій ($k=258, p<0,001$). Досить високий відсоток резистентних штамів протею виявлений у відношенні до пеніцилінів та цефалоспоринів першого покоління; відсоток резистентних штамів протею до останніх виявились навіть вищими, ніж для інших штамів ентеробактерій (див. рис. 3).

До цефокситину виявлено особливо високу резистентність серед штамів протею, виділених у сечі хлопчиків (див. рис. 4), проте слід відмітити, що у даному випадку було протестовано всього 5 штамів. Незначне число виділених штамів не дозволяло зробити обґрунтованих висновків, але тенденція до збільшення резистентних штамів до цефоксити-

ну відмічена і серед штамів дівчаток (див. рис. 3). Висока резистентність виявлена також до канаміцину та левоміцетину.

Протеї виявились найбільш чутливими до імпіпенему, цефалоспоринів II-IV генерацій, аміноглікозидів та фторхінолонів. Висока чутливість до цефалоспоринів і фторхінолонів відрізняє цю групу збудників від інших штамів ентеробактерій (переважно – кишкової палички). Щодо фосфоміцину, то було протестовано всього по 3 штами, які виділені від пацієнтів обох статей, то обгрун-

тованих висновків зробити не виявлялося можливим.

Резистентність штамів протею для цефтазидіму була статистично меншою у дівчат ($k=98$, $p<0,05$). Щодо інших цефалоспоринів (цефуроксиму, цефтазидіму та цефоперазону).

«Криві», що відображають відсоток резистентних штамів псевдомонад, які виділені з сечі пацієнтів обох статей дитячого віку, майже накладаються одна на одну (рис. 5). У кожному з випадків «розходження кривих» різниця була статистично не вірогідна.

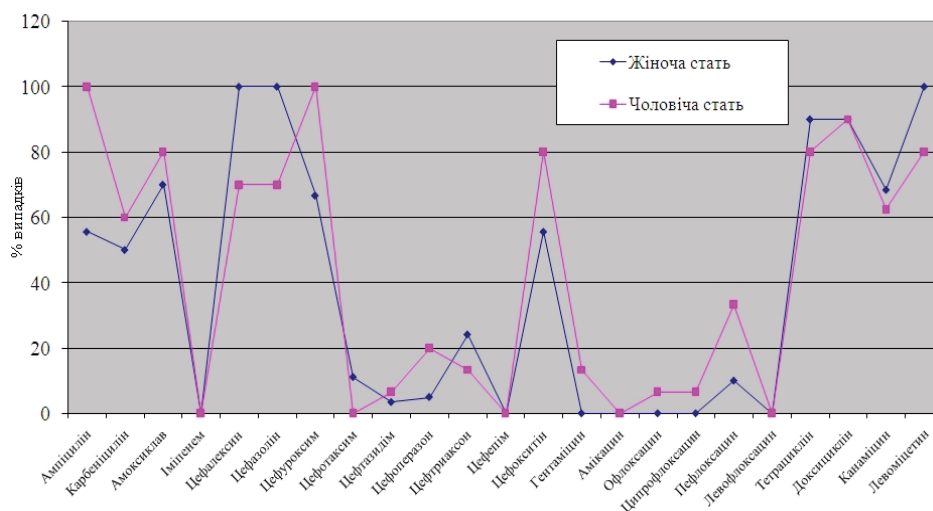


Рис. 5. Антибіотикорезистентність штамів псевдомонад, які були виділені у обстежених дітей (0-18 років).

У порівнянні зі штамми ентеробактерій та протею псевдомонади виявились резистентними до цілої низки груп антибіотиків (див. рис. 3 та 4), зокрема до пеніцилінів, цефалоспоринів I-III генерацій, цефокситину, тетрациклінів, канаміцину та левоміцетину. Низький відсоток резистентних штамів псевдомонад виявлено по відношенню до імпіпенему, окремих представників цефалоспоринів III-IV поколінь, аміноглікозидів, фторхінолонів.

За результатами нашого дослідження та враховуючи доведене твердження щодо неефективності застосування антибіотику для емпіричної терапії ІСС у разі його резистентності у регіоні понад 10-20% [7], стає очевидним, що у хворих на ІСС Чернівецької області не доцільним є застосування пеніцилінів, цефалоспоринів I-II генерацій, тетрациклінів, канаміцину та левоміцетину без бактеріологічного дослідження сечі.

Штами бактерій, виділені від обстежених, належать до основних груп збудників ІСС та виявляють різну чутливість до антибактеріальних засобів [5, 9, 10]. Усі виділені штами трьох основних груп збудників під час нашого дослідження виявили високу чутливість до імпіпенему (майже 100% виділених збудників) та аміноглікозидів.

Штами протеїв, псевдомонад та інші штами ентеробактерій – є чутливими до цефалоспоринів III-IV поколінь; виняток – висока резистентність до цих препаратів серед штамів кишкової палич-

ки, які були виділені у обстежених хворих дитячого віку чоловічої статі та дорослих пацієнтів (старше 18 р.) жіночої статі. До фторхінолонів (окрім пефлоксацину) високочутливі штами усіх груп збудників, за винятком штамів кишкової палички, які були виділені у дорослих пацієнтів (старше 18 р.) жіночої статі.

ВИСНОВКИ:

1. Антибіотикорезистентність збудників ІСС має чітку залежність від видової та групової приналежності штамів патогенів.
2. У чоловіків штами Enterobacteriaceae (за винятком протею) є більш резистентними практично до усіх використаних у роботі антибіотиків.
3. Виділені збудники ІСС виявляють високу чутливість до карбапенемів, аміноглікозидів; зберігається порівняно висока чутливість до цефалоспоринів III-IV генерацій (за винятком штамів кишкової палички, які виділені у пацієнтів чоловічої статі усіх вікових груп та пацієнтів жіночої статі дорослого населення Чернівецької області).
4. Підтверджено високу чутливість збудників ІСС до фторхінолонів, за винятком штамів кишкової палички, які виділені у жінок Чернівецької області.
5. Застосування у нефрологічній практиці пеніцилінів, цефалоспоринів I-II генерацій, те-

трациклінів та канаміцину левоміцетину без обов'язкового бактеріологічного дослідження сечі та антибіотикограми є не доцільним.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Enterobacter* spp. в хірургічних стаціонарах України в 2010 році / В. В. Лазоришенець [та ін.] // Ліки України. – 2011. – Т.5, №1. – С. 34-38.
2. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. Всемирная Организация Здравоохранения, 2001. [Електронний ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf. (29.01.15). – Назва з екрану.
3. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.uazakon.com/documents/date_3e/pg_gnwfscc.htm. (29.01.15). – Назва з екрану.
4. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія». Наказ МОЗ України №593 від 12.12.2004 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041212_593.html. (29.01.15). – Назва з екрану.
5. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) / И. С. Палагин [и соавт.] // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2012. – Т.14, №4. – С. 280-302.
6. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women / J. W. Warren [et al.]. // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 4, №29. – P. 745758.
7. Guidelines on Paediatric Urology // S. Tekgul, H. Riedmiller, H. S. Dogan, E. Gerharz, P. Hobeke, R. Kocvara, R. Nijman, Chr. Radmayr, R. Stein: European Society for Paediatric Urology / European Association of Urology 2012. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.uroweb.org/gls/pdf/21_Paediatric_Urology.pdf. (29.01.15). – Назва з екрану.
8. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (chairman), T. E. Bjerklund-Johansen, H. Botto, M. Cek, K.G. Naber, R. S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, V. Wullt: European Association of Urology 2013. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.uroweb.org/gls/pdf/18_Urological%20infections_LR.pdf. (29.01.15). – Назва з екрану.
9. Hooton T.M. Uncomplicated urinary tract infection / T. M. Hooton // New Engl. J. Med. – 2012. – № 366. – P. 10281037.
10. Nicole L. Epidemiology of urinary tract infections / L. Nicole // Infect. Med. – 2001. – №18. – P. 153162.
11. Rosner B. Fundamentals of biostatistics, 6-th ed. / B. Rosner. – Belmont: Duxbury Press, 2003. – 682 p.

Надійшла до редакції 24.04.2015

Прийнята до друку 23.10.2015

© Бабінцева А. Г., 2015

УДК 616.61-002-008.64-072/.079-053.31

БАБІНЦЕВА А. Г.

БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ НИРКОВИХ ДИСФУНКЦІЙ У КРИТИЧНО ХВОРИХ ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

BABINTSEVA A.

BIOCHEMICAL MARKERS OF RENAL DYSFUNCTIONS IN CRITICALLY ILL FULL-TERM NEWBORNS

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Ключові слова: новонароджений, ниркові дисфункції, протеїнурія, альбумін, імуноглобулін G, α_1 -мікроглобулін, β_2 -мікроглобулін.

Key words: newborn, renal dysfunctions, proteinuria, albumin, immunoglobulin G, α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin.

Бабінцева Анастасія Генадіївна

E-mail: langust76@mail.ru

Резюме. Введение. Доношенные новорожденные дети с клиническими проявлениями тяжелой перинатальной патологии составляют группу высокого риска формирования нарушений функционирования мочевыделительной системы, диагностика которых в раннем неонатальном периоде затруднена.

Целью данной работы было изучение состояния ренальных функций у критически больных доношенных новорожденных на первой неделе жизни путём определения уровня специфических биохимических маркеров в сыворотке крови и моче.

Материалы и методы. Проведено комплексное клинично-параклиническое обследование 36 критически больных новорождённых (основная группа) и 37 условно здоровых детей (контрольная группа). Лабораторные методы исследования включали определение уровней креатинина, мочевины, ионов натрия и калия в крови и моче, а также уровней белка, альбумина, иммуноглобулина G, α_1 -микроглобулина и β_2 -микроглобулина в моче.

Результаты и обсуждение. У новорожденных основной группы обследования, в сравнении с детьми контрольной группы, в сыворотке крови определены статистически значимо более высокие уровни креатинина ($p < 0,01$) и мочевины ($p < 0,001$) на фоне более низкой скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,05$) и уровня ионов калия ($p < 0,01$), а также в моче – статистически более низкий уровень креатинина ($p < 0,01$), более высокие уровни мочевины ($p < 0,001$) и ионов натрия ($p < 0,05$). Оценка показателей протеинограммы мочи у детей основной группы, в сравнении с новорожденными группы контроля, позволила установить статистически значимо более высокие уровни белка ($p < 0,01$), альбумина ($p < 0,01$), иммуноглобулина G ($p < 0,05$), α_1 -микроглобулина ($p < 0,01$) и β_2 -микроглобулина ($p < 0,01$).

Выводы. Критически больные доношенные новорожденные с перинатальной патологией, находящиеся на лечении в отделении интенсивной терапии, пребывают в условиях комплексного влияния потенциально нефротоксических факторов (гипоксии, реоксигенации-реперфузии, инфекции, искусственной вентиляции легких, инфузионной, инотропной, трансфузионной и антибактериальной терапии). Тяжесть общего состояния, морфо-функциональной незрелость организма, полиорганная недостаточность в результате основной перинатальной патологии «маскируют» ренальные симптомы и осложняют диагностику нарушений функций почек. Установленные биохимические изменения у критически больных новорождённых требуют своевременной диагностики для коррекции лечебных мероприятий на этапе интенсивной терапии с целью профилактики развития тяжелой почечной патологии и хронической почечной недостаточности в будущем.

Summary. Introduction. Full-term newborns with clinical signs of severe perinatal pathology constitute a high risk group of the formation of urinary system functional disorders, the diagnostic of which in the early neonatal period is complicated.

Objective of the research was to study the condition of renal functions in critically ill full-term newborns during the first week of their life by means of detection of specific biomarkers level in the blood serum and urine.

Materials and methods. A comprehensive clinical-paraclinical examination of 36 critically ill newborns (the main group) and 37 conditionally healthy newborns (the control group) has been conducted. Laboratory methods of examination included detection of the levels of creatinine, urea, sodium and potassium ions in the blood and urine, as well as protein, albumin, immunoglobulin G, α_1 -microglobulin and β_2 -microglobulin in urine.

Results and discussion. The neonates of the main group as compared to the control one presented statistically significant higher levels of creatinine ($p < 0,01$) and urea ($p < 0,001$) in the blood serum against the ground of lower glomerular filtration rate ($p < 0,05$) and the level of potassium ions ($p < 0,01$); in the urine – statistically significant lower level of creatinine ($p < 0,01$), higher levels of urea ($p < 0,001$) and sodium ions ($p < 0,05$). Evaluation of urine proteinogram in the main group of newborns as compared to the control group enabled to find statistically significant higher levels of protein ($p < 0,01$), albumin ($p < 0,01$), immunoglobulin G ($p < 0,05$), α_1 -microglobulin ($p < 0,01$), β_2 -microglobulin ($p < 0,01$).

Conclusions. Critically ill full-term newborns with perinatal pathology receiving treatment in the Intensive Care Unit are under conditions of a complex influence of potentially nephrotoxic factors (hypoxia, reoxygenation-reperfusion, infection, artificial lung ventilation, infusion, inotropic, transfusion and antibacterial therapy). Severity of general condition, morpho-functional immaturity of the organism, multiple organ failure due to underlying perinatal pathology “obscure” renal symptoms and complicate the diagnostics of renal function disorders. The biochemical changes found in critically ill newborns require timely diagnostics to correct therapeutic measures on the stage of intensive therapy with the aim to prevent the development of severe renal pathology and chronic renal failure in future.

ВСТУП. Одним з важливих завдань неонатології та дитячої нефрології є вирішення питань прогнозування та діагностики порушень функціонального стану нирок у новонароджених дітей, що при відсутності надання своєчасної та адекватної допомоги можуть призвести до смертності та глибокої інвалідності у подальшому житті [1, 5, 7, 8]. Пацієнти неонатальних відділень інтенсивної терапії є групою високого ризику щодо розвитку гострого пошкодження нирок – патологічного стану, який є одним з проявів синдрому поліорганної невідповідності та у більшості випадків розвивається в асоціації з іншими системними ураженнями:

сепсисом, асфіксією, вродженими вадами розвитку тощо [2, 5, 6, 9]. Умови функціонування нирок у дітей даної групи погіршують прояви морфо-функціональної незрілості при народженні та необхідність застосування потенційно нефротоксичних методів терапевтичних втручань [9, 12].

За даними літератури, класичні біохімічні маркери ренальних дисфункцій, зокрема рівень креатиніну та сечовини сироватки крові, швидкість клубочкової фільтрації у дітей першого тижня життя не мають достатньо високої діагностичної цінності. Це зумовлює необхідність пошуку ранніх сучасних маркерів, які дозволять не лише своєчасно

діагностувати, але й прогнозувати розвиток ниркових порушень у дітей від народження [6, 9, 10].

Перспективними методами прогнозування та діагностики ренальних порушень в усіх вікових когортах є визначення рівня різних білкових фракцій у сечі хворих з метою встановлення глибини та функціонального рівня пошкодження нирок [4, 12, 13]. За даними [4], розрізняють наступні механізми патологічної протеїнурії: 1) втрата властивостей гломерулярного фільтру відносно заряду білків; 2) втрата властивостей гломерулярного фільтру відносно розміру білків; 3) порушення функції проксимальних каналців щодо реабсорбції білків; 4) протеїнурія «перевантаження».

Існування у гломерулярній мембрані фільтру для заряджених частинок обумовлено необхідністю не допустити проходження білків з негативним зарядом. Якщо даний механізм не працює, розвивається масивна протеїнурія з проходженням великої кількості альбуміну та трансферину, але не імуноглобуліну G. Цей вид патології носить назву селективної протеїнурії, яка характерна для нефропатій з мінімальними змінами. При втраті бар'єрних властивостей клубочків відносно розміру частинок, що часто супроводжується порушеннями фільтраційних функцій відносно заряду, у сечі виявляються у значній кількості, окрім альбуміну та трансферину, також імуноглобулін G. Даний вид протеїнурії має назву неселективної протеїнурії. Порушення функцій проксимальних каналців призводить до зміни процесів реабсорбції білків, які були профільтровані, зі збільшенням кількості білків з малою молекулярною масою. При цьому спостерігаються інші патологічні прояви порушень функцій каналців, у тому числі, зменшення здатності реабсорбувати глюкозу, бікарбонат, калій тощо. Причинами каналцевої протеїнурії можуть бути як вроджені тубулоінтерстиціальні захворювання, так і пошкодження каналцевого нефротелію медикаментами, інфекційними агентами, імунними комплексами тощо [3, 4, 13].

Встановлення характеру протеїнурії у хворих новонароджених, поряд з визначенням класичних маркерів ренальних дисфункцій, надасть змогу проводити оцінку ниркових функцій з високою діагностичною точністю та здійснювати своєчасну патогенетично обумовлену корекцію медикаментозного лікування.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: вивчення стану ренальних функцій у критично хворих доношених новонароджених на першому тижні життя шляхом визначення рівня специфічних біохімічних маркерів у сироватці крові та сечі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У ході дослідження проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 64 доношених новонароджених, які були розподілені на основну (I) та контрольну (II) групи. Основну групу склали 36 критично хворих дітей, які отримали лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених. Групу контролю склали 37 умовно здорових до-

ношених дітей, які перебували у палатах сумісного перебування матерів та новонароджених. Оцінку тяжкості порушень загального стану у хворих дітей встановлено з використанням неонатальної шкали гострої фізіології (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension – SNAP-PE) [11]. Критеріями виключення з дослідження були гестаційний вік менше 37 тижнів, маса тіла менше 2500 г, первинні захворювання сечовивідної системи.

Обстеження дітей проводили на третю добу життя після попереднього отримання письмової згоди батьків. Дослідили зразки крові, які отримували з периферичної вени з дотриманням правил асептики та антисептики у 9.00 годин ранку, зразки сечі – у стерильні пластикові сечоприймачі з 6.00 до 9.00 години ранку. Біохімічний аналіз крові та сечі здійснили в умовах Україно-Німецької лабораторії «Букінтермед» (м.Чернівці, Україна) та лабораторії Gemeinschaftslabor Cottbus (м.Коттбус, Німеччина). Для визначення у крові та сечі рівня креатиніну використали ензимометричний метод, рівня сечовини – кінетичний метод, рівня іонів натрію та калію – метод потенціометрії. Для визначення у сечі рівня білка застосували метод зв'язування забарвлених речовин, рівня альбуміну – методом імунотурбодиметрії, рівнів імуноглобуліну G, α_1 -мікроглобуліну та β_2 -мікроглобуліну – методом нефелометрії. Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) проводили за формулою Шварца (1976): $ШКФ (мл/хв/1.73м^2) = k \cdot d (см) / \text{креатинін сироватки (мкмоль/л)} \cdot 0,0113$, де $k=0,45$ для доношених новонароджених [1].

Для проведення статистичного аналізу отриманих результатів дослідження використано програму Statistica 8 (StatSoft Inc., USA). Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначено за методом кутового перетворення Фішера «ф». За умов нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка $>0,05$) застосовано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m); при відсутності нормального розподілу величин (критерій Шапіро-Уїлка $<0,05$) – непараметричні методи статистики з визначенням медіани (Me) й інтерквартильного розмаху [L_q – нижній квартиль; U_q – верхній квартиль]. Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом проводили з використанням t-критерію Ст'юдента, двох вибірок з ненормальним розподілом – Mann-Whitney U test (M-W). Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Дослідження проведено з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 - 2008 рр.), Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України №523 від 12.07.2012 р.) та схвалено Комісією з питань біомедичної етики БДМУ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження показали однорідність груп порівняння щодо гестаційного віку, антропометричних показників при народженні та гендерних ознак. Так, середній гестаційний вік дітей основної групи склав $38,28 \pm 1,15$ тижнів, дітей контрольної групи – $38,14 \pm 1,96$ тижнів, $p > 0,05$. Середня маса тіла при народженні у дітей I-ої групи склала $3286,80 \pm 504,76$ г, у дітей II-ої групи – $3374,87 \pm 442,87$ г, $p > 0,05$; середня довжина тіла – відповідно $53,68 \pm 2,33$ см та $53,24 \pm 2,54$ см, $p > 0,05$. Хлопчики превалювали як у I-й, так і у II-й групах (відповідно 24 дитини (66,7% випадків) та 25 дітей (67,5% випадків), $p > 0,05$).

Оцінка тяжкості порушень загального стану у новонароджених основної групи за неонатальною шкалою гострої фізіології SNAP-PE у середньому склала $54,0 \pm 2,11$. При цьому, у стані тяжкої асфіксії народилося 6 дітей (16,7%), у стані помірної асфіксії – 2 дітей (5,6%). Стан 14 новонароджених даної групи (38,9%) при народженні був розцінений як задовільний, але погіршився у динаміці за рахунок наростання патологічної неврологічної симптоматики з розвитком явищ набряку головного мозку. Важкі дихальні розлади на фоні синдрому аспірації меконію розвинулися у 10 дітей (27,8%), вродженої пневмонії – у 4 дітей (11,1%) даної групи. У 14 новонароджених (38,9%) діагностовано прояви морфо-функціональної незрілості. Необхідно відмітити, що у всіх дітей I-ої групи перебіг основного захворювання був ускладнений формуванням синдрому поліорганної невідповідності з розвитком дихальної та серцево-судинної недостатностей, гастро-інтестинальними розладами, порушеннями функціонування центральної та периферичної нервової системи, розладами гемостазу тощо.

Аналіз клініко-параклінічних даних показав, що у критично хворих новонароджених було діагностовано наступні ознаки, які можна було розцінити як прояви ниркової патології: надмірна прибавка маси тіла – у 24 дітей (49,8%), набряковий синдром – у 13 дітей (36,1%), олігоурія (рівень годинного діурезу менше 1 мл/кг/год) – у 7 дітей (19,4%), альбумінурія – у 16 дітей (44,4%), еритроцитурія – у 10 дітей (27,8%), лейкоцитурія – у 19 дітей (52,8%), оксалурія – у 17 дітей (47,2%), циліндрурія – у 4 дітей (11,1%).

У ході дослідження встановлено частоту призначення окремих видів терапевтичних втручань у дітей основної групи. Так, 36 дітям (100,0%) проводилася штучна вентиляція легень з кисневою дотацією та комплексна інфузійна терапія, у тому числі з включенням потенційно нефротоксичних препаратів. Антибіотики амноглікозидного ряду були призначені 36 дітям (100%), препарати для парентерального живлення – 36 новонародженим (100%), інотропні препарати – 30 дітям (83,3%), сечогінні – 12 дітям (33,3%), протисудомні та/або нейроплегіки – 20 дітям (55,6%), препарати крові – 9 дітям (36%) даної групи.

Новонароджені контрольної групи знаходилися у палатах сумісного перебування з матерями, отримували виключно грудне вигодовування. У 10 дітей (29,4%) даної групи при проведенні загального аналізу сечі було діагностовано мікроальбумінурію, транзиторну мікролейкоцитурію та оксалурію, що розцінено як прояви «перехідних» станів новонародженого.

Дослідження біохімічних маркерів функціонального стану сечовивідної системи показало, що у критично хворих дітей спостерігаються як зміни гломерулярної фільтрації, так і порушення каналцевої реабсорбції та секреції (табл. 1 та 2).

Таблиця 1

Біохімічні показники сироватки крові у дітей груп обстеження

Показники	Основна група (n=34)	Контрольна група (n=37)	M-W test, r
Креатинін, мкмоль/л	50,0* [43,0; 71,0]	43,0 [41,0; 44,0]	0,002
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	42,22* [29,7; 51,87]	49,09 [47,07; 49,57]	0,013
Сечовина, ммоль/л	4,37* [4,0; 7,1]	2,95 [2,6; 3,09]	<0,001
Натрій, ммоль/л	141,0 [136,0; 145,0]	138,0 [136,0; 140,0]	0,084
Калій, ммоль/л	4,44* [4,1; 5,12]	4,83 [4,66; 5,48]	0,000

Примітка. * - рівень значущості різниці показників між групами обстеження при $p < 0,05$.

Таблиця 2

Біохімічні показники сечі у дітей груп обстеження

Показники	Основна група (n=34)	Контрольна група (n=37)	M-W test, r
Креатинін, мкмоль/л	1590,0* [857,0; 2452,0]	3113,0 [1200,0; 3810]	0,007
Сечовина, ммоль/л	40,7* [24,0; 96,5]	23,3 [12,0; 34,2]	<0,001
Натрій, ммоль/л	24,9* [22,0; 40,4]	17,5 [9,5; 27,5]	0,045
Калій, ммоль/л	23,1 [13,0; 24,1]	17,6 [8,3; 19,9]	0,056

Примітка. * - рівень значущості різниці показників між групами обстеження при $p < 0,05$.

Так, у новонароджених основної групи, порівняно з дітьми контрольної групи, відмічено більш високий рівень креатиніну у сироватці крові та уповільнення ШКФ і менший рівень екскреції креатиніну, що вказує на порушення процесів гломерулярної фільтрації у дітей з клінічними проявами тяжкої перинатальної патології. При цьому, у критично хворих дітей, порівняно зі здоровими новонародженими, визначено більш високий рівень сечовини як у сироватці крові, так і у сечі. Крім того, у новонароджених I-ої групи виявлено більшу концентрацію іонів натрію у сечі, що свідчить

про підвищення інтенсивності його екскреції на фоні порушення процесів реабсорбції на рівні проксимальних канальців. Також у хворих дітей, порівняно зі здоровими новонародженими, відмічено меншу концентрацію іонів калію у сироватці крові та тенденцію до зростання рівня цих іонів у сечі, що може свідчити про порушення функціонування дистальних канальців нирок.

У ході нашого дослідження було проведено аналіз показників окремих білкових фракцій у сечі дітей груп порівняння (табл. 3).

Таблиця 3

Показники протеїнограми сечі у дітей груп обстеження

Показники	Основна група (n=34)	Контрольна група (n=37)	M-W test, r
Білок, мг/л	251,0* [116,0; 623,0]	101,0 [43,0; 115,0]	<0,001
Альбумін, мг/л	36,0* [18,0; 126,0]	11,0 [5,0; 14,0]	<0,001
Імуноглобулін G мг/л	2,85* [0,91; 5,56]	1,81 [0,3; 3,84]	0,045
α_1 -мікроглобулін, мг/л	9,96* [5,83; 52,2]	4,06 [3,0; 4,89]	<0,001
β_2 -мікроглобулін, мг/л	71,2* [43,0; 107,0]	19,4 [11,0; 34,9]	<0,001

Примітка. * - рівень значущості різниці показників між групами обстеження при $p < 0,05$.

Встановлено, що у критично хворих новонароджених спостерігається більш високий рівень екскреції з сечею як загального білка, так і окремих білкових сполук на третю добу життя, порівняно зі здоровими дітьми.

У сечі новонароджених основної групи обстеження, порівняно з дітьми групи контролю, відмічено достовірно більш високі рівні маркерів, які характеризують стан процесів гломерулярної фільтрації: альбуміну та імуноглобуліну G. Альбумін (Alb, MW 69 kDa) – білок з середньою молекулярною масою, який синтезується у гепатоцитах, його головними функціями є підтримка онкотичного тиску та транспортування інших речовин. Гломерулярний бар'єр у нормі пропускає незначну кількість альбуміну за рахунок його середньої молекулярної маси та негативного заряду, а здорові проксимальні тубулярні клітини реабсорбують більшу кількість профільтрованого альбуміну. Імуноглобулін G (IgG, MW 150 kDa) – білок з високою молекулярною масою, який продукується активними лімфоцитами та циркулює у плазмі як компонент гуморальної імунної системи, за фізіологічних умов він не проникає через непошкоджену клубочкову мембрану та не визначається у сечі здорових людей [4,10].

Суттєва сечова екскреція альбуміну та імуноглобуліну G за умов тяжкої перинатальної патології свідчить про розвиток неселективної протеїнурії з втратою бар'єрних властивостей клубочків відносно розміру та заряду частинок, що фільтруються. Морфологічною основою функціональних порушень гломерулярного фільтру, з втратою здатності диференціювати білки відносно заряду, є пошко-

дження тонких ніжок подоцитів, які переплітаються одна з одною, зливаються та формують безперервний шар цитоплазми, що покриває базальну мембрану клубочків. Основними патологічними механізмами, які призводять до порушення клубочкового бар'єру щодо розміру частинок, є пошкодження структурних складових гломерулярної мембрани протеолітичними ферментами та активними формами кисню, активація клітин запалення та накопичення різноманітних білків безпосередньо у стінці фільтру [2,4,13].

У сечі критично хворих новонароджених, порівняно зі здоровими дітьми, також визначено збільшення рівнів маркерів канальцевої дисфункції: β_2 -мікроглобуліну та α_1 -мікроглобуліну, які відносять до групи білків з низькою молекулярною масою. β_2 -мікроглобулін (β_2 -MG, MW 11,8 kDa) – білок, який складається зі 100 амінокислотних залишків з одним дисульфідним зв'язком у положенні 25-87. Даний білок синтезується більшістю ядромісних клітин, міститься у біологічних рідинях у вигляді вільного мономера (98%) та у комплексі з антигенами гістосумісності I класу (2%) на поверхні всіх зрілих клітин, окрім еритроцитів та трофобластів плаценти. Основним органом екскреції β_2 -мікроглобуліну є нирки, при цьому за фізіологічних умов білок повністю фільтрується через гломерулярну мембрану та до 99,9% реабсорбується клітинами проксимальних канальців з подальшим руйнуванням у лізосомах до рівня амінокислот. Екскреція β_2 -мікроглобуліну не залежить від рівня діурезу, а основною причиною підвищення його рівня у сечі є порушення канальцевої реабсорбції та катаболізму даного білка. α_1 -мікроглобулін

(α_1 -MG, MW 26-33 kDa) – білок, який складається з 167 амінокислот, синтезується в печінці, половина його циркулює у складі комплексу імуноглобуліну А. Вільні форми α_1 -мікроглобуліну фільтруються клубочками та реабсорбуються в проксимальних канальцях. На відміну від β_2 -мікроглобуліну, даний білок більш стійкий у широкому діапазоні рН сечі, що визначає його високу діагностичну цінність. Різноманітні патологічні впливи, у тому числі гіпоксія, реперфузія-реоксигенація, інфекції, медикаментозне навантаження, призводять до порушення процесів реабсорбції білків з низькою молекулярною масою тіла клітинами нефротелію та, відповідно, збільшення їх рівня у сечі [2,3,4,13].

ВИСНОВКИ. Критично хворі доношені новонароджені діти з перинатальною патологією, які отримують лікування у неонатальних відділеннях інтенсивної терапії, розвиваються в умовах впливу комплексу несприятливих потенційно нефротоксичних факторів (гіпоксії, реоксигенації-реперфузії, інфекції, штучної вентиляції легень, інфузійної, інотропної, трансфузійної та антибактеріальної терапії тощо). Тяжкість загального стану дитини, морфо-функціональна незрілість систем організму, поліорганна неспроможність через основну причину перинатальної патології «маскує» ренальні симптоми та утруднює діагностику порушення функції нирок. Дослідження рівнів креатиніну, сечовини, калію та натрію сироватки та сечі, окремих білкових сполук в сечі (зокрема альбуміну, імуноглобуліну G, α_1 -мікроглобуліну та β_2 -мікроглобуліну) підтверджують наявність ренальних змін за рахунок пошкодження як клубочків, так і канальцевого апарату. Встановлені біохімічні зміни у критично хворих новонароджених потребують своєчасної діагностики для корекції лікувальних заходів на етапі інтенсивної терапії з метою попередження розвитку тяжкої ниркової патології та формування хронічної ниркової недостатності у майбутньому.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ спрямовані на продовження вивчення змін рівню альбуміну, імуноглобуліну G, α_1 -мікроглобуліну та β_2 -мікроглобуліну в сечі у доношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді для діагностики ступеню порушень, а катamnестичне спостереження за такими дітьми дозволить окреслити їх прогностичну цінність щодо розвитку хронічної хвороби нирок

ЛІТЕРАТУРА:

1. Багдасарова І. В. Хронічна хвороба нирок та стан замісної ниркової терапії в Україні [Електронний ресурс] / І. В. Багдасарова, С. П. Фоміна // Український журнал нефрології та діалізу. – 2015.

№1(45). – Режим доступу: <http://ukrjnd.com.ua/files/file/archive/n45/Bagdasarova.pdf>

2. Криштафович А. А. Характеристика функціональних порушень почек у новонароджених при гіпоксической енцефалопатии / А. А. Криштафович, К. У. Вильчук // Известия национальной академии Беларуси. Серия медицинских наук. – 2012. – № 4. – С. 54-63.
3. О диагностической значимости определения β_2 -микроглобулина (обзор литературы) / Е. В. Екимова, В. Г. Колодько, М. Л. Алексеева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 1. – С. 7-13.
4. Шейман А. Джеймс. Патифизиология почки: пер. с англ. / Джеймс А. Шейман. – М.: «Издательство БИНОМ», 2010. – 206 с.
5. Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study / O. Alkandari, K. A. Eddington, A. Hyder [et al.] // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, №3. – P. 1-12.
6. Askenazi J. David. Acute kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? / D. J. Askenazi, N. Ambalavanan, S. L. Goldstein // Pediatr. Nephrol. – 2009. – Vol. 24. – P. 265–274.
7. Etiology and outcome of acute kidney injury in children / A. Duzova, A. Bakkaloglu, M. Kalyoncu [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2010. – Vol. 25. – P. 1453–61.
8. Gopal G. Acute Kidney Injury (AKI) in perinatal asphyxia / G. Gopal // Indian. J. Pharm. Biol. Res. – 2014. – Vol. 2 (2). – P. 60-65.
9. Neonatal Acute Kidney Injury [Електронний ресурс] / D. T. Selewski, J. R. Charlton, J. G. Jetton [et al.] // Pediatrics. – 2015. – Vol. 136. – P. e463-e473. – Режим доступу: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-3819
10. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age / D. P. Boer, Y. B. de Rijke, W. C. Hop [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2010. – Vol. 25. – P. 2107-2113.
11. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care / D. K. Richardson, J. E. Gray, M. C. McCormick [et al.] // Pediatrics. – 1993. – Vol. 91 (3). – P. 617-623.
12. Sweetman D. U. Biomarkers of acute kidney injury in neonatal encephalopathy / D. U. Sweetman, E. J. Molloy // Eur. J. Pediatr. – 2013. – Vol. 172. – P. 305-316.
13. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Dogs / J. De Loor, S. Daminet, P. Smets [et al.] // J. Vet. Intern. Med. – 2013. – Vol. 27. – P. 998–1010.

