

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ

МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДОПОМОГА ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО
ПРОФІЛЮ 2009-2012, ЩО РОБИТИ ДАЛІ ?

М. О. Колесник, Н. О. Сайдакова, Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко. 3

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

ВПЛИВ ГЛІЦЕРОЛУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНО-МОРФОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ
НИРОК ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОЇ ТА ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ
НЕДОСТАТНОСТІ У ЩУРІВ

І.І. Кондаков, І.І. Топчій, О.М. Кірієнко. 14

СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ТА МІКРОБІОЦЕНОЗ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПЕРЕБІГОМ

О. Романенко, Н. Степанова, А. Руденко, В. Кругліков, О. Корніліна,
Л. Лебідь, М. Колесник 21

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ
ЗНАЧЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

М. О. Колесник, В. Є. Дряньська, М. Б. Величко, Г. М. Драннік, В. С. Савченко 28

ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ГЕМОДІАЛІЗІ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ АНЕМІЇ
ТА ХАРАКТЕРУ УРАЖЕННЯ НИРОК

В. М. Савчук 36

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МАЛОБІЛКОВИХ УКРАЇНСЬКИХ СТРАВ
І КЕТО/АМІНОКИСЛОТ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК IV-V СТАДІЙ

Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко, О.О. Наумова 42

ХВОРОБА АНДЕРСОНА-ФАБРІ: МАНІФЕСТАЦІЯ І ПРОГНОЗ

Н. О. Пічкур 46

ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА ФАРМАКОДИНАМІКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ПАЦІЄНТІВ
З ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ НИРОК

К. Законь, В. Дударенко, М. Колесник 51

ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА ФАРМАКОДИНАМІКА АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
У ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ НИРОК: АМІНОГЛІКОЗИДИ

М. Колесник, К. Законь, В. Дударенко 57

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЧИТАЧІВ. 69

ПОВІДОМЛЕННЯ 1 71

ПОВІДОМЛЕННЯ 2 74



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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (39) 2013

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. Томіліна

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 НАМН України», Національний нирковий фонд України
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 8629 від 13.04.2004 р.

Атестовано Вищою атестаційною комісією України, постанова Президії ВАК №1-05/5 від 01.07.10.

Журнал реферується та індексується у міжнародних наукометричних базах даних:

- Реферативна база даних Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського;
- Російський індекс наукового цитування (РІНЦ) 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 НАМН України»

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 6 від 03.09.2013 р.)

Наклад 500 прим.

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

Здано в набір 04.09.2013. Підписано до друку 05.09.2013

Формат паперу 64×90/8. Гарнітура Ньютон С. ум. друк. арк. 8. Замовлення №040913

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.: (0 44) 502 39 78, факс: (0 44) 427 03 75
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Матеріали друкуються мовою оригіналу
(українською, російською або англійською).

За достовірність і орфографію рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

State institution "Institute of nephrology NAMS of Ukraine"
National kidney foundation of Ukraine

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 3 (39) 2013

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. Gurevych
V. Driyanska
I. Dudar
A. Diadyk
I. Lapchynska
Zh. Semydotska
O. Syniachenko
N. Tomilina

Editorial Council –

N. Bychkova
G. Drannik
O. Karpov
N. Kozliuk
F. Kostev
V. Lisovyi
V. Maidannyk
G. Nikulina
A. Romanenko
A. Rudenko
N. Saydakova
I. Topchiy
B. Sheyman

Founders – State Institution "Institute of nephrology NAMSU", National Kidney foundation of Ukraine

Certificate of registration: KB 8629 from 13/04/2004

Certified by Higher Certification Commission of Ukraine, resolution of the Presidium HCC №1-05/5 from 01.07.10.

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 NAMSU"

Recommended for publication by Academic Council SI "Institute of nephrology NAMS of Ukraine"
(protocol № 6 from 03.09.2013)

Edition 500 copies

Address: Degtjarivska str.17V, Kyiv, 04050; e-mail: ukrjnd@yandex.ua

tel. 455 93 86; tel/fax: 455 93 87.

Put in a set 04.09.2013. Signed to print 05.09.2013.

Paper size 64x90 1/8. Headset Niuton S. conventionally printed sheets 8. Order №040913

Print Ltd "Poligraf plus"

Certificate of registration in the state register of subjects of publishing №169 (series DK) from 07/04/2005

03062, Tupoleva str., 8, Kyiv,
tel: (044) 502-39-78, fax (044) 427-03-75
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.

Editorial office not always agrees with the authors.

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

© Колесник М. О., Сайдакова Н. О., Козлюк Н. І., Ніколаєнко С. С., 2013

УДК 616.61-8:614.2

М. О. КОЛЕСНИК, Н. О. САЙДАКОВА, Н. І. КОЗЛЮК, С. С. НИКОЛАЄНКО

**МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНА ДОПОМОГА ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ
2009-2012, ЩО РОБИТИ ДАЛІ ?**

M. O. KOLESNYK, N. O. SAIDAKOVA, N. I. KOZLYUK, S. S. NIKOLAENKO

**THE MEDICAL AND PREVENTIVE CARE TO PATIENTS OF A NEPHROLOGICAL PROFILE
2009-2012, WHAT TO DO NEXT ?**ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ, Україна
SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»**Ключові слова:** хвороби нирок, захворюваність, поширеність, забезпеченість ліжками, замісна ниркова терапія.**Keywords:** kidney disease incidence, prevalence, availability of beds, renal replacement therapy.**Резюме.** Работа посвящена изучению основных показателей нефрологической помощи населению Украины в период 2009-2012 годов. В статье использованы данные Национального реестра больных хронической болезнью почек с 2009-2012 года, которые издает ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины». Результаты анализа свидетельствуют о значительном отставании по величине основных параметров медико-профилактической помощи больным нефрологического профиля от европейских.**Summary.** This is a study of the basic performance of nephrology care to the population of Ukraine during 2009-2012. The paper used the data from the National registry of patients with chronic kidney disease during 2009-2012, published by the "Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine." The results of analysis testify to considerable lag on the size of basic parameters of medical help to the patients of nephrological profile from European.**ВСТУП.** Стан охорони здоров'я, принципи її організації та якість надання медичної допомоги є однією з важливих ознак розвитку суспільства та соціально-орієнтованої політики держави.

Незважаючи на неодноразові спроби реформування системи охорони здоров'я та задеклароване бажання досягти європейського її рівня, суттєвих результатів нема.

Оскільки внесок змін національної системи охорони здоров'я у збереження здоров'я населення України справа майбутнього, то очевидно, що необхідно максимально використати існуючі можливості.

У 2002 році був створений ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Основна мета діяльності установи – реалізація основних засад державної політики у галузі нефрологія.

Протягом 10-річного періоду співробітниками ДУ «Інститут нефрології НАМН України» разом з фахівцями МОЗ та НАМН були створені і затверджені нормативно-правові акти, які регламентують організацію медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю та дозволяють оцінювати її якість.

Накази МОЗ України та НАМН України від 11.05.2011 року № 280/44 "Про затвердження стандарту та уніфікованих протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "нефрологія", від 30.09.2003 № 65/462 "Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю", від 20.05.2010 року № 39/420 та від 22.09.2011 року №84/608 стали головними медико-технологічними засадами поліпшення організації та якості поетапної медичної допомоги хворим нефрологічного профілю.

Для удосконалення діючого Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН), МОЗ України та НАМН України прийняли наказ від 11.07.2012 р. № 514/41 «Про затвердження форм первинної облікової документації, форми звітності з питань реєстрації пацієнтів з хронічною хворобою нирок, трансплантованою ниркою або гострим пошкодженням нирок та інструкцій щодо їхнього заповнення», який пройшов державну реєстрацію у Міністерстві юстиції України.

З 2010 року, відповідно ліцензії МОН України, ДУ «Інститут нефрології НАМН України» на базах відділів нефрології та діалізу, еферентних технологій та дитячої нефрології надає послуги у сфері підвищення кваліфікації лікарів-нефрологів з питань діалізної терапії, дитячої та інтенсивної нефрології.

Микола Олексійович Колесник
тел.: (044 455 93 77)

Імплементация положень вищезазначених документів, могли значно покращити якість та збільшити об'єм спеціалізованої допомоги хворим на ХХН, кількість яких зростає. Однак, на жаль, сьогодні можна констатувати лише часткову реалізацію складових Наказів МОЗ та НАМН України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Робота присвячена вивченню основних показників діяльності системи нефрологічної допомоги населенню України протягом 2009-2012 років. Використані дані ф. 47 – «Звіт про мережу та діяльність медичних установ», ф. 12 «Звіт про число захворювань, зареєстрованих у хворих, які проживають в районі обслуговування лікувального закладу», ф. 20 «Звіт лікувально-профілактичного закладу». Однак основна інформація, це дані «Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок» за 2009-2012 роки [1, 2], які видає ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Завдяки співпраці з головними позаштатними спеціалістами зі спеціальності «нефрологія» департаментів охорони здоров'я облдержадміністрацій, м. м. Києва та Севастополя, які є регіональними координаторами Національного реєстру, якість останнього щорічно зростає. Більше того, у виданні 2013 року стало можливим презентувати новий розділ, присвячений гострому пошкодженню нирок (ГПН).

РЕЗУЛЬТАТИ. За останні чотири роки (2009 – 2012) кадровий потенціал нефрологічної служби не зазнав суттєвих змін. У 2012 р. в

Україні працювали 472 лікарі – нефрологи, що лише на 7,7% більше, ніж у 2009 р. Дещо, (на 7,4%) збільшилась кількість нефрологів, які надавали спеціалізовану допомогу дорослому населенню, тоді як дитячих фахівців, стало менше на 5%. Таким чином, 362 нефрологи надавали допомогу дорослому населенню, а 110 – дітям. Інакше кажучи, протягом останніх 4 років забезпеченість лікарями-нефрологами зроста на 11% і становить 10 на млн. населення проти 9 у 2009 р. Дещо зріс й професійний рівень лікарів. З вищою кваліфікаційною категорією у 2012 р. їх було 65% проти 61% у 2009 р. Разом з тим, відсоток атестованих від загальної кількості залишався незмінним (71%). Спостерігаються значні коливання рівню забезпеченості лікарями-нефрологами за адміністративними територіями: від 4 (Кіровоградська область) до 30 на млн. (Івано-Франківська). Цей показник залишився без суттєвих змін впродовж років вивчення у Дніпропетровській, Донецькій, Запорізькій, Кіровоградській, Луганській, Львівській, Миколаївській, Одеській, Рівненській, Сумській, Харківській областях та АР Крим; величина показника перебувала в межах 4 – 8 на млн. Рис. 1 ілюструє нерівномірність забезпечення лікарями-нефрологами населення України. Варто підкреслити відсутність залежності між забезпеченістю лікарями-нефрологами та кількістю нефрологічних спеціалізованих ліжок за адміністративними територіями.

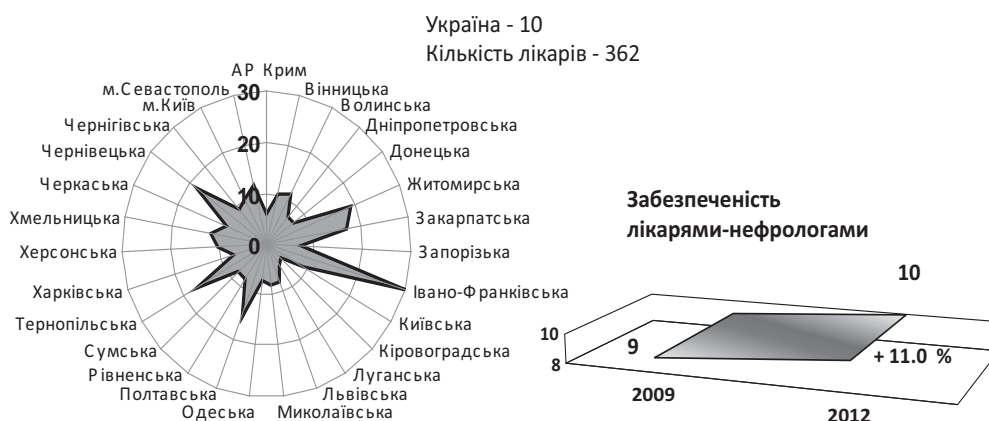


Рис. 1. Рівень забезпеченості лікарями-нефрологами дорослого населення України (на млн. населення).

Стационарна допомога хворим нефрологічного профілю у 2012 р. представлена 2567 ліжками, з яких 1594 (62%) для дорослого населення, 973 (38%) – для дитячого. Загалом за останні чотири роки кількість ліжок зменшилась на 6,5%. Інтенсивніше скорочується кількість ліжок для дорослих ніж для дітей, порів-

няно до 2009 р. на 8,5% та на 3% відповідно. На 8% меншою стала й забезпеченість дорослого населення нефрологічними ліжками. У 2012 р. показник становив 35 на млн. Міжрегіональні відмінності пояснити не беремося: від 10 на млн у Луганській області до 79 на млн у м. Севастополі (рис. 2).

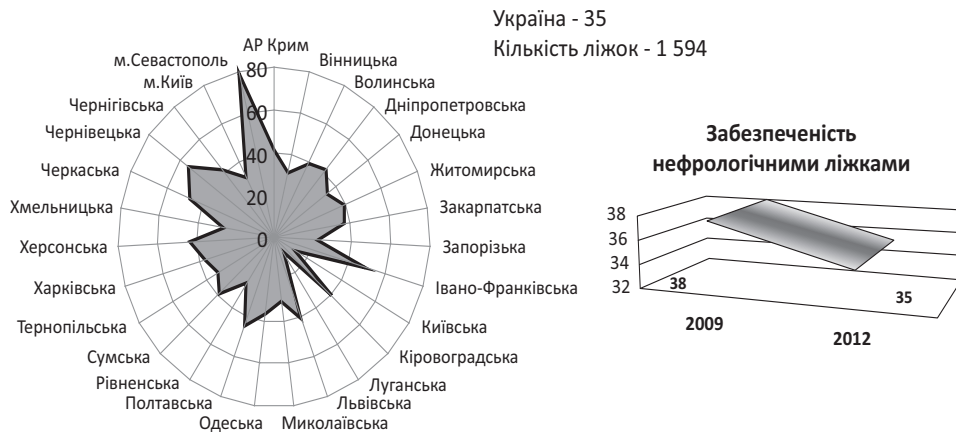


Рис. 2. Рівень забезпеченості нефрологічними ліжками дорослого населення України (на млн. населення).

Розподіл областей за рівнем забезпеченості ліжками практично не зазнав змін. Низьким він є у Вінницькій, Запорізькій, Київській, Луганській, Миколаївській, Рівненській, Тернопільській, Хмельницькій областях та м. Києві. У Дніпропетровській, Івано-Франківській, Полтавській, Херсонській, Черкаській, Чернівецькій, Чернігівській областях та м. Севастополі величина показника на 20 – 125% перевищує середнє його значення по країні.

Дані порівняльного аналізу свідчать про низький рівень забезпечення дорослого населення як лікарями-нефрологами, так і нефрологічними ліжками у Донецькій, Запорізькій, Київській, Луганській, Миколаївській, Рівненській областях. Найбільш сприятливою ситуацію слід вважати у 9 областях та м. Севастополі, у яких, кількість лікарів-нефрологів та ліжок є близькими чи перевищують середні показники (Волинська, Житомирська, Закарпатська, Івано-Франківська, Полтавська, Херсонська, Черкаська, Чернігівська, Чернівецька). Зайня-

тість штатних посад зменшилась з 93,6% у 2009 до 90,7% у 2012 році.

Оцінити забезпечення населення лікарями-нефрологами та нефрологічними ліжками, можна виходячи з потреби. Частково відповідь на це питання можна отримати за результатами моніторингу захворюваності та поширеності хвороб нирок. За даними «Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок» на 31.12.2012 р. в Україні було зареєстровано 490234 таких пацієнтів – 10785,6 на млн. У 2009 р. на обліку перебувало 401980 хворих – 8745,6 на млн. Наведені дані свідчать, що темп приросту за 4 роки склав 22% і суттєво випереджає цей показник у інших країнах [3, 4]. Загалом у 13 областях показник перебуває в межах 1151 – 2690 на млн. У 10 областях поширеність ХХН коливається від 1524 у Херсонській до 9878 – у Миколаївській, а у м. Києві вона становила лише 283 на млн. На рис. 3 продемонстровані міжрегіональні відмінності поширеності ХХН серед населення України (2012 р.).

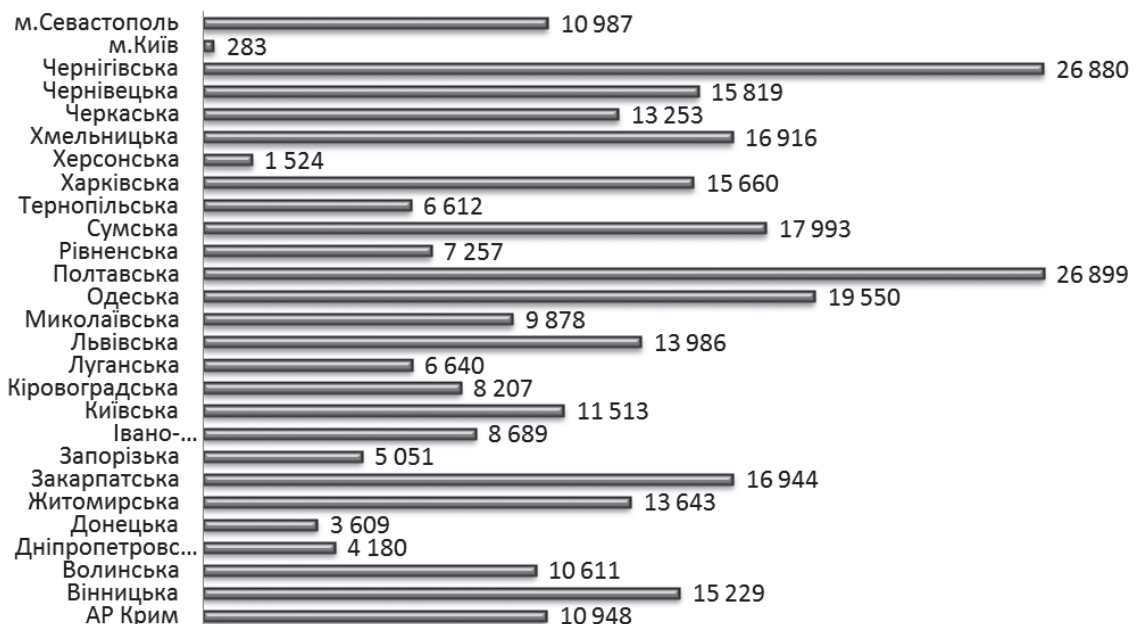


Рис. 3. Поширеність ХХН за адміністративними територіями (на млн. населення).

Разом з тим, кількість вперше виявлених хворих на ХХН зменшилась на 20% і у 2012 р. їх було 28587 пацієнтів – 629 на млн. населення, проти 34411 пацієнтів – 748,6 на млн.

у 2009 р. Вражає відмінність рівня захворюваності на ХХН від 16 (Луганська область) до 2618 (Закарпатська) (рис. 4).

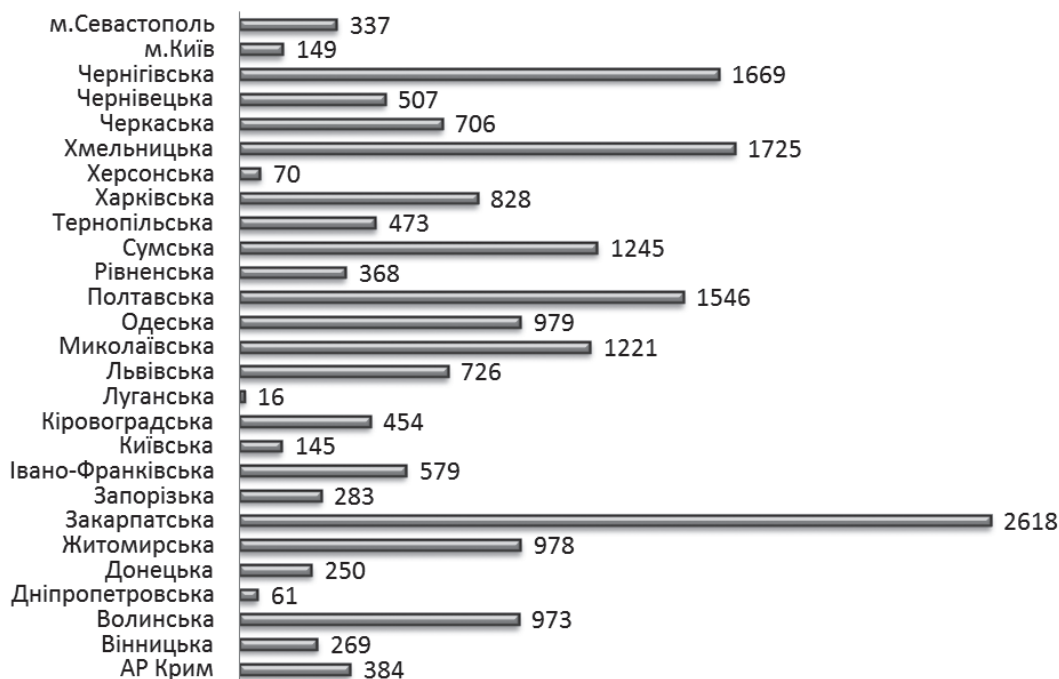


Рис. 4. Захворюваність ХХН (на млн. населення).

Порівняння поширеності свідчить, що лише дані 10 областей демонструють адекватне співвідношення як поширеності, так і захворюваності.

Розподіл хворих на ХХН за стадією серед усіх та уперше виявлених, близькі за роками спостереження, що показано на рис. 5 та 6. Переважає питома вага пацієнтів з I стадією (85% та 82,7%, 63% та 72,5% у 2009 р. та 2012 р. відповідно). Хворих на ХХН з III – V стадій було 4,9 і 5,5% та 6,8 і 11,7% серед усіх та уперше виявлених у 2009 та 2012 роках відповідно. Водночас, звертає на себе увагу зростання частки хворих з уперше встановленим діагнозом V стадії хвороби (з 2,6% до 5,6%), II - (на 56%) та III (на 61%) стадій. Тоді, як в I - відсоток таких випадків достовірно зменшився (на 13%). Найменший темп

приросту хворих уперше встановленою IV стадією (10%). За таких умов надзвичайно важливим залишається питання своєчасної діагностики ХХН на I-II стадії, а не III стадії яка невпинно прогресуватиме до V стадії з необхідністю застосування ниркової замісної терапії (НЗТ). Очевидно, що тільки зусиль нефрологів для цього замало. Покращити ситуацію можливо завдяки спільній координованій роботі лікарів загальної практики, ендокринологів, кардіологів, ревматологів, урологів, тощо. Адже саме до них найчастіше звертаються пацієнти, які мають високі ризики розвитку ХХН. Важливим є також обізнаність населення про причини виникнення та наслідки ХХН, що є запорукою своєчасного звернення до лікаря.

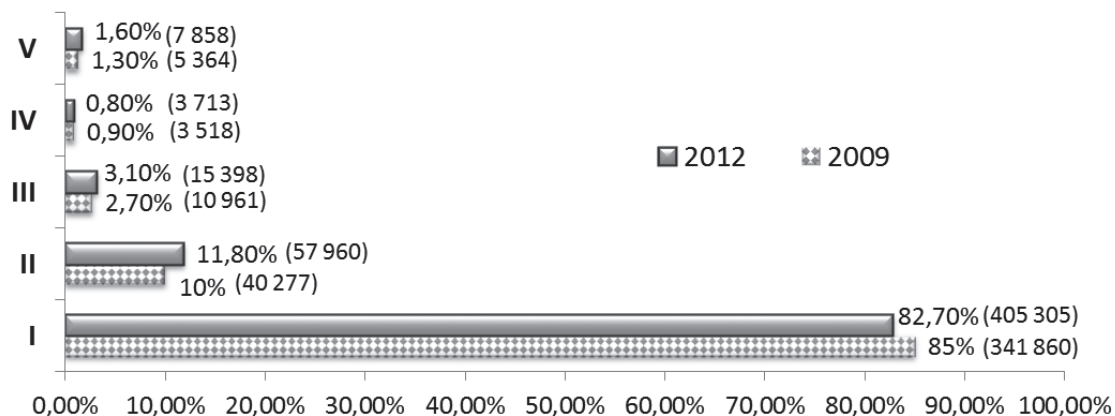


Рис. 5. Розподіл хворих на ХХН за стадіями (2009-2012 р.р.).