Надійшла до редакції 22.10.2015

Прийнята до друку 23.11.2015

© Кузнецова Е.С., Кузнецова А.С., Шухтин В.В., Гоженко А.И., 2015

УДК 616.43;616-008.9;

Е.С. КУЗНЕЦОВА, А.С. КУЗНЕЦОВА, В.В. ШУХТИН, А.И. ГОЖЕНКО

ОСОБЕННОСТИ ОСМОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

E.S. KUZNETSOVA, A.S. KUZNETSOVA, V.V. SHUHTIN, A.I. GOZHENKO

PARTICULAR QUALITIES OF THE RENAL OSMOREGULATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

ГП «Український науково – дослідницький інститут медицини транспорту, МЗ України»

G.P. "Ukrainian Scientific Research Institute of Transport Medicine, MH Ukraine"

Ключевые слова: сахарный диабет 2 тип, осморегулирующая функция почек, водно-солевая проба с 0,5% NaCl, экскреция осмотически активных веществ, функциональный почечный резерв.

Keywords: diabetes mellitus 2 types, renal osmoregulatory function, water-salt load with 0,5% NaCl, excretion of osmotically active substances, renal functional reserve.

Резюме. Целью исследования было изучить состояние осморегулирующей функции почек у больных с сахарным диабетом 2 типа в условиях водно – солевой нагрузки с 0,5 % NaCl в объеме 0,5 % от массы тела.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 56 инсулинозависимых пациента с диабетической нефропатией, 24 мужчины (42,9 %) и 32 женщины (57,1 %), в возрасте от 38 до 81 года. Осмоляльность измеряли криоскопическим методом на приборе *osmotat 030-D* (США). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычисляли по формуле $GFR - EPI$ с последующим определением функционального почечного резерва.

Результаты. Показано, что осморегулирующая функция почек обеспечивает эффективное регулирование осмотического гомеостаза даже в условиях уменьшенного количества функционирующих нефронов, однако по мере снижения скорости клубочковой фильтрации до 30 мл/мин, постепенно уменьшается выведение осмотически активных веществ.

Заключение. При сахарном диабете 2 типа появляются нарушения осморегулирующей функции почек, которые зависят как от уменьшения СКФ, так и от изменения функциональной способности канальцев нефронов.

Summary. The aim of the study was to examine the osmoregulatory state of renal function in patients with type 2 diabetes in a water - salt load with 0,5% NaCl in the amount of 0.5% of body weight.

Materials and methods. The study involved 56 patients with insulin-dependent diabetic nephropathy, - 24 men (42.9%) and 32 women (57.1%), aged from 38 to 81 years. The osmolality was measured by freezing point depression on *osmotat 030-D* (USA). Glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the formula $GFR - EPI$ with subsequent determination of renal functional reserve.

Results. It demonstrated that renal osmoregulatory function provides effective regulation of osmotic homeostasis even in a reduced amount of nephrons, but as the glomerular filtration rate decreases to 30 ml / min, the excretion of osmotically active substances gradually decrease too.

Conclusion. Osmoregulatory disturbances in the renal function in patients with 2 types diabetes depend both on the reduction in GFR, - and on changes in the functional capacity of nephron's tubules.

ВВЕДЕНИЕ. У больных с сахарным диабетом 2 типа в подавляющем большинстве случаев развивается диабетическая нефропатия, часто приобретающая прогрессирующий и необратимый характер, приводя к хронической болезни почек, главным следствием которой является уменьшение количества функционирующих нефронов с развитием хронической почечной недостаточности [5, 6, 7, 12, 14]. В ранее проведенных исследованиях уменьшение массы функционирующей паренхи-

мы не были прямо взаимосвязаны со скоростью клубочковой фильтрации и степенью компенсации сахарного диабета, более того темпы прогрессирования диабетической нефропатии не были обусловлены длительностью диабета [10, 15]. Тем не менее доказано, что одной из главных причин диабетической нефропатии является глюкозотоксичное действие, запускающее процессы гликирования белков, перекисного окисления липидов и выработки цитокинов, которые повреждают структуры как клубочкового, так и канальцевого аппарата [8]. Данные расстройства вызывают нарушение водного и осмотического гомеостаза, что приводит к накоплению в организме конечных продуктов метаболизма, например аммиака, и потере необходимых организму органических соединений, таких как альбумин [7].

Кузнецова Екатерина
ekateryna.endocrin@mail.ru

У больных с сахарным диабетом метод мониторинга осморегулирующей функции при помощи определения относительной плотности мочи в динамике и в пробе по Зимницкому может исказить результаты, так как появление в моче 10 г/л (1%) глюкозы повышает относительную плотность мочи на 0,004, а 1 г/л белка – на 0,00026 (3,3 г/л – на 0,001). Более строгим показателем, в меньшей степени зависящий от наличия альбумина или глюкозы, является осмоляльность мочи, дающая представление о числе растворенных в ней всех водорастворимых молекул. Вместе с тем в литературе практически не приводятся данные о взаимосвязи между состоянием осморегулирующей функции почек и клубочковой фильтрации у больных с сахарным диабетом 2 типа, а также от наличия и уровня глюкозурии. Для диагностики данных нарушений в клинической практике в нашей лаборатории используется водно-солевая проба с 0,5% NaCl в объеме 0,5 % от массы тела

[3, 4]. Этой нагрузки достаточно, чтобы выявить функциональный почечный резерв (ФПР), как разницу между скоростью клубочковой фильтрации исходной и скоростью клубочковой фильтрации после нагрузки, а также проанализировать состояние осморегулирующей функции у пациентов, отвечающую за выведение адекватных количеств жидкости, ионов и др. осмотически активных веществ [1, 2, 11].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. В исследовании принимали участие 56 инсулинозависимых пациента с сахарным диабетом 2 типа, проходящих стационарное лечение в течение 2013 - 2015 гг. Среди пациентов было 24 мужчин (42,9 %) и 32 женщины (57,1 %), в возрасте от 38 до 81 года (табл.1). У всех пациентов была диагностирована диабетическая нефропатия и хроническая болезнь почек. И, в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), пациенты были распределены на группы по 14 человек.

Таблица 1

Распределение пациентов с сахарным диабетом в зависимости от величины СКФ

Показатель	СКФ > 90, мл/мин, СД 2 тип	СКФ 60- 89, мл/мин, СД 2тип	СКФ 45 -59, мл/мин, СД 2 тип	СКФ 30-44, мл/мин, СД 2тип
Количество пациентов	n=14	n=14	n=14	n=14
Пол	м- 13, ж-1	м-5, ж-9	м-4, ж-10	м-2, ж-12
Возраст	от 40 до 65 лет, в среднем 52 + 4,2 года	от 38 до 75 лет, в среднем 61 + 5,3 года	от 49 до 75 лет, в среднем 63 + 4,4 года	от 54 до 81 года, в среднем 69 + 5 лет
НВА1с, %	от 5,8 – 11,8, в среднем 8,59 + 1,17 %	от 5,8 – 11,8, в среднем 9,12 + 1,01 %	с от 6,2 – 11,5, в среднем 8,8 + 0,95 %	от 6 – 15,2, в среднем 9,38 + 1,33 %
Альбуминурия, > 0,02 г/л	от 0,03 – 0,08 г/л у 4 человек	от 0,03 – 0,15 г/л у 5 человек	от 0,03 – 0,08 г/л у 5 человек	от 0,03 – 1,8 г/л у 9 человек
Лейкоцитурия, > 2000 в п.зр.	от 3500 -9750 в п. зр. у 2 человек	от 2500 -18750 в п. зр. у 3 человек	от 2500 -22 250 в п. зр. у 7 человек	от 2150 -37500 в п. зр. у 10 человек
Эритроцитурия, > 1000 в п.зр.	4250 в п.зр. у 1 человека	1050 в п.зр. у 1 человека	от 1250 - 1750 в п.зр. у 3 человек	от 1100 - 9375 в п.зр. у 4 человек
Глюкозурия, ммоль/л	23 – 52 ммоль/л у 2 человек	5 ммоль/л – у 1 человека	0,1 ммоль/л – у 1 человека	10 – 16 у 2 человека

Все пациенты с сахарным диабетом 2 типа принимали инсулинотерапию, а дополнительно были назначены секретогоги – препараты группы глимепирида, и метформина в случае инсулинорезистентности. Также проводилось этиологическое и/или симптоматическое лечение сопутствующей патологии. В частности, сердечно – сосудистая патология лечилась в первую очередь препаратами группы ингибиторов АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина-2, а также антагонистами кальция, селективными бета-блокаторами, центральными альфа блокаторами. Диуретики для лечения артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом не назначались. Лечение патологии почек включало в себя компенсацию показателей углеводного обмена, нормализация артериального давления, назначение антиоксидантной и метабо-

лической терапии, в качестве нефропротекторов индивидуально назначались препараты группы ингибиторов АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина-2, а также препараты антикоагулянтных, антитромботических, антиадгезивных и ангиопротекторных свойств.

О степени компенсации сахарного диабета судили по уровню гликозилированного гемоглобина HVA1с, гликемии натощак и в динамике, а также по уровню глюкозурии в суточной и разовой порции мочи.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычисляли по формуле GFR – EPI [13].

$СКФ = 141 * \min(SCr/k,I)^a * \max(SCr/k,I) - 1.200 * 0.993^{\text{возраст}} * [1.018 \text{ для женщин}]$, где SCr – креатинин сыворотки (мг/дл), k – 0.7 для женщин и 0.9 – для мужчин.

Исследование функционального почечного резерва и осморегулирующей функции проводилось в утренние часы, натощак, после опорожнения мочевого пузыря и употребления воды с концентрацией 0,5 % NaCl в объеме 0.5 мл/кг массы тела [3, 4]. Затем, в течение 60 мин, пациент принимал горизонтальное положение, после чего производился сбор мочи с определением её объёма, относительной плотности, альбуминурии, лейкоцитурии, эритроцитурии, глюкозурии, креатинина и осмоляльности. Осмоляльность измеряли криоскопическим методом на приборе osmomat 030-D (США).

Затем вычисляли величину скорости клубочковой фильтрации после водно-солевой нагрузки (СКФ60) по данным клиренса креатинина, и в зависимости от степени увеличения СКФ60 рассчитывали величину функционального почечного резерва по формуле:

$$\text{ФПР} = [(\text{СКФ60} - \text{СКФ}) / \text{СКФ}] * 100\%.$$

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA for Excel. При описании и сравнении количественных переменных рассчитывали средние арифметические и их стандартные ошибки, среднее квадратическое отклонение. Для оценки взаимозависимости при

нормальном распределении признаков использовали коэффициент корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У всех больных была диагностирована диабетическая нефропатия с развитием альбуминурии от 0,03 до 1,8 г/л у 23 человек (41,1%), лейкоцитурии от 2150 – 37 500 в п.зр. у 22 человек (39,3%), эритроцитурии от 1050 до 9750 в п.зр. у 9 человек (16,1%) и снижением СКФ < 60 мл/мин у 28 человек (50%) (див. табл. 1).

Уровень гликозилированного гемоглобина HbA1c у пациентов находился в пределах 5,8 – 15,2%, уровень гликемии натощак и в динамике колебался от 3.4 до 18,7 ммоль/л, а глюкозурия составляла от 0,1 до 52 ммоль/л. Декомпенсация диабета с HbA1c > 7,5 %, гликемией > 11,1 ммоль/л и глюкозурией наблюдалась у 45 человек (80,4 %).

После проведения водно-солевой нагрузки клубочковая фильтрация (СКФ60) возрастала у 53 пациентов (94,6 %): в среднем в 2,5 раз при СКФ > 90 мл/мин, в 2,4 раза при СКФ 60 – 89 мл/мин, в 3,4 раза при СКФ 45 – 60 мл/мин и в 3,5 раз при СКФ 30 – 44 мл/мин (табл. 2). Следует заметить, что ФПР изменялся вне зависимости от исходного уровня СКФ, более того, его отрицательные значения были выявлены при СКФ от 74 до 97 мл/мин, а максимальные значения при СКФ 30 – 44 мл/мин.

Таблица 2

Показатели СКФ и ФПР у больных с СД 2 типа

Показатель	СКФ > 90, мл/мин	СКФ 60 -89, мл/мин	СКФ 45-59, мл/мин	СКФ 30- 44, мл/мин
СКФ, мл/мин	90 -101, в среднем 95 + 1,9	60 -84, в среднем 72 + 4,5	47-59, в среднем 56 + 2,5	32-44, в среднем 41 + 2,3
СКФ60, мл/мин	88,4 – 345,3 в среднем 237 + 57,8	53,9 -307,1, в среднем 173 + 47,7	91,1 – 289, в среднем 189 + 33,5	84,5 – 225,6, в среднем 142 + 24,8
ФПР, %	от - 6,9 до 405,3 в среднем 149 + 61,6	от -27,1 до 318,7, в среднем 137 + 61,3	от 82,2 до 389,8, в среднем 216 + 59,3	от 18,3 до 424,6, в среднем 246 + 73,6

После проведения водно-солевой пробы было обнаружено, что в целом, почки достаточно эффективно поддерживают водно-солевой гомеостаз, однако по мере снижения СКФ до 30 мл/мин, в среднем, наблюдалось следующее: объём мочи и % от выделенной жидкости снижался, относительная плотность и креатинин мочи, наобо-

рот, возрастали, при этом экскреция креатинина была практически одинаковой во всех группах (табл. 3). Осмоляльность мочи достоверно отличалась, составляя в среднем 606 – 623 - 630 – 675 мосмоль/кг, однако экскреция осмотически активных веществ снижалась 147 -114 - 104 - 98.2 мосмоль/кг.

Таблица 3

Характеристики осморегулирующей функции почек у больных с СД в зависимости от СКФ

Показатель	СД 2 тип, СКФ > 90, мл/мин	СКФ 60 -89, мл/мин	СКФ 45-59, мл/мин	СКФ 30- 44, мл/мин
Диурез, мл	248,6 + 55,5	220 + 101,7	179 + 48,4	153,5 + 32,5
% от выделенной жидкости	57,95 + 12,7	48,09 + 21,66	42,7 + 11,47	38,65 + 10,07
Относительная плотность, г/мл	1011 + 3,6	1013 + 3,9	1014 + 3,2	1014 + 2,6
Креатинин мочи, ммоль/л	4,96 + 1,72	5,93 + 2,29	7,23+ 1,49	7,69+ 1,88
Экскреция креатинина, ммоль/час	1,1 + 0,3	0,9 + 0,3	1 + 0,2	1 + 0,3
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг	606 + 120	623 + 170	630 + 124	675 + 119
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/час	147 + 42,7	114 + 47,6	104 + 26,2	98.2 + 26,7

По группам пациентов наблюдались следующие показатели: у пациентов с СД 2 типа со СКФ > 90 мл/мин, после водно-солевой нагрузки в объёме от 232 до 550 мл, в среднем 435 + 37 мл, количество мочи составило от 110 до 360 мл, в среднем 248,6 + 55,5 мл, а осмоляльность находилась в пределах 232 - 953 мосмоль/л, в среднем 606

+ 120 мосмоль/кг. И хотя минимальное значение осмоляльности в 232 мосмоль соответствовало максимальному объёму мочи 480 мл, коэффициент корреляции Пирсона между диурезом и осмоляльностью составил - 0,19, а корреляция с % выделенной жидкости и осмоляльностью возрас- тала до - 0,32. (табл. 4).

Таблица 4

Коэффициенты корреляции между основными показателями осморегулирующей функции у больных с СД 2 типа

Показатель	СКФ > 90, мл/мин	СКФ 60 - 89, мл/мин	СКФ 45-59, мл/мин	СКФ 30- 44, мл/мин
Осмоляльность и относительная плотность мочи	0,9	0,94	0,93	0,49
Экскреция ОАВ и относительная плотность мочи	0,43	0,42	-0,1	-0,14
Осмоляльность и диурез	- 0,19	- 0,54	- 0,57	- 0,09
Экскреция ОАВ и диурез	0,47	0,62	0,71	0,68
Осмоляльность и % выделенной жидкости	- 0,32	- 0,62	- 0,65	- 0,07
Экскреция ОАВ и % выделенной жидкости	0,38	0,54	0,57	0,66
Осмоляльность и креатинин мочи	0,25	0,64	0,63	0,11
Экскреция ОАВ и креатинин мочи	- 0,29	- 0,48	- 0,64	- 0,33
Осмоляльность мочи и ФПР	0,36	- 0,14	- 0,13	0,09
Экскреция ОАВ и ФПР	0,29	0,08	0,14	0,27

У группы пациентов с СД 2 типа со СКФ 60-90 мл/мин, после водно-солевой нагрузки в объёме от 300 до 600 мл, в среднем 465 + 50 мл, диурез составил от 20 до 600 мл, в среднем 220 + 101,7 мл, а осмоляльность мочи находилась в пределах 127-1022 мосмоль/л, в среднем 623 + 170 мосмоль/кг. У этой группы пациентов наблюдалась более выраженная закономерность между осмоляльностью и объёмом выделенной мочи: минимальные значения диуреза 20 и 120 мл (3,3 – 21,2 % от выделенной жидкости) соответствовали максимальным значениям осмоляльности 1022 и 949 мосмоль/кг, а максимальные значения диуреза 450 и 600 мл (101 и 125 % от выделенной жидкости, соответственно), были при минимальных значениях осмоляльности 127 и 301 мосмоль/кг, при этом коэффициент корреляции Пирсона составил - 0,54, а корреляция с % выделенной жидкостью составила -0,62.

У пациентов с СД 2 типа со СКФ 45-60 мл/мин, после водно-солевой нагрузки, объёмом от 290 до 600 мл, в среднем 432 + 59 мл, диурез колебался от 80 до 310 мл, в среднем 179 + 48,4 мл, а осмоляльность мочи составляла 275 - 1038 мосмоль/л, в среднем 630 + 124 мосмоль/кг. Минимальные значения диуреза 80 и 95 мл (13 и 15,8 % от выделенной жидкости) соответствовали максимальной осмоляльности мочи в 1038 и 950 мосмоль/кг, при

этом коэффициент корреляции Пирсона у этой группы пациентов составил - 0,57 (- 0,65 между % выделенной жидкостью и осмоляльностью).

У пациентов с СД 2 типа со СКФ 30-45 мл/мин, после водно-солевой нагрузки, в объёме 300 - 800 мл, в среднем 443 + 80 мл, диурез варьировал от 70 до 250 мл, в среднем 1535 + 32,5 мл, а осмоляльность мочи составляла 435-1060 мосмоль/л, в среднем 675 + 119 мосмоль/кг. В большинстве случаев у пациентов этой группы связи между осмоляльностью и объёмом мочи не наблюдалось и коэффициент корреляции Пирсона составил - 0,09 (- 0,07 с % выделенной жидкостью).

Из таблицы 4 видно, что у всех 4 групп пациентов сохранялась сильная взаимосвязь между осмоляльностью и относительной плотностью мочи, ослабевающая при СКФ 30 - 44 мл/мин. И у пациентов со СКФ > 90 мл/мин, эти значения находились в пределах от 1003 г/мл и 232 мосмоль/кг до 1024 г/мл - 953 мосмоль/кг. У пациентов со СКФ 60-90 мл/мин, значения относительной плотности и осмолярности мочи варьировали от 1003 г/мл и 127 мосмоль/кг до 1020 г/мл и 1022 мосмоль/кг, а у пациентов со СКФ 45 -60 мл/мин - от 1008 г/мл и 275 мосмоль/кг до 1023 г/мл и 1038 мосмоль/кг, соответственно. Среди пациентов со СКФ 30 - 45 мл/мин, линейная связь между максимальными и ми-

нимальними значеннями относителъной плотности и осмоляльности мочи нарушалась.

Глюкозурия, наблюдаемая у отдельных пациентов не оказывала существенного влияния ни на осмоляльность, ни на относителъную плотность мочи. Также не было взаимосвязи между уровнем HVA1c и осмоляльностью мочи.

Прямой взаимосвязи между величиной ФПР и осмоляльностью мочи не было обнаружено, однако у пациентов с отрицательным ФПР от $-5,9$ до $-6,9\%$, а следовательно, с уменьшенным количеством нефронов, в 2 случаях осморегуляция осуществлялась путём осмотического диуреза с выведением $227,6 - 224,2$ мосмоль/час осмолярно активных веществ при диурезе $270 - 290$ мл ($65,8 - 65,9\%$ от выделенной жидкости) и в 1 случае путём антидиуреза с осмоляльностью мочи 1022 мосмоль/кг и объёмом мочи 20 мл ($3,3\%$ от выделенной жидкости).

Что касается пациентов с сохранённым ФПР, то при СКФ более 90 мл/мин в $21,4\%$ случаях преобладал осмотический диурез с экскрецией осмотически активных веществ от $140,8$ до $285,9$ мосмоль/час, а в $57,1\%$ - водный с экскрецией ОАВ от $70,1$ мосмоль/час до $89,5$ мосмоль/час и зачастую максимальные цифры ФПР (405%) соответствовали максимальной экскреции ОАВ ($285,9\%$), а минимальные ($63,6\%$) - минимальной ($78,2$ мосмоль/час). И коэффициент корреляции между ФПР и экскрецией ОАВ составлял $0,29$.

При СКФ $60 - 89$ мл/мин, наряду с осмотическим диурезом в $35,7\%$ случаев с экскрецией ОАВ от $125,8$ до $248,7$ мосмоль/час, у $21,4\%$ наблюдалось снижение диуреза с осмоляльностью мочи $949 - 1022$ и объёмом мочи $20 - 120$ мл, а в некоторых случаях ($14,2\%$) низкая осмоляльность мочи и низкая экскреция ОАВ сочетались не с обильным диурезом, как, например, при 450 мл мочи осмоляльность составила 127 , а экскреция ОАВ $57,6$ мосмоль/час, а с диурезом в пределах $80 - 130$ мл ($20,5 - 43,3\%$ от выделенной жидкости). Взаимосвязи между ФПР и экскрецией ОАВ не наблюдалось и коэффициент корреляции составлял $0,08$.

При СКФ $45 - 60$ мл/мин в равной мере ($28,5\%$) наблюдались осмотический диурез с экскрецией ОАВ $124,7 - 218,6$ мосмоль/час и водный диурез с экскрецией ОАВ $68 - 95,7$ мосмоль/час, а в меньшей мере ($14,2\%$) - сниженный диурез с осмоляльностью мочи $1038 - 950$ мосмоль/кг и случаи низкой экскреции ОАВ в сочетании с малым объёмом мочи и $\%$ от выделенной жидкости. Взаимосвязи между ФПР и экскрецией ОАВ не наблюдалось и коэффициент корреляции составлял $0,14$.

При СКФ $30 - 44$ мл/мин в $42,8\%$ случаев наблюдался осмотический диурез с экскрецией ОАВ от $110,5$ до $212,8$ мосмоль/час и обращало на себя внимание то, что при небольшом диурезе $70 - 85$ мл, что составляло от $8,8$ до $17,9\%$ от выделенной жидкости, осмоляльность составляла от 613 до 863 мосмоль/кг и экскреция ОАВ была наименьшей в этой группе (от $36,1$ до $69,1$). Прямой взаимосвязи

между ФПР и экскрецией ОАВ не наблюдалось, и коэффициент корреляции составлял $0,27$.

ОБСУЖДЕНИЕ. В условиях водно-солевой нагрузки было обнаружено, что по мере снижения СКФ до 30 мл/мин у больных с сахарным диабетом, в большинстве случаев снижается объём мочи от $248,6 + 55,5$ мл до $153,5 + 32,5$ мл и $\%$ от выделенной жидкости от $57,95 + 12,7\%$ до $8,65 + 10,1\%$, при этом относителъная плотность от $1011 + 3,6$ г/мл до $1015 + 3,2$ г/мл и креатинин мочи от $5,32 + 1,72$ ммоль/л до $7,69 + 1,88$ ммоль/л, наоборот, возрастают. Вместе с тем, хотя осмоляльность мочи не сильно возрастала у групп пациентов, составляя $606 - 623 - 630 - 675$ мосмоль/кг, экскреция осмотически активных веществ прогрессивно снижалась $147 - 114 - 104 - 98,2$ мосмоль/час.

После проведения водно-солевой нагрузки клубочковая фильтрация (СКФ₆₀) возрастала у 53 пациентов ($94,6\%$): в среднем в $2,5$ раз при СКФ > 90 мл/мин, в $2,4$ раза при СКФ $60 - 89$ мл/мин, в $3,4$ раза при СКФ $45 - 60$ мл/мин и в $3,5$ раз при СКФ $30 - 44$ мл/мин, а ФПР при этом у большинства пациентов (95%), составлял от $18,3$ до $405,3\%$ и лишь в отдельных случаях от $-5,9$ до $-27,1\%$. Прямой взаимосвязи между осмоляльностью мочи и величиной ФПР не было обнаружено, как и не было обнаружено этой зависимости с экскрецией ОАВ.

Наибольшая корреляция от $0,73$ до $0,92$ была обнаружена между осмоляльностью мочи и относителъной плотностью мочи, но при снижении СКФ от 44 до 30 мл/мин, эта связь ослабевала, и коэффициент корреляции составлял $0,49$.

ВЫВОДЫ. У больных с сахарным диабетом 2 типа часто развивается диабетическая нефропатия переходящая в хроническую болезнь почек, и, вместе с тем, полученные нами данные о состоянии осморегулирующей функции почек у таких больных, даже при наличии тяжелого течения диабета и выраженных маркеров повреждения почек, свидетельствуют о том, что у большинства пациентов достаточно эффективно регулируется осмотический гомеостаз. Признаки снижения эффективности осморегулирующей функции почек выявляются лишь при уменьшении СКФ до $30 - 44$ мл/мин.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гоженко А. И. Влияние гиперосмотической и водной нагрузок на функциональное состояние почек белых крыс при экспериментальной нефропатии, вызванной хлоридом ртути / А. И. Гоженко, В. Ю. Карчаускас, С. И. Долматов // Нефрология. - 2002. - Т.6, № 3. - С. 72-74.
2. Гоженко А. И. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей / А. И. Гоженко, С. И. Долматов, П. А. Шумилова // Нефрология. - 2004. - Т.8, № 2. - С. 44-48.
3. Гоженко А. И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А. И. Гоженко, Н. И. Куксань, Е. А. Гоженко // Нефрология. - 2001. - Т. 5, № 4. - С. 70-73.

4. *Гоженко А. И.* Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение / А. И. Гоженко, А. В. Хаминич, Е. А. Гоженко // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 149.
5. *Дедов И. И.* Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М. В. Шестакова. – М.: Универсум Паблицинг, 2000. – 240 с.
6. *Иванов Д. Д.* Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / [Д.Д. Иванов]; издатель А. Ю. Заславский. – Донецк, 2010. – 200 с.
7. *Климонтов В.В., Мякина Н.Е.* Хроническая болезнь почек при сахарном диабете/ [В.В. Климонтов, Н.Е. Мякина]; издательство НГУ.– Новосибирск, 2014. – 44 с.
8. *Лобода О.М., Дудар І.О., Алексеева В.В.* Механізми розвитку та прогресування діабетичної нефропатії // Клінічна нефрологія. - 2010. - № 9. - С.46-50.
9. Функциональный нирковый резерв / [Гоженко А.И., Кравчук А.В., Никитенко О.П. та ін.]; за ред. А.И. Гоженко.- О.:Фенікс, 2015.- 180 с.
10. A correlation between the renal functional reserve and glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes / E. S. Kuznetsova, S.G.Kuznetsov, L.M.Bobryk, V. Shuhtin, A. I.Gozhenko // Актуальные проблемы транспортной медицины.- 2015.- № 1 (39).- С. 161-166.
11. *Andersen J. L.* Osmoregulatory control of renal sodium excretion after sodium loading in humans / J.L. Andersen, P. Norsk, L. Johansen, P. Christensen, Th. Engstrom, P. Bie // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 1998. – Vol.275, №6. – P.1833–1842.
12. *Bauer C.* Staging of chronic kidney disease: Time for a course of correction / C. Bauer, M. L. Malamud, T. H. Ho887stetler // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – №19. – P. 844–846.
13. *Glassock R. J.* Screening for CKD with eGFR: Doubts and dangers / R. J. Glassock, C. Winearls // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – №3. – P. 1563–1569.
14. *Iqbal S.* Renal Disease in Diabetes Mellitus: Recent Studies and Potential Therapies / S. Iqbal A. Alam // J. Diabetes Metab. – 2013. – S9/- <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.S9-006>
15. *Kuznetsova E.S.* Concerning the question of the origin and development of urinary symptoms among the patients with diabetes mellitus type 1 and 2 / E.S.Kuznetsova, S.G. Kuznetsov, A.I. Gozhenko // Journal of Health Sciences.- 2014.- Т.4,№8. - P.139-150.

Надійшла до редакції 28.09.2015

Прийнята до друку 23.11.2015

© Топчій І.І., Якименко Ю.С., Семенових П.С., Гальчінська В.Ю., Єфімова Н.В., 2015

УДК: 616.61:616.379-008.64-085

І.І. ТОПЧІЙ, Ю.С. ЯКИМЕНКО, П.С. СЕМЕНОВИХ, В.Ю. ГАЛЬЧІНСЬКА, Н.В. ЄФІМОВА
МЕХАНІЗМИ НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ВПЛИВУ АКТОВЕГІНУ У ХВОРИХ
НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

I.I.TOPCHII, Y.Y.YAKYMENKO, P.S.SEMENOVYKH, V.YU.GALCHINSKAYA, N.V.YEFIMOVA
NEFROPROTECTIVE EFFECTS OF ACTOVEGIN IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

SI «National Institute of Therapy named after L. Malaya of NAMS of Ukraine», Kharkov

Ключові слова: діабетична нефропатія, апоптоз, актовегін.

Key words: diabetic nephropathy, apoptosis, actovegin.

Резюме. Апоптоз, запрограммованная гибель клеток, рассматривается как один из основных механизмов гломерулосклероза при диабетической нефропатии (ДН).

Цель исследования: изучение влияния комбинированной терапии с использованием актовегина на апоптоз лейкоцитов при ДН.

Материалы и методы: Было обследовано 80 больных сахарным диабетом 2 типа с ДН I-IV стадии и 10 здоровых доноров. Количество CD95+-клеток оценивали непрямым иммуногистохимическим методом.

Результаты: количество CD95+-лейкоцитов в периферической крови больных ДН было достоверно выше, чем у здоровых доноров. Дополнительное назначение актовегина в комплексном лечении ДН сопровождалось значительным снижением исследуемого показателя по сравнению с базовой терапией.

Summary. Apoptosis, programmed cell death, regarded as one of the main mechanisms of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy (DN).

The aim of the present research- to study the effects of actovegin on cell apoptosis in patients with DN.

Materials and methods: we examined 80 type 2 diabetic patients with DN I-IV stages and 10 healthy subjects. CD95+cells number was evaluated by indirect immunohis-

Топчій Іван Іванович
itopchiy@yandex.ua

tochemistry. Results: CD95+ -cells number in the peripheral blood of patients with DN was significantly higher than in healthy donors. The additional actovegin treatment was accompanied by a significant decrease of the investigated parameter when compared with the base therapy.

ВСТУП. Цукровий діабет (ЦД) є однією з актуальних проблем сучасної світової медицини. У 2011 році в світі було зареєстровано 275 млн хворих на ЦД 2 типу, проте кількість осіб, які страждають на це захворювання, з кожним роком продовжує стрімко збільшуватися і, за прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2025 року досягне 350 млн чоловік [4,15].

Однією з основних причин інвалідизації і смертності хворих на ЦД є діабетична нефропатія (ДН) - специфічне мікросудинне ураження як клубочків нирок, так і тубуло-інтерстиціальної тканини, що призводить до розвитку термінальної ниркової недостатності [11].

В багатьох клінічних та експериментальних дослідженнях встановлено, що колаген продукуюча активність міофібробластів, та різке зниження кількості капілярів у хворих на діабет корелює з прогресуванням діабетичного гломерулосклерозу і є невід'ємною ознакою порушення ниркової функції [14]. Як причину втрати ниркових клітин при ДН автори розглядають апоптоз, вид запрограмованої загибелі клітин, зв'язаної з активацією каспаз, що приводить до розпаду білкових субстратів і фрагментації ДНК [16]. Під час відсутності хвороби кількість зрілих лімфоцитів у периферичній крові залишається постійною. Як тільки нові лімфоцити продукуються шляхом мітозу, відповідна кількість лімфоцитів гине внаслідок апоптозу. Інгібіторами чи індукторами апоптозу можуть бути різні ростові фактори, які здатні посилювати проліферацію клітин, або індукувати апоптоз, створюючи тим самим певну симптоматику захворювання [5]. Порушення контролю клітинної загибелі веде до зрушень гомеостазу і розвитку різних патологічних станів. Відомо, що надлишкова загибель клітин спостерігається при інфаркті, інсульті і нейродегенеративних захворюваннях. В даний час накопичені численні дані про те, що тривалість більшості захворювань залежить від рівня апоптотичної активності клітин крові. Кількісним показником готовності клітин до апоптозу вважається доля CD95+ - клітин в крові [18].

Разом з тим з'ясування механізмів апоптозу при різній патології дозволяє не тільки зрозуміти причини захворювань, але і здійснювати направлений пошук способів лікування.