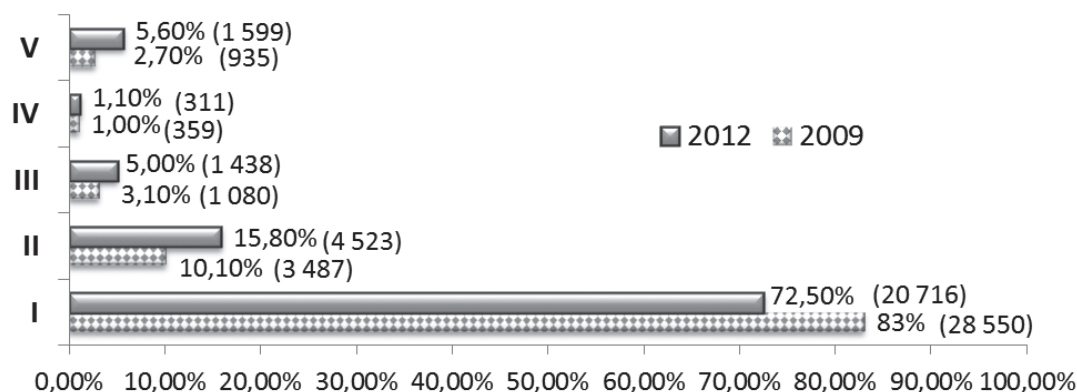


Рис. 6. Розподіл уперше виявлених хворих на ХХН за стадіями (2009-2012 р.р.).

У структурі причин ХХН впродовж років вивчення як серед усіх хворих, так й серед уперше встановленим діагнозом, превалювали хронічний пієлонефрит (ХПН), на долю якого у 2009 р.

та у 2012 р. припадало 66,1% та 55,4% відповідно, діабетична нефропатія (ДН) 11,8% та 17,5%, гіпертензивна нефропатія (ГН) – 8,25% та 9,8% відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Структура причин ХХН (2012 р.)

Причини ХХН	Усі хворі на ХХН	Серед уперше виявлених
Хронічний пієлонефрит	66,06%	55,37%
Діабетична нефропатія	11,8%	17,51%
Гіпертензивна нефропатія	8,25%	9,79%
Хронічний гломерулонефрит	6,85%	5,73%
Полікістоз нирок	1,54%	1,95%
Інші	5,49%	9,63%

Варто підкреслити міжрегіональні відмінності причин ХХН, за якими окремі області відрізняються від середньо державного розподілу. Наприклад, у 2012 р. у м. Києві та Луганській області основною причиною ХХН був хронічний гломерулонефрит (ХГН) (39% та 36% відповідно). ГН була другою причиною у Луганській, Львівській, Київській областях, тоді як у

АР Крим, Волинській, Донецькій, Кіровоградській, Херсонській, Чернігівській та м. Севастополі на її долю припадає менше 1,0%.

Важливими є результати аналізу структури причин стадій ХХН. Так, в Україні ХГН належить провідне місце серед причин I – V стадій ХХН (табл. 2).

Таблиця 2

Структура причин ХХН V стадії серед усіх хворих (2009-2012 р.р.)

Причини ХХН V стадії	2009	2012
Хронічний гломерулонефрит	49,38	46,55
Хронічний пієлонефрит	15,04	16,06
Діабетична нефропатія	14,21	13,73
Полікістоз нирок	9,15	9,40
Гіпертензивна нефропатія	3,43	4,11
Інші	7,14	9,88

Дещо інше співвідношення спостерігається при аналізі причин серед уперше виявлених хворих (табл. 3).

Таблиця 3

Структура причин ХХН V стадії, серед уперше виявлених

Причини ХХН V стадії, серед уперше виявлених	2009	2012
Хронічний гломерулонефрит	40,21	39,65
Діабетична нефропатія	20,96	19,51
Хронічний пієлонефрит	16,38	14,13
Полікістоз нирок	8,77	8,44
Гіпертензивна нефропатія	4,28	5,94
Інші	9,41	12,01

В контексті зазначеного інтерес представляють дані поширеності та захворюваності населення на хвороби, що найчастіше є причиною розвитку ХХН. Поширеність ХПН збільшилась на 3% і у 2012р. складала 16779 на млн., тоді як рівень захворюваності зменшився на 6% і становив 1401 на млн. Показник поширеності ХГН у 2012 р. складав 755 на млн. населення (28 283 хворих) і в порівнянні з 2009 р. – 780 на млн. (29 484 хворих) став меншим на 3,2 %. Захворюваність у 2012 році складає 380 на млн. населення (1 425 хворих), в порівнянні з 2009 р. – 430 на млн. населення (1 637 хворих) зменшилась на 11,7 %. Поширеність та захворюваність на ДН серед дорослого населення зменшилась у 2 рази та 1,7 рази відповідно і у 2012р. дорівнювала

15450 та 1741 на млн. відповідно. ГН спостерігалась на 1,6 та 1,3 рази рідше відповідно (195329 та 19235 на млн.)

На 31.12.2012 р. в Україні функціонувало 97 відділень нефрології та діалізу, що на 36,6% більше, ніж у 2009 р. Розпочали роботу 20 нових відділень: у Вінницькій (1), Волинській (2), Житомирській (2), Закарпатській (3), Івано-Франківській (3), Луганській (1), Львівській (1), Одеській (1), Харківській (1), Херсонській (1), Черкаській (2), Чернігівській (2). Проте, незважаючи на зростання кількості центрів нефрології та діалізу, практично половина адміністративних територій має лише 1-2 таких центри.

Забезпеченість населення України НЗТ в цілому та за окремими її видами подано у табл. 4.

Таблиця 4

Динаміка кількості хворих, що лікуються методом НЗТ

Методи НЗТ	2009	2012	Приріст (%)
Загальна кількість ГД хворих	3492	4952	+41,8
Кількість хворих, які уперше розпочали лікування ГД	634	918	+44,8
Загальна кількість ПД хворих	552	877	+58,9
Кількість хворих, які уперше розпочали лікування ПД	122	237	+94,3
Загальна кількість хворих з трансплантованою ниркою	592	840	+41,2
Кількість хворих з трансплантованою ниркою у звітному році	112	100	-10,7
Всього на НЗТ	4639	6669	+43,8
Всього на НЗТ, уперше у звітному році	868	1255	+44,6
Діалізні хворі, всього	4044	5829	+44,1
Діалізні хворі, всього уперше у звітному році	756	1155	+52,8

За чотири останні роки кількість хворих, які мали можливість лікуватись методами НЗТ зросла на 43,8% і у 2012 р. їх нараховувалось 6669 осіб. Ще більше стало тих, хто уперше розпочав лікування методами НЗТ, 1255 пацієнтів проти 868 у 2009 р. (приріст на 44,6%). При цьому

тільки кількість діалізних хворих збільшилась на 44,1% (у 2012 р. - 5829 проти 4044 у 2009 р.), а уперше розпочали отримувати діалізну терапію 1155 осіб, що в 1,5 рази перевищувало число таких хворих у 2009 р. (приріст - 52,8%). Звертає на себе увагу темп поширення перитонеального

діалізу (ПД). Кількість таких пацієнтів зросла на 59% (877 проти 552 у 2009 р.), при цьому у 2012 році уперше розпочали лікування методом ПД 237 хворих проти 122 у 2009 р. Встановлено, що темп приросту хворих, які лікувались гемодіалізом (ГД), в тому числі тих, хто уперше почав його отримувати менший за темп приросту при ПД пацієнтів. Чотири роки тому приріст становив 41,8%, а число уперше взятих на лікування - 918 проти 634, відповідно (приріст 44,8%). Рівень забезпечення населення України НЗТ у 2012 р. склав 147 на млн, що на 45,5% більше ніж у 2009 році. Однак залишилась нерівномірність забезпечення НЗТ за адміністративними територіями. Так у АР Крим та Дніпропетровській, Донецькій, Київській, Кіровоградській, Луганській, Сумській, Херсонській, Чернівецькій областях цей показник на 10-50% менший, ніж в цілому по країні впродовж усіх років вивчення. Загалом рівень забезпеченості складає 71 на млн. у Луганській області до 278 у Івано-Франківській.

На 31.12.2012 р. у 97 відділеннях нефрології та діалізу функціонувало 866 ГД-машин, що на 21,25% більше, ніж у 2009 році. Забезпеченість ними по Україні становила 21 на млн. населення проти 1,5 чотири роки назад (приріст 40%); величина показника коливалась від 7 у Луганській до 44 у Одеській області. Забезпеченість апаратами адміністративних територій України представлена на рис. 7.

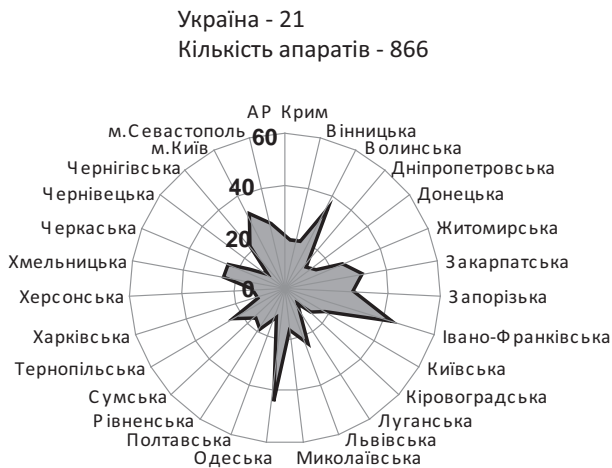


Рис. 7. Рівень забезпеченості апаратами для гемодіалізу населення України (2012р.).

Варто виділити 8 областей, де величина показника менше 15 (Дніпропетровська, Донецька, Кіровоградська, Луганська, Полтавська, Харківська, Херсонська, Чернівецька). У середньому на одному апараті було здійснено 645,9 гемодіалізів (у 2009 р. - 673,4). Інтенсивність використання діалітичних апаратів має значні регіональні відмінності. Неадекватно вони експлуатувались у АР Крим (543,2) та у Донецькій - 540,8; Закарпатській - 556,6; Одеській - 301,2; Черкаській - 443,7; Чернігівській - 491,0 областях та у містах Києві (551,3) і Севастополі (550,3). При тому, що у За-

карпатській, Черкаській, Чернігівській областях та у м. Києві кількість апаратів збільшилась у 3, 3, 2 та 5 разів відповідно. Інтенсивно використовуються ГД-машини у Запорізькій (948,7), Луганській (983,7) та Харківській (935,9) областях.

У 2012 році методом ГД лікувались 4952 пацієнти. Рівень забезпечення цим видом допомоги становив 109 на млн. населення, що на 43,4% більше, ніж у 2009 році. На рис. 8 продемонстрована варіабельність забезпечення лікування методом ГД; показник коливався від 49 у Луганській області до 246 на млн - у Івано-Франківській області.

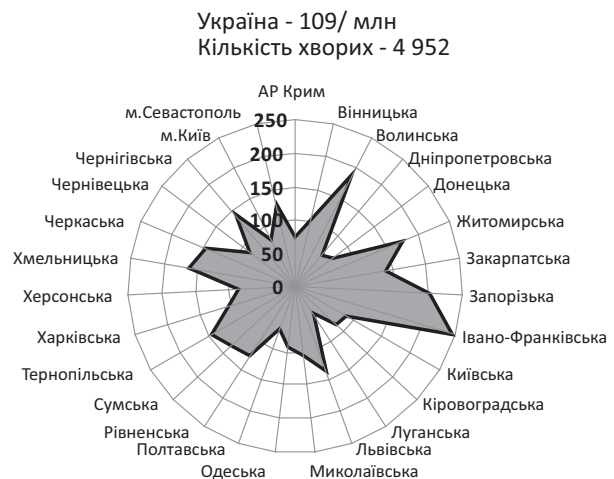


Рис. 8. Лікування методом ГД (на млн. населення) 2012 р.

Серед ГД-хворих переважають особи працездатного віку: 18-44 роки - 37,4%; 45-64 - 52,3%; старших за 64 р. - 9,6%, а 0-17 р. - 0,9%. Розподіл за віком хворих, які уперше почали лікуватись ГД подібний.

Незмінним залишається відсоток хворих які лікувались методом ГД за його тривалістю протягом тижня 14,3% < 12 та 85,7% ≥ 12 годин відповідно.

При такому, на перший погляд, відносно задовільному співвідношенні, тривогу викликають результати вивчення показника по областях. Адекватну тривалість лікування мають 39,9% пацієнтів у Донецькій, 28,7% у Житомирській, 31,4% у Київській, 45,7% у Харківській, 32,5% у Хмельницькій областях та 24,2% у м. Києві. У той же час у Вінницькій, Дніпропетровській, Івано-Франківській областях, експлуатуються 25, 29, 63 ГД-апарати і лікується 166, 204, 339 пацієнтів відповідно, а відсоток хворих з тривалістю ГД терапії < 12 годин становив тільки у 4,2%, 3,9%, 3,8% відповідно.

Що стосується тривалості лікування ГД, то за період вивчення достовірно зросла питома вага пацієнтів, які отримували зазначену терапію протягом 6 - 10 років (з 19,8 ± 0,7% у 2009 р. до 21,3 ± 0,6% у 2012 р.), 11 - 15 років (з 3,2% до 6,85 відповідно), та 16 - 20 років (0,4% до 0,9% відповідно) (табл. 5).

Таблиця 5

Тривалість лікування методом ГД (%)

Тривалість лікування методом ГД	2009	2012
<90 днів	3,2	5,1
>90 днів	14,9	13,0
1-3 р.	41,7	37,5
4-5 р.	16,8	15,2
6-10 р.	19,8	21,3
11-15 р.	3,2	6,8
16-20 р.	0,4	0,9
понад 20 р.	0,1	0,1

У 2012 р. ПД використовувався в усіх областях України, за винятком Кіровоградської та Чернівецької областей. Його питома вага у структурі НЗТ становила 13,2% і 15,0% – у структурі діалітичної терапії. Усього ПД отримувало 887 хворих, що на 59% більше, ніж у 2009 р.. Підкреслимо ще раз, що темп приросту кількості ПД хворих випереджає такий уразі ГД. Найбільш виразна різниця приросту серед хворих, які вперше розпочали лікування діалізом: при ПД показник – 94,3%, при ГД – 44,8%. В розрахунку на млн. населення рівень забезпечення ПД у 2012 р. 19 і він перевищує показник 2009 р. на 58,3%. Простежені його суттєві коливання: від 1 на млн. у Донецькій до 45 на млн. у м. Києві (рис. 9).

ській - 4, Тернопільській - 9, Черкаській - 8 та м. Севастополі (6). 89% хворих були працездатного віку. Уперше розпочали лікування 237 осіб у 20 областях та м. Києві. Найбільше хворих розпочали лікування ПД у м. Києві (63), по 12 - 18 хворих у Вінницькій, Житомирській, Луганській, Львівській, Миколаївській, Полтавській, Харківській, Хмельницькій областях. Жодного «нового» хворого не було у Волинській, Дніпропетровській, Донецькій, Кіровоградській, Чернівецькій областях та м. Севастополі. Розподіл пацієнтів за віком має особливості. Порівняно з 2009 р. у чотири рази серед пацієнтів, що уперше розпочали ПД, стало більше хворих старших за 64 роки - 13,9% проти 3,3%. Завдяки накопиченому досвіду суттєво змінилась тривалість лікування хворих методом ПД (табл. 6).

Таблиця 6

Тривалість лікування методом ПД (%)

Тривалість лікування методом ПД	2009	2012
<90 днів	8,5	8,9
>90 днів	13,6	17,1
1-3 р.	62,3	45,8
4-5 р.	9,8	17,2
6-10 р.	5,1	9,8
11-15 р.	0,5	0,8
16-20 р.	0	0,2
понад 20 р.	0,2	0,1

Україна - 19 / млн
Кількість хворих - 877



Рис. 9. Забезпеченість ПД (2012 р.) за адміністративними територіями.

За кількістю ПД-хворих виділяються АР Крим (66 хворих), Вінницька (45), Дніпропетровська (67), Львівська (61), Одеська (79), Полтавська (59), Харківська (79), Житомирська (37), Миколаївська (32), Хмельницька (35). До 10 пацієнтів лікувались методом ПД. У Волинській - 3, Донецькій - 6, Запорізькій - 9, Рівнен-

Впродовж чотирьох останніх років у 1,8 та 2 рази збільшилась питома вага хворих, що лікувались методом ПД 4-5 та 6-10 років, відповідно, а саме в 2012 р. - 17,2% проти 9,8% у 2009 р. та 9,8% проти 5,1% відповідно. Проте, досі більшість пацієнтів (45,8%) отримують лікування протягом 3 років. Усього таких пацієнтів

було 166. При цьому частота зміни ГД на ПД зросла на 8% (1,2% у 2009 р. і 1,3% - у 2012 р.), а ПД на ГД - на 15,5% (10,3% та 11,9% відповідно). Основна причина зміни ПД на ГД (51,2%) - належить ускладненням з боку черевної порожнини, а ГД на ПД пов'язана з судинним доступом (15,7%).

У 2012 році в Україні зареєстровано 840 пацієнтів із функціонуючим нирковим трансплантатом. В структурі НЗТ їх доля становила 12,6%. Чотири роки назад їх було 595, тобто на 41,2% менше, що складало 12,8% серед хворих, які лікувались НЗТ. Найбільше було осіб у віці 18 - 44 років - 67,1%. Разом з тим, у 3,6 рази зростає частка осіб, старших 64 років та в 1,4 рази - 0 - 17 років. В основному пацієнти зосереджені у Дніпропетровській (103), Донецькій (98), Запорізькій (77), Львівській (75), Одеській (68), Харківській (54) областях та у м. Києві (46). У 2012 році виконано 100 трансплантацій нирок, у 2009 - 112. На тлі переважання хворих у віці 18 - 64 р. (90%), звертає увагу факт, що у 2,5 рази зростає кількість трансплантацій серед дітей (з 3,6% у 2009 р. до 9,0% у 2012 р.). Трансплантат від живого донора отримали 487 хворих (58,0%); 353 (42,0%) - була трансплантована трупна нирка. Простеженні позитивні зміни в розподілі хворих за тривалістю життя (табл. 7).

Таблиця 7

Тривалість функціонування трансплантату (%)

Тривалість функціонування трансплантату	2009	2012
1-3 р.	40,8	25,5
4-5 р.	11,9	22,4
6-10 р.	20,5	22,6
11-15 р.	11,9	12,1
16-20 р.	2,5	4,6
понад 20 р.	0,8	1,0

Звертає на себе увагу зростання (на 58,6%) кількості хворих, які втратили трансплантат (46 - у 2012 р. проти 29 - у 2009 р.). Серед причин на першому місці було хронічне відторгнення (41,3% проти 27,6% у 2009 р.), простежена тенденція до зменшення у їх структурі інфекційних ускладнень.

Проблема ускладнень у хворих, які отримують НЗТ займає особливе місце в аспекті впливу на кінцевий результат. Тому, важливими є дані щодо інфікованості хворих вірусом В, С або імунодефіциту залежно від типу НЗТ. Виявилось, що найбільша питома вага таких випадків серед хворих на ГД (763 - 15,4%), у 5,3 рази менше їх було серед пацієнтів із трансплантованою ниркою (24 - 2,9%), і лише 1,7% - у ПД-хворих. Встановлено, що у ГД-хворих

та після ТН переважає інфікованість вірусом В, тоді, як у ПД-хворих - вірусом С. Додамо, що у 5 областях вона була у кожного третього хворого (Вінницькій, Закарпатській, Черкаській, Чернігівській, Харківській). Протягом року частка інфікованих стала значно менша, на ГД (1,3%, проти 0,2% у 2009 р.). Високий показник інфікованості НЗТ-хворих є у Закарпатській, Запорізькій, Чернігівській, Черкаській, Житомирській областях.

Тривалість лікування методом ПД, значною мірою, залежить від частоти ПД, асоційованої інфекції та наслідків її лікування. За період вивчення їх відсоток зменшився з 20% до 9,0%. В структурі ускладнень переважає перитоніт: у 102 (92,7%) із 110 хворих у 2009 р. і у 68 із 80 (85%) - у 2012 р.. Інфекція місця виходу катетера була у 4,5% (у 5 із 110) та 13,8% (у 11 із 80) у 2009 та 2012 роках відповідно. Туфельна інфекція - значно рідше: у 2,7% (у 3 із 110) та 1,3% (у 1 із 80) відповідно. Найвища частота перитоніту спостерігалась у АР Крим, Вінницькій, Житомирській, Закарпатській, Одеській, Чернігівській областях. Продовжили лікування методом ПД 86,3% хворих, тоді, як у 2009 р. 61,8%. Крім того, асоційована інфекція стала причиною смерті 2,5% хворих у 2012 р., що втричі менше порівняно з 2009 р., коли показник становив 7,3%.

Як відомо, одним із критеріїв оцінки результативності лікування є показник смертності. У 2012 р. серед 4952 хворих, що отримували ГД, померло 473 - 9,6%, дещо більшою величиною показника була у тих, хто розпочав лікування уперше в звітному році (10,8%), За рівнем смертності виділяються 10 областей: Донецька - 12,8%, Житомирська - 15,2%, Львівська - 12,4%, Полтавська - 16,2%, Рівненська - 12,7%, Харківська - 16,4%, Херсонська - 15,4%, Хмельницька - 14,2%, Чернівецька - 17,1%, Чернігівська - 12,0%. Відмітимо, що за чотири роки рівень смертності не зазнав суттєвих змін. У 2009 р. він становив 9% та серед уперше взятих на лікування - 10,9%.

З 877 хворих, які лікувались методом ПД у 2012 р. померло 70, що складало 8%. Проте, серед тих, хто розпочав лікування уперше, смертність зменшилась удвічі (з 6,6% у 2009 до 3,4% 2012 рр.). У 5 областях (Волинській, Дніпропетровській, Запорізькій, Кіровоградській, Чернівецькій) та м. Севастополі не було жодного випадку смерті.

Із 840 хворих з функціонуючим трансплантатом у 2012 р. померло 14 осіб (1,7%), що на 43,3% менше, ніж чотири роки тому. Смертність коливалась від 1,0% до 10%. Порівняльний аналіз представлених даних свідчить, що найменші показники смертності спостерігається у пацієнтів з трансплантованою ниркою, найбільші у ГД-хворих (табл. 8).

Таблиця 8

Смертність пацієнтів (%)

Тривалість лікування	ГД		ПД		ТН	
	2009	2012	2009	2012	2009	2012
<90 днів	10,54	13,95	6,67	4,3	16,67	0
>90 – 1р.	20,45	19,03	17,78	11,43	11,11	7,14
1-3 р.	37,7	29,81	55,56	51,43	33,33	21,43
4-5 р.	13,74	16,91	8,89	24,29	5,56	28,87
6-10 р.	13,74	14,59	11,11	7,14	22,22	0
11-15 р.	3,51	4,65	0	0	11,11	28,57
16-20 р.	0,32	1,06	0	0	0	7,14
понад 20 р.	0	0	0	1,43	0	7,14

Серед пацієнтів з ТН практично кожен третій помирає на 11 – 15 рік після пересадки нирки, а 14,3% ще пізніше. Тобто, пацієнти з ТН живуть довше, ніж ті, що лікуються ГД чи ПД. Причини смерті у НЗТ-хворих однакові; від серцево-судинних захворювань помирають 64,2%, 63% ГД та ПД-хворих; тоді, як після ТН тільки 21,4% і такий же відсоток приходиться на цереброваскулярні хвороби.

У 2012 р. гостре пошкодження нирок діагностовано лише у 325 осіб, що становило 7 випадків у розрахунку на млн населення. Зареєстровано хворих у АР Крим 36, у Львівській – 41, Рівненській – 28, Чернівецькій – 27, Тернопільській – 25, Івано-Франківській – 24, Вінницькій – 23, Миколаївській – 18, Закарпатській – 14, Кіровоградській – 13. У більшості хворих діагностували ІІІ стадію ГПН – 44,6±2,7%, практично однаковий відсоток в структурі розподілу за стадіями приходився на І та ІІ стадії - 28,9±2,5% та 26,5±2,5% відповідно. Варто наголосити, що кількість хворих у ІІІ стадії становила 100% у АР Крим, у Волинській – 50%, Запорізькій – 50%, Івано-Франківській – 62%, Тернопільській – 68%, Чернігівській – 72%, Житомирській – 80%, Миколаївській та Херсонській по 83,3%, Закарпатській – 100%). Основною причиною розвитку ГПН був гострий інтерстиціальний нефрит (24,3%). Відсоток ГПН унаслідок інтерстиціальному нефриту складав 34,8% у Вінницькій, 44,4% - Чернівецькій, 46,4% - Львівській, 54,5% - Чернігівській та 60,7% - Волинській областях. Окрім вищезгаданих, причинами ГПН були: гіповолемія 9,5%, швидкопрогресуючий гломерулонефрит 8%, кардіоренальний синдром 6,5%, гепаторенальний синдром 6,2%, обструкція сечових шляхів 4,9%. Однак, у 21% хворих причину ГПН не встановлено.

Серед 325 хворих на ГПН 150 (46,2%) отримували різні варіанти діалітичної НЗТ (ДНЗТ). Переважно застосовувались інтермітуючі ДНЗТ – 143 хворих (93,3%). Лише для лікування 4 та 3 пацієнтів використовували тривалу або гібридну ДНЗТ відповідно. ПАПД застосували для лікування 8 хворих (5,3%). Повного відновлен-

ня функції нирок досягли у 130 із 325 пацієнтів (40,0%). Часткове відновлення було у 128 із 325 пацієнтів (39,4%). Одинадцять хворих (3,4%) залишились діаліз залежними, померло 49 осіб (15%). Однак, у разі лікування методами ДНЗТ повне відновлення функції нирок досягнуто у 31,3% (у 47 із 150), часткове у 40%, померло 19,3% хворих (29).

Таким чином, за чотири роки відбулися деякі позитивні зміни в організації надання спеціалізованої допомоги хворим нефрологічного профілю, однак, на жаль, відставання за величиною основних параметрів які визначають якість діагностики та доступність лікування від інших у Європі залишилось більше ніж значним (табл. 9).

Таблиця 9

Величина основних параметрів медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю (на млн. населення)

Назва показника	Європа ++	Україна+
Кількість лікарів-нефрологів	48	10
Кількість ліжок	47	35
Кількість центрів (відділень)	16,4	2
Кількість біопсій нирки	120	невідомо
Розповсюдженість ХХН	85 000	11 000
Розповсюдженість НЗТ	741	147
НЗТ уперше протягом року	123	28
Основні причини ХХН: ДН	28	11,8
ГН	22,8	8,3
ХГН	14,5	6,85
Частота ГПН	300	7,1

Примітки: + – станом на 31.12.2012 року;
++ – NDT(2008) 23:1323-1329;
NDT Plus (2010) 3:28-36;
Clin Kidney J (2013) 6:105-115.

Важливим досягненням останніх років є удосконалення нормативно-правової бази, через прийняття наказу №84/608 від 22.09.2011 р. НАМН та МОЗ України, яким передбачена оптимізована структура організації поетапної медичної допомоги хворим нефрологічного профілю (рис. 10).

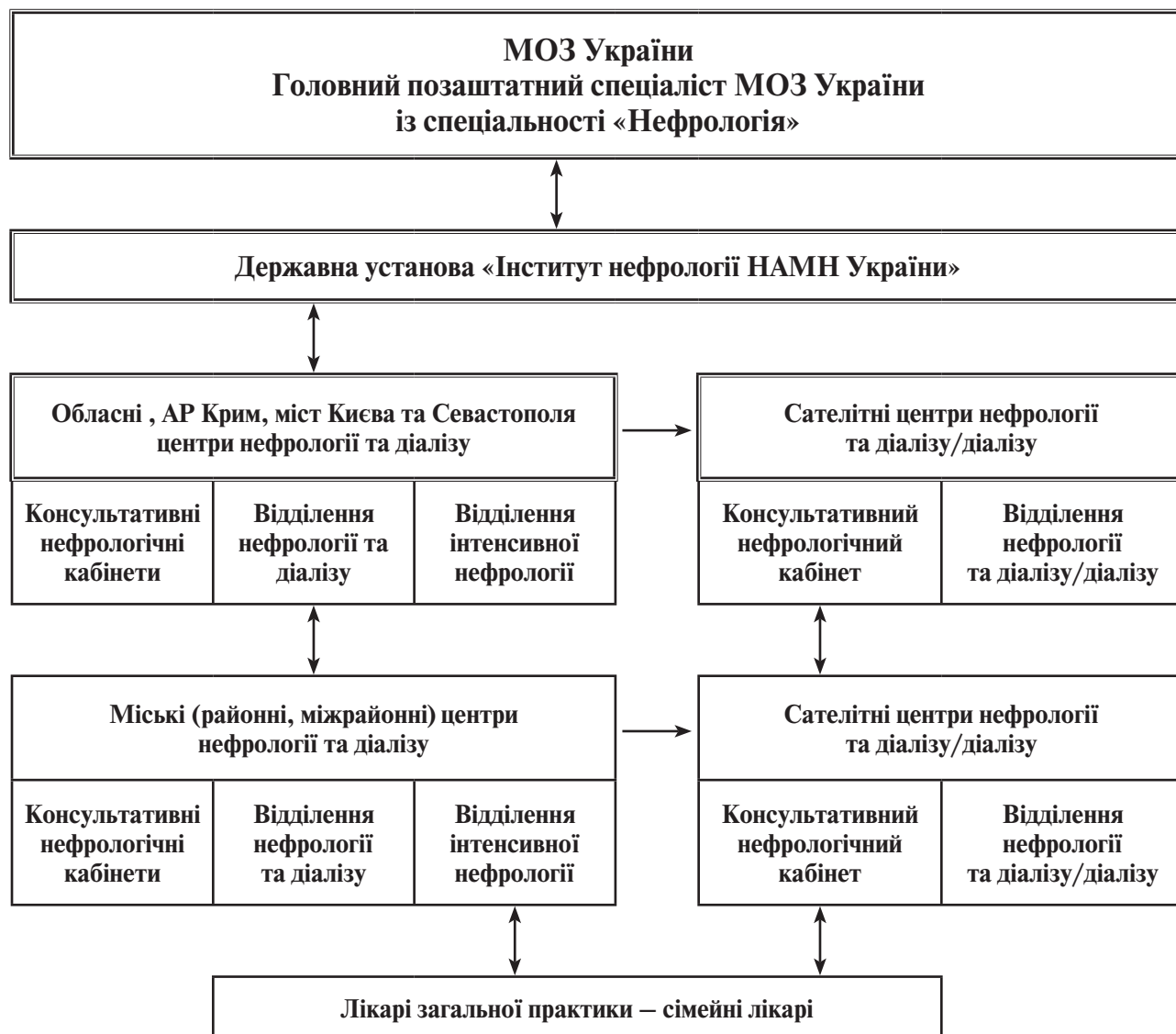


Рис. 10. Структура поетапної медичної допомоги хворим нефрологічного профілю.

Реалії сьогодення вимагають найскорішого її впровадження для забезпечення якісної доступної нефрологічної допомоги населенню України. Зазначене є однією із найголовніших стратегічних орієнтирів, що стоять перед нами.

ВИСНОВКИ. Для покращення ситуації необхідно виконати наступні кроки:

1. Створити правові підстави адекватного штатного наповнення усіх рівнів надання медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю.
2. Привести структуру надання нефрологічної допомоги у відповідність до існуючих нормативно-правових актів.
3. Забезпечити можливість виконання функцій центрами нефрології та діалізу, регламентованих наказом від 22.09.2011 р. № 84/608.
4. Створити та забезпечити функціонування стабільного механізму диверсифікації фінансування НЗТ між регіональними та державним бюджетом.
5. Через створення регіональних міждисциплінарних команд (нефролог, ендокринолог, кардіолог, терапевт і т.д. – склад команди визначається завданням, яке вона має вирішити) провести скринінг ХХН (хворі на ЦД, з гіпертензією, після перенесеного ГПН).
6. Створити клінічні настанови з діагностики, профілактики та лікування ХХН.
7. Забезпечити контроль виконання створених медико-технологічних документів та усунення встановлених недоліків

ЛІТЕРАТУРА:

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок : 2009 рік / уклад. Н. О. Сайдакова, Г. С. Владзієвська, Н. І. Козлюк, Є. С. Самусева ; Національна академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа „Інститут нефрології АМН України” ; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2009. – 89 с.
2. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок : 2012 рік / уклад. Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, М. В. Кулизький ; Державна установа „Інститут нефрології НАМН України” ; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2013. – 158 с.
3. Распространённость хронической болезни почек по данным регистра центра болезней почек и диализа городской клинической больницы №40 Екатеринбурга / А. В. Назаров и др. // Нефрология. – 2012. – №2 (38). – С. 88-92.
4. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг.: (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б. Т. Бикват, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11 № (3). – С. 144-233.

Надійшла до редакції 29.07.2013

Прийнята до друку 01.08.2013

© Кондаков І.І., Топчій І.І., Кірієнко О.М., 2013

УДК 615.361.013.85.014.41:616.61-002-092.9

І.І. КОНДАКОВ¹, І.І. ТОПЧІЙ², О.М. КІРІЄНКО²

ВПЛИВ ГЛІЦЕРОЛУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНО-МОРФОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ НИРОК ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОЇ ТА ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ЩУРІВ

I.I. KONDAKOV, I.I. TOPCHII, O.M. KIRIENKO

INFLUENCE OF GLICEROL ON FUNCTIONAL-MORPHOLOGICAL INDICATORS OF KIDNEYS AT MODELLING RENAL INSUFFICIENCY IN RATS

ДУ «Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України»¹

ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т.Малой НАМН України»²

SI «Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine NAS of Ukraine»¹

SI «Institute of therapy behalf of L. T. Malaya NAMS of Ukraine»²

Ключевые слова: модель острого повреждение почек, глицерол, хроническая болезнь почек, показатели функции почек, морфометрические характеристики почек крыс.

Keywords: model of acute kidney insufficiency, indexes of the functional state of kidneys, morphometric description, glycerol.

Резюме. Известно, что после острого повреждения почек имеется риск развития хронической болезни почек и высокой смертности от ее осложнений.

Материал и методы. Исследование проведено на 40 беспородных крысах при моделировании острого повреждения почек, вызванного токсическими дозами глицерола. Для гистохимического исследования препарат почек заливали в парафин, срезы тканей окрашивали гематоксилин-эозином; ультратонкие препараты анализировали в электронном микроскопе ПЕМ-125К.

Результаты и обсуждение. Введение глицерола приводит к дистрофическим и некротическим изменениям в канальцевом аппарате почек и увеличению метрических параметров клубочков. На стадии хронической почечной недостаточности наблюдается уменьшение размеров клубочков, их очаговая гибель и нефросклероз.

Выводы. При моделировании почечной патологии путем введения 50% глицерола нарушение функции почек носит стадийный характер с вероятным развитием хронической болезни почек через 8 недель.

Summary. It is known, that after acute damage of kidney there is a risk of development of chronic kidney disease and death rate from its complications.

Material and methods. Research are spent on 40 not purebred rats at modelling of acute damage of the kidneys caused by toxic doses of glycerol. To evaluate histopathological changes, we used cuts of fabrics painted gematoksilin-eozinom. Ultrathin preparations analyzed in electronic microscope PEM-125K.

Results. Administration of glycerol leads to to uremia with dystrophic changes in tubular device and glomerular hypertrophy. At a stage of chronic renal insufficiency reduction of the glomerular sizes, tubulointerstitial fibrosis and glomerulosclerosis is observed.

Conclusion. At modelling of a nephritic pathology by introduction of 50 % glycerol infringement of function of kidneys has phasic character with probable development of chronic kidney disease in 8 weeks.

Топчій Іван Іванович
itopchiy@yandex.ua

ВСТУП. Гостре пошкодження нирок (ГПН) призводить до смерті близько 2 мільйонів людей за рік у всьому світу [6]. Відомо, що залежно від стану організму відповідь на ГПН може бути різною – відновлення функції, зниження функціонального резерву або прогресуючі дистрофічні зміни та розвиток хронічної ниркової недостатності [7]. Недавні дослідження підтвердили, що у пацієнтів, які лишилися живими після ГПН, високий ризик розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) та підвищеної смертності від її ускладнень, тому необхідні науково обґрунтовані настанови по профілактиці гострого пошкодження нирок та його профілактиці [2, 3]. Разом з цим, ще не зовсім зрозуміло, настільки клінічний синдром зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та рівень креатиніну у плазмі при гострій та хронічній хворобі нирок відповідає морфологічним змінам у нирках. У зв'язку з цим, метою досліджень було вивчення морфологічних змін у нирках щурів на різних стадіях формування гострої та хронічної ниркової недостатності.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. Матеріалом дослідження служили 40 білих безпородних щурів, вагою 200-300 гр., віком 4 місяці. Тварини були розподілені на 3 групи: 1 – група контролю, 2 – група тварин з моделлю ГПН і 3 – група тварин з моделлю хронічної ниркової недостатності (ХНН). Для моделювання ГПН щурів 2-ої групи витримували 24 години без їжі, після чого внутрішньом'язово вводили 50% водний розчин гліцеролу у дозі 10 мл на кг маси тіла [4]. Всі тварини 2-ої групи, які не були виведені з експерименту до 8-го тижня після введення гліцеролу, входили до 3-ої групи, тобто у них формувалася ХНН. Тварин всіх груп поміщали в обмінні клітини і збирали сечу в умовах спонтанного діурезу протягом доби, в пробах сечі і крові визначали рівень креатиніну. Розраховували ШКФ і канальцеву реабсорбцію [1]. Для гістохімічного дослідження препарат нирок щурів заливали в парафін, гістологічні зрізи тканин забарвлювали гематоксилін-еозином [5]. Для електронно-мікроскопічного дослідження зразки нирок були фіксовані 2,5% глутаральдегідом й 1% осмієвим фіксатором. Всі зразки препаратів за загальноприйнятою методикою. Напівтонкі зрізи (0,5 мкм) забарвлювали метиленовим синім і основним фуксином, переглядали на мікроскопі ЛЮМАМ МП-4, укомплектованому цифровою відеокамерою Panasonic WV-CP 470. Ультратонкі зрізи аналізували в електронному мікроскопі ПЕМ-125К при прискорювальній напрузі 75 кВ за допомогою системи аналізу зображень СА3-01А (АТ «SELMI», м. Суми), що включають СС камеру DX-2 і пакет програм фірми «KAPPA», Німеччина.

Після введення гліцеролу тварин контрольної і експериментальної груп піддавали ев-

таназії відповідно до Директиви 86/609 ЄЕС і угодою Ради Європи ETs 123, всі експерименти проводилися відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів над тваринами (1994)», схваленими Першим національним конгресом з біоетики (20 вересня 2001 р. Київ, Україна) і згідно з «Правилами використання лабораторних експериментальних тварин» (1984, додаток 4).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою стандартної програми Statgraph 2.1. Рівень достовірності склав 0,05 та 0,01.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При гістологічному дослідженні в нормі у корковій речовині визначаються клубочки що мають площу близько 16000 мкм², судинні петлі мають площу 10000 мкм². Розміри капсули Шумлянського близько 5800 мкм² (рис. 5). Усередині клубочка визначаються подоцити, ендотеліальні клітини капілярів і мезангіоцити. Середня кількість ядер усіх клітин клубочка складає близько 85 (рис. 1а).

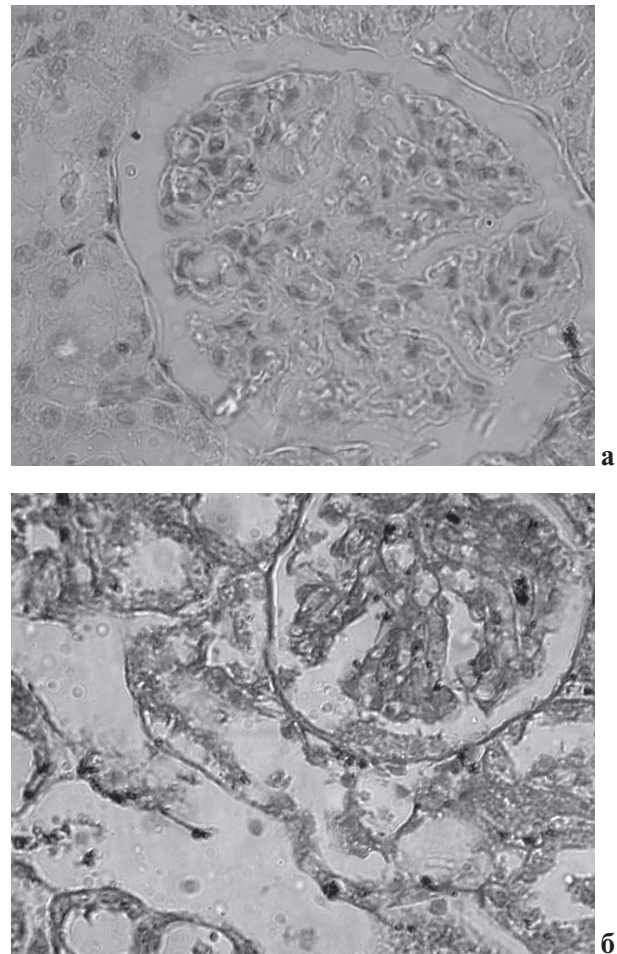


Рис. 1. Ниркові клубочки і каналці: а – норма, б – перша доба після введення гліцеролу. Фарбування гематоксиліном-еозином. Х400.

Клітини епітелію проксимальних і дистальних звитих каналців широкі в основі, де вони

прилягають до базальної мембрани. Кордони між клітинами визначаються невиразно. У проксимальних каналцях висота епітелію складає 6 мкм з діаметром просвіту 2-3 мкм, в дистальних каналцях висота епітелію значно нижче – 2 мкм, а просвіт каналця більше і складає в середньому 12 мкм. Морфологічна картина нирки щура без особливостей.

Визначення функцій нирок через 1 добу моделювання гліцеролового ГПН показали, що у щурів сформувалося гостре порушення видільної функції нирок, яке характеризувалося

анурією і високими показниками креатиніну крові ($286,0 \pm 20,0$ мкмоль/л), що в 7 разів перевищувало нормальні показники. Отримані дані свідчать про стан «шокової» нирки у експериментальних тварин. На тлі прямої токсичної дії гліцерола і порушення кровообігу в нирці виживаність складала 50% в першу добу. При моделюванні гострої ниркової недостатності за допомогою введення 50% гліцерола через 1 добу площа клубочків складала приблизно 9000 мкм², площа судинних петель різко знижена, до 4900 мкм² (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив введення гліцеролу на показники функціонального стану нирок при гліцероловій моделі ГПН у щурів

Показник	Контроль (n = 5)	ГПН 1 доба (n = 35)	ГПН 1-й тиждень (n = 17)	ГПН 2 тижні (n = 10)
Виживаність %	100	50*	50	100*
Добовий діурез мл	30,12±0,3	-	11,04±0,1*	5,7±1,1***
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	0,63±0,05	-	0,33±0,03*	0,38±0,02*
Креатинін крові, мкмоль/л	38,75±4,3	286,0±20,0* **	59,83±6,1***	62,5±0,5*
Креатинін сечі, ммоль/л	1,27±0,01	-	7,83±6,1*	9,8±0,9*

Примітки: * - вірогідно в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$); ** - вірогідно в порівнянні з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$)

Капсула розтягнута, що вірогідно в порівнянні з контролем (рис.5). Середня кількість ядер всіх клітин в мезангіумі клубочка складає близько 60.

У деяких клітинах епітелію каналців спостерігалася гідропічна дистрофія. Кордони між окремими клітинами відсутні. Ядра в них не виявляються (некробіотичні процеси). Просвіти в дистальних і проксимальних каналцях розширені до 20 мкм (злуцений епітелій). Дана морфологічна картина в корковій і мозковій речовині відповідає шоковому стану нирки (рис. 1 б).

При цьому збиральні трубочки мозкової речовини, заповнені колоїдоподібним вмістом і мають різні розміри і конфігурацію (рис. 2).

Через тиждень після введення гліцерола стан гострого порушення видільної функції нирок зберігався. Виживаність експериментальних тварин так само залишалася високою 50%.

Про це свідчили олігоурія, значне, майже двократне, зниження ШКФ, гіперкреатининемія (концентрація креатиніну перевищувала показник інтактних тварин в середньому в 1,6 разу, $p < 0,05$), показник концентрації креатиніну в сечі складав $7,83 \pm 6,1$ ммоль/л, що в 6 разів перевищувало норму .

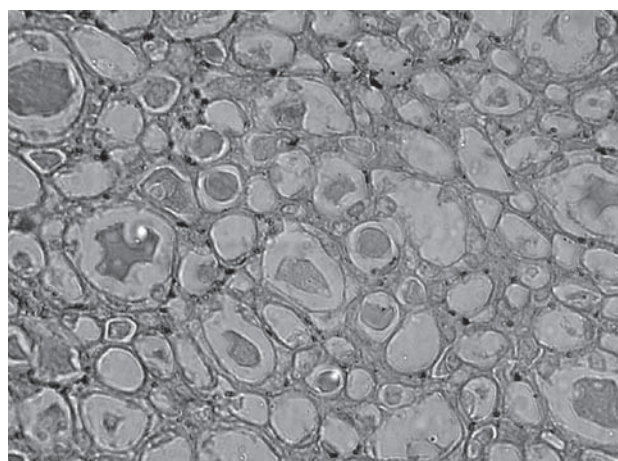


Рис. 2. «Щитовидна нирка» перша доба після введення гліцерола. Просвіт збиральних трубочок заповнений колоїдом. Просвіт трубочок різко збільшений. Забарвлення гематоксиліном- еозинном. Х400.

Метричні параметри клубочків через 1 тиждень після введення гліцеролу вірогідно знижувалися в порівнянні з групою контролю.

Весь епітелій каналців знаходиться в стані білкової дистрофії (гіаліново-крапельної і балонної) (рис. 3).

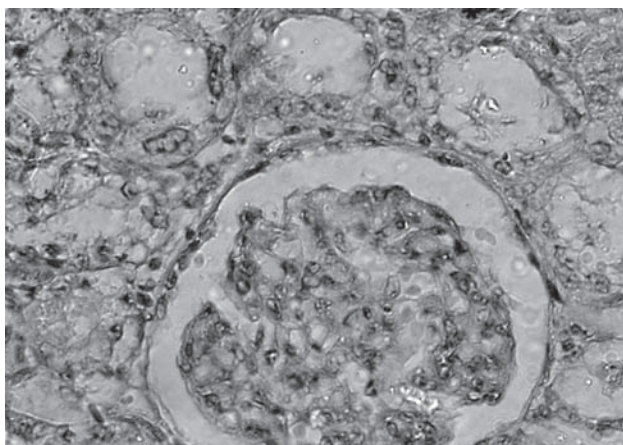


Рис. 3. Гіаліново-крапельна і гідропічна дистрофія епітелію проксимальних і дистальних каналців через тиждень після введення глицерола. Просвіт каналців збільшений. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Х400.

Просвіт каналців різко і достовірно розширений в порівнянні з групою контролю і містить злушений епітелій. Кордони між епітеліальними клітинами не визначаються. Деякі ядра епітеліальних клітин містять по 3-4 ядерця, що відсутні в нормі. Метрично ці ядра відповідають ядрам, виявленим за допомогою забарвлення на s-фазу.

Через 2 тижні після введення глицерола стан гострого порушення видільної функції нирок залишався стабільним. Про це свідчили олігоурія, значне, майже двократне, зниження ШКФ, гіперкреатиніємія (концентрація креатиніну перевищувала показник інтактних тварин в середньому в 1,6 разу, $p < 0,05$), показники концентрації креатиніну в сечі склали $9,8 \pm 0,9$ ммоль/л,

що 7-кратно перевищувало норму. Через 2 тижні експерименту, що відповідає олігоурічній стадії ГПН, метричні параметри клубочків були вірогідно вище, чим у терміні 1 тиждень. Клітини епітелію проксимальних і дистальних каналців знаходяться в стані гіаліново-крапельної дистрофії (рис.4). Місцями каналці заповнені злушеним епітелієм. Ядра епітелію каналців гіперхромні, мають по 2-3 ядерця.