В даний час не існує універсального лікарського препарату, здатного впливати на всі ланки патогенезу розвитку ускладнень ЦД. Золотим стандартом нефропротекторної терапії є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ); блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) на фоні адекватного глікемічного контролю [3,9,12]. Проте, існуючі лікувальні схеми не є досконалими,

дозволяють тільки загальмувати розвиток хвороби. Тому безумовно актуальним є пошук нових препаратів, здатних впливати на різні патогенетичні механізми розвитку ДН, зокрема на загибель ниркових клітин. У цьому зв'язку на особливу увагу заслуговують роботи з вивчення фармакологічних ефектів препарату актовегін. — депротейнізованого гемодеривату із телячої крові. Препарат викликає збільшення утилізації і споживання кисню, підвищує енергетичний метаболізм і споживання глюкози тканинами. Сумарний ефект цих процесів полягає в посиленні енергетичного стану клітини, особливо за умов гіпоксії й ішемії [2,6,10].

Клінічна ефективність актовегіну при ЦД була доведена в багатьох контрольованих дослідженнях. Однак, особливості дії даного препарату при ДН вивчені недостатньо.

МЕТА дослідження: вивчення впливу комбінованої терапії з використанням актовегіну на апоптичну готовність лейкоцитів та оцінка нефропротекторних властивостей цього препарату.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Було обстежено 80 хворих на ЦД 2 типу з ДН I-IV стадії у віці від 40 до 77 років, середній вік пацієнтів — (54,3±9,2) роки. Діагноз та стадію ДН встановлювали згідно класифікації Mogensen С.Е. (1983 р.) на підставі загальноклінічних методів обстеження (клінічні аналізи крові й сечі, глікемічний профіль, визначення мікроальбумінурії, визначення рівня креатиніну й сечовини в крові й сечі, ультразвукове дослідження паренхіми нирок, вимірювання артеріального тиску). В дослідження включали хворих на ДН, які за рівнями швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) відповідали I-III стадіям хронічної хвороби нирок (ХХН). Стадію ХХН встановлювали згідно класифікації хвороб сечової системи, яка була прийнята II Національним з'їздом нефрологів в 2005 р.

Хворі були розподілені на дві групи в залежності від схем лікування. Перша група складалась з 35 осіб, які отримували базову терапію (антидіабетичні засоби, гіпотензивні препарати - іАПФ або сартани). Для досягнення цільових рівнів артеріального тиску в деяких випадках застосували також антагоністи кальцію та діуретики. [1,8]. До другої групи увійшли 45 осіб, яким крім базової терапії додатково призначали інфузії актовегіну в дозі 800 мг на добу протягом 10 днів.

Контрольну групу склали 10 здорових донорів відповідного віку.

З дослідження виключали осіб з декомпенсацією цукрового діабету, наявністю первинної патології нирок (сечокам'яна хвороба, інфекції сечовідних шляхів, уроджені аномалії нирок), важкими захворюваннями печінки, злоякісними захворюваннями, захворюваннями системи крові.

Визначення мікроальбумінурії проводилось з використанням тест-смужок «Мікроальбуфан» («Pliva-Lachema Diagnostika», Чехія).

Протеїнурію визначали методом Робертса - Стольнікова. Функцію нирок оцінювали шляхом розрахунку ШКФ за формулою MDRD.

Кров для дослідження забирали з ліктьової вени натще в кількості 10мл, стабілізували ЕДТА.

Лейкоцити виділяли шляхом градієнтного центрифугування з периферичної крові хворих ДН і здорових донорів. Кількість CD95+-клітин оцінювали непрямим імуногістохімічним методом з використанням моноклональних антитіл до антигену CD95 (ТОВ «Сорбент», Москва).

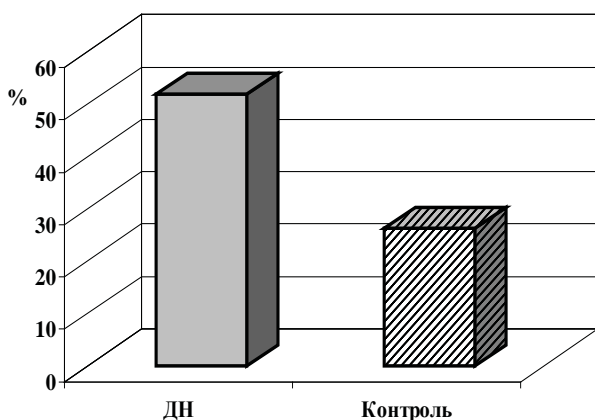
Дослідження вищезазначених показників в обох групах хворих проводили при надходженні хворого до стаціонару та через 1 місяць від початку лікування.

При проведенні дослідження дотримувались права людини, людська гідність та морально-етичні норми у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції прав Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України.

Статистичну обробку проводили за допомогою комп'ютерних програм «SPSS 13», «Microsoft Excel 2000». Для визначення розбіжностей між групами застосовували методи непараметричної статистики: для зв'язаних вибірок (динаміка лікування) використовували критерій Вілкоксона; для незв'язаних вибірок - критерій Манна-Уїтні. Вірогідними вважали розходження при $p < 0,05$. Дані представлені як середнє значень, що вимірювали у двох паралельних пробах (M), і стандартна помилка (m).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Аналіз результатів дослідження показав, що вміст CD95+-клітин в периферичній крові хворих на ДН вірогідно вище, ніж у здорових донорів. Кількість CD95+-лейкоцитів зростала майже в 2 рази в порівнянні з контролем (рис. 1). Так, рівень досліджуваного показника у хворих на ДН становив $(51,9 \pm 4,8)\%$, контроль - $(26,3 \pm 3,5)\%$, ($p < 0,05$).



* - вірогідно у порівнянні з контролем, $p < 0,05$

Рис. 1. Кількість CD95+-лейкоцитів в периферичній крові хворих на ДН та здорових донорів.

Як свідчать дані літератури, експресія CD95-антигену вивчалась при різних соматичних захворюваннях, зокрема, при гломерунефриті. Експресію CD95 визначали на 5 зразках нормальної нирки та на 80 зразках тканин від хворих з різними типами гломерулонефриту. За допомогою реакції імунофлюоресценції змогли знайти експресію антигену в гломерулах. При гломерулонефриті експресія CD95-антигену підвищувалася. Одночасно з експресією CD95-антигену виявили фрагментацію ДНК в інтрагломерулярних клітинах.

Таким чином, зроблений висновок, що CD95-антиген регулює деякі типи захворювань нирки в людини.

Y. Matsumoto і співавтори досліджували CD95-апоптоз при хронічній нирковій недостатності [13]. Автори висловили гіпотезу, що лімфопенія в цих хворих є результатом апоптозу Т-клітин *in vivo*. Вони аналізували експресію Fas-антигену в уремичних хворих з гемодіалізом і без діалізу. Т-клітини від хворих з уремією значно більше експресували Fas-антиген, ніж Т-клітини здорових людей. Більш того, Т-клітини піддавалися посиленому апоптозу при культивуванні *in vitro*, що корелювало з експресією CD95-антигену.

Значне зниження експресії CD95(Fas/APO-1)-антигену на лімфоцитах на всіх стадіях інсулін-залежного ЦД та у осіб з високим ризиком цього захворювання виявили С. Giordano і співавт. [7].

D.Verzola і співавт. [17] використовували різні методи для дослідження апоптозу і його ефекторів у ниркових біоптатах пацієнтів з II типом цукрового діабету при різних стадіях захворювання. Їх дослідження показало демонстративне підвищення апоптозу та експресії його маркерів в залежності від стадії захворювання. Найвищі показники автори визначали на пізніх стадіях ДН.

Виявлене нами підвищення апоптичної активності імунокомпетентних клітин крові при ДН, імовірно, всього, асоційовано з хронічною клітинною активацією, викликану різними стимулами: гіперглікемія, уремія, артеріальна гіпертензія, надлишкова продукція інтерлейкінів, ангіотензину й інших патогенних факторів.

В ході нашого дослідження встановлені кореляційні зв'язки між кількістю CD95+-клітин крові хворих на ДН та найбільш важливими показниками функції нирок. Виявлено достовірні асоціації між ступенем протеїнурії, креатиніном крові та кількістю CD95+-клітин в крові хворих на ДН (табл. 1). Крім того, встановлено зворотній кореляційний зв'язок швидкості клубочкової фільтрації з числом CD95+ -клітин.

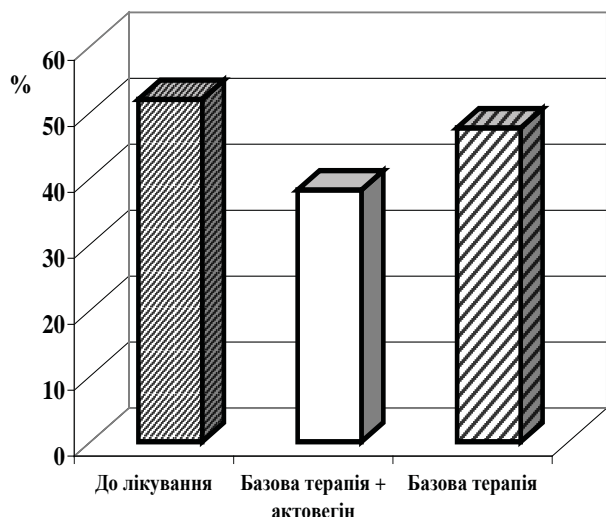
Ці результати можуть свідчити, що апоптична активність імунокомпетентних клітин крові в певній мірі відображає функціональний стан нирок та може бути використана, як маркер розвитку і прогресування ДН та як доповнення до традиційних методів обстеження хворих.

Таблиця 1

Кореляційні взаємозв'язки кількості CD95+-клітин з основними показниками функціонального стану нирок у хворих на ДН

Показник	коефіцієнт кореляції, r	p
протеїнурія, г/л	+ 0,63	< 0,05
креатинін, мкмоль/л	+ 0,70	< 0,01
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	- 0,58	< 0,05

В динаміці лікування апоптична готовність лейкоцитів знижувалась. В групі хворих на ДН, які отримували базову терапію, після курсу лікування спостерігалось зниження кількості CD95+-клітин до $(47,6 \pm 4,3)\%$, проте ці зміни не були достовірними, $p > 0,05$. В той же час, додаткове призначення актовегіну приводило до суттєвого зменшення досліджуваного показника до $(38,2 \pm 4,6)\%$, $p < 0,01$ (рис. 2).



* - вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,05$

Рис. 2. Кількість CD95+-лейкоцитів в периферичній крові хворих на ДН в динаміці лікування.

Важливим параметром нефропротекторної дії лікування є вплив на протеїнурію. Нами було виявлено значні зміни рівня добової екскреції білка у хворих на ДН в динаміці лікування. Так, у пацієнтів, які отримували базову терапію, спостерігався істотний регрес протеїнурії – на 28,5% порівняно з вихідними значеннями. Додаткове застосування актовегіну приводило до зменшення втрат білка з сечею на 35,8%.

Значних розбіжностей у концентрації креатиніну, дисліпідемії, ШКФ в динаміці лікування хворих на ДН виявлено не було. На фоні лікування не відзначено побічних реакцій.

Варто відзначити, що позитивні ефекти актовегіну в лікуванні ускладнень ЦД були доведені також в роботах інших дослідників та при проведенні

експериментальних досліджень. Зокрема, Боярінов Г.А. та співавтори в 2012р. встановили, що актовегін впливає на транспорт та утилізацію кисню та глюкози, активує аеробні шляхи енергетичного метаболізму і, як наслідок, покращує функціональний стан клітин [2,6].

Таким чином, використання препаратів з мультимодальними механізмами дії, таких як актовегін, може відігравати значну роль в лікуванні та профілактиці хворих з ускладненнями ЦД, зокрема ДН.

ВИСНОВКИ. У хворих на ДН значно підвищується експресія CD95 лейкоцитами периферичної крові, що може відігравати важливу роль в розвитку гломерулосклерозу.

Застосування актовегіну в комплексному лікуванні ДН суттєво знижує апоптичну активність лейкоцитів, що може обумовлювати його нефропротекторну дію.

При ДН використання актовегіну на фоні базової терапії супроводжується покращенням загального стану хворих та зменшенням протеїнурії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Текст] : клинические рекомендации / Дедов И. И., Шестаковой. М. В. [и др.] ; под общ. ред. Дедова И. И., Шестаковой. М. В. – 6-е изд. - М. : ООО «Информполиграф», 2013. – 119 с.
2. *Строков И. А.* Актовегин: механизмы действия и эффективность при неврологических осложнениях сахарного диабета / Строков И. А., Федорова О. С., Фокина А. С. [и др.] // *Нервные болезни.* – 2012. – № 3. – С. 21-27.
3. *Топчий І. І.* Застосування резвератролу при лікуванні діабетичної нефропатії / Топчий І. І., Денисенко В. П., Щенявська О. М., Мазій В. В., Бондар Т. М. // *Кровообіг та гемостаз.* – 2012. – № 1-2. – С. 39-44.
4. *Шестакова М. В.* Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения / Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартьянова И. Я. [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2011. – № 1. – С. 81-88.
5. *Bo Wang* Transforming growth factor- β 1-mediated renal fibrosis is dependent on the regulation of transforming growth factor receptor 1 expression by let-7b / Bo Wang, Jay C Jha, Shinji Hagiwara [et al.] // *Kidney International.* – 2014. – V. 85. – P. 352-361.

6. *Buchmayer F.* Actovegin: a biological drug for more than 5 decades / Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. [et al.] // Actovegin®: Wien Med Wochenschr. – 2011. – V. 161. – P. 80-88.
7. *Giordano C.* Defective expression of the apoptosis-inducing CD95 (Fas/APO-1) molecule on T and B-cells in 1DDM / Giordano C., De Maria R., Stassi G., Todaro M., [et al.] // Diabetologia. – 2010. – V. 38. – № 12. – P.1449-1454.
8. *Huang Y.* Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis / Huang Y., Cai X., Li Y. [et al.] // Neurology. – 2014. – V. 82(13). – P. 1153-1161.
9. *Kumar Sharma.* Obesity, oxidative stress, and fibrosis in chronic kidney disease / Kumar Sharma // Kidney International Supplements. – 2014. – N. 4. – P.113-117.
10. *Machicao F.* Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action / Machicao F., Muresanu D. F., Hundsberger H. [et al.] // J Neurol Sci. – 2012. – V. 322. – P. 222-227.
11. *Manoocher Soleimani.* Insulin resistance and hypertension: new insights / Manoocher Soleimani // Kidney International. – 2015. – V. 87 – I.3. – P. 497-499.
12. *Marpadga A Reddy, Putta Sumanth, Linda Lanting et al.* Losartan reverses permissive epigenetic changes in renal glomeruli of diabetic db/db mice / Manoocher Soleimani // Kidney International. – 2014. – V. 85. – P. 362-373.
13. *Matsumoro K.* Induction apoptosis in human eosinophils by anti-Fas antibody treatment in vitro / Matsumoro K., Schleimer R. P., Suito [et. al.] // Blood. – 2012. – V. 86. – P. 1437-1443.
14. *Matthias Mack.* Origin of myofibroblasts and cellular events triggering fibrosis / Matthias Mack, Motoko Yanagita // Kidney International. – 2015. – V. 87. – P. 297-307.
15. *Rognant N.* Performance of the chronic kidney disease epidemiology collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in diabetic patients / Rognant N., Lemoine S., Laville M., [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – V. 34. – P. 1320-1322.
16. *Sanchez-Niño MD.* New paradigms in cell death in human diabetic nephropathy / Sanchez-Niño MD., Benito-Martin A., Ortiz A. // Kidney International. – 2010. – V. 78(8). – P. 737-744.
17. *Verzola D.* Apoptosis in the kidneys of patients with type II diabetic nephropathy / Verzola D., Gandolfo M.T., Ferrario F. Rastaldi M.P., Villaggio B., Gianiorio F. // Kidney International. – 2007. – V. 72. – P.1262-1272.
18. *Wagener F. A.* The role of reactive oxygen species in apoptosis of the diabetic kidney / Wagener F. A., Dekker D., Berden J. H., Scharstuhl A., Van der Vlag J. // Apoptosis. – 2009. – V. – 14(12). – P.1451-1458.

Надійшла до редакції 04.07.2015

Прийнята до друку 23.11.2015

© Шіфріс І.М., Дудар І.О., 2015

УДК: 616.61-085.38-073.27

І.М. ШІФРІС, І.О. ДУДАР

КОМОРБІДНІСТЬ ТА ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК VД СТАДІЇ

I.M. SHIFRIS, I.O. DUDAR

COMORBIDITY AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEAS STAGE 5 D

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

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

Ключові слова: гемодіаліз, гемодіафільтрація, перитонеальний діаліз, нирково-замісна терапія, коморбідність, виживання, пацієнти.

Key words: hemodialysis, hemodiafiltration, peritoneal dialysis, patients, renal replacement therapy, comorbidities, survival, patients.

Резюме. Ежегодное увеличение диализной популяции, высокая смертность, значительные расходы, связанные с предоставлением специализированной медицинской помощи, высокая смертность, значительные расходы, связанные с предоставлением специализированной медицинской помощи, побуждают медицинское сообщество к изучению коморбидности, которая, безусловно, существенно влияет на течение хронической болезнью почек VД ст. (ХБП VД ст.) и прогноз.

Цель исследования: Исследовать распространенность и структуру коморбидных состояний у больных хронической болезнью почек VД стадии. Изучить связь коморбидности с выживаемостью больных диализной популяции.

Материал и методы. Изучена распространенность и структура коморбидности 204 больных с ХБП VД стадии (125 ГД, 51 ПД, 28 ГДФ пациентов). Все зарегистрированные сопутствующие заболевания и их

Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@mail.ru

частота, індекси ко- і поліморбидності, були проаналізовані з урахуванням модальності ПЗТ. Оцінка виживаємості в залежності від показателів коморбидності проводилась методом Каплана-Мейєра.

Результати. Проведений аналіз дозволив констатувати, що практично ні у одного пацієнта немає моноетіологічної патології. Без достовірної різниці в залежності від модальності ПЗТ, кількість коморбидних захворювань становить 3,55, 3,3 і 3,4 3,3 на одного хворого при ліченні ГД, ГДФ і ПД, відповідно. Незалежно від модальності ПЗТ, найбільш частими коморбидними станами, за результатами дослідження, були анемія (88%), артеріальна гіпертензія (86 %) і вторинний гіперпаратиріоз (40 %). Представлений модифікований індекс поліморбидності є універсальним маркером виживаємості пацієнтів з ХБП V Д ст.

Заключення. Таким чином, значуща поширеність коморбидних станів в популяції пацієнтів з ХБП V Д стадії незалежно від модальності ПЗТ має суттєвий негативний вплив на прогноз.

Summary. Annual expansion of dialysis population, high mortality, considerable expenses on specialized medical care are evoked the medical community to research comorbidities, that undoubtedly has an influence on course of chronic kidney disease VD stage (CKD VD st.) and prognosis.

Aim. The aim of this study was to investigate the prevalence and structure of comorbid conditions in patients with CKD V D stage, and determinate the relation between comorbidities and survival rate in dialysis population.

Materials and methods. It was studied the prevalence and structure of comorbidities among 204 patients with CKD VD st. (125 on hemodialysis [HD], 51 on peritoneal dialysis [PD], and 28 on hemodiafiltration [HDF]). All recorded concomitant diseases with its incidence data and co- and polymorbidity indices were analyzed in consideration of renal replacement therapy (RRT). The survival rates were assessed in accordance with indices of comorbidity by Kaplan-Mayer methodology.

Results. The performed analysis was demonstrated that in almost single patient had no monosociological pathology. The numbers of concomitant diseases were 3,55, 3,3 and 3,4 3,3 per patient on HD, HDF and PD, respectively, without significant relation with RRT modality. In accordance with the study results the most common comorbid conditions, irrespective from RRT modality, were anaemia (88%), arterial hypertension (86%), and secondary hyperparathyroidism (40%). The proposed modified index of polymorbidities was revealed as the universal marker of survival rate in patients with CKD VD st.

Conclusion. Thus the considerable prevalence of comorbid conditions in population of patients with CKD VD st. irrespective of RRT modality has significant negative effect on prognosis.

ВСТУП. Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) є значною соціально-економічною проблемою в усьому світі. Особливої актуальності набуває це питання з огляду на стабільне (близько 6 % щорічно) збільшення кількості хворих на ХХН, які лікуються методами ниркової замісної терапії (НЗТ) [6,13]. Щорічне збільшення популяції хворих, висока смертність, значні витрати пов'язані з наданням спеціалізованої медичної допомоги спонукають все більш привертати увагу вивчення коморбидності, яка, безперечно, суттєво впливає на перебіг ХХН V Д ст. і прогноз. [7, 10].

Коморбидність, як співіснування двох та / або більш синдромів або захворювань, патогенетично взаємопов'язаних між собою або співпадаючих за часом у одного пацієнта незалежно від активності кожного з них, широко представлена в хворих на ХХН та досягає свого максимуму при лікуванні методами НЗТ. Серцево-судинні (ССЗ) та цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ), анемія, цукровий діабет, інфекції, онкологічна патологія – найбільш поширені коморбидні стани в популяції хворих на ХХН V Д ст., їх частота значно перевищує показник загальної популяції. Вивчення поширеності коморбидних станів серед пацієнтів Канади, які лікуються гемодіалізом (ГД), дозволило констатувати, що найбільш поширеними є ССЗ та їх частота не змінюється після початку НЗТ. В Австралії та Новій Зеландії, серед хворих які почали лікування НЗТ,

найпоширенішими були захворювання коронарних судин. За друге місце конкурували ЦВЗ та ураження легень. Дані ERA-EDTA реєстра свідчать, що при ініціації НЗТ розповсюдженість цукрового діабету становила – 28%, ІХС – 23%, захворювання периферичних судин - 24%, ЦВЗ -14%, новоутворень -11%. Серед пацієнтів з цукровим діабетом, які розпочинали лікування діалітичними методами в Великобританії, констатовано вірогідно більшу частоту ССЗ і ЦВЗ, ніж в групі пацієнтів без діабету. Проте, дані досліджень, констатують, що лише 17 з 45, що підлягали вивченню коморбидних станів, мають впливають на прогноз. За результатами дослідження, проведеного в Канаді, ризик смерті ГД хворих збільшувався при ССЗ, проте максимально високим цей показник був за наявності в анамнезі набряку легень, онкологічної патології та ХОЗЛ. [9, 11, 12].

Для оцінки впливу супутніх захворювань на прогноз існує кілька загальновизнаних методів вимірювання ко- та поліморбидності. Найбільш поширеним в терапевтичній практиці є індекс Charlson - запропонований для оцінки віддаленого прогнозу коморбидних хворих в 1987 році М.Е. Charlson. Даний індекс являє собою бальну систему оцінки (від 0 до 40) наявності певних супутніх захворювань і використовується для прогнозу летальності. При його розрахунку підсумовуються бали, відповідні супутнім захворюванням, а також

додається один бал за десять років життя при перевищенні пацієнтом 40-річного віку (тобто 50 років - 1 бал, 60 років - 2 бали, 70 років - 3 бали і т.д.). Зважаючи на значний внесок віку в коморбідність, а саме його вплив на розрахунковий показник - індекс коморбідності Charlson, дослідники із США запропонували не використовувати вік та наявність термінальної ниркової недостатності при розрахунку індексу у хворих, які лікуються НЗТ. За результатами цього дослідження, з використанням модифікованого індексу коморбідності Charlson (МІКЧ), було продемонстровано, що не залежно від віку та наявності ХХН, зазначений показник є чутливим предиктором смертності в ГД популяції. Майже 30% хворих мали нульове значення зазначеного розрахункового показника [8, 10].

Незважаючи на актуальність і клінічне значення проблеми, дані щодо розповсюдженості, структури та впливу коморбідності на прогноз в діалізі популяції хворих України, є досить обмеженими [3, 5].

МЕТА РОБОТИ: дослідити поширеність і структуру коморбідних станів у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії. Вивчити зв'язок коморбідності з виживанням хворих діалізі популяції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Структура та розповсюдженість коморбідної захворюваності вивчені у загальній популяції хворих на ХХН ВД ст., які лікувались на клінічних базах ДУ «Інститут нефрології НАМН України» в 2013-14 роках. За даними медичної карти амбулаторного хворого вивчені найбільш поширені захворювання, що були зареєстровані на протязі 2013-14 років. Аналізу піддавались всі коморбідні стани, які були встановлені чи підтверджені даними лабораторних та інструментальних досліджень, консультативними висновками суміжних фахівців (за потребою) з урахуванням модальності НЗТ. Всього проаналізовано 204 карти амбулаторних хворих, в тому числі 125 (61,3%) карт пацієнтів, які лікуються ГД, 28 (13,7%) – гемодіалізацією (ГДФ) та 51 (25,0%) – ПД. Середній вік пацієнтів становив $50,9 \pm 13,9$ роки. З загального числа жінок було 73 (35,8%), середній вік яких склав – $53,2 \pm 14,8$ та чоловіків – 131 (64,2%), середній вік – $49,8 \pm 13,3$.

Розподіл пацієнтів за віком був наступним: 18-29 років – 19 осіб (9,3%), у віці 30 - 44 – 43 (21,1%) та 45 – 59 років – 86 (42,2%) хворих та понад 60 років – 56 (27,4%) пацієнтів. За типом ураження нирок у досліджуваній популяції переважали хворі на гломерулярні - 128 осіб (в тому числі 5 пацієнтів з гіпертензивною нефропатією), діабетичні та негломерулярні – 37 та 39, відповідно. В структурі останніх полікістоз нирок (n=19), сечокам'яна хвороба (n=8), пієлонефрит (n=7) та вроджені вади розвитку сечової системи (ВВРСС, n=5). Питома вага пацієнтів за типом ураження нирок подано на рис. 1.

Для стандартизації наукових досліджень коморбідних захворювань було визначено декілька індексів. Для оцінки впливу супутніх захворювань

на прогноз була застосована модифікована версія індексу коморбідності Чарлсона, тобто, стандартизована бальна оцінка без урахування віку та наявності ХХН [8, 10]. Вивчення сумарного впливу коморбідних станів та основної причини виникнення ХХН ВД стадії визначалось за розрахунковим індексом на основі попередньої бальної моделі. При обчисленні сумарного індексу коморбідності (СІК) до значення МІКЧ додавались бали основної причини ХХН, а саме гломерулонефрит/полікістоз нирок – 0, гіпертонічна хвороба III ст. – 2, цукровий діабет – 3 [8].

Для кількісної характеристики поліморбідності обчислювався індекс поліморбідності: число захворювань / один хворий [1, 2]. Кожному наявному захворюванню надавався один бал. Зважаючи на однорідність досліджуваної вибірки за аналогією із МІКЧ, нами запропоновано розрахунок поліморбідності без урахування наявності ХХН у хворих, які лікуються НЗТ. Таким чином введено поняття модифікованого індексу поліморбідності (МІП).

Також вивчались кількість випадків конкретного супутнього захворювання та їх питома вага, вплив на наслідки перебігу хвороби в досліджуваній діалізі популяції загалом та з урахуванням модальності (ГД та ПД). Залежно від значення МІКЧ, СІК та МІП хворі були розподілені на 3 групи: I - з низьким, II - з середнім та III з високим показником. До I групи увійшли хворі з показниками МІКЧ та СІК 0-1 бали, рівнем МІП 0-2 бали, II групи - з показниками МІКЧ та СІК 2-3 бали, рівнем МІП 3-4 бали, до III групи - з показниками МІКЧ та СІК ≥ 4 бали, рівнем МІП ≥ 5 балів.

Виживання визначалось за методом Каплана-Майєра в I, II та III групах, аналізувались критерії Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, F-критерія Кокса, Лог-ранговий. За вихідну точку спостереження було взято дату початку лікування методами НЗТ. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

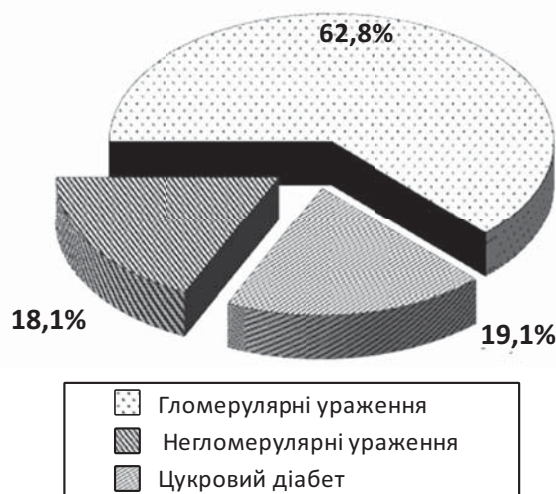


Рис. 1. Характеристика досліджуваної популяції за типом ураження нирок.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведенням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Ст'юдента, χ^2 . Різниця вважалася достовірною при рівні значимості $p < 0,05$. Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (RR) ризику та співвідношення шансів (OR), з обчисленням їх довірчих інтервалів (95% ДІ). Всі одержані цифрові дані опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою пакету статистичних програм STATISTIKA for Windows 7,0.

РЕЗУЛЬТАТИ. Під час дослідження особливостей розповсюдженості коморбідності серед зазначеної когорти хворих з'ясовано, що практично в жодного пацієнта немає монозологічної пато-

логії, а окрім основного захворювання – ХХН, виявляється коморбідність понад 3,3 захворювань на одного хворого. Аналіз в залежності від модальності дозволив встановити, що середня кількість захворювань становить 3,55, 3,3 та 3,4 при лікуванні ГД, ГДФ та ПД, відповідно ($p > 0,05$).

В структурі, незалежно від модальності, найбільш поширеними є синтропічні ураження, що належать до групи «ускладнених коморбідних захворювань» (табл. 1). Анемія є найбільш поширеним коморбідним станом та має місце майже у 90% пацієнтів досліджуваної популяції, друге місце належить артеріальній гіпертензії, третє – вторинному гіперпаратиреозу (ВГПТ). Ішемічна хвороба серця констатована в 27,5% хворих, які лікуються понад 3 місяці та майже в 40% хворих на момент початку НЗТ.

Таблиця 1

Загальна структура коморбідності хворих на ХХН V Д ст. які лікувались методами НЗТ

Коморбідні стани	Всі хворі (n = 204)	ГД (n = 125)	ГДФ (n = 28)	ПД (n = 51)	p*	p**	p***
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
Цукровий діабет	41 (20,1)	22 (17,6)	4 (14,3)	15 (29,4)	0,672	0,081	0,132
Анемія	179 (87,8)	113 (90,4)	22(78,6)	44 (86,3)	0,079	0,423	0,377
Артеріальна гіпертензія	176 (86,3)	110 (88,0)	23 (82,14)	43 (84,3)	0,405	0,51	0,803
ВГПТ	70 (34,3)	40 (32,0)	10 (35,7)	20 (39,2)	0,704	0,359	0,759
Ішемічна хвороба серця	56 (27,5)	34 (27,2)	6 (21,5)	16 (31,4)	0,529	0,577	0,156
Серцева недостатність	24 (11,8)	14 (11,2)	3 (10,7)	7 (13,7)	0,941	0,639	0,586
ХОЗЛ	27 (13,2)	19 (15,2)	2 (7,14)	6 (11,8)	0,262	0,553	0,514
Хвороби ШКТ	34 (16,7)	18 (14,4)	5 (17,9)	11 (21,5)	0,643	0,244	0,694
Захворювання периферичних судин	18 (8,8)	9 (7,2)	4 (14,3)	5 (9,8)	0,224	0,562	0,548
ЦВЗ	20 (9,8)	12 (9,6)	-	8 (15,7)		0,248	
Злоякісні новоутворення	2 (1,0)	2 (1,6)	-	-			
Гіперурикімія	10 (4,9%)	10 (8,0)	-	-			

p* - різниця між групами ГД та ГДФ

p** - різниця між групами ГД та ПД

p*** - різниця між групами ПД та ГДФ

Як при аналізі розповсюдженості коморбідних захворювань, так і при аналізі їх структури в залежності від модальності НЗТ, не встановлено статистично значимих відмінностей.

Специфічними станами, що констатовані лише серед ГД хворих, є гіперурикімія та злоякіс-

ні новоутворення, проте їх поширеність не є суттєвою. При ініціації лікування ГД специфічними є виникнення інфекційних коморбідних захворювань, частота яких є достатньо значимою. Так пневмонія мала місце у 27,5% хворих, бак. ендокардит - майже у 10% (табл. 2.).

Таблиця 2

Структура коморбідності хворих на ХХН V Д ст. в початковому періоді лікування методами НЗТ (2013-2014 р.р.)

Коморбідні стани	Всі хворі (n = 51)	ГД (n = 33)	ПД (n = 18)	p*
	n (%)	n (%)	n (%)	
Цукровий діабет	10 (19,6)	4 (12,1)	6 (33,3)	0,068
Анемія	45 (88,2)	29 (87,9)	16 (88,9)	0,91
Артеріальна гіпертензія	43 (84,8)	28 (84,8)	15 (83,3)	0,89
ВГПТ	26 (50,1)	16 (48,5)	10 (55,5)	0,629
Ішемічна хвороба серця	20 (39,2)	12 (36,4)	8 (44,4)	0,572
Серцева недостатність	5 (9,8)	3 (9,1)	2 (11,1)	0,886
ХОЗЛ	6 (13,2)	4 (12,1)	2 (11,8)	0,914
Хвороби ШКТ	9 (17,7)	5 (15,1)	4 (22,2)	0,526
Захворювання периферичних судин	5 (9,8)	3 (9,1)	2 (11,8)	0,224
ЦВЗ	7 (13,7)	5 (15,1)	2 (11,8)	0,816
Пневмонія	9 (17,6)	9 (27,3)	-	
Бак. ендокардит	9(5,9)	3 (9,1)	-	

*- різниця між групами ГД та ПД

Кількісна оцінка ко- та поліморбідності дозволила встановити, що низькі значення при визначенні МІКЧ мали 43% хворих, СІК – 34%, МІП – лише 13,2% (табл. 3). Майже 50% хворих досліджуваної популяції, без вірогідної різниці від модальності НЗТ, мали середні значення МІКЧ та 9% - високі. При аналізі СІК встановлено, що ві-

рогідно менша кількість хворих, які лікуються ПД мали низькі значення. Водночас, питома вага ПД хворих є вірогідно більшою в групі з високими значеннями СІК. Аналіз МІП не дозволив встановити статистично значимі відмінності в залежності від модальності НЗТ. Понад 60% хворих мали середні значення показника та 24% - високі.