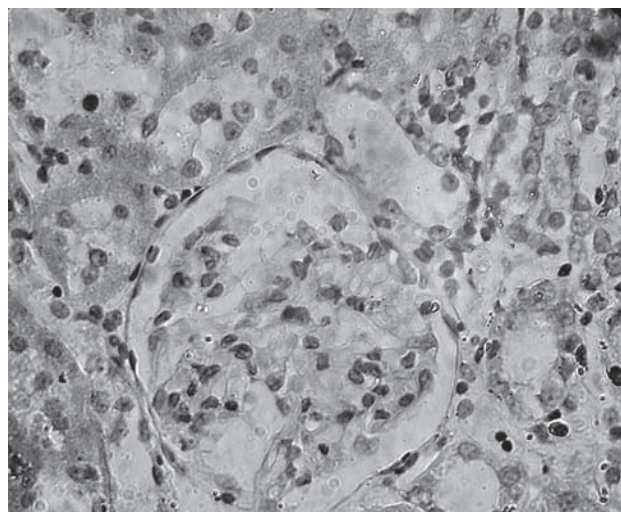


Рис. 4. Нирковий клубочок і проксимальні і дистальні звиті каналці через 2 тижні моделювання ГПН. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Х400.

Через 6 тижнів після введення глицерола, спостерігалось поліпшення таких показників як ШКФ ($0,42 \pm 0,04$ мл/хв), так само достовірно знижувався креатинін крові і сечі. Не дивлячись на явний прогрес в поліпшенні цих показників, добовий діурез залишався українським $5,2 \pm 0,6$ мл/доб. (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив введення глицеролу на показники функціонального стану нирок при глицероловій моделі ХНН у щурів

Показник	Контроль (n = 5)	ГНН 6-й тиждень (n = 10)	ХНН 8-й тиждень (n = 5)	ХНН 32-й тиждень (n = 5)
Вживаність %	100	100	100	100
Добовий діурез, мл	$30,12 \pm 0,3$	$5,2 \pm 0,6^*$	$6,33 \pm 0,6^*$	$8,7 \pm 1,1^{***}$
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв.	$0,63 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,04^*$	$0,46 \pm 0,04^*$	$0,55 \pm 0,01^*$
Креатинін крові, мкмоль/л	$38,75 \pm 4,3$	$52 \pm 0,6^*$	$59,83 \pm 6,1^*$	$44,0 \pm 4,2^*$
Креатинін сечі, ммоль/л	$1,27 \pm 0,01$	$7,6 \pm 0,6^*$	$6,00 \pm 0,65^*$	$5,4 \pm 0,48^*$

Примітки: * - вірогідно в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$);

** - вірогідно в порівнянні з попереднім терміном спостереження ($p < 0,05$)

Через 6 тижнів моделювання ГПН розміри клубочка залишаються без достовірних змін в порівнянні з терміном 2 тижні, площа капілярів достовірно зменшена, розміри капсули Боумена - Шумлянського без змін.

Проксимальні і дистальні звиті каналці без дистрофічних змін, площа просвіту каналців достовірно нижче, ніж на попередньому терміні (рис. 6). Висота епітелію проксимальних каналців наближається до показників в групі контролю.

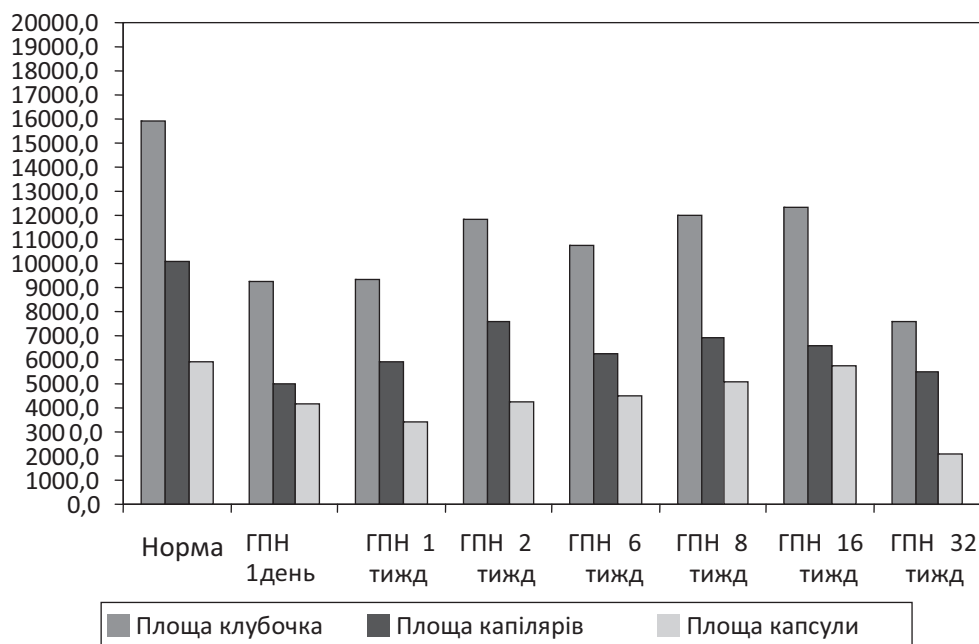


Рис. 5. Основні морфометричні показники гломерулярного апарату на всіх термінах моделювання ниркової недостатності у експериментальних тварин.

Ядра епітеліальних клітин гіпохромні, ядерця в них не виявляються (рис. 6).

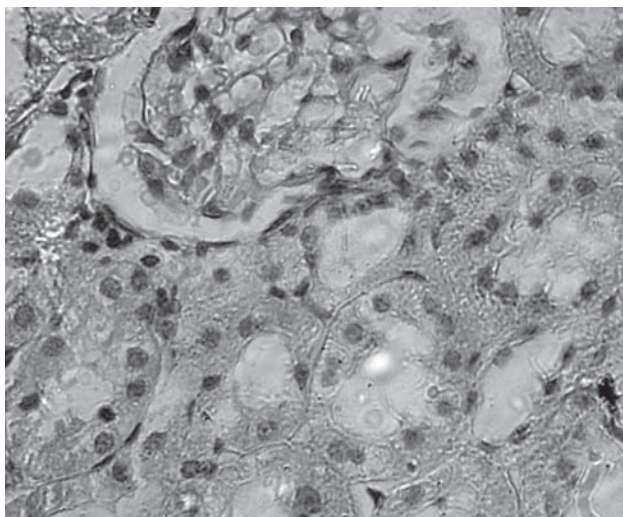


Рис. 6. Нирковий клубочок і проксимальні і дистальні звиті каналці через 6 тижнів моделювання ГПН. Забарвлення гематоксилином- еозином. X400.

Через 8 тижнів після введення 50% розчину глицерола, за даними літератури, може формуватися ХНН [8]. За нашими даними спостерігається недостовірне поліпшення всіх показників, які характеризують функціональний стан нирок експериментальних тварин. Збільшився добовий діурез, ШКФ, знизився рівень креатиніну в сечі. Проте, у порівнянні з попереднім терміном спостереження виросла концентрація креатиніну в крові. Розміри клубочків на цьому терміні практично не відрізняються від терміну 6 тижнів, але контрольних значень не досягають.

Місцями епітелій каналців має ознаки дистрофії, площа просвіту каналців збільшена у порівнянні з терміном 6 тижнів. Спостерігається поліморфізм ядер (рис. 7).

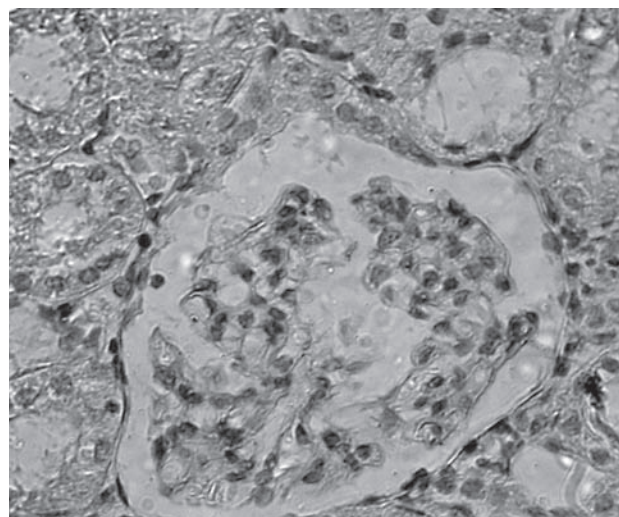


Рис. 7. Нирковий клубочок і проксимальні і дистальні звиті каналці через 8 тижнів після введення глицерола. Забарвлення гематоксилином- еозином. X400.

Через 16 тижнів після початку експерименту, розміри клубочка складають в середньому 12500 μm^2 , але достовірно відрізняються від показників групи контролю, капсула Шумлянського розтягнута, площа капілярів клубочка зменшена (див. рис. 5). Діаметр проксимальних

дистальних звитих каналців збільшений відносно групи контролю. Спостерігалася дистрофія епітелію каналців. Ядра епітелію каналців гіперхромні (рис. 8).

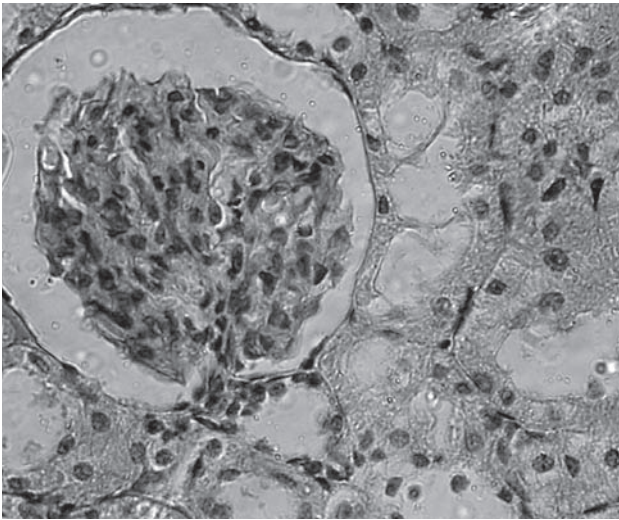


Рис. 8. Нирковий клубочок і проксимальні і дистальні звиті каналці через 16 тижнів моделювання ниркової патології. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Х400.

У віддалені терміни ХПН (32 тижні) метричні показники клубочка знижені в 2 рази в порівнянні з групою контролю і достовірно в порівнянні з терміном 8 і 16 тижнів, збільшується венозна гіперемія, просвіт судин розтягнутий (рис. 9).

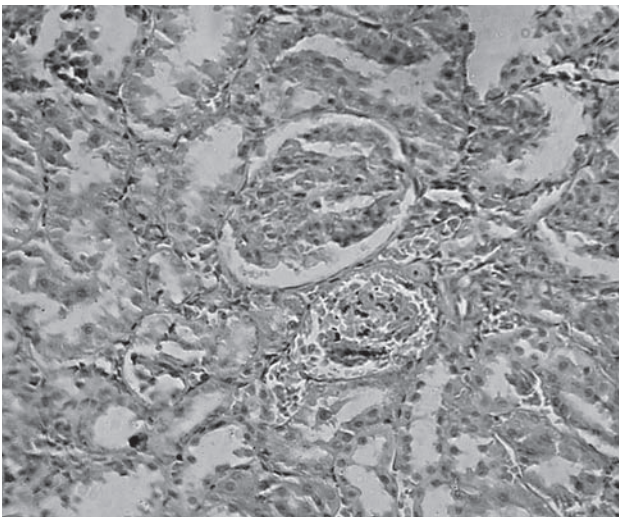


Рис. 9. Нирковий клубочок і проксимальні та дистальні звиті каналці через 32 тижні після введення гліцерола. Забарвлення гематоксилін-еозин. Х200.

У інтерстиції спостерігається крововиливи, лейкоцитарна інфільтрація і розростання сполучної тканини. (рис. 10). Клітини епітелію знаходяться в стані дистрофії, місцями ядра гіперхромні і мають 2-3 ядра.

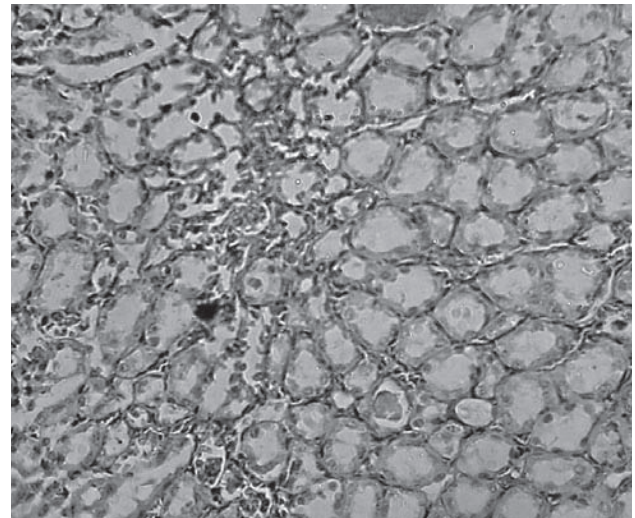


Рис. 10. Дифузна лейкоцитарна інфільтрація проміжної тканини нирки, нефросклероз. Забарвлення гематоксиліном - еозином. Х400.

Через 32 тижні після введення гліцерола спостерігалася збільшення добового діурезу до $8,7 \pm 1,1$ мл на добу, що достовірно вище, ніж в термін 8 тижнів, але достовірно нижче, ніж в нормі. ШКФ значно збільшилася до $0,55 \pm 0,01$ мл/хв., але не досягала значень, характерних для групи контролю.

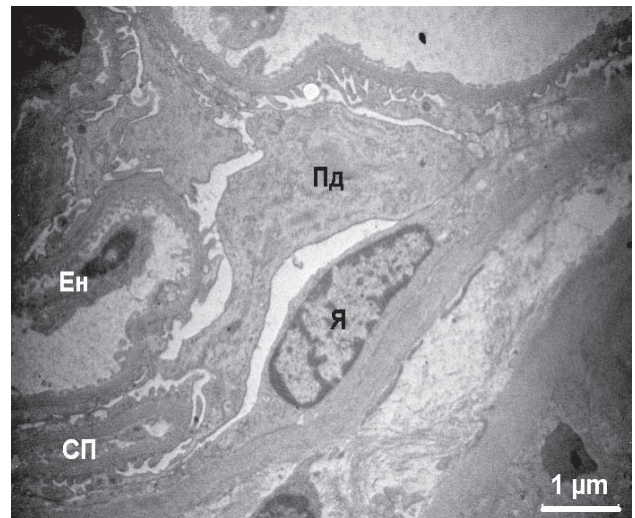


Рис. 11. Фрагмент тканини кори нирки з ХНН (32 тижні після введення гліцерола). СП - капілярна петля клубочка, яка спалася; Ен - десквамація ендотелію; Я - ядро епітеліоцита зовнішньої капсули клубочка; Пд - подоцит.

В корі нирки експериментальних тварин виявлялися патологічні зміни як клубочків, так і каналців нефронів. Характерним було значне звуження просвіту капсули клубочків, яке могло супроводжуватися відсутністю в ньому ультрафільтрату. Ряд клубочків характеризувалися наявністю петель капілярів, що спалися, деструкцією і десквамацією ендотелію (рис. 11). Спостерігалися лейкоцитарна інфільтрація інтерстиція з біляклубочковою локалізацією, а також проміжний нефрит, що зачіпав зони навколо каналців головних відділів (рис. 12).

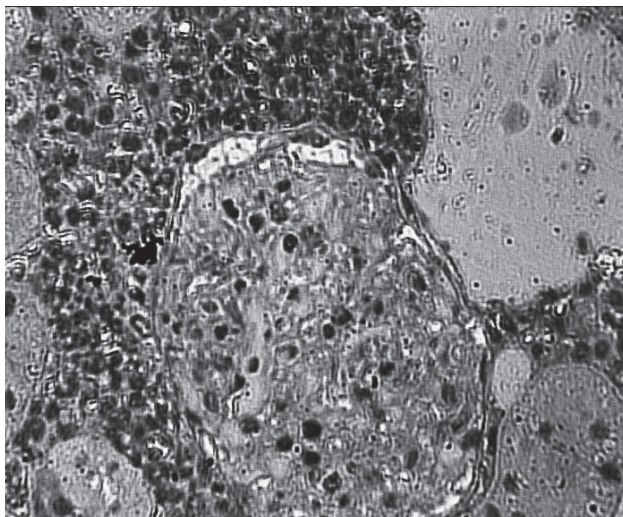


Рис. 12. Проміжний нефрит і біяллубочкова інфільтрація в корі шура з ХНН (32 тижні після введення гліцеролу). Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином. X 400.

Таким чином, результати проведених досліджень при моделюванні ниркової патології шляхом однократного введення 50% розчину гліцерола експериментальним тваринам свідчать про те, що порушення видільної функції нирок в ході експерименту складається з наступних стадій: порушення кровообігу в нирках - «шокова нирка» - триває 7 днів; стадія олігоурії і відновлення діурезу триває 2 тижні; через 8 тижнів формується хронічне порушення видільної функції нирок. Стадія відновлення діурезу не закінчується видужанням [11,12].

Основним субстратом ГПН є дистрофічні і некротичні процеси в епітелії проксимальних і дистальних канальців, а так само порушення кровообігу.

Перехід в стадію ХНН має під собою інший субстрат, це — інтерстиціальний нефрит і нефросклероз.

ВИСНОВКИ:

1. Однократне введення 50% гліцеролу експериментальним тваринам призводить до порушення функціональних показників нирок: на стадії гострої ниркової недостатності виникала анурія та олігурія, двічі зменшувалась швидкість гломерулярної фільтрації та збільшувався кліренс креатиніну. При переході у хронічну форму функціональні показники були вірогідно менше ніж у нормі, навіть у віддалені терміни спостережень.
2. Введення гліцеролу призводить до дистрофічних, та некротичних змін у канальцевому апараті нирки. На стадії хронічної ниркової недостатності спостерігається зменшення розмірів клубочків, вогнищева їх загибель та нефросклероз. В інтерстиції спостерігається лейкоцитарна інфільтрація.

3. При моделюванні нефротоксичного ГПН через 1-2 тижні переважають канальцеві пошкодження нефрону з розвитком осередкового гідропічного і коліквацийного некрозу в клітинах епітелію проксимальних і дистальних канальців і збиральних трубок.
4. Для ХНН (32 тижні після введення гліцеролу) характерна гіаліново-краплинна дистрофія нефроцитів проксимальних канальців і гідропічна дистрофія переважно дистальних канальців. У інтерстиції з'явилися вогнища лейкоцитарної інфільтрації як ознака інтерстиціального нефриту.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. — Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. — 199 с.
2. Колесник М. Проект національних клінічних настанов з діагностики, профілактики і лікування гострого пошкодження нирок / Колесник М., Законь К., Дударенко В. //Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — N1. — С. 51-57
3. Казаченко А.В. Протекторная и регенерационная терапия при остром и хроническом повреждении почки. /Автореф. Докт. дисс.Москва, 2009. 41 с.
4. Кирпатовский В.И. Экспериментальная оценка новых технологий профилактики и лечения почечной недостаточности / Кирпатовский В.И., Казаченко А.В., Плотников Е.Ю., Марей М.В. и др. // Экспериментальная и клиническая урология. — 2011. - № 2-3. — С.33 — 39.
5. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники / Меркулов Г.А. — М.: Медгиз, 1961. — 341 с.
6. Murugan R. Acute kidney injury: what's the prognosis? / Murugan R., Kellum J.A. // Nat Rev Nephrol. — 2011. — V. 7. — P. 209-217.
7. Chawla L.S. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease / Chawla L.S., Amdur R.L., Amodeo S., et al. // Kidney Int. — 2011.— Vol.79. — P. 1361-1369.

Надійшла до редакції 12.12.2012
Прийнята до друку 5.02.2013

© Романенко О. А., Степанова Н. М., Руденко А. В., Кругліков В. Т., Корніліна О. М., Лебідь Л. О., Колесник М. О., 2013

УДК: 616.61/63-022.7-032-055.2:612.017

О. РОМАНЕНКО, Н. СТЕПАНОВА, А. РУДЕНКО, В. КРУГЛІКОВ, О. КОРНІЛІНА, Л. ЛЕБІДЬ, М. КОЛЕСНИК

СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ТА МІКРОБІОЦЕНОЗ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПЕРЕБІГОМ

O. ROMANENKO, N. STEPANOVA, A. RUDENKO, V. KRUGLIKOV, O. KORNILINA, L. LEBID, M. KOLESNYK
THE STATE OF MUCOSAL IMMUNITY AND MICROBIOCENOSIS OF THE GENITOURINARY TRACT IN PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT PYELONEPHRITIS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: рецидивуючий пієлонефрит, мікробіоценоз сечостатевої системи, лізоцим, лактоферин, секреторний імуноглобулін А, активність та інтенсивність фагоцитозу.

Keywords: recurrent pyelonephritis, microbiocenosis of the genitourinary tract, lysozyme, lactoferrin, secretory immunoglobulin a, activity and intensity of phagocytosis.

Резюме. Мета – дослідити стан місцевого імунітету та мікробіоценозу сечостатевої системи хворих на хронічний пієлонефрит (ХПН) та встановити їх значимість як ризик факторів рецидивування.

Пацієнти та методи дослідження. В роботі проаналізовано стан місцевого імунітету 36 хворих на ХПН, визначено його особливості у пацієнток з рецидивуючим перебігом захворювання (n=22) як у порівнянні з умовно-здоровими донорами (n=12), так і порівняно з хворими без частого рецидивування (n=14). 16 жінкам проведено дослідження біоценозу піхви методом ПЛР у реальному часі. Матеріалом для досліджень були сеча, змиви та мазки з піхви, зіскреби слизових оболонок уретри та цервікального каналу.

Результати дослідження. Аналіз кількісного складу мікрофлори піхви визначив зниження частки *Lactobacillus spp.* у більшості – 12 (75%) пацієнток. Під час дослідження надосадкової рідини піхви хворих на ХПН виявлено зниження інтенсивності фагоцитозу (ФЧ) нейтрофілів і макрофагів ($p=0,001$ та $p=0,004$, відповідно) та підвищення фагоцитарної активності (ПФ) моноцитів/макрофагів ($p=0,01$). Коефіцієнт активації нейтрофілів був достовірно підвищений у пацієнток, з піхви яких виділено *S. faecalis* ($U=9,0$; $p=0,03$). Інфікування уретри *S. faecalis* і *U. urealyticum* достовірно асоціювалося з коефіцієнтом активації моноцитів ($\rho=0,83$; $p<0,001$ та $\rho=-0,82$; $p<0,001$, відповідно), *E. coli* – із зниженням метаболічного потенціалу нейтрофілів за даними сНСТ та іНСТ тестів ($\rho=-0,74$; $p<0,001$ та $\rho=-0,85$; $p<0,001$, відповідно). Рівні лізоциму та лактоферину сечі хворих на ХПН достовірно підвищені у порівнянні з умовно-здоровими жінками (11,5 (1,7-27,1) vs 0,9 (0-1,2) нг/мл; $p<0,001$ та 5 (0-43) vs 0 (0-0) $p=0,004$). У змивах піхви жінок з рецидивуючим ХПН концентрація sIg A була достовірно ($p=0,008$) зниженою, тоді як вміст лізоциму достовірно ($p=0,003$) підвищеним. У зіскрібках з цервікального каналу визначалось обмеження спонтанної інтенсивності НСТ-реакції нейтрофілів ($p=0,04$).

З частотою рецидивів ПН достовірно корелювали кількість *Lactobacillus spp.* у піхві ($r=-0,6244$; $p=0,0074$); інтенсивність метаболічного потенціалу моноцитів, виділених з піхви за даними іНСТ-тесту ($\rho=0,53$; $p=0,01$); концентрація лізоциму сечі ($r=0,378$ $p=0,03$), концентрація Ig G у змивах з піхви ($\rho=-0,46$; $p=0,001$).

Висновки. Дисбіоз піхви у хворих на рецидивуючий ХПН викликає суттєве зниження бар'єрних властивостей слизової оболонки урогенітального тракту, яке визначається порушенням функціонального резерву кисень залежного метаболізму фагоцитуючих клітин та дефіцитом локальної продукції sIg A й Ig G на фоні підвищеної секреції лізоциму у сечі та піхві.