Таблиця 3

Розподіл хворих за групами в залежності від значення індексів ко- та поліморбідності з урахуванням модальності НЗТ

Показник (бали)	Кількість хворих	Модальність НЗТ			p*	p**	p***
		ГД (n=125)	ГДФ (n=28)	ПД (n=51)			
МІКЧ							
I група (0-1)	88	57 (45,6%)	12 (42,9%)	19 (37,25%)	0,79	0,31	0,62
II група (2-3)	97	56 (44,8%)	13 (46,4%)	28 (54,9%)	0,87	0,22	0,47
III група (≥4)	19	12 (9,6%)	3 (10,7%)	4 (7,8%)	0,85	0,71	0,66
M ± m		1,46±0,14	1,64±0,17	1,78±0,31	0,5	0,13	0,63
СІК							
I група (0-1)	69	47 (37,6%)	11 (39,3%)	11 (21,6%)	0,86	0,04	0,09
II група (2-3)	83	48 (38,4%)	14 (50,0%)	20 (39,2%)	0,14	0,91	0,21
III група (≥4)	53	30 (24%)	3 (10,7%)	20 (39,2%)	0,12	0,04	0,007
M ± m		2,07±0,13	2,17±0,63	2,9±0,9	0,72	0,01	0,05

Продовження табл. 3

Показник (бали)	Кількість хворих	Модальність НЗТ			p*	p**	p***
		ГД (n=125)	ГДФ (n=28)	ПД (n=51)			
МІП							
I група (1-2)	27	17 (13,6%)	4 (14,3%)	6 (11,8%)	0,92	0,74	0,74
II група (3-4)	128	76 (60,8%)	20 (71,4%)	33 (64,7%)	0,32	0,69	0,54
III група (≥5)	49	32 (25,6%)	4 (14,3%)	12 (23,5%)	0,17	0,69	0,32
M ± m		3,64±0,35	3,57±0,84	3,76±0,44	0,47	0,79	0,44

p* - різниця між групами ГД та ГДФ
p** - різниця між групами ГД та ПД
p*** - різниця між групами ПД та ГДФ

Аналіз виживання в досліджуваній популяції не дозволив встановити достовірну різницю ($p > 0,05$) в залежності від значення МІЧЧ та СІК.

При аналізі прогнозу для хворих в залежності від МІП було виявлено, що хворі з низьким та середнім значенням індексу мають практично однакові показники виживаності, в той час як пацієнти з високим значенням МІП (≥ 5 балів) мали значно гірші показники, як при лікуванні ГД ($\chi^2 = 22,16855$,

$ss = 2, p = 0,00002$), так і ПД ($\chi^2 = 9,632142, ss = 2, p = 0,00810$). Так, кумулятивна доля виживших ГД хворих через 5 років після початку лікування становила 96% та 58% в групах хворих з середнім та високим значенням МІП (рис. 2.). Дворічне кумулятивне виживання хворих, які лікуються ПД, становить 58% та 8,33% при середньому та високому значенні МІП.

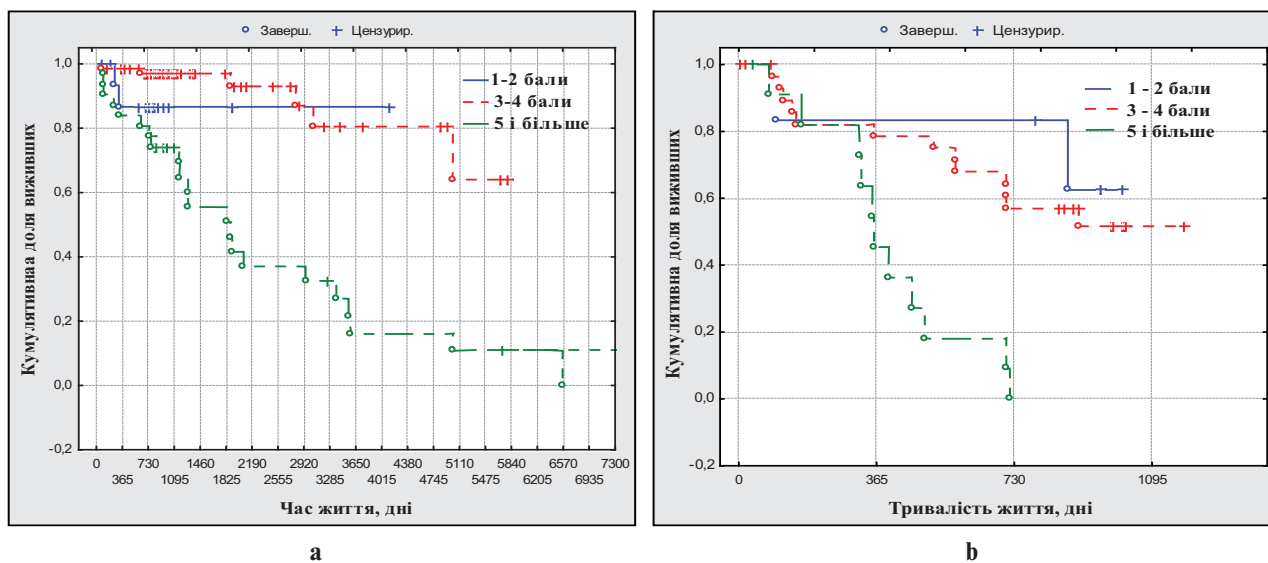


Рис. 2. Криві виживання хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються гемодіалізом.

Примітки: (а) та перитонеальним діалізом (б) в залежності від значення модифікованого індексу поліморбідності.

Трирічний аналіз виживання 51 хворого на ХХН V Д ст., які розпочали лікування методами НЗТ, не дозволив встановити достовірну різницю в залежності від модальності (критерій Гехана-Вілкоксона $p=0,23562$, F-критерій Кокса $p=0,05237$, Кокса-Ментела $p=0,14692$, Вілкоксон-Пето $p=0,17247$ та за Лог-ранговим $p=0,14353$; рис. 3.).

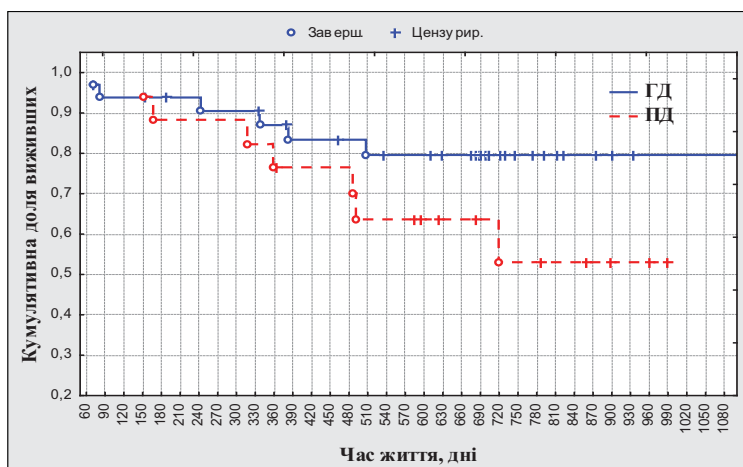


Рис. 3. Виживання хворих на ХХН V Д стадії після ініціації НЗТ залежно від модальності.

Разом з тим, аналіз прогнозу хворих в залежності від значення МІП на момент ініціації НЗТ, дозволив констатувати, що, так само як і в загальній популяції хворих на ХХН V Д стадії, високе значення МІП (≥ 5 балів) асоційовано з вірогідно

гіршими показниками виживання ($\chi^2 = 15,2491$, $ss = 2$, $p = 0,00049$; рис. 4). Кумулятивна доля виживших хворих з високим значенням МІП через рік від початку лікування методами НЗТ була вдвічі меншою, ніж хворих з середнім, та становила 42 %.

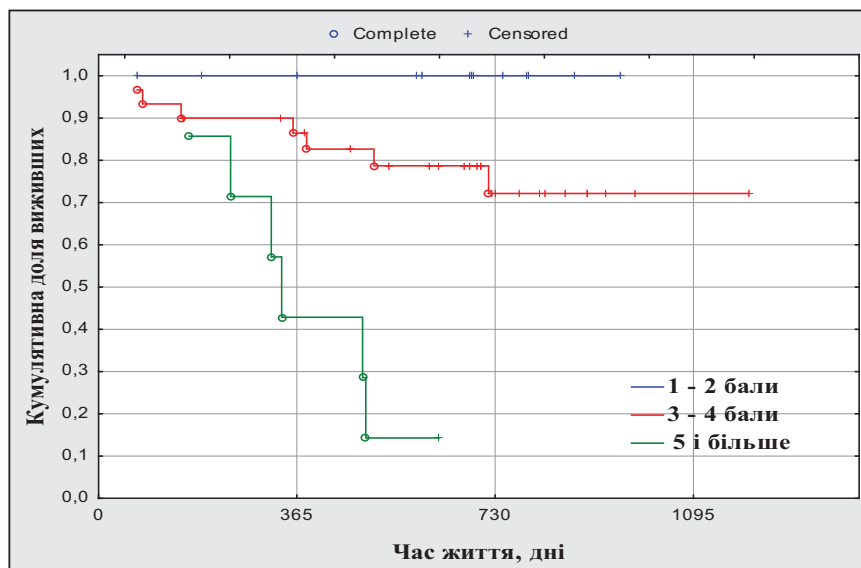


Рис. 4. Виживання хворих на ХХН V Д стадії залежно від значення модифікованого індексу поліморбідності при ініціації НЗТ.

Аналогічні дані отриманні і при аналізі прогнозу в залежності від значення СІК на момент ініціації НЗТ ($\chi^2 = 12,8791$, $ss = 2$, $p = 0,0016$; рис. 5). Куму-

лятивна доля виживши хворих протягом року після початку НЗТ становила 65% та 81 % в групах хворих з високим та середнім значенням показника.

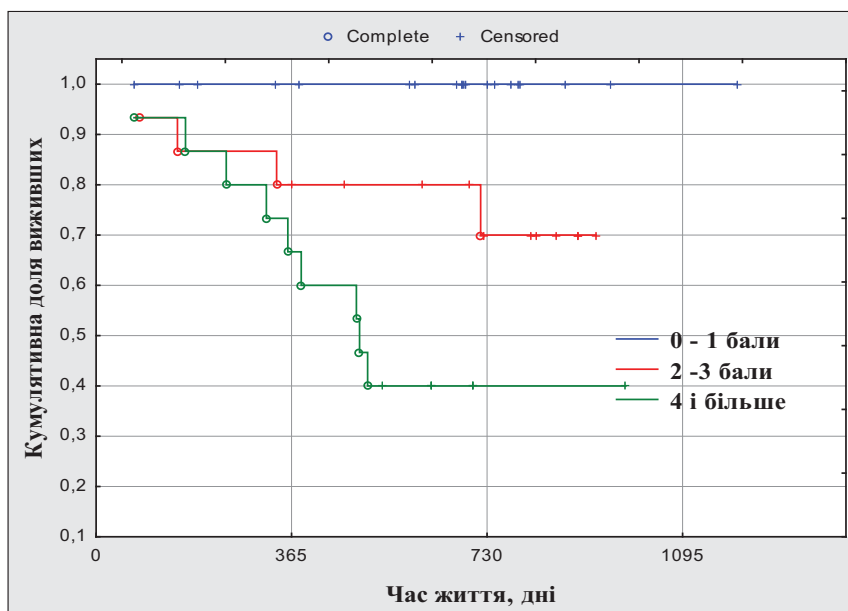


Рис. 5. Виживання хворих на ХХН V Д стадії залежно від значення сумарного індексу коморбідності при ініціації НЗТ.

Оцінку впливу факторів на час виживання проводили за допомогою регресійної моделі Кокса для цензурованої вибірки, коефіцієнти якої при змінних, призначених факторами, показують напрямок впливу, а рівні статистичної значущості (p

< 0.05) перевірку нульової гіпотези. За результатами аналізу незалежними факторами, що впливають на виживання хворих на ХХН V Д стадії є рівень фосфору сироватки, значення СІК та МІП в період ініціації НЗТ (табл. 4).

Таблиця 4

Пропорційна регресійна модель Кокса для факторів що впливають на виживання при ініціації НЗТ

Показник	Бета (β)	m	t	Критерій Вальда	p	Відносні ризики RR (95% ДІ)
Тип ураження нирок	0,5493	1,0020	0,5482	0,3006	0,5835	1,7320 (0,2430-12,3443)
Модальність НЗТ	0,0449	0,3688	0,1219	0,0148	0,9030	1,0459 (0,5075-2,1553)
Фосфор сироватки	0,7819	0,3753	2,0832	4,3397	0,0372	2,1857 (1,0473-4,5612)
Гемоглобін (г/л)	-0,0434	0,0320	-0,1061	0,0194	0,9030	1,0459 (0,5075 - 2,1553)
МІКЧ	-0,0374	0,5533	-0,0676	0,0045	0,9460	0,9632 (0,3256 -2,8494)
СІК	1,2302	0,5811	2,117	3,6238	0,0429	2,0220 (1,0296-3,1235)
МІП	1,3505	0,5046	2,6761	7,1615	0,0075	3,8591 (1,4353-10,3759)
ІМТ	-0,0566	0,0823	-0,6879	0,4733	0,4914	0,944963 (0,8042-1,1103)

В якості факторів, що впливають на виживання хворих на ХХН V Д стадії, які лікуються ГД, розглядалися демографічні показники (вік, стать), тип ураження нирок, характер захворювання, що призвів до розвитку термінальної ниркової недостатності, концентрація гемоглобіну та альбуміну, рівень фосфору, ІМТ, вищезазначенні індекси ко- та поліморбідності, міждіалізна гіпергідратація, наявність колонізації MRSA/VRE. При проведенні мультифакторного аналізу в групі хворих, які лікуються ПД, вивчалися демографічні

фічні показники, тип ураження нирок, характер захворювання, концентрація гемоглобіну та альбуміну, ІМТ, індекси ко- та поліморбідності, залишкова функція нирок, наявність колонізації MRSA/VRE. При проведенні аналізу в загальній популяції хворих на ХХН Д ст., які лікуються ГД, СІК втрачав свою значимість, і незалежно пов'язаними з виживанням виявилися значення МІП, міждіалізна гіпергідратація, рівень фосфору та колонізації «проблемними» МО (табл. 5, надані лише значимі показники).

Таблиця 5

Пропорційна регресійна модель Кокса для факторів що впливають на тривалість життя хворих на ХХН Д ст., які лікуються ГД

Показник	Бета (β)	m	t	Критерій Вальда	p	Відносні ризики RR (95% ДІ)
Фосфор сироватки	0,8016	0,3023	2,6515	7,0305	0,008	2,2293 (1,2325-4,032)
МІП	0,7325	0,2599	2,819	7,9455	0,0049	2,0802 (1,2501-3,4617)
Міждіалізна гіпергідратація	0,5082	0,2437	2,0849	4,3471	0,0370	1,6623 (1,0309-2,6803)
Колонізація MRSA/VRE	1,2944	0,5056	2,5599	6,5535	0,0105	3,6489 (1,3544-9,8300)

Багатофакторний аналіз у регресійній моделі Кокса показав, що значення СІК та МІП є прогностично вірогідними предикторами,

пов'язаними з виживанням пацієнтів з ХХН Д ст., які лікуються ПД (табл. 6, надані лише значимі показники).

Таблиця 6

Пропорційна регресійна модель Кокса для факторів що впливають на тривалість життя хворих на ХХН Д ст., які лікуються ПД

Показник	Бета (β)	m	t	Критерій Вальда	p	Відносні ризики RR (95% ДІ)
СІК	0,34632	0,1667	2,0771	4,3147	0,0378	1,4139 (1,01974 - 1,9603)
МІП	0,87340	0,3104	2,8139	7,9181	0,0049	2,3951 (1,3035 - 4,4007)

Зважаючи на домінантне положення ССЗ в структурі смертності хворих на ХХН V Д стадії, як за даними літератури, так і власних досліджень [4, 7], нами проведено вивчення виживання хворих з верификованою ІХС. Встановлено, що кумулятивна доля виживших ГД хворих з ІХС протягом

10 років становить 28% в порівнянні з 54% в популяції хворих без наявності цього ураження (критерій Гехана-Вілкоксона $p=0,04526$, F-критерій Кокса $p=0,02885$, Кокса-Ментела $p=0,02586$, Вілкоксон-Пето $p=0,02519$ та за Лог-ранговим $p=0,02807$; рис 6).

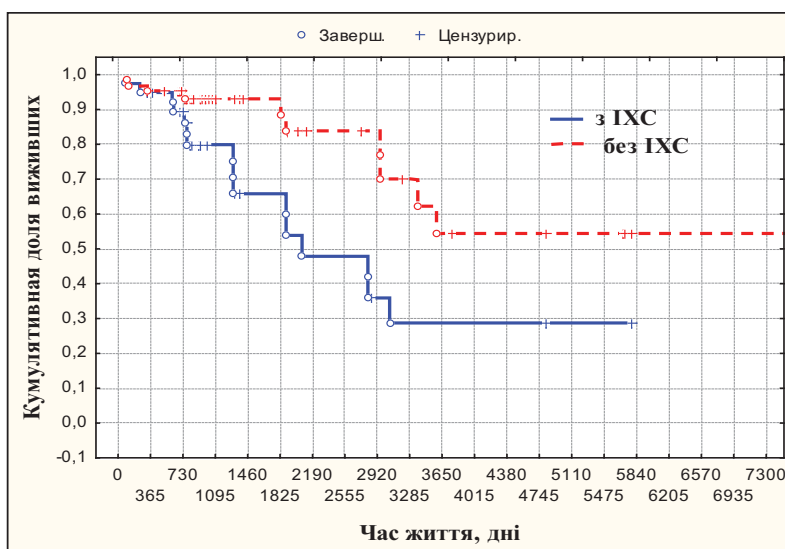


Рис. 6. Виживання хворих на ХХН V ГД стадії залежно від наявності ІХС.

Аналіз впливу ІХС на виживання ПД хворих не дозволив встановити вірогідні відмінності, проте кумулятивна доля виживших через 2 роки була вдвічі нижчою у хворих з ІХС, ніж без ІХС, та

становила 33% та 54%, відповідно (критерій Гехана-Вілкоксона $p=0,19473$, F-критерій Кокса $p=0,01628$, Кокса-Ментела $p=0,09527$, Вілкоксон-Пето $p=0,19318$ та за Лог-ранговим $p=0,09692$; рис. 7).

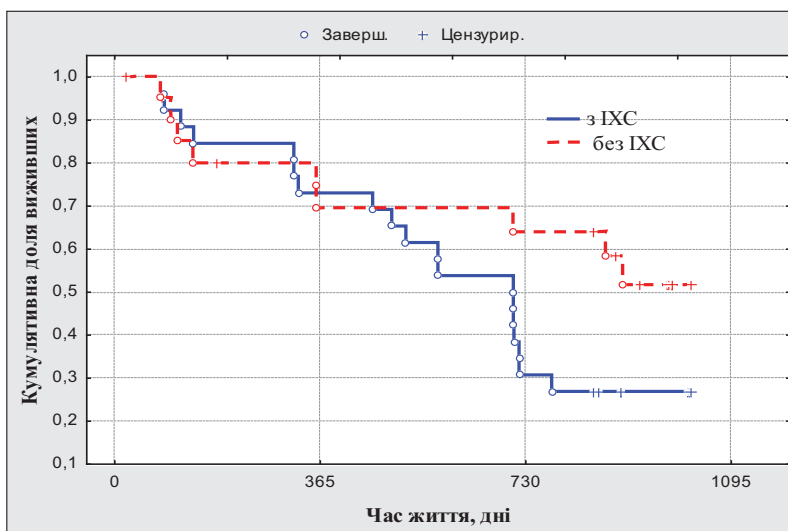


Рис. 7. Виживання хворих на ХХН V ПД стадії залежно від наявності ІХС.

ВИСНОВКИ. Таким чином, за результатами дослідження встановлено, що в структурі коморбідності хворих на ХХН Д ст., незалежно від модальності НЗТ і терміну лікування, домінують синтропічні захворювання. Анемія (88%), артеріальна гіпертензія (86%), вторинний гіперпаратіреоз (40%) є найбільш поширеними коморбідними станами в зазначеній когорті хворих.

Констатовано, що хворі на ХХН Д ст., незалежно від виду НЗТ, мають принаймні 3 – 4 коморбідні стани. Середня кількість захворювань на одного хворого становить 3,55, 3,3 та 3,4 при лікуванні ГД, ГДФ та ПД, відповідно.

Специфічними коморбідними станами, для періоду ініціації лікування ГД, є інфекційні інтеркурентні захворювання, частота яких становить 36% (пневмонії – 27,5% та бакендокардит 9,1%).

Доведено, що запропонований модифікований індекс поліморбідності є універсальним маркером виживання хворих на ХХН Д ст. Значення показника понад 4 бали має потужний негативний вплив на прогноз. Кумулятивне однорічне виживання в групі хворих з високим значенням МІП при ініціації НЗТ становило 42% проти 85% в групі з середнім значенням, $p < 0,001$. Кумулятивне п'ятирічне виживання пацієнтів, які лікуються ГД становило 96% та 58% в групах хворих з середнім та високим значенням МІП, $p < 0,001$. Кумулятивне дворічне виживання хворих, які лікуються ПД становило 58% та 8,33% при середньому та високому значенні МІП, $p < 0,001$.

Десятирічна кумулятивна доля виживших ГД хворих з ІХС становить 28%, та є майже вдвічі нижчою, ніж у хворих без ІХС, $p < 0,05$.

Незалежними предикторами виживання хворих на ХХН В Д, за результатами мультифакторного аналізу, в період ініціації НЗТ є рівень фосфору сироватки, значення СІК та МІП, при лікуванні ГД - значення МІП, междіалізна гіпергідратація, рівень фосфору та колонізації «проблемними» МО, при лікуванні ПД – значення МІП та СІК.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Гуцаленко О.О.* Поліморбідність як міждисциплінарна проблема/ О.О.Гуцаленко, Ю.А.Кострікова, Л.М.Сало [та співавт.] // Світ медицини та біології. – 2010 - № 2 – С. 10-13. 17
2. *Лазебник Л.Б.* Практическая гериатрия / Под ред. Л.Б. Лазебника. Избранные клинические и организационные вопросы. М., 2002. 555 с.

3. *Лесовой В.Н.* Синдром коморбидности у пациентов на почечнозаместительной терапии/ В.Н.Лесовой, Н.М.Андоньева, Е.А.Гуц [та співавт.] // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія, андрологія, нефрологія - 2013» (30-31 травня 2013 р., м. Харків). - С. 135-137.
4. *Шіфріс І.М.* Аналіз структури смертності пацієнтів, які отримують лікування гемодіалізом/ І. М. Шіфріс, І. О. Дудар, Ю. І. Гончар [та співавт.] // Український журнал нефрології та діалізу – 2013. – № 1 (37). – С. 14-21.
5. *Шіфріс І.М.* Коморбідність у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії / І.М. Шіфріс // Актуальні проблеми нефрології. – Вип. 21. – 2015. – С. 94-101.
6. ESRD Patients in 2013. A Global Perspective. Fresenius Medical Care AG & Co. [Електронний ресурс]. – Доступ http://www.vision-fmc.com/files/ESRD_Patients_in_2013.pdf
7. *Jager KJ.* Cardiovascular and non-cardiovascular mortality in dialysis patients: where is the link? // KJ. Jager [et al.] // . – Kidney Int Sup. – 2011. – № 1. – P. 21-23.
8. *Jiannong Liu.* An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients / Liu Jiannong [et al.] // Kidney International. – 2010. – Vol. 77. – P. 141–151.
9. *Moist L. M.* A Validation Study of the Canadian Organ Replacement Register. / L. M. Moist [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. – Vol. 6. – P. 813–818.
10. *Rattanasompattikul M.* Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. / M. Rattanasompattikul [et al.] // Int Urol Nephrol. – 2012. – Vol. 44(6). – P.1813-23.
11. *Stel V. S.* Prevalence of co-morbidity in different European RRT populations and its effect on access to renal transplantation. / V. S. Stel [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2005. – Vol. 20. – P. 2803–2811.
12. UK Renal Registry. – 2011, Bristol, UK /<https://www.renalreg.org/reports/2011-the-fourteenth-annual-report>.
13. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: 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, Bethesda, MD, 2013. [Електронний ресурс]. – Доступ <http://www.usrds.org/2013/view/Default.aspx>

Надійшла до редакції 11.11.2015

Прийнята до друку 27.11.2015

© Долінна М.О., 2015

УДК: 616.611-002-018.54-072:577.112

М.О. ДОЛІННА

ЛІПОКАЛІН, АСОЦІЙОВАНИЙ З ЖЕЛАТИНАЗОЮ НЕЙТРОФІЛІВ (NGAL) СИРОВАТКИ КРОВІ ЯК МАРКЕР ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

M.A. DOLINNAYA

SERUM NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL) AS A MARKER OF TUBULOINTERSTITIAL DAMAGE IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Запорізький державний медичний університет

Zaporozhye State Medical University

Ключові слова: гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальне ураження, ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL).

Keywords: glomerulonephritis, tubulointerstitial damage, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL).

Резюме. *Определение уровня креатинина крови, скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии не несет информации о повреждении тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ) почек. В связи с этим особую актуальность приобретает поиск неинвазивных методов диагностики, которые позволят на ранних стадиях диагностировать поражение ТИТ почек и начинать адекватное лечение. Данное обстоятельство послужило поводом для попытки использования липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) для оценки поражения ТИТ почек при ХГН.*

Цель исследования: проанализировать морфологическую картину почек у больных ХГН с артериальной гипертензией (АГ) и без, изучить взаимосвязь между NGAL сыворотки крови и гистологическими показателями поражения ТИТ почек у больных ХГН с сохраненной функцией почек.

Материалы и методы. Обследован 81 больной ХГН. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: больные ХГН с АГ, ХГН без АГ. Анализировались показатели поражения ТИТ почек по данным прижизненного морфологического исследования почек, уровень NGAL сыворотки крови.

Результаты. Больные ХГН с АГ имеют более выраженную гистологическую картину по показателям поражения ТИТ почек, чем больные ХГН без АГ. У больных ХГН с АГ уровень NGAL сыворотки крови в 2 раза выше чем в группе контроля, а у пациентов с ХГН без АГ – в 1,2 раза. Обнаружена корреляционная связь между NGAL сыворотки крови и показателями поражения ТИТ почек. Анализ операционных характеристик метода диагностики интерстициального фиброза (ИФ) почек с помощью определения маркера NGAL в сыворотке крови позволяет сделать вывод, что этот метод является высоко чувствительным и специфическим, с эффективностью 95,3%. С помощью построения нелинейной модели обнаружено, что повышение уровня NGAL сыворотки крови выше 5 нг/мл свидетельствует о высокой вероятности наличия ИФ у больных ХГН.

Заключение: между NGAL сыворотки крови и показателями поражения ТИТ почек у больных ХГН существует корреляционная связь различной силы, сильная прямая связь выявлена между NGAL крови и ИФ. Диагностика ИФ по уровню NGAL сыворотки крови является высоко чувствительным и специфическим методом, с эффективностью 95,3%. Повышение уровня NGAL сыворотки крови выше 5 нг/мл свидетельствует о высокой вероятности наличия ИФ у больных ХГН.

Summary. *Determining of serum creatinine level, glomerular filtration rate and albuminuria gives us no information about tubulointerstitial kidney damage. So it is especially important to search for non-invasive diagnostic methods that allow to diagnose early stages of tubulointerstitial kidney damage and start adequate treatment. This circumstance attempts to use neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) to assess tubulointerstitial kidney damage in patients with chronic glomerulonephritis (CGN).*

The aim: to analyze the morphological picture of the kidneys in patients with CGN with arterial hypertension (AH) and without, to investigate the relationship between serum NGAL and histological indexes of tubulointerstitial kidney damage in CGN patients with saved renal function.

Materials and methods. We examined 81 patients with CGN. Patients were divided into two clinical groups: CGN patients with AH, CGN without AH. We analyzed indicators of tubulointerstitial kidney damage according to vivo morphological study, level of serum NGAL.

Results. Patients with AH have more pronounced histological damage of tubulointerstitial tissue than CGN patients without AH. Serum NGAL levels are higher in CGN patients with AH and without than in the control group. We find a correlation between serum NGAL and indicators of tubulointer-

Долінна Марія Олександрівна
mdolinnaya@yandex.ru

stitial kidney damage. Analysis of the diagnostic operating characteristics of interstitial fibrosis (IF) by determining of serum NGAL shows that this method is highly sensitive and specific, with an efficiency of 95,3%. Constructing of a non-linear model revealed that increase of serum NGAL level above 5 ng/ml indicates a high probability of the IF in CGN patients.

Conclusion: there is a correlation of varying strength between serum NGAL and indexes of tubulointerstitial kidney damage in CGN patients, strong direct relationship is found between serum NGAL and IF. Diagnostics of IF by determining of serum NGAL is a highly sensitive and specific method with the efficiency of 95.3%. Increase of serum NGAL above 5 ng/ml indicates a high probability of the IF in CGN patients.

ВСТУП. Хронічний гломерулонефрит (ХГН) представляє серйозну проблему сучасної медицини у зв'язку з тяжкістю хвороби та поширеністю в Україні [2]. Соціальне значення проблеми ХГН не стільки в поширеності, скільки в захворюваності осіб молодого віку, ранній інвалідизації та смертності хворих.

Прижиттєва нефробиопсія залишається одним з основних діагностичних методів у сучасній нефрології. Гістологічне дослідження нирок дозволяє не тільки визначати характер патологічних змін, але і прогнозувати ефективність проведеної терапії, ризик несприятливого результату, темпи втрати ниркової функції. До недоліків даного дослідження відносяться його інвазивність і виконання тільки в спеціалізованих нефрологічних відділеннях за чіткими показаннями.

На сьогоднішній день в практиці існує певний спектр маркерів ураження нирок. Серед них креатинін крові, визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбумінурія. Ці показники, відображаючи в цілому зміни гломерулярного апарату, не несуть інформації про пошкодження тубулоінтерстиціальної тканини нирок (ТІТ) нирок, яка відіграє важливу роль у розвитку стійких порушень функції нирок [3]. Відомо, що зниження рівня ШКФ корелює переважно зі ступенем тубулоінтерстиціальних, а не клубочкових ушкоджень, і більшість патологічних змін, які визначають результат захворювань нирок, відбуваються саме в нирковому інтерстиції [4].

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває пошук нових неінвазивних методів діагностики, які дозволять на ранніх стадіях діагностувати ураження ТІТ нирок і починати адекватне лікування.

Дана обставина послужила приводом для спроби використання ліпокаліна, асоційованого з желатиназою нейтрофілів (NGAL), який вже виправдав себе в діагностиці гострого пошкодження нирок, для оцінки ураження ТІТ нирок при ХГН [5,6].

Сучасні стратегії нефропротекції у пацієнтів з ХГН можуть бути переосмислені шляхом спрямування на рівні біологічних маркерів, які вказують на ступень ураження ТІТ нирок. Тому виявлення нових мішеней відкриває перспективні обрії у діагностиці та лікуванні хворих на ХГН.

МЕТА: проаналізувати морфологічну картину нирок у хворих на ХГН з АГ і без і вивчити взаємозв'язок між NGAL сироватки крові та гістологічними показниками тубулоінтерстиціального ураження нирок у хворих на ХГН зі збереженою функцією нирок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. На базі нефрологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні обстежено 81 хворий на ХГН. Діагноз «хронічний гломерулонефрит» був верифікований на підставі клінічних, лабораторних даних і прижиттєвого морфологічного дослідження нирок (ПМДН).

Пацієнти були розділені на 2 клінічні групи: хворі на ХГН з артеріальною гіпертензією (АГ), ХГН без АГ. До першої групи увійшло 49 хворих ХГН з АГ (чоловіки склали 69%, жінки – 31%), які мали середній вік $36,3 \pm 11,3$ років, тривалість захворювання $87,1 \pm 85,8$ місяців та АГ 26 (12:72) місяців. Нефротичний синдром з рівнем протеїнурії (ПУ) вище 3 г/л спостерігався у 8% пацієнтів. Сечовий синдром у вигляді низької ПУ та різного ступеня вираженості еритроцитурії був виявлений у 86% хворих, ПУ вище 1 г/л – у 6%. Середній рівень добової ПУ склав 0,5 (0,1:1,2) г/доб. Друга клінічна група – це 32 хворих на ХГН без АГ. Чоловіки склали 62,5% групи, жінки – 37,5%, середній вік $28,7 \pm 10,5$ років, тривалість захворювання 48 (24:72) місяців. Сечовий синдром проявлявся низькою ПУ та різного ступеня вираженості еритроцитурією. Середній рівень добової ПУ склав 0,07(0:0,3) г/доб. У 66% пацієнтів лабораторна картина трактувалась як ремісія. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб, які були обстежені для уточнення нормативів рівнів маркеру.

Результати основних клініко-лабораторних параметрів пацієнтів досліджуваних груп представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Основні клініко-лабораторні параметри хворих ХГН

Показник	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)
	1	2
Гемоглобін, г/л	134,5±16,8	138,5±19,3
Альбумін крові, г/л	39,8±7,2	44,1±5,9
Холестерин крові, ммоль/л	5,9±2,1	4,9±1,3
Креатинін крові, мкмоль/л	101,9±26,4	97,2±35,3
Мочевина крові, ммоль/л	6,0±2,0	5,9±3,3
ШКФ (MDRD), мл/хв/1,73 м ²	80,0±27,0	87,5±21,9
ШКФ (Cockcroft-Gault), мл/хв/1,73 м ²	91,7±29,3	94,5±21,8

Статистично значущих відмінностей ($p_{1,2} < 0,001$) за показниками: рівень гемоглобіну, альбуміну, холестерину, мочевины крові, ШКФ (MDRD, Cockcroft-Gault) між групами хворих на ХГН з АГ і без не виявлено. Досліджувані клінічні групи порівняні між собою за вихідними характеристиками, мають нормальний розподіл і відповідають вимогам репрезентативної вибірки.

Для аналізу ураження ТІТ нирок у хворих на ХГН використовувалися дані ПМДН. Патогістологічне дослідження біоптату нирки проводилося в лабораторії патогістологічної і імуногістохімічної діагностики УНМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету.

Аналіз пошкодження ТІТ нирок проводився за такими параметрами: дистрофія та некротичні зміни епітелію каналців, потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани, наявність клітинних інфільтратів, інтерстиціальний фіброз (ІФ) [1,7].

Рівень NGAL сироватки крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів BioVendor (Чехія) на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету. Сироватку відокремлювали методом центрифугування негайно та заморожували при температурі -700C до моменту проведення методики.

Оцінювалась точність діагностики морфологічних змін нирок за рівнем NGAL сироватки крові у порівнянні з ПМДН за допомогою розрахунку операційних характеристик тесту, до яких відносять: діагностичну чутливість, діагностичну специфічність та діагностичну ефективність. Операційні характеристики тесту визначаються за умов:

- в групах хворих проводилась діагностика двома методами, один з яких є стандартом (його результати вважаються найточнішими), а інший метод, той який перевіряється на точність;
- обидва методи діагностики використовуються незалежно, тобто результати одного методу є відомими при проведенні другого методу;
- кожен з методів дає позитивні або негативні результати.

Діагностична чутливість (ДЧ, Se) показує частку осіб з позитивним результатом тесту серед осіб з діагнозом, який досліджується. Показник розраховується за формулою:

$$Se = (TP/TP + FN) * 100\%, \quad (1.1)$$

де TP – кількість істинно-позитивних результатів,
FN – кількість хибно-негативних результатів.

Діагностична специфічність (ДС, Sp) показує частку осіб з негативним результатом тесту серед осіб, що не мають досліджуваного діагнозу. Показник розраховується за формулою:

$$Sp = (TN/TN + FP) * 100\%, \quad (1.2)$$

де TN – кількість істинно-негативних результатів,
FP – кількість хибно-позитивних результатів

Діагностична ефективність (ДЕ) визначається, як середнє арифметичне діагностичної чутливості та діагностичної специфічності за формулою:

$$DE = (ДЧ + ДС)/2. \quad (1.3)$$

Отримані дані дослідження статистично оброблені. Використовувалися параметричні (t-тест для вибірок з незв'язаними варіантами) та непараметричні (метод Манна-Уїтні) методи, застосовувався тест хі-квадрат (χ^2) Пірсона; кореляційний аналіз; рангова кореляція Спірмена. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значущості $p < 0,05$. Дані представлені у вигляді середньої арифметичної (M) \pm стандартне відхилення (SD) або медіани (25:75 перцентиль). Регресійний аналіз (побудова нелінійних моделей). Отримані в результаті досліджень цифрові дані оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ. При морфологічному дослідженні у 88% випадків було діагностовано мезангіопроліферативний гломеруло-нефрит, у 7% – мембранозний, 5% – мембрано-проліферативний.

Морфологічна картина групи хворих на ХГН з АГ характеризувалася наявністю дистрофічних змін епітелію каналців різного ступеня вираженості (98%), некротичних змін епітелію каналців (31%), потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани (61%), клітинних інфільтратів (14%), ІФ (100%).

Біоптати нирок пацієнтів з ХГН без АГ мали такі особливості: 31% склали дистрофічні зміни епітелію каналців, некроз епітелію каналців зустрічався у 9% випадків, потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани – 28%, клітинні інфільтрати – 9%, наявність ІФ підтверджена у 13% пацієнтів.

Статистичний аналіз результатів морфологічного дослідження за двома групами показав, що хворі на ХГН з АГ мають виразнішу гістологічну картину за показниками ураження ТІТ нирок, ніж хворі на ХГН без АГ (табл. 2).

Нами досліджено рівні NGAL сироватки крові у хворих на ХГН і групи контролю. Результати представлено в табл. 3.

Середні значення біомаркера в групах дослідження вищі ніж в групі контролю. Так, у хворих на ХГН з АГ рівень NGAL сироватки крові у 2 рази вище ніж в групі контролю, а у пацієнтів з ХГН без АГ – у 1,2 рази. Значення NGAL сироватки крові в групі ХГН з АГ перевищує норму у 89,8% пацієнтів, а у хворих ХГН без АГ – вище за норму у 12,5% випадків ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Показники ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок за даними прижиттєвого морфологічного дослідження у хворих ХГН

Показник	Результати статистичного аналізу	Інтерпретація результату
Дистрофічні зміни епітелію каналців	$\chi^2=42,9$, $p<0,05$	У хворих ХГН з АГ виразніші
Некротичні зміни епітелію каналців	$\chi^2=5,1$, $p<0,05$	У хворих ХГН з АГ виразніші
Потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани	$\chi^2=8,5$, $p<0,05$	У хворих ХГН з АГ виразніше
Наявність клітинних інфільтратів	$\chi=0,43$, $p<0,05$	Статистично значущих відмінностей не встановлено
Інтерстиціальний фіброз	$\chi^2=66,8$, $p<0,05$	У хворих ХГН з АГ виразніший

Таблиця 3

Середні рівні NGAL сироватки крові у групах хворих на ХГН і контролю

Показник	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)	Група контролю (n=20)
	1	2	3
NGAL сироватки крові, нг/мл	6,8±2,2	4,1±1,5	3,4±1,1

Ми розглядали, що NGAL сироватки крові є показником ураження ТІТ нирок, тому провели кореляційний аналіз між NGAL крові та показниками ТІТ нирок в групі хворих на ХГН, результати якого представлено в табл. 4.

Таблиця 4

Результати кореляційного аналізу між NGAL сироватки крові та показниками ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок в групі хворих ХГН

Показник ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок	NGAL сироватки крові
Наявність клітинних інфільтратів	0,151554
Некротичні зміни епітелію каналців	0,27091
Дистрофічні зміни епітелію каналців	0,346893
Потовщення та/або розщепленням тубулярної базальної мембрани	0,42304
Інтерстиціальний фіброз	0,649137

Нами встановлено, що в групах хворих ХГН існує слабкий прямий зв'язок між показником NGAL сироватки крові та некротичними змінами епітелію каналців ($r=0,271$, $p<0,05$), прямий зв'язок середньої сили – між NGAL сироватки крові та дистрофічними змінами епітелію каналців ($r=0,347$, $p<0,05$), потовщенням та/або розщепленням тубулярної базальної мембрани ($r=0,423$, $p<0,05$). Статистично достовірно підтверджений прямий помітний зв'язок між NGAL сироватки крові та ІФ ($r=0,649$).

Враховуючи результати, ми вирішили оцінити точність виявлення ІФ нирок за рівнем біомаркера NGAL сироватки крові за допомогою аналізу операційних характеристик тесту. Діагностика ІФ здійснювалася двома методами: перший метод – ПМДН, другий – за допомогою маркера NGAL сироватки крові. Результати представлено в табл. 5.

Таблиця 5

Результати діагностики інтерстиціального фіброзу нирок методом біопсії нирки та визначення маркера NGAL сироватки крові

Метод	Метод біопсія нирки		
	Діагноз	ІФ нирок	Відсутність ІФ нирок
Маркер NGAL сироватки крові	ІФ нирок	48	0
	Відсутність ІФ нирок	5	28

Встановлено, що ДЧ методу складає 90,6%, ДС – 100%, ДЕ – 95,3%.

Аналіз операційних характеристик методу діагностики ІФ нирок за допомогою визначення маркера NGAL у сироватці крові дозволяє зробити висновок, що цей метод є високо чутливим та специфічним, з ефективністю 95,3%.

Нелінійна модель залежності виявлення ІФ нирок за допомогою визначення маркера NGAL сироватки крові у хворих на ХГН має вид:

$$F_i = \frac{1}{1+250 \cdot 0,1^{NGAL_i}}, \quad (1.4)$$

де F_i – наявність інтерстиціального фіброзу у i -того хворого; $NGAL_i$ – рівень NGAL сироватки крові у i -того хворого.

Якість моделі висока, оскільки коефіцієнт кореляції між значеннями вхідного ряду та модельними значеннями дорівнює 0,967 та наближається до одиниці. Фактичні та модельні значення наявності ІФ в залежності від рівня NGAL сироватки крові у хворих на ХГН представлено на рис. 1.

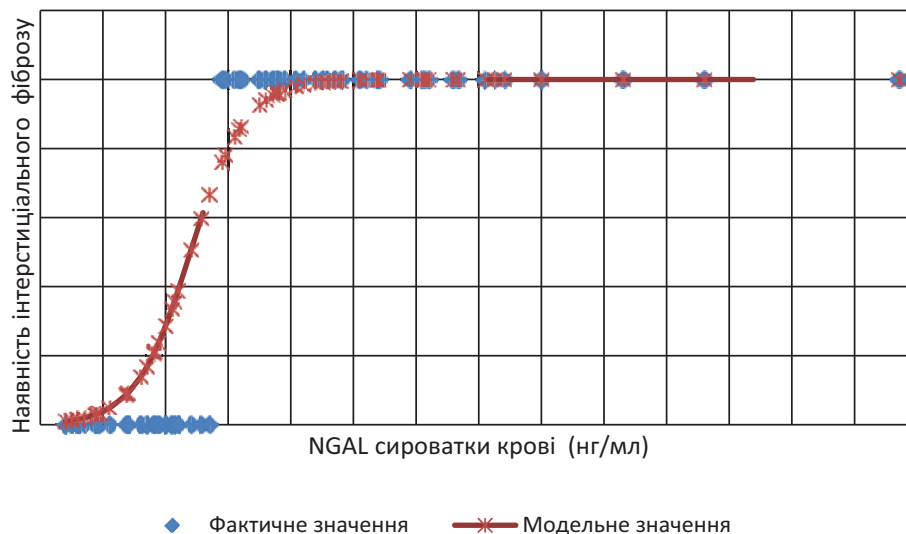


Рис. 1. Фактичні та модельні значення наявності ІФ в залежності від рівня NGAL сироватки крові у хворих на ХГН.

Отже, аналіз побудованої моделі дозволяє зробити висновок, що підвищення рівня NGAL сироватки крові вище 5 нг/мл свідчить про високу ймовірність наявності ІФ у хворих на ХГН.

ВИСНОВКИ:

1. Хворі на ХГН з АГ мають виразнішу гістологічну картину за показниками тубулоінтерстиціального ураження, ніж пацієнти з ХГН без АГ.
2. Між NGAL сироватки крові та показниками ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок у хворих ХГН існує кореляційний зв'язок різної сили, сильний прямий зв'язок виявлено між NGAL крові та інтерстиціальним фіброзом.
3. За допомогою операційних характеристик тесту продемонстровано, що діагностика інтерстиціального фіброзу за рівнем NGAL сироватки крові є високо чутливим і специфічним методом, з ефективністю 95,3%.
4. Підвищення рівня NGAL сироватки крові вище 5 нг/мл свідчить про високу ймовірність наявності інтерстиціального фіброзу у хворих на ХГН.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Клініко-морфологічні кореляції при первинних проліферативних гломерулонефрита / О. О. Дядик, Н. Ф. Ярова, М. Д. Іванова, Л. І. Ткаченко // Нирки.— 2012. — № 1. — С. 6–18.

2. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк [та ін.] // Укр. журн. нефрології і діалізу. — 2011. — № 4 (32). — С. 3–11.
3. Арутюнов Г.П. Тубулоінтерстиціальний апарат почки и его поражение при артериальной гипертензии / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Клинич. нефрология. — 2011. — №1. — С. 52-57.
4. Арутюнов Г.П. Экспериментальные модели поражения тубулоинтерстициальной ткани почек при артериальной гипертензии / Г.П. Арутюнов, А.В. Соколова, Л.Г. Оганезова // Клинич. нефрология. — 2011. — №2. — С. 75-78.
5. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, О. В. Галкина [и др.] // Нефрология. — 2013. — Т. 17, № 1. — С. 60–69.
6. Biomarkers in chronic kidney disease : a review / R. G. Fasset, K. S. Venuthurupalli, C. G. Glenda [et al.] // Kidney Int. — 2011. — Vol. 80. — P. 806–821.
7. Coppo R. The new oxford clinic-pathological classification of IgA nephropathy / R. Coppo, D. Cattarun // Sec. Biol. Med. Sci. — 2010. — MASA, XXXI, № 1. — P. 241–248.

Надійшла до редакції 11.03.2015

Прийнята до друку 12.08.2015

© Зограб'ян Р.О., Закордонєць В.П., Малик А.І., Закрутько., О.В., Тарасенко Л.В., 2015

УДК 616.61-089.843

Р.О. ЗОГРАБ ЯН, В.П. ЗАКОРДОНЕЦЬ, А.І. МАЛИК, О.В. ЗАКРУТЬКО, Л.В. ТАРАСЕНКО

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК АБО НЕСУМІСНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ У НАЦІОНАЛЬНОМУ ІНСТИТУТІ ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О. ШАЛІМОВА НАМН УКРАЇНИ*R. ZOGRABIAN, V. ZAKORDONETS, A. MALIK, O. ZAKRUTKO, L. TARASENKO***CLINICAL CASE OF ABO INCOMPATIBLE KIDNEY TRANSPLANT AT THE O. SHALIMOV'S NATIONAL INSTITUTE OF SURGERY AND TRANSPLANTOLOGY IN UKRAINE**

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України

*O. Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantology, Ukraine***Ключові слова:** АВО-несумісна трансплантація нирки.**Key words:** ABO incompatible kidney transplant.

Резюме. Трансплантація почки во всем мире считается оптимальным методом лечения терминальной хронической почечной недостаточности. Отсутствие трупного органного донорства в Украине делает эту операцию доступной только для пациентов, имеющих живого родственного донора. Отсутствие в семье совместимого по группе крови живого донора встречается в 20 - 30% случаев. В такой ситуации могла бы помочь АВО-несовместимая трансплантация, но она сопряжена с повышенным риском острого отторжения и требует специальной предтрансплантационной подготовки. В статье приводится описание первого в Украине случая успешной АВО-несовместимой трансплантации почки в Национальном институте хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова.

Summary. Kidney transplantation is the gold standard for treating end-stage kidney disease. But the lack of cadaveric organ donation in Ukraine makes this operation available only for patients with living related donor. The absence of ABO-compatible living donor in the family is found in 20 - 30% of cases. This is the case for ABO-incompatible transplantation, but it is associated with an increased risk of acute rejection and requires special pre-transplant management. The article describes the first in Ukraine successful case of ABO-incompatible kidney transplantation in A.A. Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantology.

Алотрансплантація нирки (АТН) в усьому світі визнана оптимальним методом лікування хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН). Однак кількість пацієнтів, які потребують трансплантації, щорічно збільшується. В той же час збільшується і термін очікування цієї операції. Згідно звіту United States Renal Data System Annual Report 2013 року в США середній термін очікування донорської нирки залежно від групи крові сягав 4 та більше років [8]. В Україні, де трупне органне донорство практично відсутнє, пересадка нирки від живого родинного донора є одним з найбільш реальних та ефективних методів лікування хворих з ТХНН [1]. Одною з об'єктивних причин, яка не дозволяє збільшити кількість таких операцій, є відсутність в родині пацієнта сумісного по групі крові донора. Така ситуація не є рідкісною і зустрічається у 20 – 30% випадків. Виходом з неї міг би стати парний обмін родинними донорами або обмін за «принципом доміно», але вони не відповідають діючому в Україні законодавству. Тому в таких випадках пацієнту залишається або продовження лікування діалізом як кінцевим методом терапії, або виконання АВО-несумісної трансплантації нирки.

АВО-несумісна трансплантація нирки раніше вважалася абсолютно протипоказаною для хворих з ТХНН оскільки більшість перших таких операцій, що були виконані у США у 50-х – 60-х роках, супроводжувалися відторгненням та закінчилися невдало [3,6]. Однак спроби подолання бар'єру групової несумісності не припинялися. Базуючись на першому позитивному досвіді, отримано-

му бельгійськими вченими у 80-х [2], в 1989 році в Японії стартувала найбільш масштабна на той час програма АВО несумісної трансплантації нирки. Великий інтерес японських трансплантологів до цієї теми був викликаний вкрай малою кількістю трупних донорських органів. Були виконані 494 АВО-несумісні трансплантації нирки від живого родинного донора. Для проведення цих операцій використовувався ряд протоколів підготовки, що включали плазмаферез і різні комбінації імуносупресивних препаратів. У 98% випадків для зниження рівня анти-А/В антитіл та запобігання їх de novo утворенню виконувалась спленектомія. Після трансплантації призначалася трикомпонентна підтримуюча імуносупресивна терапія: інгібітори

Зограб'ян Рубен Овакимович
rubenz@mail.ru

кальциневрину, азатиоприн, глюкокортикостероїди. Деякі центри в доповнення до базової імуносупресії використовували антитимоцитарний глобулін, циклофосфамід. В ранньому післяопераційному періоді планові сеанси плазмаферезу як правило не проводили. Із запровадженням у 2001 році в клінічну практику мікофенолатів і анти-CD25 моноклональних антитіл (базиліксимаб, даклізумаб) покращились результати операцій: одно- та дворічне виживання трансплантатів склали 96% та 94%, відповідно. Грунтуючись на цих позитивних результатах ряд центрів трансплантації, в яких виконуються АВО-несумісні трансплантації нирки, вважають спленектомію невід'ємною частиною протоколу десенсибілізації [9].

На відміну від японських дослідників в США поширена думка про те, що необхідність симультанного виконання спленектомії та трансплантації є серйозною перешкодою до широкого поширення АВО-несумісної трансплантації як з боку пацієнтів, так і з боку медичного співтовариства. Застосування моноклональних анти-CD20 антитіл (ритуксимаб) здатне викликати так званий стан «транзиторної біологічної спленектомії», це дозволяє в ранньому післяопераційному періоді уникнути втрати трансплантата, знизити ризик розвитку гострого гуморального відторгнення і в той же час не має віддалених побічних ефектів, які виникають після спленектомії. Одна з провідних північноамериканських клінік - Johns Hopkins University Hospital - запропонувала власний протокол проведення АВО- несумісних трансплантацій нирки від живого донора [7]. Для проведення передопераційної підготовки, індукційної та підтримувальної імуносупресивної терапії використовувалися наступні фармакологічні препарати і еферентні процедури: плазмаферез, людський ЦМВ-гіперімунний імуноглобулін в низьких дозах (100 мг/кг), ритуксимаб (анти-CD20 моноклональне антитіло), анти-CD25 моноклональні антитіла (даклізумаб), такролімус, мікофенолат і глюкокортикостероїди. За 10 днів до запланованої дати трансплантації починали сеанси плазмаферезу, заміщення плазми крові проводили 5% альбуміном або свіжозамороженою плазмою від донорів з АВ (IV) групою крові. Прийнятним для проведення трансплантації вважали титр анти-А/В антитіл 1:16 і менше. Якщо після п'яти сеансів плазмаферезу не вдавалося досягти цільового титру антитіл, трансплантацію відкладали і продовжували лікування плазмаферезом.

Особливістю європейського підходу до передопераційної десенсибілізації є широке застосування селективних методів видалення антигрупових антитіл з допомогою анти - А або анти - В імуноадсорбційних колонок. Як і в США, перевага віддається введенню ритуксимаба, а не виконанню спленектомії. Сироватковий імуноглобулін вводиться одноразово у високій дозі - 0,5 г/кг. Стокгольмська група під керівництвом G. Tyden уперше в Європі повідомила про успішну серію АВО-несумісних

трансплантацій нирки з використанням антиген-специфічної імуноадсорбції і ритуксимаба, без виконання спленектомії [10,11].

Більшість центрів трансплантації, в яких виконуються АВО-несумісні трансплантації нирки, повідомляють про хороші результати цих операцій і відзначають практичну відсутність достовірних відмінностей за такими параметрами як виживання пацієнтів і виживання трансплантатів при порівнянні з сумісними по групі крові трансплантаціями нирки від живого донора. Незважаючи на це, частота імунологічних ускладнень (гостре клітинне і гостре гуморальне відторгнення) при АВО-несумісних трансплантаціях дещо вища [5].

Відторгнення при АВО-несумісній трансплантації нирки розвивається по типу надгострого або швидко прогресуючого кризу та запускається в той момент, коли присутні в крові реципієнта анти-А або анти-В антитіла, зв'язуються відповідно з антигенами А або В, які експресовані на ендотеліальних клітинах трансплантата. Далі відбувається практично миттєва активація системи комплекменту, руйнування ендотеліальних клітин, викид прозапальних цитокінів, залучення нейтрофілів і тромбоцитів в ділянку пошкодження, тромбоз капілярів і більш великих судин трансплантата. Таким чином, протягом кількох годин припиняється ефективне кровопостачання трансплантата, що призводить до незворотньої втрати його функцій.

Однією з головних задач при проведенні АВО-несумісної трансплантації є передопераційне видалення анти-А/В антитіл до безпечного рівня та підтримання його протягом, принаймні, раннього післяопераційного періоду. Для вирішення цієї задачі застосовується цілий ряд методів, які можуть бути розділені за ступенем селективності на такі групи: не селективні – плазмаферез; полу-селективні – каскадний плазмаферез, імуноадсорбція з протеїном А та Іg-імуноадсорбція; селективні – специфічна анти-А/В імуноадсорбція.

У відділенні трансплантації нирки та гемодіалізу Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова 19 серпня 2014 року була виконана перша операція трансплантації нирки від АВО-несумісного донора (донор – батько с В(III) резус-позитивною групою крові, реципієнт – А(II) резус-позитивний син з термінальною хронічною нирковою недостатністю на ґрунті хронічного гломерулонефриту). Титр анти-А/В антитіл визначався за допомогою реакції сольової аглютинації та склав 1:32, результат крос-матча в лімфоцитотоксичному тесті (ЛГТ) був негативним. Згідно Стокгольмського протоколу передтрансплантаційну підготовку розпочали за місяць до запланованої трансплантації із введення ритуксимабу у дозі 375 мг/м². Після цього аналіз крові зафіксував зменшення кількості В лімфоцитів (CD3-, CD20+, HLA-DR+) із 8,9 до 0,2%. Імуносупресивна терапія була розпочата за два тижні до оперативного втручання і містила в собі: такролімус в стартовій

дозі 0,2 мг на кг маси тіла на добу з послідуною корекцією до отримання цільової концентрації препарату в крові на рівні 15 – 20 нг/мл, мікофенолат натрію – 720 мг/добу та низькі дози стероїдів (метилпреднізолон у дозі 16 мг/добу). За тиждень до передбачуваної операції почали проведення сеансів специфічної імуноадсорбції із застосуванням колонок «Адсопак В», всього проведено до операції 6 сеансів імуноадсорбції з введенням після кожного 100 мл 5%-ного розчину альбуміну та введенням внутрішньовенного імуноглобуліну в дозі 0,5 г на кг маси тіла після останнього сеансу. Отримано заплановане зниження В лімфоцитів (CD3-, CD20+, HLA-DR+) до 0,1%, та титру анти-А/В антитіл до

рівня 1:4. Інтра- та післяопераційна імуносупресивна терапія проводилась аналогічно АВО-сумісним трансплантаціям: базиліксимаб, такролімус, мікофенолат натрію та метилпреднізолон. Ініціальна функція трансплантованої нирки була задовільною і супроводжувалась достатньо високим діурезом та зниженням рівня креатиніну до 133,6 мкмоль/л до кінця першого післяопераційного тижня. Контроль реакції імунної системи реципієнта здійснювався щотижнево протягом першого післяопераційного місяця, а потім один раз на місяць за рівнем анти-А/В антитіл, кількістю В клітин та показниками ЛТТ (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка реакції імунної системи реципієнта

	CD3-, CD20+, HLA-DR+	Титр анти А/В антитіл	Результат ЛТТ	Креатинін	Сечовина
Перед АТН	8,9	1:32	негативний	449,3	20,6
Кінець 1-го тижня після операції	0,1	1:4	негативний	133,6	11,9
Кінець 2-го тижня після операції	0,2	1:8	негативний	118,9	11,7
Кінець 3-го тижня після операції	0,1	1:4	негативний	126,3	9,4
Через 6 місяців після операції	0,1	1:4	-	115,3	7,4
Через 12 місяців після операції	0,2	1:8	-	109,3	6,9

Враховуючи тенденцію до зростання рівню аглютининів протягом перших двох тижнів після операції було додатково проведено 2 сеанси імуносорбції, таким чином титр анти-В антитіл в цей період часу не перевищував 1:8.

На даний час, після року від проведеної операції, можна констатувати, що операція пройшла успішно: функція трансплантованої нирки задовільна, а підтримуюча імуносупресивна терапія складається з прографу в дозі 12 мг на добу, міфортіку в дозі 1080 мг на добу та метилпреднізолону в дозі 4 мг на добу. Із ускладнень у ранньому післятрансплантаційному періоді спостерігали тільки однократний епізод пієлонефриту, який був успішно пролікований курсом антибіотикотерапії.

Наведене описання клінічного випадку свідчить про те, що в Україні існують умови для успішного виконання АВО-несумісної трансплантації нирки від живого родинного донора, яка може в певній мірі допомогти розв'язати проблему гострого дефіциту трупних донорських органів.

Основним недоліком АВО-несумісної трансплантації нирки від живого донора являється коштовність, яка суттєво перевищує таку при АВО-сумісній трансплантації у зв'язку з необхідністю додаткового придбання високоартісних медикаментів та витратних матеріалів (ритуксимаб, внутрішньовенний імуноглобулін, колонка для специ-

фічної анти-А/В імуноадсорбції), однак економічні переваги перед іншими методами замісної ниркової терапії, зокрема гемодіалізом, залишаються. Так, за даними закордонних авторів у довготривалій перспективі витрати на лікування пацієнтів за допомогою такої операції були на 15% менше, ніж на лікування гемодіалізом [4].

ЛІТЕРАТУРА:

1. А.І. Сушков., Шаршаткин А.В., О.В. Азаренкова. Преодоление барьера несовместимости по группе крови при трансплантации почки от родственного донора // Нефрология и диализ. – 2013, – Т 15, – №4 – С. 286-292
2. Alexandre G.P., Squifflet J.P., De Bruy re M., et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. Transplant Proc. – 1987. – V. 19. – № 6. – P. 4538-4542.
3. Hume D. M., Merrill J. P., Miller B. F., et al. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases // J Clin Invest. – 1955. – V. 34. – № 2. – P. 327-382.
4. Schnitzler M., Machnicki G. ABO-incompatible living donor transplantation: is it economically “compatible”? // Transplantation. – 2006. – V. 82. – № 2. – P. 168-169.
5. Stel V. S., van de Luitgaarden M. W., Wanner C., et al. The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report // NDT Plus. – 2011. – V. 4. – № 1. – P. 1-13.

6. Starzl T. E., Marchioro T. L., Holmes J. H., et al. Renal Homografts in Patients with Major Donor-Recipient Blood Group Incompatibilities // Surgery. – 1964. – V. 55. – № 1. – P. 195-200.
 7. Sonnenday C. J., Warren D. S., Cooper M., et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy // Am. J. Transplant. – 2004. – V. 4. – № 8. – P. 1315-1322.
 8. SYSTEM U. S. R. D. 2013 Annual Data Report, 2013.
 9. Takahashi K., Saito K., Takahara S., et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan // Am. J. Transplant. – 2004. – V. 4. – № 1. – P. 1089-1096.
 10. Tyden G., Kumlien G., Genberg H., et al. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoabsorption and rituximab // Am. J. Transplant. – 2005. – V. 5. – № 1. – P. 145-148.
 11. Tyden G., Kumlien G., Genberg H., et al. The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy // Xenotransplantation. – 2006. – V. 13. – № 2. – P. 105-107.
- Надійшла до редакції 28.09.2015
Прийнята до друку 20.11.2015

© Могильник А. І., 2015

УДК: 616.12–008.331.4–071–084–08

А. І. МОГИЛЬНИК

ІНТРАДІАЛІЗНА АРТЕРІАЛЬНА ГІПОТЕНЗІЯ: ПРИЧИНИ, МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА СПОСОБИ КОРЕКЦІЇ

I. MOGILNIK

INTRADIALYSIS HYPOTENSION: CAUSES, METHODS OF PREVENTION AND WAYS OF CORRECTION

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава.

HSEEU “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, Poltava.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, ускладнення, інтрадіалізна артеріальна гіпотензія, причини, профілактика, корекція.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, complications, intradialysis hypotension, causes, prevention, correction.

Резюме: В мире отмечается рост числа больных хронической болезнью почек. В Украине в 2013 году её распространённость составила 1026,3 на 100000 населения. Почечную заместительную терапию получали 7214 пациентов; из них методом гемодиализа — 74%, причем почти 90% пациентов трудоспособного возраста. Несмотря на постоянное совершенствование диализных технологий смертность среди пациентов диализной популяции существенно превышает эти показатели в общей популяции. В Украине смертность пациентов на гемодиализе за 2013 составила 8,2%, причиной смерти в 60,5% стали сердечно-сосудистые осложнения. В развитии этих осложнений важную роль играют возникающие в ходе сеансов гемодиализа эпизоды интрадиализной артериальной гипотензии, которая приводит к ишемии миокарда, увеличивает риск тромбоза сосудистого доступа, значительно снижает качество жизни больных, уменьшает продолжительность жизни и является фактором риска летального исхода. В работе приведены наиболее распространённые причины, методы профилактики и способы коррекции этого осложнения процедуры гемодиализа.

Summary: There is a marked increase in the number of patients with chronic kidney disease worldwide. In Ukraine in 2013 its prevalence was 1026,3 per 100000 population. 7214 patients in total have received a renal replacement therapy; 74% of them had hemodialysis. Statistically, almost 90% of patients on hemodialysis were of a working age. Despite the continuous improvement of the dialysis technologies, mortality among patients remains significantly higher than in general population. In Ukraine, the mortality rate for patients on hemodialysis in 2013 was 8,2%, where cardiovascular complications were the cause of death in 60,5%. Intradialysis episodes of hypotension can lead to myocardial ischemia and vascular thrombosis, which, in turn, are reducing the quality of life and life expectancy, and are significant risk factors for the death. The article describes most common causes, methods of prevention and ways of correction of the most known complications of hemodialysis.

Антон Могильник
antonmogilnik@gmail.com

У світі відмічається постійне зростання числа хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). В Україні, за даними 2013 року, поширеність ХХН становила 1026,3, а захворюваність — 62,2 на 100000 населення. Ниркову замісну терапію (НЗТ) у 2013 році отримували 7214 пацієнтів; з них методом

гемодіалізу (ГД) – 74 %, при чому майже 90 % пацієнтів працездатного віку. Кількість хворих на ХХН V стадії, що отримують НЗТ методом ГД в Україні тільки за 2013 рік збільшилась на 21,9 %, і склала 5335 пацієнтів, включно з пацієнтами, які лікувались методом гемодіафільтрації (ГДФ) [36].

Незважаючи на постійне вдосконалення діалітичних технологій і суттєві успіхи в лікуванні ускладнень, захворюваність і смертність серед пацієнтів діалітичної популяції, істотно перевищують ці показники в загальній популяції. Довготривала виживаність діалітичних пацієнтів значно поступається такій у пацієнтів з нирковим трансплантатом [36].

Достовірно показано, що діалітичні пацієнти відрізняються надзвичайно високим рівнем смертності від серцево-судинних захворювань [15]. При цьому серцево-судинні ускладнення у пацієнтів з ХХН мають фактори ризику пов'язані з іншими патофізіологічними механізмами, ніж у загальній популяції. Характерне для загальної популяції атеросклеротичне враження артерій не настільки часто зустрічається у пацієнтів на гемодіалізі, високі показники смертності у них визначаються в основному комбінацією серцевої недостатності та раптової зупинки серця [27].

В Україні смертність пацієнтів, що отримують НЗТ методом ГД за 2013 рік склала 8,2 %, причиною смерті у 60,5 % стали серцево-судинні ускладнення [36].

У розвитку серцевої недостатності пацієнтів на ГД, важливу роль слід відвести, виникаючим в ході сеансів гемодіалізу, епізодам інтрадіалітичної артеріальної гіпотензії (ІДАГ), яка призводить до ішемії міокарда [23].

Під ІДАГ, відповідно рекомендаціям Національного ниркового фонду США (K/DOQI, 2005), розуміють зниження систолічного артеріального тиску (АТ) більше ніж на 20 мм. рт. ст. або зниження середнього АТ більш ніж на 10 мм. рт. ст., що супроводжується клінічними симптомами і потребує негайного медичного втручання [4].

За частотою виділяють наступні ускладнення гемодіалізу: гіпотензія (20-30%), судоми (5-20%), нудота і блювота (5-15%), головний біль (5%), біль у грудях (2-5%), біль у спині (2-5%), свербіж (5%), лихоманка і озноб (менше 1%) [8].

Щоб усвідомити крайню небезпеку та шкоду ІДАГ, необхідно акцентувати увагу на патофізіології цього стану і його наслідки для серцево-судинної системи.

Відомо, що при атеросклеротичному враженні коронарних артерій, повторювані епізоди ішемії, призводять до розвитку дисфункції міокарда лівого шлуночка, навіть після відновлення нормальної коронарної перфузії. У загальній популяції, подібна патологія описана, як одна з причин розвитку недостатності кровообігу при ішемічній хворобі серця [13]. У діалітичних пацієнтів, враховуючи ви-

соку поширеність таких патологічних факторів, як гіпертрофія міокарда зі зменшенням коронарного резерву, зниження еластичності великих судин і самого міокарда, кальцифікація судин, ішемія міокарда в результаті ІДАГ може бути більш вираженою, а її вплив на функції міокарда більш критичним, ніж у загальній популяції.