Summary: The aim - to examine the state of mucosal immunity and microbiocenosis of the genitourinary tract in patients with chronic pyelonephritis (PN) and determine their significance as risk factors of recurrences. Material and methods. In this research some 36 women mucosal immunity with recurrent PN had been investigated. Its peculiarities with the patients with recurrent PN (n=22) in comparison with relatively-healthy donors (n=12) as well as in comparison with sporadic disease (n=14). Some 16 females were investigated of biocenosis of vagina by the PLR real-time method. The material of the research was urine as well as scrapes of urethra and the cervical channel. The results of the research. The analysis of the quantity of microflora of vagina has indicated decreasing of *Lactobacillus spp.* In majority – 12 (75%) of the patients. During the investigations of hypostatis liquid of

Оксана Антонівна Романенко
oksromanenko@ukr.net

vagina the patients with PN, decreasing of intensity of phagocytosis of neutrophils and macrophagus was indicated ($p < 0.001$ and $p = 0.004$, respectively), as well as increasing of phagocytosis activity of monocytes/macrophagus ($p = 0.01$). The indicator of activation of neutrophils as well as concentration Ig M surely high in the patients with *S. faecalis* in vagina ($U = 9.0$; $p = 0.03$ and $\rho = 0.64$; $p = 0.007$ respectively). The levels of lysozyme and lactoferrin in the urine of patients with pyelonephritis were significantly higher than those of conventionally healthy women (11.5 (1.7-27.1) vs 0.9 (0-1.2) ng/ml; $p < 0.001$ and 5 (0-43) vs 0 (0-0) $p = 0.004$). sIg A concentration was significantly ($p = 0.008$) reduced in the vagina of women with recurrent PN, whereas the level of lysozyme was significantly ($p = 0.003$) increased. In scrapings from the cervical canal was determined limits the intensity of spontaneous NBT reaction of neutrophils ($p = 0.04$).

The recurrence rate of PN was significantly correlated with number of *Lactobacillus* spp. in the vagina ($r = -0.6244$; $p = 0.0074$), and with the intensity of the metabolic monocytes potential that were isolated from the vagina ($\rho = 0.53$; $p = 0.01$), and with the urinary lysozyme concentration ($r = 0.378$; $p = 0.03$), and with Ig G concentration of in the vaginal washings ($\rho = -0.46$; $p = 0.001$).

Conclusions. Vaginal dysbiosis in patients with recurrent PN is a major cause of reducing the barrier properties of the mucosa of the urogenital tract. Imbalance of local immunity is determined a violation of functional reserve oxygen dependent metabolism of phagocytic cells and the lack of local produce sIg A and Ig G against a background of increased secretion of lysozyme in the urine and the vagina.

ВСТУП. Місцевий імунітет є поєднанням реакцій, які сформувалися у процесі еволюції та реалізують першу лінію захисту організму, забезпечуючи резистентність до патогенних збудників, контактуючих із зовнішнім середовищем шкіри і слизових оболонок [10, 11]. Ефекторні функції місцевого імунітету забезпечуються гуморальними (система комплементу, лізоцим, лактоферин, опсоніни, фібронектин, бета-лізіни, тощо) та клітинними (макрофаги, поліморфно-ядерні лейкоцити, Т-лімфоцити) його складовими, які мають здатність призупинити розмноження або знищувати патогенні мікроорганізми [2-4, 8]. Саме так підтримується мікробіологічна безпека макроорганізму. Локальний мікробіоценоз реагує якісними та кількісними змінами на будь-які фізіологічні та/або патологічні впливи сприяючи або попереджаючи виникненню інфекції [3].

Логічно було припустити, що порушення гомеостазу мікрофлори уrogenітальної системи хворих на хронічний піелонефрит (ХПН) значно зменшує резистентність до інфікування слизових оболонок патогенними мікроорганізмами та може бути фактором ризику рецидивуючого перебігу захворювання.

МЕТА роботи – дослідити стан місцевого імунітету та мікробіоценозу сечостатевої системи хворих на ХПН та встановити їх значимість як ризик факторів рецидивування.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Проаналізовано показники, які характеризують стан місцевого імунітету та результати мікробіологічного дослідження сечі, змивів та мазків з піхви, зіскребів слизових оболонок уретри та цервікального каналу 36 жінок, хворих на ХПН та 12 умовно-здорових жінок, які склали групу контролю.

Критеріями включення пацієнок до дослідження були наявність клінічних ознак загострення піелонефриту або його рецидивуючого

перебігу та письмова інформаційна згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були цукровий діабет, вагітність, лактація, наявність обструкції сечової системи, супутні декомпенсовані захворювання або гострі стани, пухлини нирок та сечових шляхів та/або зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв.

Усі дослідження виконано у лабораторії мікробіології ДУ «Інститут нефрології НАМН України», свідоцтво про атестацію № ПТ - 127 / 09, видане 30.04.2009 р. та чинне до 29.04.2013.

16 жінкам проведено дослідження біоценозу піхви методом ПЛР у реальному часі з використанням реагенту «Фемофлор 8» у лабораторії «Сінево», свідоцтво про атестацію № ПТ - 120 / 12, видане 06.04.2012 р. та чинне до 05.04.2017.

Серед обстежених жінок 22 пацієнтки мали рецидивуючий перебіг ХПН (І група), 14 – загострення ХПН до 2 разів на рік (ІІ група). Під рецидивуючим перебігом ПН ми розуміли наявність у хворої більше трьох рецидивів захворювання протягом року або 2 та більше рецидиви протягом 6 місяців.

Середній вік обстежених жінок склав $34 \pm 11,1$ років та був ідентичними у пацієнок обох груп: 28 (27-30,5) років проти 35,6 (26-43,2) ($p = 0,28$). Частота рецидивів ПН у жінок І групи становила $6,1 \pm 2,5$ разів на рік.

Матеріалом для досліджень були сеча, змиви та мазки з піхви, зіскреби слизових оболонок уретри та цервікального каналу.

Зіскреби слизових оболонок уретри та цервікального каналу отримували ложкою Фолькмана і вносили до транспортного середовища. Змиви секрету піхви виконували 0,9% стерильним розчином NaCl до отримання зіскребоків з метою уникнення можливої контамінації зразків кров'ю. Після ретельного перемішування змиви центрифугували при 1,5 тис. об/хв протягом 20

хв. та відбирали надосадкову рідину для дослідження гуморальних та клітинних показників місцевого імунітету.

Кількісне визначення бактерій у сечі, уретрі, цервікальному каналі та піхві проводили шляхом посіву матеріалу на тверді поживні середовища – кров'яний агар і агар Сабуро за Родманом. Ідентифікацію виявлених бактерій проводили за Bergey's [1].

Молікути – *M. hominis* та *U. urealyticum* – виділяли за допомогою тест-систем фірми "Biomerieux", модифікованих спеціальним ферментом, що давало можливість в стислий строк визначати як кількісне мікробне навантаження, так і проводити ідентифікацію (згідно інструкції).

Показники гуморальної ланки місцевого імунітету: секреторний імуноглобулін А (sIg A), загальні імуноглобуліни М та G класів, лактоферин і лізоцим визначали у зразках сечі та змивах секрету піхви. Рівні Ig визначали методом радіальної імунодифузії у гелі за Mancini [9], лактоферину та sIg A – з використанням імуноферментних (ІФА) тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Росія), вміст лізоциму – з використанням ІФА-набору фірми «Immunodiagnostik» (Німеччина).

Для уніфікації отриманих результатів використовували розрахунок визначеної концентрації показника на 1 мг білку у змиві. Концентрацію білку визначали за наступною методикою: до зразку, який містить білок 1-10 мкг/0,1 мл, додавали 1,0 мл барвника – Кумасі діамантовий синій G-250, змішували та визначали поглинання при 570 нм на фотометрі «Мефан» (Україна). Концентрацію білку визначали за допомогою калібрувальної кривої, побудованої за «альбуміном людини».

Клітинну ланку місцевого імунітету вивчали у зразках надосадкової рідини, зіскрібків з уретри та цервікального каналу. Активність та інтенсивність фагоцитозу визначали за відсотком фагоцитуючих клітин – показник фагоцитозу (ПФ) і фагоцитарним числом (ФЧ), що демонструє кількість частинок, поглинутих одним фагоцитом. Обидва ці показники характеризують функціональну (поглинальну) здатність фагоцитуючих клітин (нейтрофілів і моноцитів). Фагоцитуючі клітини отримували зі змивів на градієнті щільності фікол-верографін 15-хвилинним центрифугуванням зразків при 1500 об/хв. Функціональну активність фагоцитуючих клітин визначали культуральним методом (Пастер, 1989).

Інтенсивність внутрішньоклітинного кисневозалежного метаболізму фагоцитів вивчали за реакцією відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) з урахуванням коефіцієнту активності (К.акт.), який відповідає їх резервним можливостям і визначається як співвідношення

між спонтанним (сНСТ) та індукованим пірогеналом (10 мкг/мл) (іНСТ) НСТ-тестами. Поглинальну активність нейтрофілів (нф) або моноцитів/макрофагів (мц) визначали з частинками латексу (1,5 мкм) [7].

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програм «Statistica 10.0» та «MedCalc», з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл за тестом Колмогорова-Смірнова. За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q25-Q75); для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок кількісних показників, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом (ρ) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Основними патогенами, виділеними із сечі обстежених жінок були *E. coli* – 21 (58%) та *S. faecalis* – 10 (28%). Бактеріальну мікст-інфекцію діагностовано у 12 (33%) жінок. Розподіл мікроорганізмів, виділених з сечі залежно від частоти рецидивування ПН подано на рис. 1. Слід зазначити, що ідентифікація бактеріальної мікст-інфекції була достовірно частішою у жінок з рецидивуючим перебігом піелонефриту.

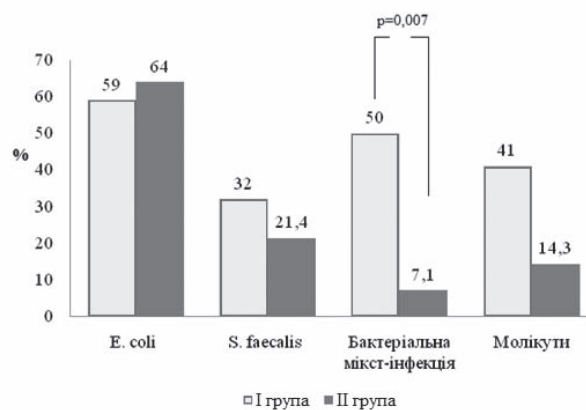


Рис. 1. Розподіл ідентифікованих у сечі мікроорганізмів залежно від частоти рецидивування ПН.

Інфікованість уретри бактеріями (*E. coli* / *S. faecalis*) діагностовано у 10 (28%) обстежених хворих, піхви – у 13 (36,1%) пацієнок, найнижчим було бактеріальне навантаження цервікального каналу – 7 (19,4%) жінок. *U. urealyticum* та/або *M. hominis* ідентифіковано в уретрі і цервікальному каналі 9 (25%) обстежених жінок та у піхві 6 (16,6%) пацієнок.

Аналіз кількісного складу мікрофлори піхви 16 жінок з рецидивуючим перебігом пієлонефриту продемонстрував зниження частки нормофлори у більшості – 12 (75%) пацієнток. Як відомо, основним представником нормобіоти урогенітального тракту у здорових жінок репродуктивного віку є представники роду *Lactobacillus spp.*, кількість яких у нормі становить 10^5 – 10^7 КУО/мл, що складає 100%-75% від загальної кількості мікроорганізмів у даному біотопі [6]. За рівня *Lactobacillus spp.* менш ніж 15% визначають значний дисбіоз мікрофлори піхви.

Отже, серед обстежених пацієнток тільки 4 (25%) мали нормобіоз, у основної частки, 11 (68%) жінок, діагностований помірний дисбіоз піхви (кількість *Lactobacillus spp.* – 70%-20%), у однієї хворої визначено лише 15% *Lactobacillus spp.* відносно загальної маси бактерій піхви. Разом з тим, нами було встановлено зворотній кореляційний зв'язок між часткою *Lactobacillus spp.* у мікрофлорі піхви та кількістю рецидивів пієлонефриту протягом року (рис. 2). Тобто, чим меншою була кількість лактобактерій у піхві, тим більшою була частота рецидивів ХПН.

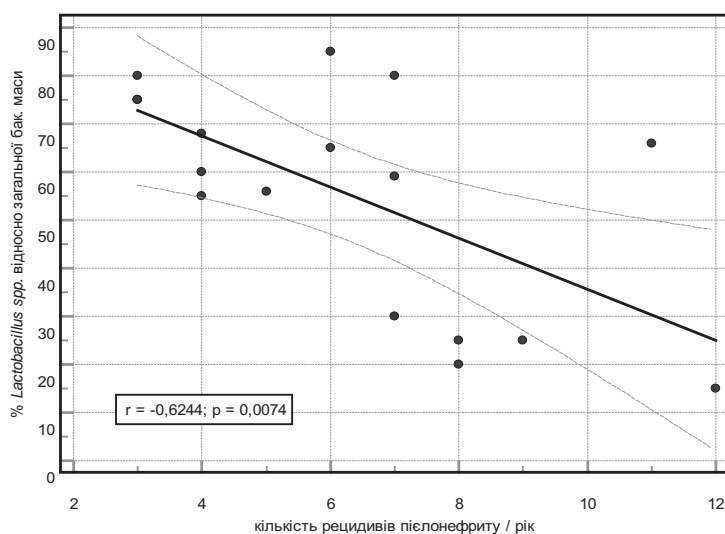


Рис. 2. Взаємозв'язок між % *Lactobacillus spp.* у складі мікрофлори піхви та кількістю рецидивів ХПН протягом року.

Під час дослідження клітинної ланки місцевого імунітету у зразках надосадкової рідини піхви загальної когорти жінок з пієлонефритом нами було визначено достовірне зниження інтенсивності фагоцитозу (ФЧ) як нейтрофілів, так і макрофагів ($p < 0,001$ та $p = 0,004$, відповід-

но). Фагоцитарна активність (ПФ) моноцитів/макрофагів, навпаки, була достовірно підвищеною ($p = 0,01$) (табл. 1), що свідчить про ослаблення поглинальної функції фагоцитів на тлі їх нормальної активності.

Таблиця 1

Функціональна активність фагоцитів, отриманих із змивів з піхви хворих на ХПН порівняно з такими у умовно-здорових жінок

Показники (M±SD)	Умовно-здорові жінки (n=12)	Хворі на хр. ПН (n=36)	kS	p
нейтрофіли				
ПФ, %	46,6±4,5	37,1±22,2	1,0	0,32
ФЧ, ум.од.	5,24±0,32	2,3±0,79	6,07	<0,001
сНСТ, %	42,1±3,2	32,7±30,3	0,7	0,46
іНСТ, %	51,6±2,3	36,4±32,2	1,14	0,26
К.акт.	1,23±0,03	1,34±0,76	0,36	0,7
моноцити/макрофаги (n=26)				
ПФ, %	32,5±1,6	55,6±20,7	2,7	0,01
ФЧ, ум.од.	3,63±0,23	2,46±0,89	3,05	0,004
сНСТ, %	32,5±2,3	28,3±18,7	0,53	0,59
іНСТ, %	40,3±1,4	27,0±17,0	1,8	0,07
К.акт.	1,26±0,10	1,4±1,2	0,3	0,78

Порівняння відповідних показників залежно від частоти рецидивування захворювання не виявило достовірних відмінностей як у зіскрібках з уретри, так і у змивах з піхви (табл. 2).

Таблиця 2

Функціональна активність фагоцитів, отриманих із змивів з піхви хворих на ХПН залежно від частоти рецидивування

Показники (M±2SD)	I група (n=22)	II група (n=14)	kS	p
нейтрофіли				
ПФ, %	39,2±23,2	31,3±19,8	0,85	0,4
ФЧ, ум.од.	2,42±1,2	1,98±0,9	0,95	0,35
сНСТ, %	33,4±34,2	31,1±19,5	0,16	0,87
іНСТ, %	38,8±36,0	30,6±21,3	0,56	0,57
К.акт.	1,47±0,8	1,0±0,4	1,39	0,17
моноцити/макрофаги (n=26)				
ПФ, %	53,9±24,5	58,5±13,3	0,54	0,59
ФЧ, ум.од.	2,4±0,9	2,5±0,98	0,35	0,72
сНСТ, %	30,0±19,0	26,3±19,2	0,42	0,67
іНСТ, %	31,0±20,2	22,0±11,2	1,2	0,24
К.акт.	1,4±1,3	1,0±0,45	1,4	0,17

Проте, нами було визначено обмеження спонтанної інтенсивності НСТ-реакції нейтрофілів у зіскрібках з цервікального каналу жінок з рецидивуючим ХПН, порівняно з пацієнтками зі спорадичним перебігом захворювання (рис. 3).

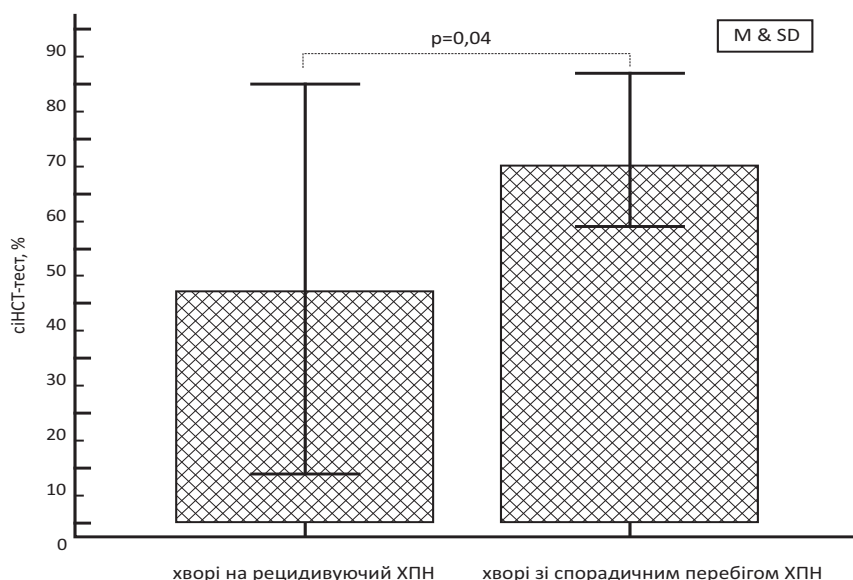


Рис. 3. Спонтанна інтенсивність киснезалежного внутрішньоклітинного метаболізму нейтрофілів у зіскрібках з цервікального каналу хворих на ХПН залежно від частоти рецидивування.

Порушення функціонального стану нейтрофілів демонструє не тільки дефіцит неспецифічного захисту організму у хворих на ХПН з рецидивуючим перебігом, але й відбиває зміни регуляції їх життєвого циклу, що може бути основою порушення механізмів розрешення запалення та регенерації слизового шару піхви.

Інтенсивність іНСТ-тесту моноцитів, виділених з надосадкової рідини піхви, мала достовірний кореляційний зв'язок з кількістю рецидивів захворювання ($r=0,53$; $p=0,01$).

Коефіцієнт активації нейтрофілів був достовірно вищим у пацієток, з піхви яких виділено *S. faecalis* ($U=9,0$; $p=0,03$). Інфікування

уретри *S. faecalis* і *U. urealyticum* достовірно асоціювалось з коефіцієнтом активації моноцитів ($\rho=0,83$; $p<0,001$ та $\rho=-0,82$; $p<0,001$, відповідно до виділених мікроорганізмів). У разі ідентифікації в уретрі *E. coli* спостерігалось достовірне зниження метаболічного потенціалу нейтрофілів за даними сНСТ та іНСТ тестів ($\rho=-0,74$; $p<0,001$ та $\rho=-0,85$; $p<0,001$, відповідно). Тобто в умовах інфікування сечостатевої системи патогенними мікроорганізмами визначалось най-

більш суттєве порушення фагоцитарної функції нейтрофілів та моноцитів/макрофагів.

Аналіз гуморальної ланки місцевого імунітету виявив достовірне підвищення лізоциму та лактоферину сечі хворих на пієлонефрит порівняно з умовно-здоровими жінками (11,5 (1,7-27,1) vs 0,9 (0-1,2) нг/мл; $p<0,001$ та 5 (0-43) vs 0 (0-0) $p=0,004$). Крім того, концентрація лізоциму сечі мала прямий кореляційний зв'язок з частотою рецидивів пієлонефриту (рис. 4).

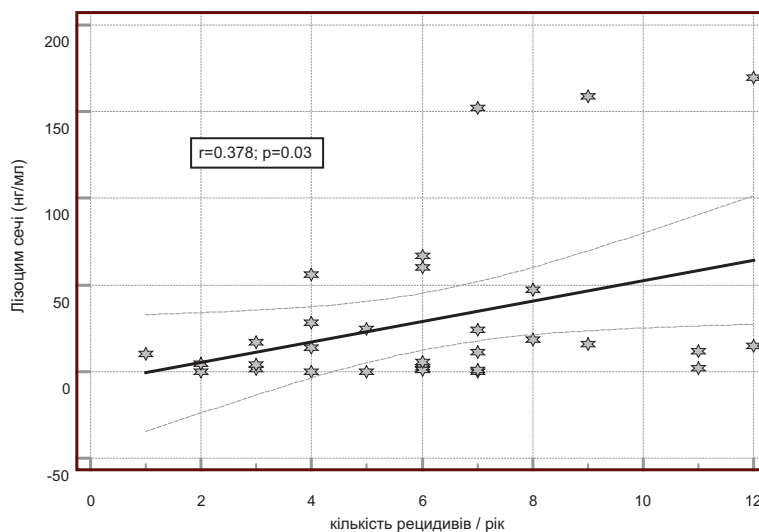


Рис. 4. Кореляційний зв'язок концентрації лізоциму у сечі хворих на ХПН з частотою рецидивів захворювання.

Рівні sIg A та лізоциму у змиві з піхви загальної когорти хворих на пієлонефрит не відрізнялись від норми: (20 (4,6-34) vs 15,9 (4,3-27,5); $p=0,8$ та 1,4 (0,8-2,5) vs 0,86 (0,4-1,7); $p=0,23$, мкг/1 мг білку, відповідно), проте мали досто-

вірні відмінності під час порівняння за частотою рецидивів захворювання, а саме: у жінок I групи концентрація sIg A була достовірно ($p=0,008$) зниженою (рис. 5), тоді як вміст лізоциму достовірно ($p=0,003$) підвищеним (рис. 6).

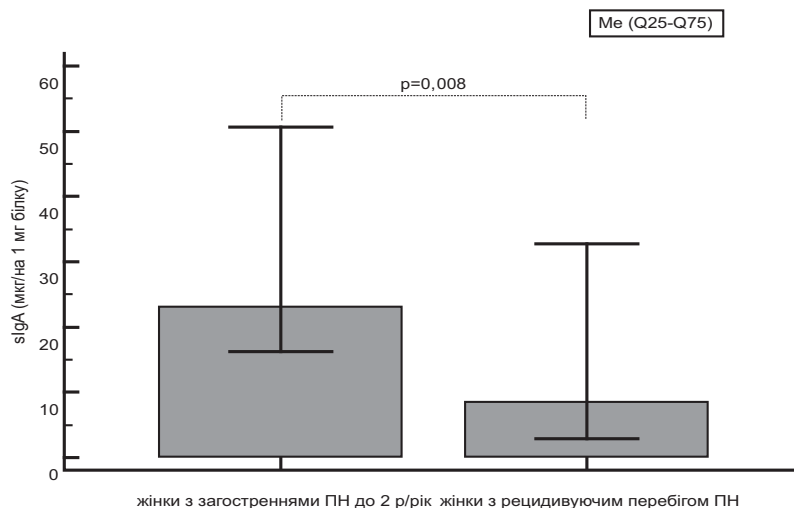


Рис. 5. Концентрація sIg A у змиві секрету піхви залежно від частоти рецидивування ХПН.