На тлі характерного для діалітичної популяції ремоделювання серцево-судинної системи, тканинна перфузія залежить в першу чергу від перфузійного тиску, тому епізоди ІДАГ неминуче викликають ішемію міокарда і в результаті поглиблення його дисфункції. Наявність ішемічного пошкодження міокарда, в ході сеансів гемодіалізу, було показано в різних дослідженнях за даними електрокардіографії, ультразвукового дослідження серця і при вивченні концентрацій маркерів пошкодження міокарда [29].

При радіоізотопній вентрикулографії і ехокардіографії у пацієнтів з ІДАГ відзначалося порушення скоротливості міокарда. Кількісне зниження величини коронарного кровотоку, було підтверджено і даними позитронно-емісійної томографії. При цьому, було показано, що зниження кровопостачання міокарда і порушення його контрактильності, чітко пов'язані з двома факторами – об'ємом ультрафільтрації (УФ) і глибиною ІДАГ, оскільки зменшення внутрішньо-судинного об'єму крові (ВСОК) на тлі швидкої УФ в ході гемодіалізу і є основним механізмом розвитку ІДАГ [16].

ІДАГ залишається найбільш частим ускладненням гемодіалізу, супроводжуваним, за даними різних авторів, до 15-40% сеансів діалізу [35]. Розвиток ІДАГ не тільки створює дискомфорт для пацієнта і знижує ефективність процедури ГД, але робить істотний вплив на результати ЗНТ у цілому [3].

ІДАГ збільшує ризик тромбозу судинного доступу, значно знижує якість життя хворих, зменшує тривалість життя і є чинником ризику летального результату [21].

На тлі епізодів ІДАГ розвивається серйозне ішемічне ушкодження міокарда, головного мозку, кишківника. ІДАГ впливає на прогресування атрофії лобних долей головного мозку, що веде до функціональних неврологічних порушень і погіршення якості життя [10]. Повторні епізоди ІДАГ, як уже зазначалося, сприяють розвитку недостатності кровообігу, наявність якої істотно знижує показник виживаності пацієнтів в діалітичній популяції [34]. За результатами багатоцентрового проспективного довгострокового дослідження, яке включало 1244 хворих, було виявлено, що ІДАГ є незалежним чинником ризику дворічної летальності [17]. Крім того, розвиток ІДАГ ускладнює досягнення пацієнтом «сухої» ваги, а персистуюча гіпергідратація є незалежним фактором ризику смертності пацієнтів діалітичної популяції [33].

Механізм розвитку ІДАГ складний і різноманітний. Наступні причини є найчастішими.

1. Пов'язані з надмірним зменшенням ВСОК:
 - надмірна швидкість УФ;
 - коливання швидкості УФ;
 - дегідратація нижче рівня «сухої ваги»;
 - занадто низький рівень натрію діалізуючого розчину.
2. Пов'язані з недостатністю компенсаторної вазоконстрикції:
 - вплив ацетатного діалізуючого розчину;
 - підвищена температура діалізуючого розчину;
 - прийом їжі під час процедури або безпосередньо перед нею;
 - ішемія тканин;
 - порушення автономної регуляції кровообігу (наприклад, при цукровому діабеті);
 - антигіпертензивна терапія.
3. Пов'язані з кардіальними факторами:
 - зменшення серцевого викиду;
 - діастолічна дисфункція лівого шлуночка;
 - ішемічна хвороба серця;
 - фонові терапія β-блокаторами;
 - неможливість збільшення серцевого викиду, пов'язана з іншими причинами.

Незважаючи на таку поліетиологічність, основним пусковим механізмом ІДАГ є зменшення ВСОК на тлі масивної УФ. При стандартній триразовій програмі гемодіалізу у пацієнта з анурією в міждіалізні проміжки навіть при дотриманні дієтичних обмежень, накопичується надмірна рідина, при цьому, допустимим вважається рівень гіпергідратації до 4,5% маси тіла [12]. Відповідно, швидкість ультрафільтрації при 4-годинному сеансі ГД може перевищувати 1% маси тіла на годину. На тлі гемоконцентрації, зростає онкотичний тиск альбумінів, що призводить до залучення рідини з інтерстиційного простору. Проте даний механізм не дозволяє компенсувати об'єм рідини, що видаляється УФ, оскільки в цій ситуації швидкість заповнення внутрішньо-судинного сектору істотно поступається швидкості УФ [28].

Швидке зниження ВСОК компенсується венконстрикцією, насамперед об'ємних венозних судин легенів і черевної порожнини, що збільшує повернення крові до серця і діастолічне наповнення його камер; підвищенням загального периферичного судинного опору (ЗПСО), що підвищує АТ, а відповідно і перфузію тканин; а також підвищенням частоти серцевих скорочень і ударного об'єму серця. Однак описане вище патологічне ремоделювання серцево-судинної системи обмежує ці компенсаторні механізми. Поєднання суттєвого зниження ВСОК і неадекватності компенсаторних механізмів призводить до дефіциту венозного повернення крові до серця, зниження серцевого викиду, відповідно хвилинного об'єму кровообігу і, як результат, розвитку ІДАГ [20].

Колівання швидкості УФ.

З метою попередження ІДАГ, рівень УФ повинен бути постійним протягом усього сеансу ГД і не перевищувати 15-20 мл/кг/год [35]. Для цього необхідно виключити накопичення рідини більше 1 кг на добу в міждіалізний проміжок або скорочення часу процедури. Навіть якщо застосовується апарат без контролю УФ, рівень видалення рідини може коливатися довільно, залежно від трансмембранного тиску. У цій ситуації бажано застосовувати діалізатори з невеликою проникністю для води, щоб неминучі коливання трансмембранного тиску під час діалізу трансформувалися лише в незначні зміни УФ, оскільки навіть короточасне збільшення рівня УФ на фоні ремоделювання серцево-судинної системи може викликати різке зменшення ВСОК та ІДАГ [7].

Надлишкова УФ.

У клінічній практиці, оптимальний рідинний статус пацієнта позначається як «суха вага», однак єдиного поняття «сухої ваги» не існує. Одні розглядають «суху вагу», як вагу, нижче якої під час сеансу ГД з'являються ознаки дегідратації (судоми, осиплість голосу) або розвивається гіпотонія [19]; на думку інших – це вага пацієнта, без ознак гіпергідратації в кінці нормотензивної процедури ГД [1]. Після досягнення пацієнтом «сухої ваги», швидкість, з якою поповнюється кров яне русло з інтерстицію зменшується. Іноді збільшення ваги в міждіалізний період невелике або зовсім відсутнє, і спроби проведення УФ у пацієнта за відсутності надлишку рідини ведуть як до ІДАГ, так і гіпотензії в післядіалізний період, що поєднується з судомами, запамороченням і загальним нездужанням. Застосування монітора для визначення гематокриту під час діалізу, може допомогти в цій ситуації [32].

Застосування невідповідного рівня натрію в діалізуючому розчині.

В організмі людини натрій є основним іоном позаклітинного сектору, який, утримуючи молекули води, визначає об'єм і осмолярність внутрішньосудинного та інтерстиційного простору [37]. Рекомендований вміст натрію в діалізуючому розчині для пацієнтів з частими епізодами ІДАГ, згідно Європейським рекомендаціям з гемодіалізу (EBPG guideline on haemodynamic instability, 2007), складає 138–144 ммоль/л [12]. Коли рівень натрію в діалізуючому розчині нижче, ніж у плазмі більш ніж на 4 ммоль/л, кров, що залишає діалізатор, буде гіпотонічною порівняно з міжклітинною рідиною. Щоб підтримати осмотичну рівновагу, вода шляхом осмосу переходить до інтерстицію, що веде до швидкого зменшення ВСОК. Сталість ВСОК можна забезпечити в процесі діалізу профілюванням рівня натрію в діалізуючому розчині: використання високої концентрації натрію на початку діалізу з поступовим зниженням до кінця процедури.

При застосуванні діалізуючого розчину з концентрацією натрію вище, ніж у плазмі, спостерігаються такі ефекти: мобілізація рідини з інтерсти-

ційного простору у внутрішньосудинний із збереженням об'єму плазми і, відповідно, зниження ризику розвитку ІДАГ [23]. Негативними наслідками підвищеного вмісту натрію в діалізуючому розчині (> 144 ммоль/л), можуть бути справа в післядіалізованому періоді і артеріальна гіпертензія [26].

ІДАГ, пов'язана з недостатністю компенсаторної вазоконстрикції.

Зменшення ВСОК призводить до зменшення серцевого викиду через обмеження діастолічного наповнення серця. Навіть незначне зниження ЗПСО або погіршення діастолічного наповнення серця, може вести до ІДАГ, оскільки в цій ситуації неможливе компенсаторне збільшення серцевого викиду.

Приблизно 75% ВСОК знаходиться у венозному руслі. Саме тому, мінімальна дилатація вен викликає відносно гіповолемію із зменшенням венозного повернення, дефіцитом діастолічного наповнення серця, зниженням серцевого викиду і, як результат, ІДАГ [35].

На стабільність гемодинаміки, під час процедури, значний вплив робить вибір діалізуючого розчину. Так, під впливом ацетатного буфера відбуваються зменшення периферичного судинного опору, вазодилатація і зниження серцевого викиду, що призводить до ІДАГ. Заміна ацетатного буфера на бікарбонатний, сприяє стабілізації артеріального тиску [8].

Неадекватність вибору температурного режиму процедури.

Рівень інтрадіалізного артеріального тиску, зазвичай залежить від температури діалізуючого розчину. Під час УФ та зменшення ВСОК, на фоні використання діалізуючого розчину, стандартної температури (37° С), збільшується активність симпатичної нервової системи, що призводить до компенсаторної вазоконстрикції судин шкіри, але це зменшує тепловіддачу і призводить до підвищення температури тіла [25]. У подальшому під дією центра терморегуляції, відбувається периферична вазодилатація з метою збільшення тепловіддачі, що збільшує ризик розвитку ІДАГ [5].

Використання діалізуючого розчину з температурою нижче стандартної, призводить до збільшення скоротливості міокарда, зростанню периферичного судинного опору, підвищенню тонуусу вен [6], зниженню числа епізодів ІДАГ [30]. Зниження температури діалізуючого розчину нижче 35° С, досить часто, ускладнюється дискомфортом та ознобом [5]. Відповідно до Європейських рекомендацій (EBPG, 2007) при гемодинамічній нестабільності у пацієнтів, які отримують лікування програмним гемодіалізом, зниження температури діалізуючого розчину повинно здійснюватися покроково на 0,5° С, і в результаті становити 35-36° С [12].

Прийом їжі під час процедури ГД або безпосередньо перед нею.

Прийом пацієнтами, схильних до ІДАГ, їжі на діалізі, може викликати раптове зниження тиску. У

виникненні та розвитку цього ускладнення беруть участь нервово-гуморальні механізми, що супроводжуються активацією парасимпатичної нервової системи та пригнічення симпатичної її частини з перерозподілом крові із збільшенням її притоку до органів травного каналу і порушенням центральної гемодинаміки. Крім того, для нормалізації процесів всмоктування та створення ізотонічного середовища, в кишківник надходить суттєва кількість рідини з внутрішньосудинного сектору, що веде до зменшення ВСОК. Крім того, відбувається викид серотоніну та гістаміну з слизової оболонки кишки, що викликає зменшення ЗПСО та збільшує глибину ІДАГ (фізіологія). Ці ефекти тривають близько 1,5 - 2 годин, тому хворим, схильним до ІДАГ, необхідно рекомендувати не їсти перед або під час діалізу [18].

Епізоди ішемії тканин під час процедури.

Під час, навіть мінімальної, гіпотензії розвивається стресова ішемія тканин, що веде до вивільнення аденозину. Аденозин є сильним вазодилатором, і крім того блокує секрецію норепінефрину з симпатичних нервових закінчень, що пригнічує симпатичну частину вегетативної нервової системи і викликає зменшення ЗПСО та венодилатацію, і як результат, замикає «порочне коло» та викликає критичне поглиблення ІДАГ. Це одна з причин того, що хворі з низьким гематокритом (нижче 20-25%) надзвичайно чутливі до гіпотонії на діалізі [31]. З появою еритропоєтину, стали рідкістю хворі з настільки низьким рівнем гематокриту, однак у гострих випадках з тяжкою анемією рефрактерна ІДАГ іноді вимагає гемотрансфузій, щоб підняти переддіалізний рівень гематокриту.

Порушення вегетативної регуляції кровообігу.

У пацієнтів з цукровим діабетом особливо часто зустрічається вегетативна нейропатія. У таких пацієнтів компенсаторна вазоконстрикція у відповідь на зменшення ВСОК знижена. В результаті, ці пацієнти мають меншу можливість підтримувати тиск крові для забезпечення адекватної перфузії тканин при зниженні серцевого викиду. У хворих, схильних до ІДАГ, що навіть не мають вегетативної нейропатії, часто знижена норадреналінова відповідь на гіпотензію. За даними деяких досліджень, мідодрін, пероральний α -адреноміметик застосований у дозі 10 мг за півгодини до початку.

Вміст кальцію та магнію в діалізуючому розчині.

Підвищена концентрація кальцію, сприяє посиленню скоротливості міокарда, збільшенню серцевого викиду і, таким чином, збереженню гемодинамічної стабільності, особливо у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи [9]. Згідно Європейським рекомендаціям (EBPG, 2007) для діалізних пацієнтів, що мають часті випадки ІДАГ, оптимальним рівнем кальцію в діалізуючому розчині є 1,50 ммоль/л [12]. У пацієнтів, що мають високий ризик розвитку гіперкальціємії і часті епізоди ІДАГ, показано профілювання концентрації каль-

цію в діалізаті: в перші дві години процедури ГД, рекомендована концентрація кальцію становить 1,25 ммоль/л, а в наступні дві години – 1,75 ммоль/л [9]. Незважаючи на позитивний ефект у стабілізації інтрадіалізного артеріального тиску, підвищений вміст кальцію в діалізаті, може сприяти розвитку гіперкальціємії і кальцифікації судин [2].

Магній є важливим мікроелементом, який бере участь у регуляції судинного тонуусу, серцевого ритму та електричної стабільності міокарда [14]. Ризик ІДАГ збільшується при низькій концентрації сироваткового магнію [22]. Показано, що за умови стабільної концентрації кальцію 1,25 ммоль/л в діалізуючому розчині, зменшення вмісту магнію до 0,25 ммоль/л призводить до зменшення скоротливої функції міокарда і розвитку ІДАГ, тоді як концентрація магнію 0,75 ммоль/л зменшують кількість епізодів ІДАГ [11]. З метою попередження розвитку гіпермагніємії у пацієнтів, в стандартному діалізуючому розчині, вміст магнію не повинен перевищувати 0,75 ммоль/л [11]. Згідно Європейським рекомендаціям (EBPG, 2007), у пацієнтів з частими епізодами ІДАГ, низької концентрації магнію (0,25 ммоль/л) в діалізуючій рідині, слід уникати, особливо в поєднанні з низьким рівнем кальцію [12].

Безпосередня корекція ІДАГ повинна бути негайною:

- зменшити УФ до мінімуму;
- надати пацієнту положення Trendelenburg для збільшення венозного повернення;
- болюсно ввести у венозну магістраль 100-200 мл 0,9 % розчину хлориду натрію;
- за відсутності ефекту, або в якості альтернативи, можливе застосування 20-40 мл 40% розчину глюкози, 50-100 мл 15 % манітолу, 20% сорбітолу або 20 % розчину альбуміну;
- знизити температуру діалізату на 0,5 – 1,5° С (мінімальна 35° С);
- збільшити концентрацію натрію в діалізуючій рідині (але не більше 145 ммоль/л);
- в тяжких випадках парентеральне застосування α - та/чи β -адреноміметиків;
- якщо ІДАГ не піддається лікуванню – припинення процедури, оскільки продовження може викликати критичні розлади вітальних функцій (судоми, критична ішемія мозку та міокарду, гостра серцева недостатність, тяжкі аритмії, смерть).

Профілактика ІДАГ:

- застосування бікарбонатних діалізуючих розчинів;
- сумлінний контроль та вчасна корекція «сухої ваги» пацієнта;
- обмеження споживання пацієнтами солі до 2-3 г/добу, що дозволить мінімізувати міждіалізне накопичення рідини;
- дотримання пацієнтом дієти з обмеженим вмістом рідини, задля оптимізації міждіалізного збільшення ваги до менш ніж 1 кг/добу;

- контроль за гематокритом (не допускати його зниження менше 0,33);
- виключення прийому їжі під час процедури ГД або безпосередньо перед нею;
- моніторингування АТ під час процедури з метою вчасної корекції ІДАГ для попередження «аденозинового порочного кола»;
- з цією ж метою доцільне використання інгаляції зволоженого кисню;
- не допускати зниження натрію в діалізуючому розчині менше 142 ммоль/л;
- корекція схеми гіпотензивної терапії для виключення переддіалізного прийому ліків;
- не допускати перегрівання діалізуючого розчину;
- не використовувати діалізуючий розчин з низькими концентраціями кальцію < 1,50 ммоль/л та магнію < 0,5 ммоль/л;
- застосування профілювання натрію та УФ під час сеансу ГД (не використовуючи пульсові профілі);
- можливе використання таблетованих α -адреноміметиків перед діалізом (мідадрин);
- застосувати інші види НЗТ: гемодіафільтрацію чи перитонеальний діаліз.

ЛІТЕРАТУРА:

1. A fresh look at dry weight / J. Raimann, L. Liu, S. Tyagi [et al.] // Hemodial. Int. – 2008. – Vol. 12. – P. 395–405.
2. Arterial stiffness alterations during hemodialysis: the role of dialysate calcium / J. Kyriazis, I. Katsipi, K. Stylianou [et al.] // Nephron. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 106 (1). – P. 34–42.
3. Cardiac and hemodynamic effects of hemodialysis and ultrafiltration / W.J. Bos, S. Bruin, R.W. van Olden [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 35. – P. 819 – 826.
4. Clinical Practice Guidelines on Cardiovascular Disease in Dialysis Patients / Alfred K. Cheung, William L. Henrich, Srinivasan Beddhu [et al.] // Am. J. of Kidney Dis. – Vol. 45 (4), Suppl. 3 (April). – 2005. – P. – 76–80.
5. Control of core temperature and blood pressure stability during hemodialysis / F.M. van der Sande, G. Wystrychowski, J.P. Kooman [et al.] // Clin. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4 (1). – P. 93–98.
6. Cool dialysate reduces asymptomatic intradialytic hypotension and increases baroreflex variability / L.J. Chesterton, N.M. Selby, O.J. Burton [et al.] // Hemodial. Int. – 2009. – Vol. 13 (2). – P. 189–196.
7. Costanzo M.R. The role of ultrafiltration in the management of heart failure / M.R. Costanzo // Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. – 2006. – Vol. 8 (4). – P. 301–309.
8. Daugirdas J. T. Handbook of dialysis / edited by John T. Daugirdas, Peter G. Blake, Todd S. Ing. – [4th ed.]. – Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – 774 p. ; 21 cm. – ISBN 0781752531
9. Dialysate calcium profiling during hemodialysis: Use an clinical implications / J. Kyriazis, J. Glotsos, L. Bilirakis [et al.] // Kidney Int. – 2002. – Vol. 61 (1). – P. 276–287.

10. Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: A 3-year prospective study / T. Mizumasa, H. Hirakata, T. Yoshimitsu [et al.] // *Nepron. Clin. Pract.* – 2004. – Vol. 97 (1). – P. 23–30.
11. Dialysate magnesium level and blood pressure / J. Kyriazis, K. Kalogeropoulou, L. Bilirakis [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66 (3). – P. 1221–1231.
12. EBPG guideline on haemodynamic instability / J. Kooman, A. Basci, F. Pizzarelli [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. Suppl. 2. – P. 22–44.
13. Effect of repeated episodes of reversible myocardial ischemia on myocardial blood flow and function in humans / E. Barnes, D. P. Dutka, M. Khan [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. 1603 – 1608.
14. *Elsharkawy M.M.* Intradialytic changes of serum magnesium and their relation to hypotensive episodes in hemodialysis patients on different dialysates / M.M. Elsharkawy, A.M. Youssef, M.Y. Zayoon // *Hemodial. Int.* – 2006. – Vol. 10 (2). – P. 16–23.
15. *Foley R. N.* Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease / R. N. Foley, P. S. Parfrey, M.J. Sarnak // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 32 (5), Suppl. 3 – P. 112–119.
16. Haemodialysis induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow / C. W. McIntyre, J. O. Burton, N. M. Selby [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 19 – 26.
17. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients / T. Shoji, Y. Tsubakihara, M. Fujii [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66 (3). – P. 1212–1220.
18. Hemodynamic effects of intradialytic food ingestion and the effects of caffeine / M.M. Barakat, Z.M. Nawab, A.W. Yu [et al.] // *Am. J. Soc. Nephrol.* – 1993. – Vol. 3 (11). – P. 1813–8.
19. High vibration perception threshold and autonomic dysfunction in hemodialysis patients with intradialytic hypotension / P.T. Lee, H.C. Fang, C.L. Chen [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1089–1094.
20. Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function / R.W. Nette, M.A. van den Dorpel, H.P. Krepel [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2005. – Vol. 63. – P. 276–283
21. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis / T.I. Chang, J. Paik, T. Greene [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22 (8). – P. 1526 – 1533.
22. Is there an association between intradialytic hypotension and serum magnesium changes? / M. Pakfetrat, S.J. Roozbeh, L. Malekmakan [et al.] // *Hemodial. Int.* – 2010. – Vol. 14 (4). – P. 492–497.
23. *McIntyre C.W.* Effects of hemodialysis on cardiac function / C.W. McIntyre // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76. – P. 371– 375.
24. Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension / D.N. Cruz, R.L. Mahnensmith, H.M. Brickel [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol. 33 (5) – P. 920–6.
25. *Palmer B.F.* Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? / B.F. Palmer // *Semin. Dial.* – 2009. – Vol. 22 (5). – P. 489–491.
26. *Palmer B.F.* Dialysis composition in hemodialysis and peritoneal dialysis / B.F. Palmer // [In: Henrich WL, eds. *Principles and practice of dialysis*, 4th ed.] – Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – P. 25–41.
27. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients / K. Kalantar-Zadeh, G. Block, M. H. Humphreys [et al.] // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63. – P. 793 – 808.
28. *Schroeder K.L.* Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates / K.L. Schroeder, J.E. Sallustio, E.A. Ross // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 652–656.
29. *Selby N. M.* The acute cardiac effects of dialysis / N. M. Selby, C. W. McIntyre // *Semin. Dial.* – 2007. – Vol. 20. – P. 220 – 228.
30. *Selby N.M.* A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature / N.M. Selby, C.W. McIntyre [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21 (7). – P. 1883–1898.
31. *Sherman R.A.* The effect of red cell transfusion on haemodialysis-related hypotension / R.A. Sherman [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1988. – Vol. 11. – P. 33–35.
32. *Showkat A.* Dialysis therapy in the intensive care settings / A. Showkat, S.A. Acchiardo, W.F. Owen // [In: Irwin and Ripple's intensive care medicine / R.S. Irwin, J.M. Ripple; 6th ed.] – Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – P. 232 – 257.
33. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients / V. Wizemann, P. Wabel, P. Chamney [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1574–1579.
34. 'U' curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients / P.G. Zager, J. Nikolic, R.H. Brown [et al.] // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 54. – P. 561–569.
35. *Ахмад С.* Клинический диализ: руководство / С. Ахмад; пер. с англ., под ред. Е.А. Стецюка. – М.: Логосфера, 2011. – 304 с.; 15,5 см. ISBN 978-5-98657-024-2.
36. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2013 рік / уклад. Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, М. В. Кулизький; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2014. – 200 с.
37. Физиология человека: в 3 т. / [Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса]. Т. 1. Пер. с англ. / 3-е изд. – М.: Мир, – 2005. – 740 – 818 с.

Надійшла до редакції 04.03.2015

Прийнята до друку 26.03.2015

© К. Законь, Т. Березяк, Г. Радченко, В. Романова, 2015

УДК 616.61:615.015

К. ЗАКОНЬ, Т. БЕРЕЗЯК, Г. РАДЧЕНКО, В. РОМАНОВА

ПАРЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК

K.ZAKON, T. BEREZYAK, G. RADCHENKO, V ROMANOVA

PARENTERAL NUTRITION IN PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY

ДУ "Інститут нефрології НАМН України", Київ

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, парентеральне харчування, метаболізм білку.

Key words: acute kidney injury, parenteral nutrition, protein metabolism.

Резюме. *Обзор литературы посвящён изменениям метаболизма макронутриентов (белков, жиров и углеводов) у пациентов с острым повреждением почек (с учётом наличия или отсутствия лечения методами диализной почечной заместительной терапии) и их отличиями от других острых заболеваний. Рассмотрены экспериментальные и клинические работы посвящённые данному вопросу. Особое внимание уделено цели нутритивной поддержки и потребностям пациентов с острым повреждением почек в макронутриентах, а также показаниям к парентеральному питанию, альтернативным подходам к контролю белкового катаболизма и влиянию нутритивной поддержки на результаты лечения.*

Summary. *This review is dedicated to changes in metabolism of major nutrients (proteins, fats and carbohydrates) in patients with acute kidney injury. Differences with other acute diseases and influence of renal replacement therapy are highlighted. Results of experimental and clinical trials are debated. The aim of nutritional support and macronutrients requirements are specified, as well as indications to parenteral nutrition, alternative approaches to control protein catabolism and influence of nutritional support on outcome.*

Особливості обміну білку у пацієнтів з гострим пошкодженням нирок.

Гостре пошкодження нирок (ГПН) призводить не тільки до порушення обміну води, електролітів, кислотно-основної рівноваги, але й індукує глибокі зміни "milieu interieur" внаслідок зміни метаболізму білків, амінокислот, вуглеводів та ліпідів. Крім того, ГПН є прозапальним станом і спричиняє глибокі зміни в антиоксидантній системі. ГПН, особливо у пацієнті відділень інтенсивної терапії (ВІТ), рідко являє собою ізольоване захворювання. Отже, метаболічні зміни у таких пацієнтів, крім стану гострої уремії, також визначаються основним захворюванням (причиною ГПН), розвитком синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), коморбідністю та розвитком ускладнень (в т. ч. інфекційних). Додатковими факторами є дисфункція інших систем органів та застосування діалізної ниркової замісної терапії (ДНЗТ), яка має значний вплив на метаболізм та баланс нутрієнтів внаслідок неспецифічних (застосування екстракорпорального контуру кровообігу) та специфічних, що залежать від конкретного методу діалізної терапії, факторів [4, 24].

Загалом, зміни метаболізму при ГПН характеризуються його прискоренням під впливом прозапальних медіаторів та катаболічних гормонів, гіпреглікемією (внаслідок розвитку інсулінорезистентності та підвищення глюконеогенезу) та порушенням метаболізму ліпідів (гіпертригліцеридемія, підвищення рівня ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності) і відповідають змінам, що розвиваються при будь-якому гострому захворюванні (синдром метаболічної відповіді) [5, 24].

Основною рисою цього синдрому є активація м'язового (периферійного) катаболізму білків. Амінокислоти, які внаслідок цього надходять до циркуляції утилізуються печінкою, метаболізм у якій значно підвищується (у хворих на сепсис — подвоюється). Таким чином, незважаючи на підвищене вивільнення амінокислот з периферійних тканин, може спостерігатись зниження їх концентрації в крові. Метою цієї реакції є полегшення синтетичної функції печінки для забезпечення синтезу протеїнів, посилення глюконеогенезу та синтезу жирних кислот та тригліцеридів в умовах гострого захворювання. Класичним прикладом цього є збільшення синтезу С-реактивного білку та факторів згортання ("позитивні" показники гострої фази) та зменшення синтезу альбуміну ("негативний" гострофазовий показник). Вираженість синдрому метаболічної відповіді залежить від сили і тривалості дії ушкоджуючого фактора [24].

Необхідно зауважити, що протеоліз у хворих на ГПН та посилення глюконеогенезу у печінці може бути зменшене, але не повністю нівельоване

Законь Костянтин Миколайович
knz1977@gmail.com

(“облігатний катаболізм”) адекватним постачанням екзогенних джерел енергії. У таких пацієнтів, на відміну від здорових добровольців та пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), глюконеогенез спостерігається навіть під час інфузії глюкози [24].

Механізми наведених вище змін метаболізму є складними і вивчені недостатньо. Однак, кінцевий шлях катаболізму білків є єдиним, не залежить від причин протеолізу та включає убіквітин-протеасому систему із залученням лізосомальних факторів та, як недавно було продемонстровано, кальпаїн-залежного шляху [24].

Наслідком змін метаболізму є дисбаланс амінокислот в плазмі та внутрішньоклітинному ком-

партменті у пацієнтів з ГПН. Так, спостерігається підвищення концентрації в плазмі крові цистину, таурину, метіоніну та фенілаланіну і зниження — валіну та лейцину. Кліренс більшості амінокислот з плазми підвищений унаслідок їх посиленої екстракції печінкою. Однак, у пацієнтів з ГПН спостерігається зниження кліренсу фенілаланіну, проліну та валіну [24].

Таким чином, гіперкатаболізм при ГПН має комплексний механізм розвитку, що залежить від багатьох факторів, які визначаються перебігом гострого захворювання, запальної відповіді, специфічними ефектами, що індукуються втратою функції нирок та ДНЗТ (табл. 1) [24].

Таблиця 1

Фактори катаболізму білку у пацієнтів з ГПН (адаптовано з [24])

Порушення метаболізму уремичними токсинами
Ендокринні фактори - інсулінорезистентність - підвищення секреції катаболічних гормонів (катехоламіни, глюкагон, глюкокортикоїди) - гіперпаратиреоз - зниження секреції або резистентність до факторів росту
Ацидоз
Синдром системної запальної відповіді
Вивільнення протеаз
Неадекватне постачання харчових субстратів
ДНЗТ - втрата харчових субстратів - активація катаболізму білків

Ще одним фактором змін метаболізму білків та амінокислот у хворих з ГПН є порушення метаболічної функції пошкоджених нирок. Багато амінокислот синтезується або конвертуються та вивільнюються до циркуляції у нирках: аргінін, тирозин, цистеїн, метіонін (з гомоцистеїну) та серин. Отже, порушення функції нирок призводить до зміну пулу амінокислот і звичайно замінні амінокислоти (аргінін, тирозин, цистеїн) стають, в умовах ГПН, “ситуативно” незамінними. Крім того, нирки відіграють важливу роль у деградації протеїнів. При порушенні функції нирок зменшується фільтрація пептидів, їх катаболізм у канальцевій щітковій облямівці та подальша реабсорбція амінокислот [24].

Зміни балансу амінокислот у пацієнтів з порушенням функції нирок стали підставою для розробки спеціальних розчинів для харчової підтримки, так званих “нефро-розчинів” [10]. Нефро-розчини продемонстрували позитивний вплив на деякі сурогатні параметри харчування, але впливу на клінічні кінцеві точки виявлено не було [10]. Так, нефро-розчин “Нефротект” (Fresenius Kabi) розроблений відповідно до специфічних метаболічних змін і потреб пацієнтів з порушенням функції нирок окрім восьми класичних незамінних амінокислот містить аргінін та гістидин, а “ситуативно” незамінна, в умовах порушення функції нирок,

амінокислота тирозин включена до складу у вигляді гліцин-тироцину (що дозволило вирішити проблему низької розчинності тирозину) та у вільній формі в загальній кількості 3г. Іншими особливостями нефро-розчину є: 1. вище, ніж у звичайних розчинах співвідношення незамінні/замінні амінокислоти; 2. відносно низькі концентрації фенілаланіну та метіоніну (концентрація, яких підвищена у пацієнтів з порушенням функції нирок), що компенсуються наявністю їх метаболічних похідних — тирозину та цистеїну; 3. високий вміст серину та низький гліцину [26].

ДНЗТ має значний вплив на харчовий статус пацієнтів з ГПН. З одного боку, діалізна терапія зменшує уремичну інтоксикацію. Разом з цим, ДНЗТ призводить до посилення гіперкатаболізму внаслідок втрат теплової енергії, нутрієнтів (вітамінів, амінокислот, білку), гормонів і електролітів (фосфору, магнію) та посилення розпаду білку, що опосередкований продукцією запальних медіаторів (TNF- , інтерлейкини) і вивільненням лейкоцитарних протеаз унаслідок низької біосумісності мембрани або під впливом ендотоксину. Деякі роботи виявили генерацію реактивних кисневих з’єднань під час проведення ДНЗТ [24].

Втрати білку, пептидів та амінокислот в діалізат при гемодіалізі становлять 8-15 г за сеанс:

втрати амінокислот - 6-12 г + 2-3 г пептидів [27]. А втрати білку, пептидів та амінокислот в діалізат при тривалій ДНЗТ — 7-23 г/добу: втрати амінокислот - 6-15 г/добу + 1,2-7,5 г білку/добу [9, 17].

При цьому, залежно від складу діалізуючого розчину та способу антикоагуляції, ДНЗТ може спричинювати втрати або надходження додаткових енергетичних субстратів. Енергетична цінність глюкози становить 0,73 ккал на 1 ммоль, лактату — 0,33, а цитрату — 0,59 ккал [23]. Баланс глюкози залежить від рівня глікемії пацієнта і є близьким до нуля під час тривалої ДНЗТ при концентрації глюкози у діалізуючому розчині 1-2 г/дл (55-110 ммоль/л) [24]. Таким чином, при проведенні тривалої ДНЗТ залежно від режиму та складу цитратного розчину для антикоагуляції і заміщуючого розчину надходження енергетичних субстратів еквівалентне 750-1501 ккал/добу [23]. Схожа ситуація спостерігається і при лікуванні гібридними методами ДНЗТ (SLED: Qb — 200 мл/хв., Qd — 300 мл/хв. без глюкози, високопоточний діалізатор площею 1,8 м², антикоагуляція цитратом декстрази в дозі 300 мл/год., тривалість 8-12 год.) забезпечує додаткове надходження до 300 ккал за процедуру [11].

Клінічні дослідження метаболізму білку у пацієнтів з ГПН

Декілька досліджень вивчали катаболізм білку у пацієнтів з ГПН, яких лікували тривалою ДНЗТ

з метою визначення оптимального споживання амінокислот та протеїнів. Дослідження проведене Kierdorf виявило, що споживання 1,5 г/кг/добу амінокислот більш ефективно зменшує втрати азоту порівняно з введенням 0,7 г/кг/добу (-3,4 та -8,1 г/добу, відповідно) [15]. Chima і співав. досліджуючи швидкість катаболізму білку у 19 пацієнтів ВІТ, яких лікували тривалою ДНЗТ, встановили, що потреба у білку цих пацієнтів знаходиться в межах 1,4 — 1,7 г/кг/добу [7]. Схожі результати були отримані у дослідженні Macias і співав. [21]. Дослідження Leblanc і співав. виявили високу варіабельність швидкості катаболізму білку у 38 пацієнтів з ГПН, яких лікували тривалою ДНЗТ (1,75±0,82 г/кг/добу) [20]. Bellomo і співав. продемонстрували, що збільшення споживання білку хворими з ГПН на тривалій ДНЗТ з 1,2 г/кг/добу до 2,5 г/кг/добу призводить до зменшення негативного балансу (-5,5 і -1,92 г/добу, відповідно), але призводить до збільшення швидкості утворення сечовини та, як наслідок, потреби у більш агресивній ДНЗТ [1].

Важливим результатом вивчення змін метаболізму у пацієнтів з ГПН є розуміння того, що простого додавання харчових субстратів недостатньо для повного припинення катаболізму білку і альтернативні підходи повинні бути розроблені, де-які з них зараз активно вивчаються, для його супресії (таблиця 2) [24].

Таблиця 2

Потенційні втручання направлені на контроль білкового катаболізму (адаптовано з [24])

<p>На рівні субстратів</p> <ul style="list-style-type: none"> - неспецифічні: енергетичні субстрати, амінокислоти, протеїни - специфічні ("фірмаконутрієнти", "імунонутрієнти"): глутамін, риб'ячий жир, протизапальні нутрієнти
<p>На ендокринному рівні</p> <ul style="list-style-type: none"> - Інсулін, фактори росту (людський рекмобінантний гормон росту, інсуліноподібний фактор росту-1, анаболічні стероїди) - Анти-глюкокортикоїди, β-блокатори
<p>На рівні медіаторів</p> <ul style="list-style-type: none"> - Протизапальні нутрієнти (ω-3 жирні кислоти, глутамін) - Анти-цитокіни
<p>Прямі інгібітори</p> <ul style="list-style-type: none"> - Інгібітори протеолітичних ферментів - Інгібітори протеасом

Парентеральне харчування пацієнтів з ГПН

Оскільки, розлади харчового статусу є важливим фактором захворюваності та смертності пацієнтів з ГПН метою харчової підтримки у пацієнтів з ГПН є профілактика розвитку білково-енергетичної недостатності (БЕН) збереження м'язової маси та нормалізація харчового статусу, стимуляція репаративних процесів загоєння ран, зниження частоти ускладнень, підтримка функції імунної системи та, в ідеалі, прискорення відновлення функції нирок. Це забезпечується надходженням оптимальної, а не мінімально необхідної кількості нутрієнтів. Крім того, метою харчової підтримки є також зменшення запалення, посилення антиоксидантної системи та покращення функції ендотелію [4]. При цьому необхідно запобігти не тільки розвитку БЕН, але й надмірному харчуванню та

розвитку пов'язаних з ним ускладнень, оскільки і те й інше має негативний вплив на виживання пацієнтів (рисунок 1, 2) [24]. Це є доволі складним завданням, оскільки об'єктивні методи оцінки потреб у нутрієнтах непридатні для щоденного використання, особливо в умовах швидкої зміни стану пацієнта. Так, енергетичні потреби зменшуються при гіпотермії, седації, штучній вентиляції легень (ШВЛ), застосуванні β-блокаторів, а підвищення температури на 1 С^о збільшує витрати енергії на 13% [24]. Розрахункові методи, хоча і є відносно простими, проте є наближеними. В кінці кінців, деякі фактори, що впливають на харчовий статус просто не можуть бути враховані (наприклад, баланс глюкози у пацієнтів під час ДНЗТ, оскільки вимагає складних розрахунків і постійного моніторингу рівня глікемії пацієнта).



Рис. 1. Причини та наслідки БЕН у пацієнтів з ГПН (адаптовано з [12]).



Рис. 2. Причини та наслідки надлишкового харчування у пацієнтів з ГПН (адаптовано з [12]).

Традиційний підхід до харчової підтримки пацієнтів ВІТ базується на тому, що ентеральне харчування (ЕХ) завжди краще ніж парентеральне (ПХ), оскільки забезпечує активність слизової шлунково-кишкового тракту та зменшує бактеріальну транслокацію [6]. Відповідно до рекомендацій KDIGO у пацієнтів з ГПН перевагу слід надавати ентеральному харчуванню (2С) [16]. Такий саме підхід міститься в рекомендаціях ASPEN, а рекомендації ESPEN зазначають, що ПХ повинно проводитись при неможливості використання шлунково-кишкового тракту для харчування (повне ПХ) та у пацієнтів, у яких ЕХ не забезпечує оптимального надходження нутрієнтів (часткове ПХ) [4, 22].

Дійсно, порівняно із стандартним лікуванням, ЕХ знижує смертність. Однак, результати метааналізу свідчать, що ПХ не призводить до зростання смертності, порівняно з ЕХ. Зростання частоти інфекційних ускладнень при застосуванні ПХ обумовлене високою частотою гіперглікемії. [6]. Крім того, ще одним обмеженням застосування ЕХ є гемодинамічна нестабільність, що вимагає підтримки високими дозами катехоламінів, в тому числі у поєднанні з інфузійною терапією кристалоїдами або препаратами крові [22].

Рекомендації ESPEN для пацієнтів ВІТ зазначають, що харчова підтримка повинна бути розпочата протягом ≤ 48 год. у пацієнтів, які не зможуть нормально харчуватись протягом найближчих 72 годин [25]. Разом з цим, як ЕХ, так і ПХ повинні розпочинатись з низької швидкості введення для запобігання розвитку ускладнень пов'язаних з поганим засвоєнням нутрієнтів. Так, в першу добу, рекомендовано вводити 40 г білку при ЕХ. Отже, з практичних міркувань, на початку харчової підтримки повинно застосовуватись ЕХ разом з частковим ПХ, оскільки жоден з методів окремо не здатний забезпечити надходження білку у необхідній кількості. У подальшому, у випадку нормального засвоєння ЕХ, ПХ може бути припинено [6, 24].

Відповідно, до рекомендацій ASPEN та ESPEN у пацієнтів з ГПН можуть застосовуватись, як стандартні розчини амінокислот, що містять і незамінні і замінні амінокислоти, так і спеціально розроблені

формули [3, 4, 10]. Хоча застосування останніх не продемонструвало позитивного впливу на летальність та відновлення функції нирок їх застосування не несе додаткових ризиків і може мати додатковий позитивний вплив з огляду індивідуальних потреб пацієнта [3, 4]. Так, нефро-розчини забезпечують вищі дози амінокислот без зростання рівня сечовини, часткову або повну корекцію дисбалансу амінограмми крові та надходження амінокислот, що є незамінними в умовах порушення функції нирок (наприклад, тирозин) [10].

Іншою проблемою ПХ є необхідність застосування центральних венозних катетерів для введення розчинів. Однак, нетривале введення цих розчинів можливе і в периферійних катетерів, а розчини з осмолярністю до 900 мОсм/л взагалі можуть безпечно вводиться у периферійні катетери. Застосування, так званих, "3-в-1" розчинів частіше призводить до оклюзії катетерів, ніж розчинів "2-в-1". При цьому, не спостерігається зростання ризику інфекції [2].

Неможливо говорити про ПХ виключно з точки зору забезпечення потреби у білку. Адже, поряд з цим, адекватне ПХ включає в себе надходження оптимальної кількості енергії, у вигляді вуглеводів і жирів, електrolітів на мікронутрієнтів (вітамінів та мікроелементів) [4].

Хоча оптимальна кількість енергії, надходження якої повинно бути забезпечене пацієнтам ВІТ залишається предметом дискусій, необхідно уникати надлишкового харчування через розвиток гіперглікемії, гіпертригліцеридемії, азотемії, гіперкапнії, які в свою чергу призводять до розвитку інфекційних ускладнень та можуть перешкоджати переведенню пацієнтів на самостійне дихання. Відповідно до останніх рекомендацій, які, втім, не базуються на беззаперечних доказах рекомендоване надходження небілкової енергії становить 25-30 ккал/кг/добу у чоловіків і 20-25 — у жінок. Запропоновано, що кількість небілкової енергії, яка забезпечується вуглеводами має становити 60-70% потреби, а 30-40% забезпечуватись жирами [6]. Потреба пацієнтів з ГПН у макронутрієнтах (у розрахунку на кг ідеальної ваги тіла) з урахуванням клінічної ситуації наведена у таблиці 3.

Таблиця 3

Потреба у макронутрієнтах пацієнтів з ГПН (адаптовано з [4, 16, 18])

Енергетична потреба (небілкові калорії)	20-30 ккал/кг/добу
Вуглеводи	3-5 (max 7) г/кг/добу
Жири	0,8-1,2 (max 1,5) г/кг/добу
Потреба у білку	
ГПН з низьким катаболізмом (консервативне лікування)	0,6-0,8 г/кг/добу (max 1,0 г/кг/добу)
ГПН без гіперкатаболізму та без ДНЗТ	0,8-1,0 г/кг/добу
ГПН у критично хворих незалежно від лікування ДНЗТ	1,3-1,5 г/кг/добу (нетривале зниження до 1-1,2 г/кг/добу)
ГПН з помірним гіперкатаболізмом та тривалою ДНЗТ	До 1,7 г/кг/добу
Великі рани, порушення цілісності шкіри або опіки	1,8 — 2,5 г/кг/добу (може потребувати більш частого діалізу)

Найчастішим ускладненням ПХ, яке, принаймні частково, пояснює результати дослідження EraNIC є гіперглікемія, яка частіше розвивалась у пацієнтів групи раннього початку ПХ і, в свою чергу, пояснює більшу частоту інфекційних ускладнень в цій групі, порівняно з пізнім початком ПХ [5].

Харчова підтримка часто призводить до розвитку гіперглікемії (частіше при ПХ, ніж ЕХ). При цьому, багато досліджень пацієнтів ВІТ з різною патологією виявили прямий зв'язок між рівнем глікемії та смертністю [25]. Це, в свою чергу, знайшло відображення в рекомендаціях KDIGO: у пацієнтів в критичних станах глікемія повинна підтримуватись на рівні 6,1-8,3 ммоль/л. При розвитку гіперглікемії рекомендовано застосовувати інсулінотерапію (2С) [16]. Разом з цим, пацієнти з ГПН мають високий ризик розвитку гіпоглікемії під час інсулінотерапії та високу варіабельність рівня глюкози порівняно з пацієнтами без ГПН [8]. Це, в своє чергу, вимагає ретельного контролю рівня глюкози крові у таких пацієнтів, в тому числі в режимі реального часу.

Поряд з цим, результати двох досліджень призвели до поновлення інтересу до гіпокалорійного харчування. Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) продемонструвало зменшення частоти інфекційних ускладнень та перебування у ВІТ пацієнтів з раннім гіпокалорійним харчуванням при нормальному вмісті білку [13]. Спостережене дослідження виявило асоціацію кращого виживання пацієнтів із споживанням 33-66% калорій від цільового рівня [19]. Хоча такий підхід може зменшити частоту гіперглікемії, і ймовірно, частоту інфекційних ускладнень необхідно пам'ятати, що адекватне надходження енергії (поряд із застосуванням нефро-розчинів) є основою для запобігання надлишкового утворення сечовини [6].

Ще одним ускладненням, яке свідчить на користь поступового збільшення надходження енергетичних субстратів та гіпокалорійного нормобілкового харчування є синдром відновлення харчування (refeeding syndrome). Його характеристиками розвиток важкої гіпофосфатемії та гіпокаліємії, що найчастіше спостерігається у кахектичних пацієнтів, одразу на початку висококалорійного низькобілкового ПХ. На відміну від пацієнтів з ХХН, у пацієнтів з ГПН, важка гіперфосфатемія спостерігається досить рідко, а гіпофосфатемія —, відносно, часто і поєднана з високим ризиком смерті. Основними причинами гіпофосфатемії у пацієнтів з ГПН є недостатнє надходження білку (наприклад, малобілкова дієта), вплив ДНЗТ, особливо тривалої, та розвиток синдрому відновлення харчування. Поєднання цих причин нерідко призводить до важкої гіпофосфатемії, що загрожує життю. Гіпофосфатемія внаслідок синдрому відновлення харчування характеризується резистентністю до застосування внутрішньовенних та/або перораль-

них препаратів фосфору. При його розвитку необхідно застосовувати збалансоване за вмістом білку і вуглеводів ПХ. При цьому, на початку необхідно забезпечити надходження енергії в дозі 10 ккал/кг/добу з поступовим збільшенням протягом тижня до цільового показника [14].

У зв'язку з цим особливого значення набуває обережність призначення малобілкової дієти деяким пацієнтам з ГПН, які не потребують лікування ДНЗТ. Воно повинно відбуватись за наявності відповідних показань, але не для відтермінування початку ДНЗТ, про що прямо зазначено у рекомендаціях KDIGO (2D) [16]. Більше того, одним з показів до застосування ДНЗТ у пацієнтів з ГПН є необхідність забезпечення адекватного харчування, що вимагає введення додаткових об'ємів та може призводити до наростання азотемії [16].

Заключення. Через брак добре організованих РКД докази впливу ПХ на смертність та відновлення функції нирок залишаються предметом дискусій. Дослідження присвячені впливу ЕХ та ПХ, особливо у пацієнтів з ГПН, мають численні недоліки пов'язані з методологічними проблемами, неоптимальним підбором пацієнтів, гетерогенністю відібраної популяції, поганою стратифікацією відповідно до важкості захворювання, вихідного харчового статусу, різними методами ДНЗТ та різною діалізною дозою, використанням історичних даних для групи контролю, кількісними і якісними похибками у визначенні спожитих енергетичних і пластичних нутрієнтів. Разом з цим, проспективні РКД чітко підтвердили позитивний зв'язок між споживанням білку в дозі навіть більшій ніж 2 г/кг/добу та позитивним азотним балансом, який прямо пов'язаний з госпітальною летальністю (зростання азотного балансу на 1 г/день збільшує виживання на 21%) [2].

Харчовий статус має велике значення для прогнозу пацієнтів з ГПН і повинен ретельно оцінюватись. Ступінь БЕН слугує не тільки показанням для початку харчової підтримки але й характеризує ступінь вираженості основного захворювання [10].

ПХ та ЕХ повинні застосовуватись, як комплексні методи харчової підтримки у пацієнтів з ГПН. Особливо це має значення на початку застосування харчової підтримки, коли жоден з методів окремо не спроможний забезпечити надходження оптимальної кількості нутрієнтів.

ПХ повинно бути комплексним (забезпечувати надходження всіх нутрієнтів: білків, жирів, вуглеводів, електролітів та мікронутрієнтів) та індивідуалізованим — забезпечувати потреби з урахування особливостей пацієнта та клінічної ситуації.

Для забезпечення потреб у пластичному матеріалі при ПХ повинні застосовуватись розчини, що містять як незамінні, так і замінні амінокислоти. При цьому, застосування нефро-розчинів, наприклад "Нефротект" має додаткові переваги.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Bellomo R.* High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance / Bellomo R., Tan H. K., Bhonagiri S., [et al.] // *Int. J. Artif. Organs.* – 2002. – № 25. – P. 261-8.
2. *Boullata J.I.* A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Parenteral Nutrition Ordering, Order Review, Compounding, Labeling, and Dispensing (Electronic resource) / Boullata J. I., Gilbert K., Sacks G., [et al.] // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* – Mode of access : <http://pen.sagepub.com/content/38/3/334.long>
3. *Brown R.O.* A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support in Adult Acute and Chronic Renal Failure / Brown R. O., Compher C. // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* – 2010. – V. – 34. – № 4. – P. 123-128.
4. *Cano N.J.* M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult Renal Failure / Cano N.J. M., Aparicio M., Brunori G., [et al.] // *Clinical Nutrition* – 2009. – № 28. – P. 401-414.
5. *Casaer P.* Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults / Casaer P., Mesotten D., Hermans G., [et al.] // *Engl J Med* – 2011. – № 365. – P. 506-517.
6. *Casaer M.* Bench-to-bedside review: Metabolism and nutrition Critical Care (Electronic resource) / Casaer M., Mesotten D., Schetz M. // *Crit Care.* – 2008. – Mode of access: <http://ccforum.com/content/12/4/222>
7. *Chima C. S.* Protein catabolic rate in patients with acute renal failure on continuous arteriovenous hemofiltration and total parenteral nutrition / Chima C. S., Meyer L., Hummell A. C., [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 1993. – № 3. – P. 1516-1521.
8. *Dickerson R. N.* Increased hypoglycemia associated with renal failure during continuous intravenous insulin infusion and specialized nutritional support / Dickerson R. N., Hamilton L. A., Connor K. A., [et al.] // *Nutrition.* – 2011. – № 27. – P. 766-772.
9. *Druml W.* Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies / Druml W. // *Kidney International.* – 1999. – V. – 56. – Suppl 72. – P. 56-61.
10. *Druml W.* Parenteral nutrition in patients with renal failure – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 17 (Electronic resource) / Druml W., Kierdorf H. P. // *German Medical Science.* – 2009. – V. – 7. – Mode of access : <http://doi.org/10.3205/000070>
11. *Fiaccadori E.* Efficacy and Safety of a Citrate-Based Protocol for Sustained Low-Efficiency Dialysis in AKI Using Standard Dialysis Equipment / Fiaccadori E., Regolisti G., Cademartiri C. [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2013. – № 8. – P. 1670-1678.
12. *Fiaccadori E.* Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy / Fiaccadori E., Regolisti G., Maggiore U. // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2013. – V. 16(2). – P. 217-224.
13. *Ibrahim E.H.* Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial / Ibrahim E.H., Mehringer L., Prentice D., [et al.] // *J Parenter Enteral Nutr.* – 2002. – № 26. – P. 174-181.
14. *Kamel M. A.* Unique Case of Hypophosphatemia in the Setting of oliguric Acute Kidney Injury / Kamel M., Thajudeen B., Popovtzer M., Austin J. A // *Nephrol Hypertens.* – 2014. – V. – 1. – P. 1006.
15. *Kierdorf H.* Continuous versus intermittent treatment: clinical results in acute renal failure / Kierdorf H. // *Contrib Nephrol.* – 1991. – № 93. – P. 1-12.
16. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group.* KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter.* – 2012. – Suppl. 2. – P. 1-138.
17. *Klein C. J.* Magnesium, calcium, zinc, and nitrogen loss in trauma patients during continuous renal replacement therapy / Klein C. J., Moser-Veillon P. B., Schweitzer A., [et al.] // *J Parenter Enteral Nutr.* – 2002. – №26. – P. 77-92.
18. *Krenitsky J.* Glucose control in the intensive care unit: a nutrition support perspective / Krenitsky J. // *Nutr Clin Pract.* – 2011. – № 26. – P. 31-43.
19. *Krishnan J. A.* Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes / Krishnan J. A., Parce P. B., Martinez A., [et al.] // *Chest.* – 2003. – №124. – P. 297-305.
20. *Leblanc M.* Catabolism in critical illness: estimation from urea nitrogen appearance and creatinine production during continuous renal replacement therapy / Leblanc M., Garred L. J., Cardinal J., [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 1998. – №32. – P. 444-453.
21. *Macias W. L.* Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure / Macias W. L., Alaka K. J., Murphy M. H., Miller M. E., Clark W. R., Mueller B. A. // *J Parenter Enteral Nutr.* – 1996. – №20. – P. 56-62.
22. *McClave S. A.* Medicine Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) / McClave S. A., Robert G. Martindale R. G., [et al.] // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* – 2009. – V. – 33. – P. 277-316.
23. *Oudemans-van Straaten H.M.* Bench-to-bedside review: Citrate for continuous renal replacement therapy, from science to practice / Oudemans-van Straaten H. M., Ostermann M. // *Critical Care.* – 2012. – №16. – P. 249-258.
24. *Ronco C.* Critical Care Nephrology / Ronco C., Bellomo R., Kellum J. // *Saunders.* – 2009. – 2nd Ed. – ISBN-13: 978-1416042525.
25. *Singer P.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care / Singer P., Mette M., Berger M., et al. // *Clinical Nutrition.* – 2009. – № 28. – P. 387-400.
26. *Smolle K. H.* Additive parenteral nutrition during chronic hemodialysis therapy / Smolle K. H., Kaufmann P., Zadavec S., Druml W. // *J Am Soc Nephrol.* – 1992. – №3. – P. 395.
27. *Thakar C. V.* Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study / Thakar C. V., Christianson A., Freyberg R., [et al.] // *Crit Care Med.* – 2009. – №37(9). – P. 2552-2558.

Надійшла до редакції 25.05.2015

Прийнята до друку 08.09.2015

© Мойсеєнко В.О., Никула Т.Д., Буржинська І.В., 2015

УДК 61.615.065

В.О. МОЙСЕЄНКО^{1,2}, Т.Д. НИКУЛА¹, І.В. БУРЖИНСЬКА^{1,3}

ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК І ВІСЦЕРАЛЬНІ КАНДИДОЗИ

V. MOYSEYENKO^{1,2}, T. NYKULA¹, I. BURZHYNskAYA^{1,3}

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND VISCERAL CANDIDIASIS

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ²ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ³Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу, м. Київ¹Bogomolets National medical University, Kyiv²ISI «Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine», Kyiv³Kyiv City Research Center of Nephrology and Hemodialysis, Kyiv**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, кандидоз, діагностика, лікування.**Key words:** chronic kidney disease, candidiasis, diagnostics, treatment.

Резюме. Нирки відіграють значну роль в обміні речовин, детоксикації організму, біотрансформації біологічно активних, лікарських та інших речовин. Основою лікування хворих на хронічну хворобу нирок, зокрема, пієлонефрит, є антибактеріальна терапія; гломерулонефриту – глюкокортикоїди, цитостатики. Наявність супутніх захворювань, цукрового діабету збільшує загальну кількість вживаних медикаментів. Часте тривале використання ліків викликає стан вторинного імунodefіциту, дисбіоз шлунково-кишкового тракту, клінічними проявами якого є кандидоз слизової порожнини рота; при прогресуванні ураження нирок, після трансплантації нирки можливе виникнення вісцеральних кандидозів. Контроль за імуносупресивною терапією, парентеральне введення протигрибкових агентів, своєчасна діагностика забезпечать профілактику розвитку кандидозів у хворих на хронічну хворобу нирок.

Summary. Kidneys play a significant role in metabolism, detoxification, biotransformation of dietary, medicinal and other substances. The mainstay of treatment of patients with chronic kidney disease, including pyelonephritis is antibiotic therapy; of glomerulonephritis - glucocorticoids, cytostatics. The presence of comorbidities, diabetes increases the total number of drugs used. Frequent prolonged use of drugs causes secondary immunodeficiency, gastrointestinal tract dysbiosis, clinical manifestations of which are oral mucosa candidiasis; the progression of kidney damage, kidney transplant may cause visceral candidiasis. Control of immunosuppressive therapy, parenteral infusion of antifungal agents and timely diagnosis prevent candidiasis in patients with chronic kidney disease.

Нирки відіграють значну роль в обміні речовин, детоксикації організму, біотрансформації (окислення, відновлення, розщеплення, зв'язування) біологічно активних, лікарських та інших речовин. Часта супутня гастродуоденальна патологія у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) визначається, перш за все, віком хворих, зниженою загальною резистентністю організму, якістю життя тощо. Відомо, що основою лікування хворих на ХХН, найчастіше – пієлонефриту, є антибактеріальна терапія. Проте, більшість антибіотиків є імуносупресорами, а їх часте тривале використання викликає стан вторинного імунodefіциту [1, 3, 4]. Хронічна ниркова недостатність (ХНН) супроводжується порушенням основних функцій нирок з аутоінток-

сикацією організму продуктами його життєдіяльності. У крові відзначається порушення кислотно-лужної рівноваги. В результаті наростаючого самоотруєння організму розвивається клінічна картина уремії. Диспепсичні порушення проявляються втратою апетиту, відразою до їжі, спрагою, сухістю в порожнині рота, нудотою, блювотою. Характерною ознакою є сильний свербіж шкірних покривів. Зміни слизової оболонки порожнини рота є наслідком вторинних порушень обмінного характеру, нерідко зміни обумовлені явищами диспепсії. Слизова оболонка ротової порожнини бліда, суха, легко травмується зубами або грубою їжею. Може спостерігатися потемніння слизової оболонки м'якого та твердого піднебіння, шік, губ, іноді коронкової частини зубів. Язик сухий, нерідко обкладений нальотом, неприємний запах з рота. Відзначається роздратування слинних залоз, губ, м'якого піднебіння і шік, нерідко ці зони є початковими для розвитку ерозій, тоді в порожнині рота спостерігається картина гландулярного хейліта і стоматиту з гіпореактивністю перебігу. Суб'єктивною ознакою ураження слизової являється її печучість і біль.

Мойсеєнко Валентина Олексіївна
mednyca@mail.ru

Ознаками дисбіозу шлунково-кишкового тракту є кандидоз слизової порожнини рота, а ознаками геморагічного діатезу – множинні геморагії на слизовій оболонці порожнини рота [1, 2, 5].

Кандидози (синоніми: кандидамікоз, кандидіаз) – хвороби, що викликаються дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Характеризується появою білих нальотів на слизовій оболонці щік, задньої стінки глотки, на язиці і еритематозно-сквамозних плям округлої форми, покритих бурими кірками на шкірі тулуба, кінцівок і великих складок. Окрім відносно сприятливого перебігу кандидозів слизових оболонок і шкіри, можливі важкі вісцеральні форми мікозу, частіше з переважним ураженням шлунково-кишкового тракту і органів дихання.

Протокол надання медичної допомоги хворим на кандидоз передбачає модель пацієнта (7.1.3). У Міжнародній класифікації хвороб МКХ-10 коди кандидозів та їх різновидностей представлені наступним чином:

МКХ-10: B37

Клас I. Деякі інфекційні та паразитарні хвороби (A00-B99)

B35-B49 – Мікози.

B 37 – Кандидоз.

B 37.2 – Кандидоз шкіри та нігтів.

B 37.0 – Кандидозний стоматит.

Пліснява слизової оболонки порожнини рота

B 37.8 – Кандидоз інших локалізацій:

Кандидозний:

- хейліт,

- ентерит.

Етіологія. Збудниками частіше є такі види: *Candida Albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guillierinondii*, *C. krusei*. Вони відносяться до дріжджоподібних грибів і відрізняються від справжніх дріжджів здатністю утворювати міцелій і відсутністю статевого способу відтворення, тобто відносяться до неспоруючих дріжджів. Антигени збудників наділені алергізуючими і антигенними властивостями, але титри антитіл бувають високими лише при вісцеральних кандидозах. Гриби роду кандиди нерідко виявляються як сапрофіти в мікрофлорі порожнини рота, кишечника, вагіни.

Епідеміологія. Дріжджоподібні гриби роду *Candida* мешкають на шкірі і слизових оболонках респіраторного та шлунково-кишкового тракту, входять до складу нормальної мікрофлори. Вони широко поширені також в природі (на фруктах, овочах, в молочних продуктах і т.д.). Захворювання виникає зазвичай в результаті ендогенної інфекції. Найчастіше це буває обумовлено *Candida Albicans*.

Патогенез. Кандидози розвиваються внаслідок потрапляння в тканини грибів, які є нормальними мешканцями слизових оболонок. Переходу *Candida* в паразитичний стан може сприяти дисбіоз, що виникає при призначенні антибіотиків широкого спектру дії, зниження захисних сил організму при тривалому призначенні деяких препа-

ратів (кортикостероїдів, імунодепресантів) – при лікуванні хворих на гломерулонефрит, за наявності важких захворювань (рак, хвороби крові, діабет тощо). Особливо часто кандидоз розвивається у ВІЛ-інфікованих осіб. Аспергільоз і кандидоз є найбільш частими опортуністичними інфекціями мікозної природи у хворих на СНІД. Проникнення кандид в тканини може сприяти пошкодження шкіри і слизових оболонок, наприклад, пошкодження шлунково-кишкового тракту при перфораціях виразок, травмах, хірургічних операціях, введенні катетерів в судини, при перитонеальному діалізі, внутрішньовенному введенні ліків і т.д. При вісцеральних формах кандидозу відзначаються осередки некрозу, нейтрофільної запальної інфільтрації. При вісцеральних формах найбільш часто вражаються нирки, мозок, серце, печінка, селезінка.

Клініка. Кандидоз слизової оболонки порожнини рота виявляється у вигляді білих нальотів (суцільних або у вигляді ізольованих ділянок) на слизовій оболонці щік, задньої стінки глотки, на язиці. Уражені місця зазвичай безболісні, але при ущільненні нальоту, утворенні тріщин може бути не різко виражена болючість в порожнині рота. При кандидозі кишечника відзначаються болі в животі, здуття кишечника, пронос, випорожнення часто містять домішки крові, можуть бути біль в області прямої кишки і свербіння в області заднього проходу. Кандидоз органів травлення зазвичай супроводжується суцільним ураженням слизових оболонок порожнини рота, стравоходу, шлунка. При ХНН на слизовій оболонці порожнини рота, червоній каймі губ і прилеглих ділянках шкіри часто з'являються висипання звичайного простого герпесу, що говорить про зниження загальних і місцевих факторів неспецифічного захисту. На майже незмінній шкірі або слизовій з'являються дрібнопухирчасті елементи, що супроводжуються пекучістю і болючістю, в подальшому на їх місці утворюються ексудативні кірки, що утрудняють відкриття рота і прийом їжі. Епітелізація вогнищ уповільнена. Зміни в порожнині рота можуть бути безпосереднім результатом ХХН (гломерулонефриту) або хронічної ниркової недостатності. Характерні суб'єктивні зміни: сухість, гіркота, неприємний присмак у порожнині рота, кровоточивість ясен, набряк слизової оболонки порожнини рота. Рідше відзначається зміна кольору слизової, яка може бути блідою або жовтувато-блідою або ціанотичною. Постійною ознакою гломерулонефриту є іктерічність твердого та м'якого піднебіння. Частою ознакою захворювання можна назвати катаральний гінгівіт (62,5% випадків), який характеризується набряком, ціанотичністю ясен, її кровоточивістю, потовщенням ясеневих сосочків. При гломерулонефриті з артеріальною гіпертензією можливий важкий перебіг запально-дистрофічного процесу в пародонті з відкладенням надясневого і підясневого зубного каменю. Характерними є

згладженість ниткоподібних сосочків язика, сухість губ, поява каріозних зубів. Афтозні ураження слизової оболонки трансформуються в виразково-некротичний процес, який нерідко супроводжується кандидозом.

При шкірному кандидозі відзначаються почервоніння, мацерація шкіри, можуть бути баланіти, свербіння в області заднього проходу, пароніхія. При локалізації на шкірі промежини або на мошонці можуть спостерігатися окремі пустульозні елементи. При хронічному шкірно-слизовому кандидозі можуть розвиватися ураження у вигляді гіперкератозу, ураженні нігтів, гніздного облісіння у поєднанні з тривалими змінами слизових оболонок. Більш глибокі ураження слизових оболонок (що нерідко відзначається при дисемінованих формах) виявляються в поширених змінах, при яких нальоти поширюються на слизові оболонки стравоходу, шлунка, трахеї, бронхів. Це супроводжується порушенням ковтання і загроудинними болями. Може розвинути масивне кандидозне ураження слизової оболонки після катетеризації сечового міхура. Гематогенно-дисеміновані форми кандидозу (кандидозний сепсис) характеризуються важким перебігом, високою лихоманкою і вираженими симптомами загальної інтоксикації, що в свою чергу погіршує перебіг основного захворювання (пієлонефриту, гломерулонефриту). Лихоманка неправильного типу з повторними ознобами, які чергуються з рясним потовиділенням. Характерно наявність декількох вогнищ уражень. Часто розвиваються ураження сітківки (один або кілька вогнищ), процес поширюється на склоподібне тіло. Відзначається біль в оці, порушення зору. Гематогенне ураження легень характеризується розвитком інфільтратів. Хворих турбує сильний кашель, спочатку сухий, потім з невеликою кількістю в'язкого слизисто-гнійного харкотиння, іноді з прожилками крові. При рентгенологічному дослідженні виявляються інфільтрати, частіше в нижніх частках, схильні до злиття; нерідко спостерігається розпад з утворенням порожнин. У процес може бути залучена плевра; прикореневі лімфатичні вузли збільшені та ущільнені. При вторинному кандидозі легень (на тлі пневмонії, туберкульозу) необхідно враховувати зміну клінічної симптоматики (погіршення загального стану, поява гектичної лихоманки та ін.), що також потребує диференціальної діагностики з ускладненнями при хронічній нирковій недостатності. Кандиди можуть зумовити розвиток гнійного менінгіту та абсцесу мозку. При гематогенній дисемінації може розвинути абсцес нирок з наступною азотемією. Ураження опорно-рухового апарату виявляється у вигляді артритів, остеомиєлітів, міозитів.

Особливе місце займають кандидозні езофагіти, зокрема, у хворих після трансплантації нирки. Відомі випадки важкого *Candida*-некротичного езофагіту у інсулінозалежних діабетиків після ниркової алотрансплантації [6,7], інфекція призвела

до перфорації стравоходу і виявилася фатальною, незважаючи на агресивне медичне та хірургічне лікування.

Лабораторна діагностика

- клінічний аналіз крові (за необхідності дослідження повторюють 1 раз на 10 днів);
- глюкоза крові;
- аналіз сечі (2 рази);
- біохімічні дослідження функції печінки (1 раз на 10 днів при використанні препаратів системної дії);
- мікроскопічне дослідження патологічного матеріалу (зішкряби з слизової оболонки та шкіри) на гриби (встановлення діагнозу та контроль над виліковуваністю).