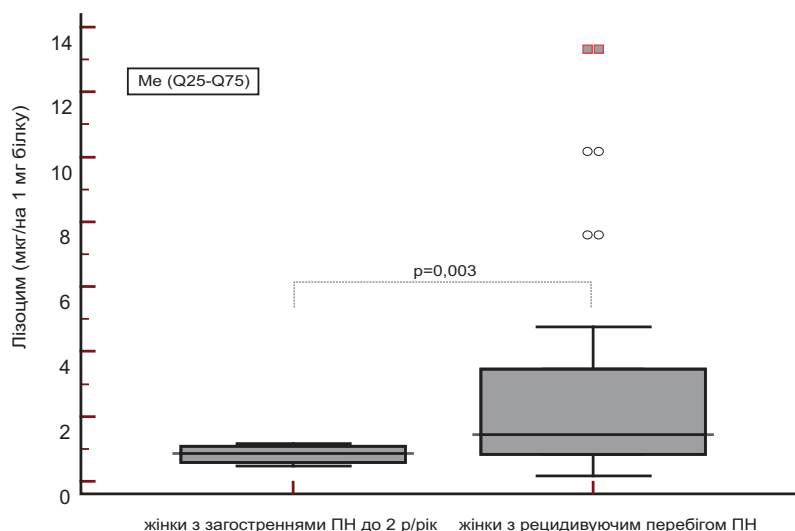


Рис. 6. Концентрація лізоциму у змиві секрету піхви залежно від частоти рецидивування ХПН.

Дефіцит sIg A можна пояснити порушенням його синтезу у слизовій оболонці піхви через тривалий запальний процес. Зниження секреції sIg A призводить до ухилення патогену від імунної відповіді, що може підвищувати ризик розвитку рецидиву ХПН.

Підвищення активності лізоциму у хворих на ХПН з рецидивуючим перебігом, на нашу думку, пов'язано з його посиленням синтезом

епітеліоцитами піхви й шийки матки під впливом персистуючої бактеріальної інфекції.

Аналіз вмісту імуноглобулінів класів А, М, G у змивах з піхви продемонстрував статистично значущий асоціативний зв'язок між концентрацією Ig M та інфікованістю піхви *S. faecalis* ($\rho=0,64$; $p=0,007$). Концентрація Ig G мала достовірний зворотній кореляційний зв'язок з частотою рецидивування ХПН ($\rho=-0,46$; $p=0,001$) (рис. 7).

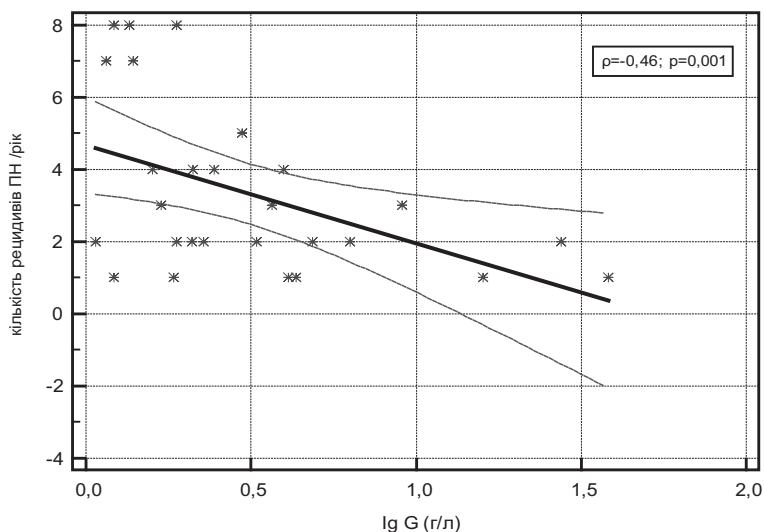


Рис. 7. Кореляційний зв'язок вмісту Ig G у змивах з піхви хворих на ПН з частотою рецидивів захворювання.

ВИСНОВКИ:

1. Дисбіоз піхви у хворих на ХПН викликає суттєве зниження бар'єрних властивостей слизової оболонки урогенітального тракту;
2. Кількість рецидивів ХПН достовірно корелює зі зниженням частки *Lactobacillus spp.* у загальній бактеріальній масі піхви;
3. Порушення функціонального резерву кисень залежного метаболізму фагоцитуючих клітин

4. Дефіцит локальної продукції sIg A та Ig G на фоні підвищеної секреції лізоциму у сечі та піхві жінок з рецидивуючим перебігом ХПН, порівняно з пацієнтками зі спорадичним

перебігом захворювання, свідчить про нездатність слизової оболонки уrogenітального тракту протистояти дії патогенів, що ще більше підвищує ризик розвитку рецидиву захворювання.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бюргер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / М. О. Бюргер – М.: Медицина, 1982. – 523 с.
2. Карамов Э. В. Мукозный иммунитет и его особенности / Э. В. Карамов, А. В. Гарманова, Р. М. Хаитов // Иммунология. – 2008. – № 6. – С. 377-384.
3. Нормальна мікрофлора уrogenітального тракту та її роль у підтриманні імунітету слизових оболонок / О. С. Воронкова, О. А. Сірокваша, Т. М. Полішко, А. І. Вінніков // Вісник Дніпропетровського університету. – Біологія. Екологія. – 2008. – Вип. 16, т. 1. – С. 51–56.
4. Рабсон Л. Основы медицинской иммунологии: пер. с англ. / Л. Рабсон, А. Ройт, П. Делвиз. – М.: Мир, 2006. – 320 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
6. Сидорова И. С. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, А. А. Воробьев, Е. И. Боровкова // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 2. – С. 7-9.
7. Скоупс Р. Методы очистки белков / Р. Скоупс. – М.: Мир. – 1985. – С. 466-467.
8. Epithelium: the interplay between innate and Th2 immunity / K. Bulek, Sh. Swaidani, M. Aronica, X. Li // Immunology and Cell Biology. – 2009. – V. – 88. – P. 257-268.
9. Mancini G. Immunochemical quantitation of immunoglobulin or antigens by study radial diffusion / Mancini G., Corborene D., Hehemans S. // Immunochem. – 1965. – № 2. – P. 235-237.
10. Principles of mucosal immunology / Phillip D. Smith et al. – Garland Science, 2013. – 529 p.
11. Williams A. Immunology : mucosal and body surface defences / Andrew Williams, Tracy Hussell, Clare Lloydby. – Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ : Wiley-Blackwell, 2012. – 398 p.

Надійшла до редакції 29.07.2013

Прийнята до друку 08.08.2013

© Колесник М. О., Драннік Г. М., Дряньська В. Є., Петрина О. П., Величко М. Б., 2013

УДК 616.611-002-036.12-085:577.218

М. О. КОЛЕСНИК, В. Є. ДРЯНСЬКА, М. Б. ВЕЛИЧКО, Г. М. ДРАННИК, В. С. САВЧЕНКО ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

M. KOLESNYK, V. DRIYANSKA, M. VELICHKO, G. DRANNIK, V. SAVCHENKO
**PECULIARITIES OF CYTOKINES AND THEIR PROGNOSTIC VALUE IN PATIENTS
WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: *хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, цитокіни, прогностичні маркери*

Key words: *chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, cytokines, prognostic markers*

Резюме. *Вступление. Цитокины играют важную роль в возникновении и прогрессировании различных морфологических форм гломерулонефрита. Вероятно форме или формам (пролиферативные или непролиферативные) присущи некие особенности цитокинового профиля, которые могут быть использованы как предикторы ответа на лечение.*

Цель работы- определить особенности профиля провоспалительных цитокинов (ТНЕ α , МСР-1, ІІ-17, -18, -23) и противовоспалительного TGF- β 1 и их ассоциации с морфологической формой хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом (ХГН,НС), как дополнительных маркеров прогнозирования результатов иммуотропного лечения.

Микола Олексійович Колесник
тел. (044) 455 93 77

Материалы и методы. С помощью ИФА исследовали уровень вышеперечисленных цитокинов в сыворотке крови 117 больных с морфологически верифицированной морфологической формой ХГН, НС.

У 33 пациентов были установлены пролиферативные и у 84 непролиферативные формы

ХГН, НС. Анализировали направленность изменений этих показателей у пациентов с полной (ПКЛР) и частичной клинико-лабораторной ремиссией (ЧКЛР) (59 больных) и без таковых (58 больных).

Результаты. У больных ХГН, НС выявлено достоверное повышение уровня провоспалительных цитокинов – TNF α , IL-17, MCP-1 с достоверно высокими показателями последнего при пролиферативных формах ГН и IL-17 при отсутствии эффекта от лечения). Установлено увеличение профиброгенного TGF- β , а также соотношения TNF- α /TGF- β , что свидетельствует о преобладании провоспалительных цитокинов на фоне высокой активности моноцитов-макрофагов и Т-хелперов 17. Достижение клинико-лабораторной ремиссии ассоциируется с достоверным снижением уровней TNF α , MCP-1 и TGF- β 1 у больных с пролиферативными ХГН, и только TNF α , MCP-1 у пациентов с непролиферативными формами.

Заключение. Целесообразно продолжать исследования цитокинового профиля у больных ХГН, НС как предикторов положительного или отрицательного ответа на иммуносупрессивную терапию.

Summary. *Introduction. Cytokines are important to take part in immunogenesis and progression of glomerulonephritis (GN), therefore the analysis of these indices in dependence of type of GN forms as prognosis results of treatment.*

Aim of the work is to determine the peculiarities of pro-inflammatory cytokines (TNF α , MCP-1, IL-17, -18, -23) and anti-inflammatory TGF- β 1 and their association with form GN with nephritic syndrome (NS) and possibility use cytokines as prognostic markers.

Materials and methods. Using IFA, the level of the above mentioned cytokines was studied in the blood serum of 117 patients with proliferative (33) and non-proliferative (84) CGN, NS forms. There was also analyzed the changes of these indices in the patients with subsequent clinical laboratory remission (59) and patients without one (58).

Results. The GN, NS patients showed statistically higher level of the pro-inflammatory cytokines – TNF α , MCP-1, IL-17 (with more high indices last one in the proliferative forms of GN, and IL-17 in nonsensitive to immunotherapy patients). High level profibrogenic TGF β , and the ratio TNF α /TGF β reflect the prevalence of anti-inflammatory reactions and high activity of monocytes - macrophages and T-helpers 17. The positive effect of the treatment associates with the statistically decreased TNF α , MCP-1 and TGF β 1 levels in the patients with proliferative forms GN; the TGF β 1 - for patients with non-proliferative GN forms.

Conclusion. The changes cytokine profiles may be use as predictors of results the immunosuppressive therapy.

ВСТУП. Вивчення медіаторів міжклітинної взаємодії пов'язаних з розвитком і прогресуванням уражень внутрішніх органів і нирок, зокрема, є актуальними та мають важливу практичну спрямованість. Аналіз результатів наукових досліджень, присвячених вивченню цитокинів, показав, що їм належить провідна роль у регуляції процесів пошкодження та репарації ниркових клубочків, клітинної проліферації, синтезу та утилізації екстракапілярного матриксу [1, 3, 8, 36].

Важливою складовою прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) є склерозування інтерстицію, судин, каналцеві зміни, механізми формування яких можна умовно поділити на 3 взаємопов'язані та взаємозалежні етапи: інфільтрація запальними клітинами ниркового інтерстицію, розвиток інтерстиціального фіброзу та формування тубулярної атрофії.

У цілому, розвиток та прогресування тубулоінтерстиціальних пошкоджень реалізується через тубулярну ішемію, протеїнурія травмують клітини каналців, які звільняють цитокини і фактори росту, що сприяють залученню макрофагів і Т-лімфоцитів в інтерстицій нирок, які, в свою чергу, секретують медіатори, що стимулюють подальше залучення клітин в інтерстицій і, через зворотній зв'язок, підтримують і посилюють зміни описані вище [6, 19].

Формування тубулоінтерстиціального фіброзу реалізується через накопичення моноци-

тів/макрофагів, лімфоцитів у вогнищі запалення, активацію ендотеліальних та гладом'язевих клітин судин, накопичення екстрацелюлярного матриксу під впливом моноцитарного хемоатрактантного протеїну - MCP-1. Дослідження MCP-1 у хворих на гломерулонефрит продемонстрували суттєве підвищення його екскреції з сечею, відповідно до тяжкості перебігу хвороби [2].

Профіброгенна дія MCP-1 забезпечується шляхом активації синтезу Т-регуляторними клітинами та макрофагами трансформуючого фактору росту - transforming growth factor (TGF- β), який активує фібробласти і, таким чином, фібропластичні зміни, як основу прогресування гломерулонефриту [9, 16]. TGF- β 1 приймає участь в регуляції процесів проліферації, диференціації, міграції та апоптозу, а також ряду метаболических реакцій у клітинах-мішенях, [39]. TGF- β - багатофункціональний цитокін, який індукує утворення екстрацелюлярних матриксних протеїнів (колагенів I, II, V типів, а також фібронектину та протеогліканів) [4, 40]. Виявлено гальмування прогресування тимоцитогенного експериментального гломерулонефриту у раз застосування антитіл до TGF- β [16].

Дані досліджень з вивчення ролі IL-18 – прозапального цитокину, який належить до сімейства IL-1 встановили його значимість при інфекційних і аутоімунних захворюваннях, що спонукало до вивчення даного цитокину у хворих на гломерулонефрит [7, 10, 17, 34].

IL-18 синтезується у вигляді неактивного пропептиду масою 24 кДа, після протеолітичного розщеплення під дією ICE (інтерлейкін-1 β перетворювального ензиму) або іншої каспази виникає зрілий активний пептид з молекулярною масою 18 кДа [21,33].

Він виступає як γ-інтерферон (γ-IFN) індукуючий та модулюючий фактор, проявляючи ці властивості більше ніж основний стимулятор імунної відповіді IL-2 [20, 37]. Показано, що під впливом IL-18 експресія Fas -ліганда CD 4+ T-h1 і NK-клітинами, з іншого боку, γ-IFN приймає участь в активації експресії самого Fas [37]. Таким чином, не можна виключати, що IL-18 безпосередньо стимулюючи FasL або через γ-IFN (Fas) ініціює процеси апоптозу, у тому числі в нирках.

Високі рівні IL-18 знаходять у вогнищах хронічного запалення, при аутоімунних та онкологічних захворюваннях [17, 2]. Вважають, що цей цитокін приймає участь в стимуляції запалення та розвитку атеросклерозу [10, 34]. У пацієнтів з СЧВ високий рівень IL-18 оцінюється активністю основного захворювання, рівнем антитіл до кардіоліпіну, концентрацією креатиніну, сечовини, дозою глюкокортикоїдів. [7].

Рівні IL-17 підвищені у хворих на псоріаз, ревматоїдний артрит, коліт, енцефаломієліт, розсіяний склероз [13, 17, 24, 25, 29, 35, 38, 41]. Відомо, що продукується цей лімфокін T-h1, які диференціюються з CD4+ T-лімфоцитів під впливом TGF-β, IL-23 і секретують не тільки IL-17, а і TNF-α, MCP-1 та ін. [11, 14, 23, 32, 35].

На підвищення продукції IL-17, за даними останніх років, впливає IL-23, який при взаємодії з TGF-β стимулює продукцію CD4+T-клітин, що диференціюються в T-h17; він регулює стимуляцію матричної металопротеази, підвищує ангиогенез і зменшує T-клітинну інфільтрацію [41].

Пропонуються нові підходи до терапії, спрямовані на корекцію IL-17 залежної ланки імунітету[30].

Протягом багатьох років проводяться дослідження клініко-лабораторних і морфологічних критеріїв прогнозування відповіді на імуносупресивну терапію у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом (ХГН, НС) [12,18,21,24, 26]. Ряд дослідників вважає, що кожен окремих морфологічний варіант гломерулонефриту має свої особливості клінічного перебігу та різну чутливість до імуносупресивної терапії [28].

МЕТА роботи – визначити рівні прозапальних цитокінів (TNF α, MCP-1, IL-17, -18, -23) і протизапального TGF-β 1 та взаємозв'язок між ними, формою і клінічним перебігом захворювання для встановлення прогностичних маркерів результатів лікування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ. В дослідження були залучені 117 хворих на ХГН, НС, з морфологічно підтвердженим діагнозом, ШКФ 39-87 мл/хв., без виражених склеротичних чи фібропластичних змін у біоптаті, які лікувались в клініці інституту: 33 – з проліферативними формами (П - 1 гр.) і 84 – з непроліферативними (НП - 2 гр.) формами. Серед П – мембрано- і мезангіопроліферативний ГН, IgA-нефропатія, а НП – фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС), мембранозний ГН, хвороба мінімальних змін. Вік пацієнтів склав 37,8+14,7 років, з них 67 чоловіків, 50 жінок. Всі пацієнти дали згоду щодо участі у дослідженні.

Всім хворим з НС та морфологічно встановленим типом гломерулонефриту була призначена імунотропна терапія згідно рекомендацій KDIGO (2012).

При лікуванні НС обумовленого ФСГС, хворобою мінімальних змін, мезангіопроліферативним ГН і IgA-нефропатією призначали преднізолон у дозі 1 мг/кг/добу протягом 6-12 тижнів, надалі дозу преднізолону поступово зменшували до повної відміни, чи зменшували дозу і поєднували з цитостатиками (циклофосфаном, мікофенолату мофетилем (селл-септ) чи сандімуном) [5]. За наявності мембранозного ГН використовували поєднану терапію ГК і ЦФ. За відсутності протипоказань до ГК і при невеликому ризику щодо виникнення ускладнень від їх тривалого застосування призначали: Пр 0,5 мг/кг/день даючи його в 1,3,5 місяці перорально; починали з ударних доз Метипреду по 1г в/венно щодня протягом 3 днів без перорального прийому, а потім ЦФ в дозі 2,0-2,5 мг/кг/день в 2,4,6 місяці. Частині хворих з МГН і вираженими проявами НС (в разі високої вірогідності розвитку ускладнень від тривалого застосування ГК), за наявності високого ризику прогресування, призначали лікування 0,15 мг/кг ваги Пр і паралельно циклофосфан довенно пульсами 0,5-0,75г/м² (залежно від ШКФ) щомісяця № 6. Хворим з IgA нефропатією і мембрано-проліферативним ГН, за наявності високого нефротичного рівня протеїнурії і за умови збереженої функції нирок призначали поєднане лікування ГК в дозі 0,15 мг/кг/добу і ЦФ в дозі 2,0-2,5 мг/кг/день перорально.

Ефективність лікування для всіх хворих на ХГН визначалась як повна клініко-лабораторна ремісія (ПКЛР) при зниженні добової протеїнурії <200 мг/д, часткова клініко-лабораторна ремісія (ЧКЛР) при зниженні добової протеїнурії <3,5 г/добу. Гормонрезистентність – відсутність зниження протеїнурії, або її зниження яке не може бути трактоване як ЧКЛР між 12-16 тиж лікування. Якщо при проведенні лікування у пацієнтів не відмічалось зниження протеїнурії <3,5 г/д, або відмічалось погіршення функції нирок – перебіг захворювання вважали тор-

підним. Це слугувало показанням до перегляду програми лікування.

Результати оцінювали через 12-16 тижнів від початку лікування.

Залежно від досягнутого в результаті імунотропного лікування ефекту пацієнти були розподілені на групи – I група з повною або частковою клініко-лабораторною ремісією (П/ЧКЛР - 59 пацієнтів), II група з торпідним перебігом хвороби, лікування у яких було неефективним (ТП - 58 пацієнтів).

Рівень цитокінів у сироватці крові пацієнтів визначався за допомогою імунферментного методу на аналізаторі STAT-Fax Plus-303 (USA). Використовували тест-системи «Diaclone» (Франція), «DRG» (Німеччина), ООО «Укрмед-Дон» (Донецьк, Україна).

Межі нормальних значень вказаних імунологічних параметрів (референтний діапазон) були отримані на основі дослідження 20 умовно здорових осіб.

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм "SPSS for Windows. Версія 11" та "MedStat". Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики - тест Ст'юдента або непараметричні – критерій Уїлкоксона. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз проводили з ви-

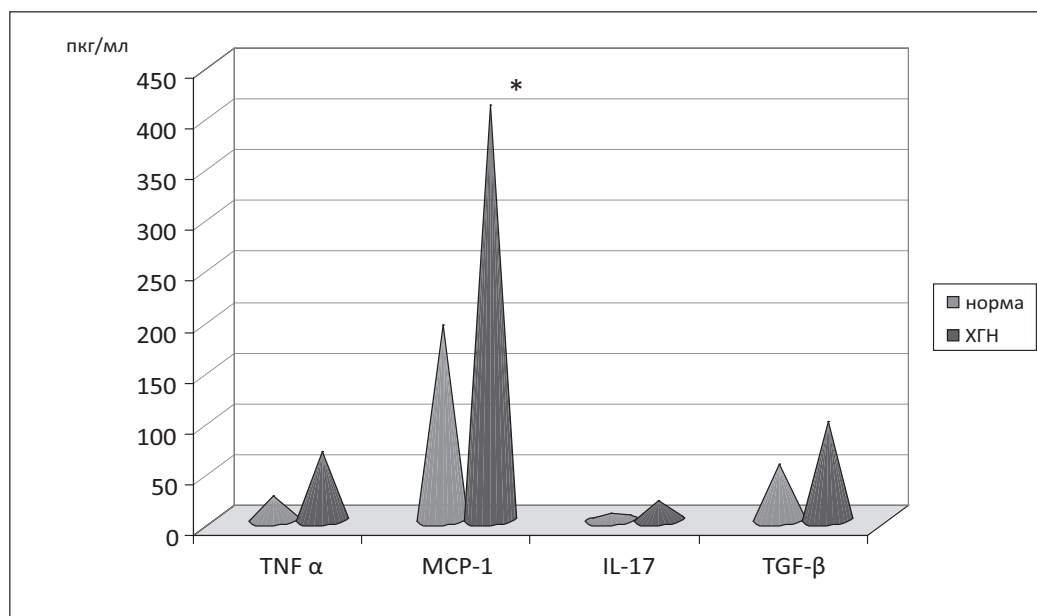
користанням коефіцієнтів лінійної кореляції Спірмена (для параметричних) або рангової кореляції Кендала (для непараметричних рядів).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Дослідження рівнів цитокінів сироватки крові 117 хворих на ХГН: ГН, НС показали, що немає достовірної різниці середніх рівнів прозапального IL-18 сироватки крові хворих на ХГН та здорових донорів - 393,9 [199; 740] в порівнянні з 204,8 [176,4; 308,3] ($p=0,238$), але діапазон показників у хворих був широким (від 106,1 до 1900, тоді як у здорових – від 159,5 до 439,6 пкг/мл). Рівень IL-23 також не відрізнявся від норми у пацієнтів як з П ($p=0,243$), так і НП ($p=0,414$) ХГН, НС.

Середні рівні TNF α , MCP-1, IL-17 та TGF- β достовірно підвищені ($p < 0,001$) (рис. 1); перші два показники найбільш високі у пацієнтів з проліферативними формами ХГН, НС (для обох $p=0,002$), тоді як різниці між формами (П/НП) не виявлено – відповідно, $p=0,929$ та $p=0,501$.

Для TGF- β при проліферативних формах ГН відмічено більш широкі межі даних (від 135,4 \pm 5,9 до 87,7 \pm 5,9 пг/мл).

Відомо, що головними продуцентами TGF- β є регуляторні клітини, але ця функція властива і макрофагам, причому мінімальна секреція відбувається у разі відсутності активатора і значно більша – при активації клітин.



* - різниця достовірна

Рис. 1. Середній рівень MCP-1, IL-17 та TGF- β в крові здорових донорів і хворих на ХГН, НС.

В процесі активації макрофаг проходить ряд стадій, які відрізняються впливом на клітинні мішені. Цитотоксичну фазу відповіді змінює більш тривала фаза регенеративних процесів у вогнищі запалення [4]. Вважають, що саме цей фактор росту може переключати активність ма-

крофага з деструктивної на продуктивну, оскільки здатен знижувати синтез вільних радикалів та деяких прозапальних монокінів [4].

Показано, що синтез макрофагами TNF- α та TGF- β підвищується одночасно після активації, але синтез останнього може тривати піс-

ля цього протягом місяця, тоді як синтез TNF- α сповільнюється вже через декілька годин. По мірі наростання продукції TGF- β знижується синтез TNF- α , а антитіла до TGF- β посилюють цитотоксичні ефекти макрофагів, обумовлені TNF- α [14]. Важливо, що саме TNF- α (так само як MCP-1) стимулює експресію TGF- β , який пригнічує потім його секрецію, що свідчить про перехресний зв'язок цих факторів.