Лікування. При кандидозі ниркового походження, незалежно від того, чи інфекція поширюється гематогенним шляхом до нирок або висхідним (пієлонефрит), системна протигрибкова терапія не потрібна. Останні порівняльні дослідження показують, що флуконазол у дозі 400 мг/добу внутрішньовенно або перорально протягом як мінімум 2 тижнів так само ефективний, як амфотерицин В без токсичності, зазвичай пов'язаної з останнім. Для амфотерицину добова доза становить 0,5-0,7 мг/кг внутрішньовенно в загальній дозі 1-2 г тривалентію від 4 до 6-тижнів [7-9].

Орофарингеальний, шлунково-кишковий кандидоз можна лікувати за допомогою місцевих протигрибкових агентів (наприклад, ністатин, клотримазол, амфотерицин пероральної суспензії) або системних пероральних азолів (флуконазол, ітраконазол або позаконазол). При ураженні слизових оболонок порожнини рота застосовуються аплікації, полоскання розчинами соди, бури на гліцерині, 1% розчин цитралу, змазування аніліновими барвниками. Кандидозний езофагіт потребує системної терапії флуконазолом протягом 14-21 днів. Парентеральне лікування флуконазолом може знадобитися спочатку, якщо пацієнт не може приймати пероральні препарати. Щодня переважна протигрибкова терапія флуконазолом 100-200 мг/добу є ефективною для запобігання повторних епізодів, але повинна бути використана тільки тоді, коли почастішали рецидиви чи є синдром виснаження.

Системна антифунгальна терапія застосовується, перш за все, при розповсюдженному кандидозі, кандидозі нігтів й включає в себе застосування таких протикандидозних засобів, як флуконазол, ітраконазол, ністатин.

У випадках масивної і тривалої антибіотикотерапії, терапії кортикостероїдами та цитостатиками – одночасне призначення протигрибкових препаратів, що містять флуконазол, ністатин, ітраконазол. Неспецифічна терапія включає, перш за все, імунну терапію, вітамінотерапію, антигістамінну та десенсибілізуючу терапію, а також діету з обмеженням вуглеводів. За відсутності ефекту лікування змінюють зовнішню та антимікотичну терапію.

Посилюють терапію супутньої патології. Лікування вважається ефективним при усуненні клінічних проявів та негативному результаті мікроскопічного дослідження на гриби. Окремі реципієнти ниркового трансплантата потребують профілактичного застосування протигрибкових агентів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Свінцицький А.С., Мойсеєнко В.О. Діагностика та лікування хвороб нирок: навчально-методичний посібник. – Київ: Медкнига, 2014. – 404 с.
2. Никула Т.Д. Українські мало білкові страви та амінокислоти/кетокислоти в лікуванні хронічної хвороби нирок / Т.Д. Никула // Актуальні проблеми нефрології. – 2013. – Вип. 19. – С.7-22.
3. Шифріс І.М. Антибіотикорезистентність грам позитивної мікрофлори, виділеної у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії: поширеність і наслідки / І.М. Шифріс, І.О. Дудар, В.Ф. Крот та ін. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2015. – N2 (46). – С. 13-21.
4. Bassetti M. Bench-to bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit / M. Bassetti, M. Mikulska, C. Viscoli // Critical Care. – 2010. – Vol. 14 (6). – P.: 244.
5. Collins O. A role for the gut microbiota in IBS / O. Collins // Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. – 2014 – Vol. 11 (8). – P. 497–505.
6. Jones J.M. Candida esophagitis in two diabetics after renal transplantation / J.M. Jones, N.R. Glass, F. O. Belzer // Am. J. Surg. – 1988. – Vol.155(2). – P. 311-313.
7. Frick T. Incidence and treatment of candida esophagitis in patients undergoing renal transplantation. Data from the Minnesota prospective randomized trial of cyclosporine versus antilymphocyte globulin-azathioprine / T. Frick, . D.S. Fryd, R.L. Goodale, R.L. Simmons, D.E. Sutherland, J.S. Najarian // Am J Gastroenterol. – 1994. – Vol. 89 (7). – P.1062-1065.
8. Lalla R.V. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies / R.V. Lalla, L.L. Patton, A. Dongari-Bagtzoglou // Journal of the California Dental Association. – 2013. – Vol.41 (4). – P. 263-268.
9. Williams D., Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis / D. Williams, M. Lewis // Journal of oral microbiology. – 2011. – Vol. 3. – [doi:10.3402 / jom. v3i0. 5771].

Надійшла до редакції 29.07.2015

Прийнята до друку 25.08.2015

© Бурдейная Е.В., Непомнящий В.Н., Колесник М.О., 2015

УДК 616.611-002:616.24-007]-039.3

Е.В. БУРДЕЙНАЯ, В.Н. НЕПОМНЯЩИЙ, Н.А. КОЛЕСНИК

СОЧЕТАНИЕ СИНДРОМА КАРТАГЕНЕРА С ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНЫМ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

E.V. BURDEINA, V.N. NEPOMNYASHCHY, N.A. KOLESNYK

THE COMBINATION OF KARTAGENER SYNDROME WITH FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS: CASE REPORT

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Київ

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключевые слова: Синдром Картагенера, первичная цилиарная дискинезия, дэкстрокардия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром, обратное расположение внутренних органов.

Keywords: Kartagener's syndrome, primary ciliary dyskinesia, dextrocardia, focal segmental glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, situs inversus.

Резюме. Синдром Картагенера - одна из форм первичной цилиарной дискинезии, особенностью которой является обратное расположение внутренних органов или дэкстрокардия с поражением дыхательной системы. Сочетание гломерулонефрита с Синдромом Картагенера встречаются редко, что и послужило причиной описания больной с синдромом Картагенера и фокально – сегментарным гломерулосклерозом, наблюдавшаяся в клинике института.

Summary. Kartagener syndrome - a form of primary ciliary dyskinesia, which combines situs inversus totalis or only dextrocardia with the defeat of the respiratory system. The combination of glomerulonephritis with Kartagener syndrome is rare, and that was the reason for describing a patient with Kartagener syndrome and focal - segmental glomerulosclerosis observed in clinic.

Колесник Микола Олексійович
director@inephrology.kiev.ua

ВСТУПЛЕНИЕ. Синдром Картагенера (одна из форм первичной цилиарной дискинезии) — это наследственное заболевание, с нарушением функции мерцательного эпителия слизистой респираторного тракта, приводящий к их неподвижности, развитию хронического воспалительного процесса в верхних и нижних отделах респираторного тракта [1]. Синдром относится к наследственным заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования. Для него характерно сочетание обратного расположения внутренних органов (*situs inversus*), наличие бронхоэктазов и синуситов. Нередко обнаруживаются и другие аномалии развития (порок сердца, расщелина верхнего неба, губы и т.д.) [2].

Синдром цилиарной дискинезии был впервые описан в 1902 году А.К. Зивертом [11], однако только в 1933 году, Манес Картагенер предложил рассматривать эту клиническую триаду как врожденный синдром [10], который впоследствии и стал носить его имя.

Согласно статистическим данным, синдром Картагенера встречается с частотой 1 на 20–40 тыс. населения [16]. Изменения структуры мерцательного эпителия в полной мере объясняют развитие хронического воспаления в дыхательной системе: нарушение дренажной функции ресничек приводит к застою, инфицированию содержимого бронхов и персистенции воспалительного процесса, что в дальнейшем приводит к развитию хронического бронхита, бронхоэктазов и формированию пневмоклероза.

Диагностика триады Картагенера не представляет особых трудностей. Синдром дебютирует в раннем детском возрасте, как правило, на фоне острой респираторной вирусной инфекции, осложняющейся персистирующими бронхитами, синуситами, отитами [12].

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки демонстрирует декстрокардию и признаки хронического обструктивного заболевания легких с быстрым формированием эмфиземы. При бронхографии диагностируют различные изменения: от деформирующего бронхита до бронхоэктазов. Ультразвуковое исследование позволяет подтвердить наличие транспозиции внутренних органов [6].

Тяжесть состояния больных определяется степенью хронической гипоксемии. Для диагностики цилиарной дискинезии требуется морфологическая верификация слизистой оболочки бронха с последующим проведением электронной микроскопии [19].

Объем лечения зависит от клинических проявлений. Профилактика и лечение хронической инфекции включает комплекс мероприятий по поддержанию проходимости дыхательных путей и антибактериальную терапию [15]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Больная М, 25 лет, в 2014 году поступила в клинику ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины» с жалобами на

отеки нижних конечностей, слабость, одышку в состоянии покоя, постоянный влажный кашель с трудноотделяемой мокротой.

Анамнез: синдром Картагенера впервые был установлен в 3-летнем возрасте. В 1995 году произведена поэтапная экстирпация бронхов S5 S8–10 правого легкого и S 4–5 S7–10 слева. Лечение и диспансерное наблюдение по поводу хронического обструктивного заболевания легких осуществлялась в Николаевской ОКЛ.

С октября 2014 года появились отеки на нижних конечностях. При обследовании выявлен нефротический синдром (общий белок крови — 54 г/л, холестерин крови — 7,6 ммоль/л, суточная потеря белка с мочой — 6,5 г); скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла — 104 мл/мин/1,73 м² (СКД-ЕРІ).

Результаты серологических исследований на наличие вирусных гепатитов, туберкулеза — отрицательные. Вредные привычки отрицала. Беременностей не было. Отмечала аллергию по типу крапивницы на витамины группы В, С, лекарственное средство «Кротал».

Объективно: общее состояние средней тяжести, положение в постели активное, удовлетворительного питания, вес — 54 кг, рост — 160 см, ИМТ — 21 кг/м². Зев слегка гиперемирован, кожные покровы бледно-розового цвета, периферические лимфоузлы не увеличены.

Щитовидная и молочные железы при пальпации без особенностей. Грудная клетка деформирована, визуализируются послеоперационные рубцы с обеих сторон, участие в акте дыхания симметричное. ЧД 22 в минуту, перкуторно легочной звук с коробочным оттенком, укорочен с обеих сторон, дыхание равномерно-ослабленное, выдох удлиннен.

При физикальном обследовании сердечно-сосудистой системы сердечный ритм выслушивается с правой стороны, тоны приглушены, АД — 100/70 мм рт.ст., пульс 70 ударов в минуту.

Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Выраженные отеки нижних конечностей и поясничной области.

Суточный диурез около 800 мл.

Клинический анализ крови: гемоглобин — 138 г/л; эритроциты — $4,85 \times 10^6/\text{мм}^3$; гематокрит — 42,8 %, лейкоциты — $6,4 \times 10^3/\text{мм}^3$; тромбоциты — $303 \times 10^3/\text{мм}^3$; гранулоциты — 60,2%; моноциты — 2,8 %; лимфоциты — 37%; СОЭ — 7 мм/час.

Биохимический анализ крови: мочевины — 3,95 ммоль/л; креатинин — 82,5 мкмоль/л; общий билирубин — 7,11 мкмоль/л; АЛАТ — 16,9 Ед/л; АсАТ — 21,6 Ед/л; общий белок — 52,7 г/л; альбумин — 25,1 г/л; глюкоза — 3,95 ммоль/л; кальций — 1,94 ммоль/л; калий — 4,6 ммоль/л; натрий — 141 ммоль/л; ЦРБ — 7,54 мг/л; общий холестерин — 18,86 ммоль/л. СКФ (СКД-ЕРІ) — 85 мл/мин/1,73 м².

Общий анализ мочи: кол-во мочи 50,0 мл, цвет – соломенно-желтый, уд. вес – 1016, реакция (рН) – 9,5 единиц, белок – 5,8 г/л, глюкоза – не выявлена, эритроциты – 4-6 в п/зрения – неизмененные, 5-8 в п/зрения – измененные; лейкоциты – 6-8 в п/зрения; эпителий: плоский – знач. кол-во; переходный – 2-3 в п/зрения; почечный – 2-3 в п/зрения.

Суточная потеря белка с мочой – 7,1 г/сутки.

Серологические исследования (HCV, HbsAg, ВИЧ/СПИД) – отрицательные.

ЭКГ – ритм синусовый, правильный. ЧСС – 59 в минуту, ЭОС – вертикальное положение. Гипертрофия левого желудочка.

УЗИ (органов брюшной полости) – зеркальное расположение внутренних органов.

Рентгенография органов грудной клетки: показывает наличие декстрокардии, расширение межреберных промежутков, состояние после оперативного вмешательства, пневмосклероз (рис. 1).



Рис. 1.

Спирограмма – резкое нарушение ВФЛ (вентиляционная функция легких) по смешанному типу с преобладанием острой рестрикции. ОФВ1 (объем форсированного выдоха за первую секунду) – 42 %.

Проведена чрезкожная пункционная нефробиопсия правой почки: на световой микроскопии – в биоптате корковое вещество почки. В материале 12 клубочков, 1- глобально склерозирован, большинство – светооптически без особенностей. 1 клубочек с сегментарными изменениями на канальцевом полюсе (рис. 2).

Эпителий извитых канальцев с белковыми изменениями. В интерстиции очаговая клеточная инфильтрация. Кровеносные сосуды без особенностей. Гистохимическая реакция с конго-красным- отрицательная.

Иммунофлюоресцентная микроскопия: в материале 5 клубочков. IgA (0), IgG(0), IgM(0), κLC(0), λLC(0), C1q(0), C3(0), фибриноген (0). Капли реабсорбции в цитоплазме эпителиоцитов проксимальных канальцев.

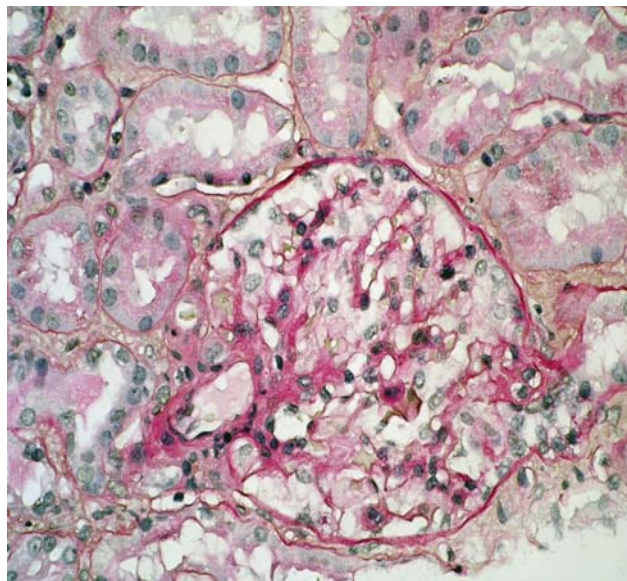


Рис. 2. Сегментарные изменения с адгезией в зоне тубулярного полюса клубочка. В цитоплазме эпителия проксимальных канальцев определяются белковые капли. ШИК-реакция с докраской ядер гематоксилином (PAS). Ув. ×400.

На полутонких срезах 7 клубочков. ГБМ не утолщена, просвет капилляров не сужен. Канальцевый эпителий с белковыми изменениями. Единичные пенистые клетки в интерстиции (рис. 3).

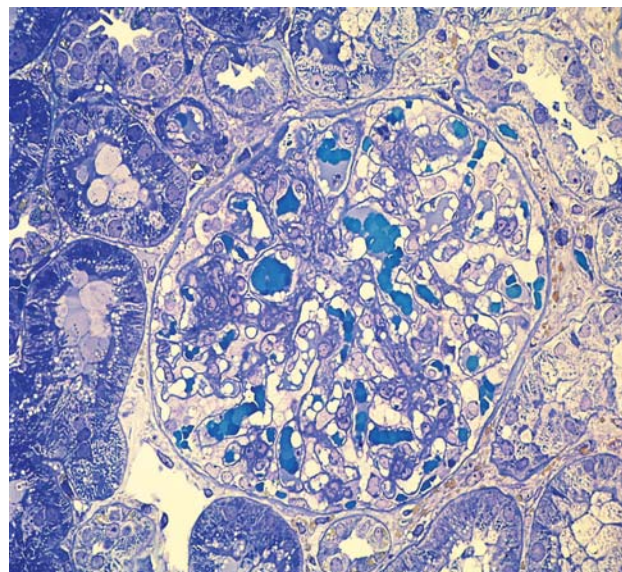


Рис. 3. ГБМ не утолщена, просвет капилляров не сужен. Эпителиоциты проксимальных канальцев с гиалиновыми каплями. В интерстиции единичные пенистые клетки. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Ув. ×400.

На электронной микроскопии: диффузное слияние малых отростков, микровиллезные изменения, вакуоли и липидные капли в цитоплазме подоцитов. Плотная пластинка ГБМ не просматривается. Электронно-плотные депозиты отсутствуют (рис. 4).

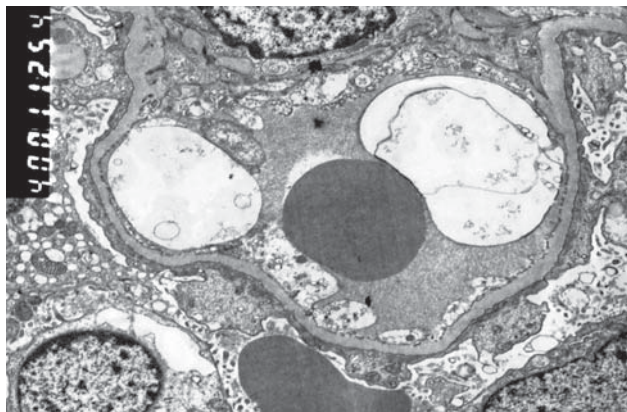


Рис. 4. Электронограмма. Ув. ×4000.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: фокальный сегментарный гломерулосклероз, вариант «tip lesions».

Лечение: метилпреднизолон в дозе 44 мг (1 мг/кг) в течение 12 недель. На 12-й неделе была достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия (суточная протеинурия – 0,32 г/сут, общий белок крови – 61,9 г/л, альбумин – 36,2, холестерин – 6,02 ммоль/л) и начато снижение до ½ дозы (22 мг) по интермитирующей схеме, с дальнейшим снижением по 2 мг каждую неделю (11 недель). Общая длительность приема метилпреднизолона составила 6 месяцев. Сохранялась полная клинико-лабораторная ремиссия.

ОБСУЖДЕНИЕ. В статье представлен случай сочетания синдрома Картагенера с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС), одной из наиболее распространенных форм гломерулонефритов у взрослых [3, 4, 20, 22]. Перед нами стал вопрос о возможной взаимосвязи между этими заболеваниями. Является ли ФСГС вторичным на фоне персистирующей инфекции верхних дыхательных путей и хронической гипоксии. В пользу возможной вторичности ФСГС свидетельствовали данные, которые продемонстрировали очень низкое содержание оксида азота (NO) или его полное отсутствие в выдыхаемом воздухе у пациентов с синдромом Картагенера [8, 14]. У здоровых людей основным источником в образовании эндогенного NO являются верхние дыхательные пути [9]. При этом в полости носа образуется более 90% NO, 50-70% которого аутоингалируется и попадает в легкие [5]. Как было недавно установлено, NO является важным регулятором почечной гемодинамики и гломерулярной фильтрации, ингибирует транспорт натрия и увеличивает его экскрецию [21]. Доказано, что почки очень чувствительны к снижению эндотелиального синтеза NO, низкие дозы которого снижают диурез, натрийурез и почечный кровоток [13, 18]. То есть снижение продукции NO может быть фактором прогрессирования хронической болезни почек и, возможно, развития вторичного гломерулонефрита.

Синдрома Картагенера с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, в доступной лите-

ратуре, описан нашими коллегами из Ирана [17]. Также описывали случаи сочетания синдрома Картагенера с мезангиокапиллярным гломерулонефритом [7].

ВЫВОДЫ. Таким образом, анализируя данный клинический случай можно допустить развитие фокально-сегментарного гломерулосклероза на фоне синдрома Картагенера, а причинно-наследственные ассоциации требуют детального исследования.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Afzelius B. A. A human syndrome caused by immotile cilia / Afzelius B. A. // Int J Dev Biol. – 2006. – Vol. 193. – P. 317.
2. Afzelius B. A. Immotile-cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia) including Kartagener syndrome / Afzelius B. A., Mossberg B., Bergström S. E. // The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. – New York 2000. – Vol. 70. – P. 571-573.
3. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997 / Haas M., Meehan S. M., Karrison T. G., Spargo B. H. // Am J Kidney Dis. 1997. – Vol. 30(5). – P. 621.
4. Changing incidence of glomerular diseases in adults / Braden G. L., Mulhern J. G., O'Shea M. H., Nash S. V., Ucci A. A., Germain M. J. // Am J Kidney Dis. – 2000. – Vol. 35(5). – P. 878.
5. Corbelli R. Nasal nitric oxide measurements to screen children for primary ciliary dyskinesia / Corbelli R., Bringolf-Isler B., Amacher A. // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 1054.
6. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia / Lucas J. S., Burgess A., Mitchison H. M., Moya E., Williamson M., Hogg C. // National PCD Service, UK Arch Dis Child. – 2014. – Vol. 99(9). P. – 850-856.
7. Egbert B. M. Kartagener syndrome: report of a case with mesangiocapillary glomerulonephritis / Egbert B. M., Schwartz E., Kempson R. L. // Arch Pathol Lab Med. – 1977. – Vol. 101(2). – P. 95-99.
8. Grasemann H. Effect of L-arginine infusion on airway NO in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia syndrome / Grasemann H., G rtig S. S., Wiesemann H. G. // Eur Respir J. – 1999. – Vol. 13. – P. 114.
9. Horváth I. Comparison of exhaled and nasal nitric oxide and exhaled carbon monoxide levels in bronchiectatic patients with and without primary ciliary dyskinesia / Horváth I., Loukides S., Wodehouse T. // Thorax. – 2003. – Vol. 58. P. – 68.
10. Kartagener M. Bronchiektasien bei Situs Viscerum inversus / Kartagener M., Horlacher A. // Schweiz Med Wochenschr. – 1935. – Vol. 65. – P. 782-784.
11. Kartagener M. Zur Pathogenese der Bronchiektasien. Bronchiektasien bei Situs inversus viscerum / Kartagener M. // Beitr Klin Tuberk. – 1933. – Vol. 83, P. 489-501.
12. Kennedy M. P. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia / Kennedy M. P., Noone P. G., Leigh M. W. // AJR AM J Roentgenol. – 2007. – Vol. 188. – P. 1232-1238.

13. *Kitiyakara C.* Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States / Kitiyakara C., Eggers P., Kopp J. B. // *Am J Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44(5). – P. 815.
14. *Kone B. C.* Biosynthesis and homeostatic roles of nitric oxide in the normal kidney / Kone B. C., Baylis C. // *Am J Physiol.* – 1997. – Vol. 272. – P. 561.
15. *McKusick V.* Kartagener syndrome and immotile cilia syndrome / McKusick V. // *Mendelian Inheritance in Man*, 8th ed., Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore. – 1988. – Vol. 16. – P. 26.
16. *Meeks M.* Primary ciliary dyskinesia (PCD) / M. Meeks, A. Bush // *Pediatr. Pulmonol.* 2000. – Vol. 29. – P. 307-316.
17. *Momeni A.* Kartagener syndrome with focal segmental glomerulosclerosis / Momeni A., Doroushi B., Taheri N. // *Iran J Kidney Dis.* – 2013. – Vol. – 7(6). – P. 499-501.
18. *Prabhakar S. S.* Regulatory and functional interaction of vasoactive factors in the kidney and extracellular pH / Prabhakar S. S. // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. – 66. – P. 1742.
19. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care / Bush A., Cole P., Hariri M., Mackay I., Phillips G., O'Callaghan C., Wilson R., Warner J. O. // *Eur Respir J.* – 1998. – Vol. – 12(4). – P. 982.
20. Primary glomerular diseases in Brazil (1979-1999): is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? / Bahiense-Oliveira M., Saldanha L. B., Mota E. L., Penna D. O., Barros R. T., Romão-Junior J.E. // *Clin Nephrol.* – 2004. – Vol. – 61(2). – P. 90.
21. *Qiu C.* Endothelin and angiotensin mediate most glomerular responses to nitric oxide inhibition / Qiu C., Baylis C. // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 55. – P. 2390.
22. The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults / Korbet S. M., Genchi R. M., Borok R. Z., Schwartz M. M. // *Am J Kidney Dis.* – 1996. – Vol. – 27(5). – P. 647.

Надійшла до редакції 25.11.2015

Прийнята до друку 27.11.2015

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ ТА ВИМОГИ ДО РОБІТ, ЩО ПОДАЮТЬСЯ ДО 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 спеціалізованої 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.

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) мовою статті та англійською;
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 під назвою «Література», оформлений за ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

11. Відомості про авторів: ПІБ, наукове звання, посада та місце роботи; e-mail (обов'язково) та робочий телефон.

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

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

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати слідуєчі підрозділи.

Вступ – в якому подається суть проблеми, аналіз результатів досліджень, котрим присвячується означена робота за останні 5-7 років та формулюється мета роботи. В підрозділі «**Матеріали та методи**» описують дизайн, об'єкти та методи дослідження (тільки авторські або суть авторської модифікації, в інших випадках подається тільки назва методики та її автор), а також використані методи статистичного аналізу. В підрозділі «**Результати дослідження**» подаються тільки отримані автором (чи авторами) конкретні дані. В підрозділі «**Обговорення**» отримані результати аналізуються або порівнюються з відомими. У «**Заклученні**» або «**Висновках**» коротко подаються результати виконаної роботи та їх узагальнення. **Назви розділів друкуються з нового абзацу жирним шрифтом.**

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

прізвище та ініціали авторів, назву журналу або іншого періодичного видання, збірники наукових праць, рік, номер, номер (том, випуск) і кількість сторінок (від і до); у посиланнях на автореферат кандидатської чи докторської дисертації – прізвище та ініціали автора, назву автореферату, місто, рік видання, загальну кількість сторінок.

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

Ілюстрації (фотографії, мікрофотографії, рисунки, схеми, діаграми) надсилаються в двох екземплярах, перший – розміщується за текстом статті, другий у окремому файлі. На звороті фото- і мікрофотографії, розміром 6×9 см або 5×8 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. Назва ілюстрації розміщується безпосередньо після рисунку та оформлюється: «Рис. 1....., Рис. 2.... і т.д.».

Таблиці повинні бути компактними, мати назву, їх шапка повинна чітко відповідати змісту граф. Слово «Таблиця» друкується справа, курсивом, нумерується за порядковим номером, крапка в кінці не ставиться. Назва таблиці друкується за серединним вирівнюванням, жирним шрифтом. Цифри в таблиці повинні відповідати цифрам у тексті, опрацьовані статистично.

Скорочення, що використанні в таблицях чи ілюстраціях мають бути розшифровані: «Примітки:....». Примітки до ілюстрацій розміщуються перед їх назвою, примітки до таблиць розміщуються під таблицею.

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 міжна-

родної класифікації хвороб 10-го перегляду, лікарські засоби – з урахуванням Державної Фармакопеї (X, XI). Назви форм та апаратів необхідно наводити в оригінальній транскрипції.

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

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

Авторський оригінал статті складається з друкованого примірника та електронної версії роботи.

Паперовий примірник статті візує керівник установи, підпис якого засвідчують круглою печаткою; підписують всі автори, вказуючи прізвища, ім'я, по батькові, посаду, вчене звання та поштову адресу (з індексом), номери телефонів (домашній, службовий) автора з яким редакція має спілкуватися. Статтю супроводжує направлення установи, в якій вона виконана та експертне заключення про можливість публікації.

Електронний варіант статті можна надсилати як на поштову адресу редакції разом з паперовим примірником (на **CD-диску**), так і на e-mail редакції: **ukrjnd@yandex.ua**. Статті мають бути набрані у редакторі Word for Windows та збережені як документ Word. На диску або ел. листі необхідно вказати ім'я файлу, за прізвищем першого автора.

У редакції здійснюється сліпе (анонімність рецензента та автора) наукове рецензування і літературне рецензування статей.

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

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

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

КОНТАКТИ:

телефон	e-mail	відповідальна особа
У разі неотримання журналу		
(044) 484-00-40	org-metod@inephrology.kiev.ua	к.пед.н. Козлюк Надія Іванівна
За необхідності додаткової інформації та/або публікації статті		
(044) 455-93-86	ukrjnd@yandex.ua	д.мед.н. Степанова Наталя Михайлівна

ПОВІДОМЛЕННЯ

До відома головних нефрологів управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, управлінь охорони здоров'я Київської міських державних адміністрацій

**(керівникам регіональних осередків Національного ниркового фонду України)
та всіх бажаючих стати членами фонду.**

До 25.01.2016 р. просимо здійснити перереєстрацію членів Національного ниркового фонду України.

Членство у Національному нирковому фонді України надасть Вам змогу безкоштовно друкувати статті в «Українському журналі нефрології та діалізу» і отримувати його протягом року, мати 50% знижку при оплаті реєстраційних внесків на будь-які заходи, що проводитимуться у 2016 році за участю фонду.

Реквізити Фонду:

ЗАТ КБ «Приват Банк» філія «Розрахунковий центр»

- Р/р № 26000060402072
- МФО 320649
- ЄДРПОУ 26476541

Добровільні членські внески **(250 грн.)** просимо перерахувати на рахунок фонду. Крім цього одночасно надайте списки членів регіональних філій Фонду, вказавши П.І.Б. та домашню адресу (обов'язково вказати поштовий індекс) і контактний телефон до відділу науково-організаційної роботи:

Адреса: 04050, м. Київ, вул. Дегтярівська 17-В.

Національний нирковий фонд України

Контакти:

(044)484-00-40; (E-mail: org-metod@inephrology.kiev.ua) — Козлюк Надія Іванівна

(044) 455-93-77; тел/факс 455-93-87 — Кравченко Лариса Василівна.

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

**ІНФОРМУЄМО ВАС ПРО ПРОВЕДЕННЯ ТА ЗАПРОШУЄМО ДО УЧАСТІ
У НАУКОВО-ПРАКТИЧНИХ КОНФЕРЕНЦІЯХ, ЗАПЛАНОВАНИХ
ДУ “ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ” НА 2016 РІК**

№ п/п	Назва заходу, тема	Дата проведення	Місто проведення
1	Науково-практична конференція, присвячена Всесвітньому дню нирки	10 березня	м. Київ
2	Науково-практична конференція «Паліативна терапія в нефрологічній практиці»	9-10 червня	м. Кам'янець- Подільський
3	Науково-практична конференція «Діабет та нирки: up to date»	6-7 жовтня	м. Тернопіль

За додатковою інформацією звертатись за телефонами:

(0 44) 225 93 86

(0 44) 225 93 77

(044) 285-36-44

Факс (044) 455-93-87



FRESENIUS MEDICAL CARE



Клинические преимущества ГДФ

ГДФ уменьшает смертность и частоту возникновения побочных эффектов:

- Снижение частоты возникновения мышечных судорог, аритмии и головной боли.
- При использовании конвекционных методов лечения частота возникновения эпизодов гипо- и гипертензии существенно ниже, чем при использовании стандартного диализа.

Altieri P., Sorba G.B., Bolasco P.G. et al.
ONLINE pre-dilution haemofiltration versus ultrapure high-flux haemodialysis: a multicentre prospective study in 23 patients.

Blood Purification (1997);
15: 169-181.

ГДФ ONLINE позволяет оптимизировать дозу гемодиализа (Kt/V):

- Применение ГДФ в режиме ONLINE обеспечивает повышение Kt/V на 31%.
- ГДФ ONLINE приводит к снижению содержания β_2 -микроглобулина после проведения сеанса гемодиализа до 66,4%: при переходе на ГДФ ONLINE содержание β_2 -микроглобулина до сеанса существенно не изменялось.

Munoz R., Gallardo I., Valladares E. et al.
ONLINE Haemodiafiltration: 4 years of clinical experience.

Haemodialysis International (2006);
10: S28-S32.

ГДФ ONLINE более эффективно удаляет низкомолекулярные уремические токсины:

- Р-крезол (108 Да) - важный уремический токсин, который нарушает пролиферацию эндотелиальных клеток.
- ГДФ ONLINE с предилюцией или постдилюцией обеспечивает более эффективное удаление р-крезола в сравнении с высокопоточным ГД.

Bammens B., Evenepoel P., Verbeke K. et al.
Removal of protein-bound uremic retention solutes (p-cresol).

J Am Soc Nephrol (2003); 14:
SU-PO905 and SU-PO911.

ГДФ ONLINE более эффективно удаляет средние молекулы:

- β_2 -микроглобулин (11 800 Да) является общепризнанным маркером степени элиминации средних молекул.
- ГДФ в режиме онлайн (24 л заместительного раствора/4 часа) характеризуется более высоким коэффициентом снижения (RR) и клиренсом (β_2 -микроглобулина в сравнении с ГД: RR β_2 -микроглобулина при ГДФ ONLINE составил 72,7%, а при для ГД - 49,7%.

Lornoy W., Because I., Billiow J.M. et al.
ONLINE haemofiltration. Remarkable removal of β_2 -microglobulin. Long-term clinical observations.

Nephrol Dial Transplant (2000);
15 (suppl 1): 49-54.

- У пациентов с тХПН также повышено содержание свободного лептина (16 кДа) - одной из средних молекул, обладающей регуляторными свойствами (влияет на нутритивный статус).
- Уровень свободного лептина в сыворотке пациентов, получающих высокопоточную ГДФ, в сравнении с низкопоточным гемодиализом снижается на 24%.

Widjaja A., Kielstein J.T., Horn R. et al.
Free serum leptin but not bound leptin concentrations are elevated in patients with end-stage renal disease.

Nephrol Dial Transplant (2000);
15: 846-850.

Для получения более подробной информации обращайтесь:
ТОВ «Фрезеніус Медикал Кер Україна»
Адрес: г.Киев, ул. Бориспольская 9
Тел.: (044) 369 56 02 (-03, -04, -05);
e-mail: fresenius@fresenius.com.ua