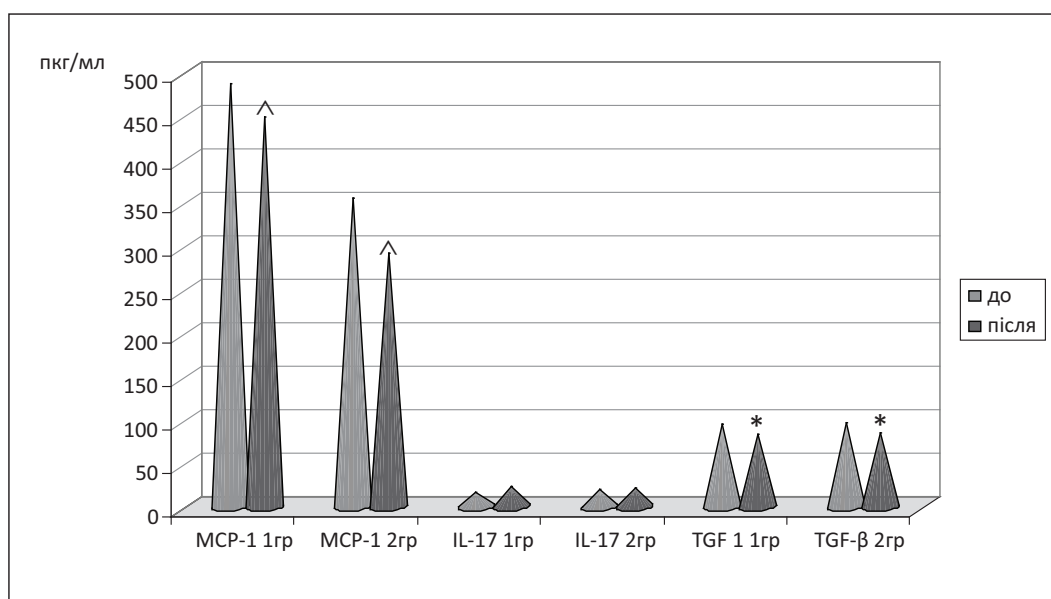
Тому, ми вважали доцільним визначити співвідношення рівнів цих медіаторів у хворих на ХГН. Дослідження показали достовірне підвищення коефіцієнту TNF- α /TGF- β у пацієнтів в 2,5 рази порівняно з нормою ($0,379 \pm 0,005$) ($p < 0,05$), що свідчить про зсув у бік прозапальних реакцій моноцитів/макрофагів. Різниця між показниками у хворих на проліферативні та непроліферативні ГН не відмічено – відповідно, $0,90 \pm 0,15$ і $0,89 \pm 0,11$ ($p = 0,914$). Виявлена тенденція до підвищення співвідношення MCP-1/TGF- β порівняно з референтним діапазоном ($2,6 \pm 0,7$) ($p = 0,058$), що було більш виражено при проліферативних формах – $7,9 \pm 1,1$ ($p = 0,018$), при непроліферативних - цей показник ($3,7 \pm 0,5$) не відрізнявся від контролю

($p = 0,583$).

За нашими даними, виявлено зворотній кореляційний зв'язок між рівнями TGF- β та MCP-1 ($p = 0,03$), і не виявлено з TNF- α ($p > 0,05$). Вважаємо, що на даному етапі захворювання високий рівень фактору росту може пригнічувати продукцію MCP-1, внаслідок протизапальної дії, та, відповідно, зменшувати хемоатрактантний ефект, при цьому секреція TNF- α залежить не тільки від активності T-регуляторних клітин.

Аналіз особливостей досліджених цитокінів в динаміці лікування всіх хворих на ХГН, НС показав достовірне зниження тільки TGF- β 1 після курсу лікування від $96,6 \pm 3,9$ до $85,3 \pm 2,6$ пкг/мл ($p < 0,001$), динаміки IL-17 ($p = 0,954$), MCP-1 ($p = 0,234$) не виявлено.

Розподіл всіх обстежених пацієнтів на групи залежно від форми захворювання показав, що у хворих і 1 гр. і 2 гр. лікування призводило до достовірного зниження рівнів TGF- β 1 – відповідно, $p = 0,041$ та $p = 0,048$; показники IL-17 - $p = 0,579$ та $p = 0,363$ не змінювались, а для MCP-1 відмічена тенденція до зниження - $p = 0,079$ та $p = 0,072$ (рис. 2).



* - різниця достовірна ($p < 0,05$), ^ - тенденція до зниження ($p < 0,1$)

Рис. 2. Рівень цитокінів крові у хворих на П (1 гр) та НП ГН (2 гр) до та після курсу терапії.

Аналіз рівня цитокінів у хворих на ХГН, НС залежно від результату відповіді на ініціальну імунотропну терапію показав, що показники у пацієнтів кожної групи окремо відрізнялись від норми так само, як і в цілому у всіх хворих на ГН. У хворих, ініціальна імунотропна терапія у яких не дала позитив-

ного результату (II група) до лікування відмічені більш високі рівні IL-17, IL-2. (табл. 1). Показники TNF- α , MCP-1 і TGF- β 1, IL-18 сироватки крові визначені у групах хворих на ХГН, НС з різними результатами ініціальної імунотропної терапії, що були визначені до початку лікування не відрізнялись (табл. 1)

Таблиця 1

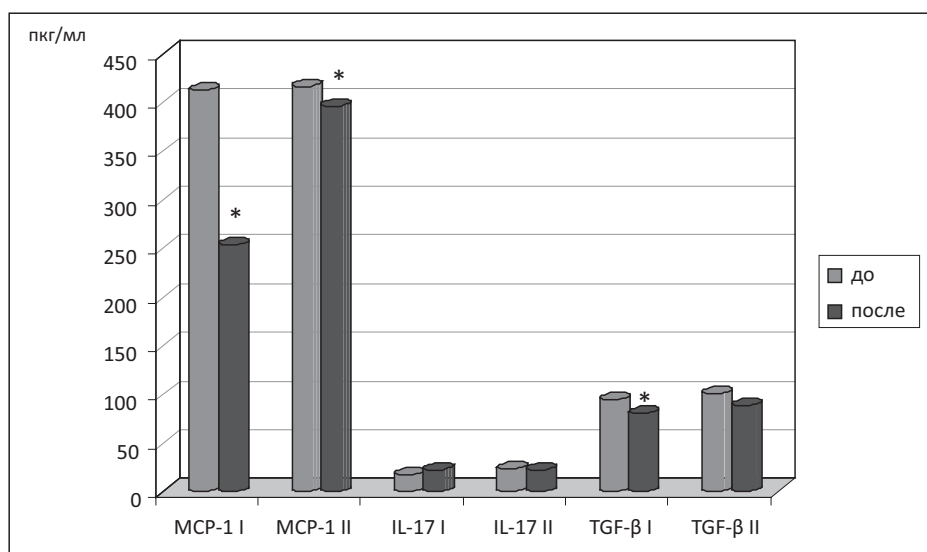
Рівень цитокінів до лікування в сироватці крові хворих на ХГН, НС, що мали після терапії П/ЧКЛР (I гр) або ТП (II гр)

Показник (пг/мл)	Норма	I група	II група	P 2-1, 3-1	P 2-3
	1	2	3	5	5
TNF-	24,1±2,2	72,6±3,7	60,6±4,4	p<0,001	p=0,056
IL-17	6,6±0,8	15,5±1,1	19,5±1,4	p<0,001	P=0,031*
IL-23	35,1±3,4	64,7±25,0	117,6±18,0	P2-1=0,510 P3-1<0,001	P=0,077
MCP-1	192,8±7	412,6±25,3	416,0±45	p<0,001	p=0,734
TGF-β 1	56,6±4,3	94,9±4,9	100,1±5,6	p<0,05	p=0,533

* - різниця між групами достовірна

Проведений аналіз рівнів цитокінів до та після лікування у хворих залежно від варіантів перебігу ГН. В групі з досягнутою ремісією (П/ЧКЛР) відмічено зниження після курсу лікування прозапальних TNF-α (p<0,001), MCP-1

(p=0,022) та TGF-β 1 (p=0,039); у групі хворих, де ініціальна імуноотропна терапія була неефективною (ТП) не виявлено динаміки досліджуваних показників (рис. 3).



* - різниця достовірна

Рис. 3. Рівень цитокінів крові у хворих з П/ЧКЛР (I) та ТП (II) до та після основного курсу терапії.

За умови досягнення П/ЧКЛР незалежно від форми ХГН достовірно знижувались рівні TNFα (p=0,008), і MCP-1 (p=0,038), у пацієнтів з проліферативними формами ще й TGF-β 1 (p=0,001). Слід відмітити достовірне зниження цього цитокіну при непроліферативних формах ХГН, НС після лікування незалежно від його результату від 111,6±5,5 до 94,1±5,4 пг/мл (p=0,044).

Відмічено, що після лікування зменшення сироваткових рівнів TNF α і MCP-1 і TGF-β 1 асоціює із досягненням П/ЧКЛР.

MCP-1, секретуючись через базолатеральні відділи тубулярних клітин, проходить в перитубулярний капілярний простір та інтерстицій і сприяє накопиченню моноцитів/макрофагів у вогнищі запалення та активації синтезу макрофагами TGF-β1. В умовах підвищеної продукції TGF-β1 відбувається трансформація резидентних фібробластів в міофібробласти – основні профіброгенні клітини, які здатні у великій кількості продукувати компоненти екстрацелюлярного матриксу і гальмування процесів розщеплення його компонентів шляхом активації син-

тезу інгібіторів протеаз та зниження секреції самих протеаз, що деградують матрикс [23]. Тому, отримані нами дані про зниження рівнів MCP-1 і TGF- β 1 при досягненні клініко-лабораторної ремісії у хворих на проліферативні форми ХГН, НС можна вважати значимими для прогнозу подальшого перебігу захворювання.

Визначення IL-18 у хворих на ХГН, НС, рівні якого не відрізнявся від показників у контрольній групі недоцільне.

Дослідження IL-17 та IL-23, рівні яких у хворих на ХГН, НС підвищені слід продовжити. Їх високі фонові рівні більш характерні для пацієнтів з ХГН, НС у яких ініціальна імунотропна терапія не дала позитивного результату. Вважаємо, що показники IL-17 >20 пкг/мл та IL-23 >100 пкг/мл є факторами ризику незадовільної відповіді на імуносупресивну терапію у хворих на ХГН, НС.

ВИСНОВКИ. Отримані результати дозволяють вважати вивчення цитокинової ланки імунітету у хворих на ХГН, НС як прогностично значимих щодо результатів імунотропного лікування. На нашу думку, дослідження цитокинів у хворих на ХГН, НС потрібно продовжувати.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Бездетко Т. В.* Особенности иммунологического гомеостаза больных латентной формы хронического гломерулонефрита / Т. В. Бездетко // Медицина - сегодня и завтра. - 2000. - № 2. - С. 31-33.
2. *Бобкова И. Н.* Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите / И. Н. Бобкова [и др.] // Терапевтический архив. - 2007. - № 6. - С. 27-30.
3. *Вашурина Т. В.* Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе первичного хронического гломерулонефрита : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14. 01. 37 - Нефрология / Т. В. Вашурина. - М., 2002. - 27 с.
4. *Зубова С. Г.* Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей б и трансформирующего фактора роста в в процессе ответа макрофага на активацию / С. Г. Зубова, В. Б. Окулов // Иммунология. - 2001. - № 5. - С. 18-22.
5. *Колесник М. О.* Мікофенолату мофетил : перспективи застосування у нефрологічній практиці / М. О. Колесник, І. І. Лапчинська // Ліки України. - 1999. - № 5-6. - С. 3-6.
6. *Мухин Н. А.* Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите / И. В. Мухин Л. В. Козловская., И.Н. Боб кова [и др.] // Вестник РАМН. - 2005. - № 1. - С. 3-8.
7. *Панафидина Т. А.* Интерлейкин-18 при системной красной волчанке: связь с клиническими проявлениями заболевания и атеросклеротическим поражением сосудов / Т.А. Панафидина, Т. В. Попкова, З. С. Алекберова [и др.] // Терапевтический архив. - 2008. - № 5. - С. 15-20.
8. *Синяченко О. В.* Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите / О. В. Синяченко, С. В. Зяблицев, П. А. Чернобровцев - Донецк : ООО «Новый мир», 2006. - 152 с. - 500 экз. - ISBN 966-108-13-8.
9. *Старикова З. А.* Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов / З. А. Старикова [и др.] // Медицинская иммунология. - 2003. - Т. 5, № 1-2. - С. 39-48.
10. *Хрипко О. П.* Аллельный полиморфизм гена интерлейкина-18 и использование дендритных клеток и интерлейкина-18 для модуляции иммунного ответа при хроническом вирусном гепатите в in vitro : автор. ... канд. биол. наук : 14.00.36 / О.П. Хрипко. - Новосибирск, 2008. - 20 с.
11. *Annunziato F.* Phenotypic and functional features of human Th17 cells / F. Annunziato, L. Cosmi, V. Santarlasci, L. Maggi [et al.] // J. Exp. Med. - 2007. - V. 204. - P. 1849-1861.
12. *Banfi G.* The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study/ Banfi G, Moriggi, M, Sabadini, E, et al.// Clin Nephrol. - 1991. - V. 36. - P.53-59
13. *Bell E.* Immune regulation : New player in the generation of TH17 cells / E. Bell // Nature Reviews Immunology. - 2007. - P. 581. - doi:10.1038/nri 2139.
14. *Bettelli E.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells / E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao , T. Korn [et al.] // Nature. - 2006. - 7090. - P. 235-238.
15. *Bissonnette E. Y.* TGF-beta1 inhibits the release of histamine and tumor necrosis factor-alpha from mast cells through an autocrine pathway / E. Y. Bissonnette [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. - 1997. - Vol. 16, N 3. - P. 275-282.
16. *Chabdan S. H.* Interleukin-10 differentially modulates MHC class II expression mesangial cells and macrophages in vitro and in vivo / S. H. Chabdan [et al] // Immunology. - 1998. - № 9. - P. 72-78.
17. *Charles A. D.* Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process / F. D. Charles // American Journal of Clinical Nutrition - 2006. - Vol. 83. - No. 2. - P. 447S - 455S.
18. *Chun, MJ.* Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants/ Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ// J. Am. Soc. Nephrol. - 2004. - V.15. - P.2169-2177
19. *Cooke A.* Th17 Cells in Inflammatory Conditions / A. Cooke // Rev. Diabet. Stud. - 2006. - 3 (2). - P. 72-75.
20. *D'Amico G.* Tubulo-interstitial damage in glomerular diseases: its role in the progression of the renal damage / G. D'Amico// Nephrol. Dial. Transplant. - 1998. - Vol. 13, Suppl. 1. - P. S80-S85.

21. *Floege J.* Present and future therapy options in IgA-nephropathy. / *Floege J, Eitner F.* // *J. Nephrol.* - 2005. - 18:354.
22. *Gracie J. A.* Interleukin-18 / *J. A. Gracie, S. E. Robertson, I. B. McInnes* // *J Leukoc Biol.* - 2003. - 73 (2). - P. 213-224.
23. *Gupta S.* Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis / *S. Gupta [et al.]* // *Kidney Int.* - 2000. - Vol. 58. - P. 1389-1399.
24. *Heering P.* Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis/ *Heering P., Braun, N, Müllejans, R, et al.* // *Am J Kidney Dis.* - 2004. - V. 43. - P.10-18
25. *Huang Y.* Renin-stimulated TGF- β 1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells / *Y. Huang [et al.]* // *Kidney International.* - 2007. - 72. - P. 45-52.
26. *Jha V.* A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy / *Jha V, Ganguli A, Saha TK, et al.* // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2007. - 18:1899.
27. *Khader S. A.* IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4+ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge / *S. A. Khader, G. K. Bell, J. E. Pearl [et al.]* // *Nat. Immunol.* - 2008. - 8. - P. 369-377.
28. *Komiyama Y.* IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. / *Y. Komiyama, S. Nakae, T. Matsuki, A. Nambu [et al.]* // *J. Immunol.* - 2006. - 177. - P. 566-573.
29. *Levey A. S.* Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes / *A. S. Levey* <http://www.nature.com/ki/journal/v72/n3/full/5002343a.html> - aff1#aff1, *R. Atkins, J. Coresh* <http://www.nature.com/ki/journal/v72/n3/full/5002343a.html> - aff3#aff3 [et al.] // *Kidney International.* - 2007. - 72. - P. 247-259.
30. *Lubberts E.* The role of IL-17 and family members in the pathogenesis of arthritis / *E. Lubberts* // *Curr. Opin. Investig.* - 2003. - 4. - P. 572-577.
31. *Lubberts E.* Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion / *E. Lubberts, M. I. Koenders, B. Oppers-Walgreen, L. van den Bersselaar [et al.]* // *Arthritis Rheum.* - 2004. - V. 50. - P. 650-659.
32. *Mangan P. R.* Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage / *P. R. Mangan, L. E. Harrington, D. B. O'Quinn, W.S. Helms [et al.]* // *Nature.* - 2006. - 441. - P. 231-234.
33. *Nakanishi K.* Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses / *K. Nakanishi, T. Yoshimoto, H. Tsutsui, H. Okamura* // *Annu Rev Immunol.* - 2001. - V. 19. - P. 423-474.
34. *Ning-ning S.* High-dose dexamethasone regulates interleukin-18 and interleukin-18 binding protein in idiopathic thrombocytopenic purpura / *S. Ning-ning, Z. Xiao-juan, W. Qian, W. Chun-yan [et al.]* // *Haematologica.* - 2009. - Vol. 94, Issue 11. - P. 1603-1607.
35. *Ouyang W.* The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / *W. Ouyang, J. K. Kolls, Y. Zheng* // *Immunity.* - 2008. - Apr. 28. - № 4. - P. 454-467.
36. *Ritz E.* The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease / *E. Ritz, M. Schomig, J. Wagner* // *Kidney Int.* - 2000. - Vol. 57, Suppl. 75. - P. 71-76.
37. *Sugama S.* Interleukin-18 and stress / *S. Sugama, B. Conti* // *Brain research reviews.* - 2008. - 58 (1). - P. 85-95.
38. *Tzartos J.S.* Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis / *J. S. Tzartos, M. A. Friese, M. J. Craner, J. Palace [et al.]* // *Am. J. Pathol.* - 2008. - 172. - P. 146-155.
39. *Walker Lucy S. K.* CD4+ CD25+ Treg: divide and rule? / *Lucy S. K. Walker* // *Immunology.* - 2007. - Vol. 111, Issue 2. - P. 129-132.
40. *Wang W.* Transforming growth factor-beta and Smad signalling in kidney diseases / *W. Wang, V. Koka, H. Y. Lan* // *Nephrology.* - 2005. - 10. - P. 48-56.
41. *Yen D.* IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6 / *D. Yen [et al.]* // *J. Clin. Invest.* - 2006. - 116 (5). - P. 1310-1316.
42. *Zheng Y.* Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis / *Y. Zheng, D. M. Danilenko, P. Valdez, I. Kasman* // *Eastham Nature.* - 2009. - Vol. 445. - P. 648-651.

Надійшла до редакції 28.06.2013

Прийнята до друку 25.07.2013

© Савчук В. М., 2013

УДК: 616.61-085.38-073.27

В. М. САВЧУК

**ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ГЕМОДІАЛІЗІ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ АНЕМІЇ
ТА ХАРАКТЕРУ УРАЖЕННЯ НИРОК**

V. SAVCHUK

**A SURVIVAL OF PATIENTS IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS DEPENDING ON EXPRESSED
ANAEMIA AND CHARACTER OF DEFEAT OF KIDNEY**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ
SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: анемія, хронічна хвороба нирок, виживання, «варіабельність гемоглобіну».

Keywords: anemia, chronic kidney disease, survival, "hemoglobin variability."

Резюме. Целью работы было изучить выживаемость пациентов, которые лечатся гемодиализом, в зависимости от степени выраженности анемии, характера повреждения почек, «вариабельности гемоглобина».

Матеріали і методи: Нами було проведено ретроспективне дослідження 183 пацієнтів, які лікувалися гемодиалізом (ГД) 2009-2012 рр. За исходную точку наблюдения принято дату начала лечения ГД. В зависимости от степени тяжести анемии пациенты были разделены на 4 группы: в I-ю (n=32) группу вошли больные с уровнем гемоглобина (Hb) ниже 70 г/л, во II (n=68) группу – с Hb 70-89 г/л, в III-ю (n=65) группу – с Hb 90-110 г/л, IV-ю (n=28) группу составили пациенты с уровнем Hb выше 110 г/л. Влияние индивидуальной «вариабельности гемоглобина» на выживание изучали среди 158 пациентов, которые лечились ГД с 2010 по 2011 г.г. «Стабильный гемоглобин» имели 88 пациентов (55,6%), «низкий вариабельный Hb» 22 пациента (14,0%), «высокий вариабельный Hb» 48 пациентов (30,4%).

Результаты: Кумулятивная доля выживших на момент завершения участия в исследовании составляла 55%. Кумулятивная доля выживших с сахарным диабетом достоверно ниже по сравнению с недиабетическими заболеваниями почек на момент завершения наблюдения – 18 и 57%, соответственно. Выживание больных с уровнем Hb < 70 г/л и Hb 70-89 г/л было достоверно ниже по сравнению с пациентами с Hb 90-110 г/л и ≥ 110 г/л (по критериям Гехана-Вилкоксона, Кокса-Ментела, Вилкоксона-Пето, F-критерием Кокса, Лог-ранговым критерием), что составило через 10 лет в I и II группе 83,64% и 63,75% против III и IV группы 31,7% и 29,28%, соответственно. Выживание пациентов со «стабильным уровнем Hb» достоверно выше, чем с «низким вариабельным Hb» и «высоким вариабельным Hb» ($p < 0,005$).

Выводы: Уровень Hb и его вариабельность достоверно влияют на выживание пациентов, которые лечатся ГД. Выживание ГД-пациентов с сахарным диабетом достоверно ниже, чем с недиабетическими поражениями почек.

Summary. The aim of the present research was to study the survival of hemodialysis (HD) patients depending on anemia and character of kidney damage, «hemoglobin variability»

Materials and methods: We have conducted a retrospective study of 183 hemodialysis patients who were treated from 2009. to 2012. The starting point of observation was defined the first hemodialysis session. The patients were divided in accordance of hemoglobin (Hb) levels for 4 groups: the level of Hb < 70 g/l (n=32) – group I, Hb 70–89 g/l (n=68) - group II, Hb 90-110 g/l (n=65) – group III, Hb ≥ 110 g/l (n=28) - IV group.

Results. The cumulative survival of patients was 55% at the moment of the end of the study. The cumulative proportion surviving of patients with diabetes mellitus was significantly lower compared to non-diabetic patients – 18% and 57%, respectively.

The survival of patients I & II groups was significantly lower than the patients of groups III & IV: 83.64% and 63.75% versus 31.7% and 29.28%, respectively (criteria Geha-Wilcoxon, Cox-Mantel test, Wilcoxon-Peto, F-criterion Cox log-rank test).

The survival of patients with «stable hemoglobin» was significantly higher than in patients with «low of hemoglobin variability» and «high of hemoglobin variability» ($p < 0,005$).

Conclusions. Hb level and its variability had a significant effect on the survival of patients who are treated with hemodialysis. The survival of hemodialysis patients with diabetes mellitus was significantly lower than in non-diabetic kidney failure.

Савчук Валентина Миколаївна
Тел. 512 64 74

ВСТУП. Незважаючи на швидкий прогрес покращення діалітичних технологій протягом останніх 20 років, смертність хворих на гемодіалізі (ГД) досить висока (п'ятирічне виживання в Європі – 40,5%, в США – 55,2%), і залишається незмінною протягом останнього десятиріччя [11]. Анемія є одним з найчастіших ускладнень при хронічній хворобі нирок, яке тісно пов'язане з malnutrition inflammation–arteriosclerosis (MIA) – синдромом, підвищенням захворюваності та смертності [12, 13].

У дослідженні Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) при аналізі результатів лікування анемії у пацієнтів з 12 країн, які лікувались ГД понад 180 днів виявилось, що тільки 1,8% мали $Hb > 12$ г/дл протягом 4-ьох місяців без підтримки еритропоезстимулюючими препаратами (ЕСП). З 83-94% хворих, які отримували лікування ЕСП, 23-65% пацієнтів мали концентрацію $Hb < 11$ г/дл [12]. При підвищенні рівня Hb на 1 г/дл зменшувався рівень смертності на 4-5%, госпіталізацій на 5-6% [10]. В Україні кількість хворих, які лікуються ГД у 2010 році склала 4181 чоловік (9,1 на 10000 населення). Серед хворих, які отримували ГД рівень $Hb \geq 110$ г/л мали 28,8%, $Hb < 110$ г/л – 71,2% [1].

Існують роботи в яких припускають, що запалення важливий фактор, який пов'язаний з «варіабельністю гемоглобіну» [6]. Зміни рівня Hb можуть впливати на наслідки лікування пацієнтів, включаючи потребу в більших дозах ЕСП, коморбідні стани, інфекційні захворювання, частоту госпіталізацій та рівень смертності [3, 6, 8, 9]. Декілька досліджень продемонстрували зв'язок «варіабельності гемоглобіну» з рівнем запалення: Dellana [4] на 225 пацієнтах, які лікувались ГД продемонстрував, що С-реактивний протеїн (СРП) був підвищеним у 60% пацієнтів з рівнем $Hb < 11,0$ г/дл ($p < 0,0001$) порівняно з пацієнтами $Hb < 11,0$ г/дл, відповідно рівень смертності та дози ЕСП були достовірно вищими в групі пацієнтів з $Hb > 11,0$ г/дл. Varany [2] знайшов кореляцію між змінами рівня Hb та СРП ($p < 0,05$) і феритину ($p < 0,01$), Ebben et al. [5] виявили, що хворі з низьким рівнем Hb мали однакову частоту госпіталізацій та супутніх захворювань з тими, хто мав велику амплітуду коливань Hb , Yang et al. [14] знайшли асоціацію між збільшенням «варіабельності Hb » та зменшенням виживання пацієнтів. Зв'язок між маркерами запалення та параметрами заліза передбачає, що запалення має прямі ефекти на «варіабельність Hb » [6]. На думку інших авторів «варіабельність Hb » є поширеним явищем серед пацієнтів, які лікуються ГД, але вона не здатна самостійно впливати на смертність, хоча часті госпіталізації є предикторами «варіабельності Hb » [7].

Отже, імовірно, рівень Hb є важливим прогностичним фактором виживання пацієнтів, які лікуються ГД. Саме тому необхідне вивчення ви-

живання пацієнтів залежно від рівня Hb та його варіабельності.

Метою нашого дослідження було вивчити виживання пацієнтів, які лікуються ГД, залежно від ступеня вираженості анемії, характеру ураження нирок та «варіабельності гемоглобіну».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами було проведено ретроспективне дослідження 183 хворих, які лікувались ГД з 2009-2012 рр. За вихідну точку спостереження було взято дату початку лікування ГД. Залежно від ступеня важкості анемії пацієнтів було розподілено на 4 групи: до I-ї ($n=32$) групи увійшли хворі з рівнем Hb нижче 70 г/л, до II-ї ($n=68$) – з рівнем Hb 70-89 г/л, до III-ї ($n=65$) – з рівнем Hb 90-110 г/л, IV ($n=28$) групу склали пацієнти з рівнем Hb вище 110г/л.

Визначення впливу «варіабельності гемоглобіну» на виживання провели серед 158 пацієнтів, які лікувались сеансами ГД з 2010 р. по 2011 р. «Стабільний рівень Hb » мали 88 пацієнтів (55,6%), «низький варіабельний Hb » – 22 пацієнти (14,0%), «високий варіабельний Hb » – 48 пацієнтів (30,4%).

«Варіабельність Hb » визначали за наступною методикою. Рівень Hb визначався в усіх пацієнтів щомісячно, перед сеансом ГД та розраховувався середній рівень Hb за 6 місяців лікування. У наступному кварталі знов розраховували середній рівень Hb . Пацієнти, в яких рівень Hb не змінювався або змінювався до 8 г/л в бік зменшення або підвищення вважались зі «стабільним рівнем Hb ». Пацієнтів зі зниженням рівня $Hb > 8$ г/л відносили до групи з «низьким варіабельним Hb », а хворих, які мали підвищення рівня $Hb > 8$ г/л відносили до групи з «високим варіабельним Hb ».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» з перевіркою показників на нормальний розподіл. Розраховували середні значення показників (M) та їх середньоквадратичні відхилення (m). Опис змінних, який відрізнявся від нормального, здійснено за допомогою медіани (Me), нижнього та верхнього квартилів [10%; 90%]. Виживання визначалось за методом Каплана-Майєра, порівняння виживання в двох та декількох групах з визначенням критеріїв Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, F-критерія Кокса, Лог-рангового критерія, достовірною вважали різницю ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Першим етапом дослідження було проведення оцінки виживання пацієнтів, які лікувались ГД. Серед 183 пацієнтів, які були включені до дослідження 46 (25,0%) померли, 137 (75%) продовжують лікування ГД.

Як видно з рис. 1, кумулятивна доля хворих, які вижили на момент завершення спостереження склала 55%.

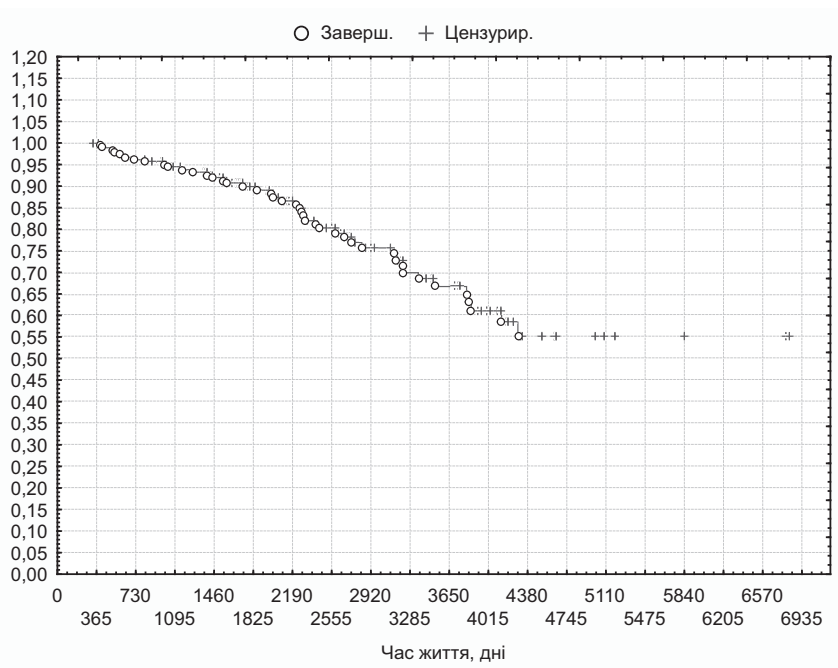


Рис. 1. Вживання хворих, які лікуються ГД (Каплан-Мейер).

Вживання пацієнтів на ГД через 1,5 року становило 97,7%, через 3 роки – 94,98 %, через 5 років – 89,14%, через 8 років – 75,77%, через 10 років – 66,71%. Беручи до уваги одержані дані можна сказати, що вживання пацієнтів на ГД до 3-х років є досить високим, а після починає різко зменшуватись. На зниження вживання пацієнтів сильно впливає як сама процедура ГД та її наслідки, так і супутні захворювання.

У подальшому ми порівняли вживання ГД-пацієнтів залежно від нозології захворювання: з діабетичними захворюваннями нирок та з недіабетичними ураженнями нирок. З цукровим діабетом лікувалось 15 хворих, з них померло 8 (53%), продовжує лікування ГД – 7 (47%). Як подано на рис. 2 кумулятивна доля хворих, які вижили на момент завершення спостереження склала 18% з цукровим діабетом, та 57% з недіабетичними ураженнями нирок ($p=0,03$).

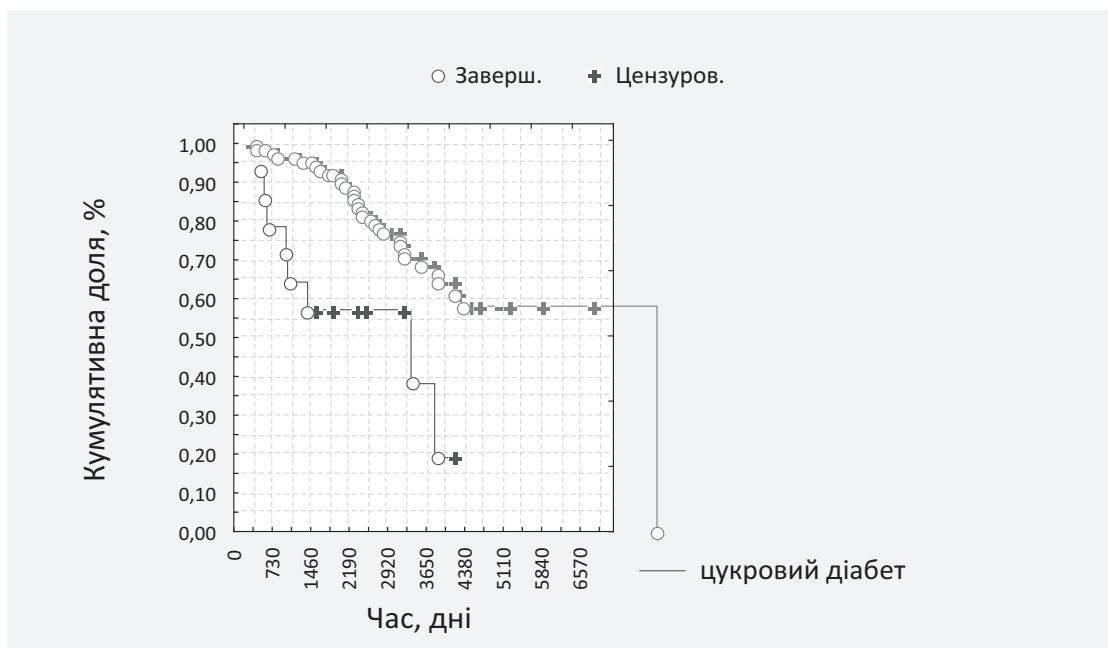


Рис. 2. Вживання хворих на цукровий діабет та недіабетичне ураження нирок (Каплан-Мейер).

Вживання пацієнтів на ГД залежно від нозології подано у таблиці 1.

Таблиця 1

Вживаність пацієнтів з цукровим діабетом та недіабетичними ураженнями нирок

Нозологія	Кумулятивна доля пацієнтів, які вижили, %				
	1 рік	3 роки	5 років	8 років	10 років
Цукровий діабет	64,28	64,28	56,25	56,25	40,11
Недіабетичні ураження нирок	98,17	96,17	90,07	76,97	68,69

При порівнянні груп за критеріями Гехана-Вілкоксона $p < 0,03$, Кокса-Ментела $p < 0,01$, за F-критерієм Кокса $p < 0,01$, за Лог-ранговим $p < 0,02$.

Наступним етапом дослідження було порів-

няння виживання пацієнтів, які лікувалися ГД залежно від ступеня вираженості анемії. До I-ї групи увійшли 32 пацієнти, з яких 13 померли (40,62%) і 19 (59,38%) продовжують лікування у даний час (рис. 3).

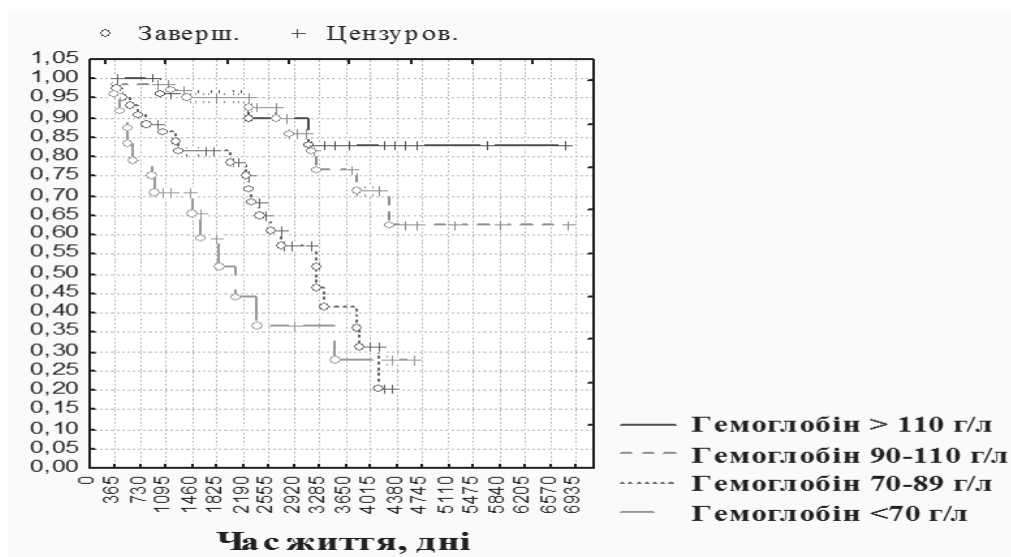


Рис. 3. Вживання пацієнтів залежно від ступеню вираженості анемії (Каплан-Мейер).

Як подано на рис. 3, виживання пацієнтів IV-ї групи є найвищим і становить 83,6%, у III групі – 63,7%, найменше вижило пацієнтів II групи – 20,1%, у I-й групі цей показник склав 29,28%. При порівнянні груп за критеріями Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, за

F-критерієм Кокса, за Лог-ранговим виявилось, що виживання у IV і III групах та II і I групах не відрізнялось, але між IV і II, IV і I, III і I та III і II виявлено достовірну різницю, що представлено у табл. 2.

Таблиця 2

Критерії достовірності виживання у групах пацієнтів залежно від ступеня вираженості анемії

Критерії виживання	II і IV група	I і IV група	I і III група	II і III група
Критерій Гехана-Вілкоксона	0,00944	0,000041	0,0001	0,0063
F-критерій Кокса	0,00029	0,0017	0,0009	0,0011
Критерій Кокса-Ментела	0,00191	0,0017	0,0001	0,0002
Критерій Вілкоксон-Пето	0,0029	0,0024	0,00002	0,00026
Лог-ранговий критерій	0,00152	0,00029	0,00005	0,00026

Вживання хворих через 3, 5, 8 та 10 років подано у табл. 3.

Таблиця 3

Вживання пацієнтів в залежності від ступеня анемії

Групи пацієнтів	Кумулятивна доля пацієнтів, які вижили, %			
	3 роки	5 років	8 років	10 років
I група	70,83	60,33	39,04	29,28
II група	86,66	81,49	47,7	31,7
III група	96,49	95,12	79,40	63,75
IV група	96,42	94,42	83,64	83,64

Аналізуючи отримані дані визначено, що виживання пацієнтів, які лікувались ГД до 3-х років у обох групах є досить високим. Через 5 років від початку лікування виживання зменшується, головним чином у I групі – до 60,33%, менше – 81,49% у II групі, виживання у III та IV групах залишається досить високим – 95,12% та 94,42%, відповідно. Через 8 років спостерігається різке зниження виживання у I та II групах, що становить відповідно 39,04% та 47,7%; виживання пацієнтів IV групи залишається істотно високим (83,64%, $p < 0.01$). Таке різке зниження показників у цих групах може бути наслідком ускладнень, пов'язаних безпосередньо з процедурою діалізу та тривало існуючою анемією. Через 10

років показники виживання у групах продовжували знижуватись, проте у пацієнтів I та II груп падіння було більш різке і складало відповідно 29,28% проти 39,04% та 31,7% проти 47,74%, порівняно з пацієнтами III групи – 63,75% проти 79,40%. У IV групі показник залишився на тому ж рівні.

Ми провели оцінку виживання серед 158 пацієнтів, які лікувались ГД з 2010 р. по 2011 р. залежно від «варіабельності Hb». Стабільний «незмінний» рівень Hb мали 88 пацієнтів (55,6%), «низький варіабельний Hb» – 22 пацієнти (14,0%), «високий варіабельний Hb» – 48 (30,4%). Виживання пацієнтів залежно від «варіабельності гемоглобіну» подано на рис. 4.



Рис. 4. Виживання пацієнтів залежно від «варіабельності гемоглобіну» (Каплан-Мейер).

Виживання пацієнтів зі «стабільним рівнем Hb» було достовірно вище ніж з «низьким варіабельним Hb» та «високим варіабельним Hb» ($p > 0,005$). При порівнянні пацієнтів з «високим варіабельним Hb» виявлено достовірно вищий рівень виживання, ніж з «низьким варіабельним Hb» ($p > 0,01$). Кумулятивна доля пацієнтів, які вижили у групі зі «стабільним рівнем Hb» склала 83,73%, з «низьким варіабельним Hb» – 35,87%, з «високим варіабельним Hb» – 73,1%.

ВИСНОВКИ:

1. Виживання пацієнтів на ГД через 1,5 року становило 97,7%, через 3 роки – 94,98 %, через 5 років – 89,14%, через 8 років – 75,77%, через 10 років – 66,71%.
2. Виживання хворих на цукровий діабет на момент завершення спостереження було достовірно нижчим ніж пацієнтів з недіабетичними ураженнями нирок: 18% проти 57% ($p = 0,03$).

3. Вживання пацієнтів з $Hb < 70$ г/л та $Hb 70-89$ г/л порівняно з хворими з $Hb 90-110$ г/л та з $Hb \geq 110$ г/л було достовірно вищим за критеріями Гехана-Вілкоксона, Кокса-Ментела, критерієм Вілкоксона-Пето, F-критерієм Кокса, Лог-ранговим критерієм та складало відповідно через 10 років 83,64% і 63,75% проти 31,7% і 29,28%.
4. Вживання пацієнтів зі «стабільним рівнем Hb » достовірно вище ніж за «низького варіабельного Hb » та «високого варіабельного Hb »: 83,73%, 35,87% та 73,1% відповідно. ($p < 0,005$).
- Таким чином, рівень Hb та його варіабельність мають істотний вплив на вживання пацієнтів, які лікуються ГД. Найнижчий рівень вживання у хворих на цукровий діабет.
- ЛІТЕРАТУРА:**
5. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2010 рік / Уклад. Н. І. Козлюк, Г. С. Владзієвська, М. В. Кулизький; Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. — К., 2011. — 89. — 40 прим.
6. *Barany P.* Variability of Hb levels in relation to inflammatory status and iron metabolism in hemodialysis (HD) patients (Pts). [Abstract SA – PO 028]. — Presented at American Society of Nephrology Annual Congress, 14 – 19 Nov., 2006. — san Diego, USA.
7. *David T.* Hemoglobin Level Variability: Associations with Mortality / T. David // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Vol. 3, № 1. — P. 133 – 138.
8. *Dellana F.* Hb – variation in ESRD patients – association between risk factors and ESA dosa. [Abstract SA – PO 028]. — Presented at American Society of Nephrology Annual Congress, 14 – 19 Nov., 2006. — san Diego, USA.
9. *Ebben J. P.* Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations / J. P. Ebben, D. T. Gibertson, R. N. Foley [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 1, № 6. — P. 1205 – 1210.
10. Francisco Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness / Angel L. M. De Francisco, P. Stevinkel, S. Vaulont // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2009. — Vol. 2, № 1. — P. 18 – 26.
11. *Kai-Uwe Eckardt* Hemoglobin Variability Does Not Predict Mortality in European Hemodialysis Patients / Kai-Uwe Eckardt, K. Kim, F. Kronenberg [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 21, № 10. — P. 1765 – 1775.
12. *Kalantar-Zadeh K.* Hemoglobin Variability in Anemia of Chronic Kidney Disease / K. Kalantar-Zadeh and G. R. Aronoff // J. Am. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 20. — P. 479 – 487.
13. *Lacson E. J.* Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD / E. J. Lacson, N. Ofsthun, J. M. Lazarus // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2008. — Vol. 2, № 4. — P. 10 – 18.
14. *Locatelli F.* Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / F. Locatelli, R. L. Pirsoni, C. Combe [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19, № 1. — P. 121 – 132.
15. *Megid E. N.* Chronic kidney disease: the global challenge / E. N. Meguid, A. K. Bello // Lancet. — 2005. — № 365. — P. 331 – 340.
16. *Nosratola D. V.* Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease / Nosratola D. V. and Xin J. Zhou // Nephrol. Dial. Transplant. — 2009. — Vol. 24, № 4. — P. 1082 – 1088.
17. *Stenvinkel P.* The role of inflammation in the anemia of end-stage renal disease / Peter Srenvinkel // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — Vol. 16 (7). — P. 36 – 40.
18. *Yang W.* Hemoglobin variability and mortality in ESRD / W. Yang, R. K. Israni, S. M. Brunelli [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — Vol. 18, № 12. — P. 3164 – 3170.

Надійшла до редакції 01.08.2013

Прийнята до друку 08.08.2013

© Никула Т. Д., Мойсеєнко В. О., Наумова О. О., 2013

УДК 616.61-07-08

Т.Д. НИКУЛА, В.О. МОЙСЕЄНКО, О.О. НАУМОВА

ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МАЛОБІЛКОВИХ УКРАЇНСЬКИХ СТРАВ І КЕТО/ АМІНОКИСЛОТ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК IV-V СТАДІЙ

T.D. NYKULA, V.O. MOYSEYENKO, O.O. NAUMOVA

EXPEDIENCY USING OF LOW-PROTEIN UKRAINIAN DISHES AND KETO/AMINO ACIDS IN THE TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE IV-V

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, малобілкові страви, дієтичне лікування, амінокислоти/
кетокислоти.

Keywords: chronic kidney disease, dietary treatment, low-protein dishes, aminoacids / ketoacids.

Резюме: на основі аналізу даних літератури, результатів власних досліджень і розробок, багаторічного досвіду роботи в нефрологічній клініці, описане дієтичне лікування хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Розглянуті загальні питання дієтоterapiї, оптимальні квоти білка, завдання адекватного харчування, методи кулінарної обробки, результати терапії хворих з IV-V стадіями ХХН з використанням українських малобілкових страв, які були розроблені з участю авторів, та їх комбінації з кетостерилом.

Summary: Through the analysis of literature, the results of own research and development, 48-year-old experience in the nephrological clinic outlines the dietary treatment of chronic kidney disease (CKD). Common issues with dietary interventions in CKD, optimal protein diet lowprotein quota must provide, culinary food processing of dietary interventions in patients with CKD. Particular attention is drawn to the use of Ukrainian low-protein dishes, which were developed by the author, and their combination with ketoacids including Ketosteril.

Дієта є головним компонентом консервативного лікування і вторинної профілактики на всіх етапах еволюції хронічної хвороби нирок (ХХН). Оскільки нирка — головний азотовидільний орган, а білок — основний постачальник азоту в організм, при упорядкуванні дієтичного раціону хворим на ХХН найважливіше визначити оптимальну білкову квоту.

Використанню низькобілкової дієти у лікуванні хронічної ниркової недостатності (ХХН) вже багато десятиліть. Спочатку низьке споживання білків було використане для зменшення уремічних симптомів. Потім у нефрологів з'явилася надія на те, що значне обмеження білка в раціоні зможе уповільнити і навіть зупинити прогресування ниркової недостатності в бік діалізу.

По мірі накопичення фактів ставали все очевиднішими численні хиби застосування стандартних малобілкових дієт типу Джованетті [8]. Тривале обмеження білка до 18-22 г/добу загрожує збільшенням білково-амінокислотної недостатності, зменшенням м'язової маси тіла, зміною співвідношення між церулоплаз-

міном і трансферином, зниженням загальної йодозв'язувальної ємності сироватки крові, збільшенням збудливості, гіперкаліємії, ацидозу, анемії, кровоточивості.

На тлі надлишкової калорійності і включення до раціону значної кількості легкозасвоюваних вуглеводів і жирів тваринного походження створюються умови для подальшого погіршення обміну ліпідів і вуглеводів, прогресування атеросклерозу, що пізніше утруднює застосування гемодіалізу і пересадки нирки для лікування ХХН [4]. Крім того, у деяких хворих відзначається непереносність курячих яєць. Це єдине джерело білка тваринного походження в дієті Джованетті незабаром набридає, знижується апетит, погіршується стан хворих. Отже, шкідливий як дефіцит, так і надлишок білків у дієті [4].

Це виявилось недостатньо ефективним і дехто з нефрологів навіть відмовився від застосування низькобілкової дієти. Однак, численні дослідження останніх років [5, 7, 9, 10] показали, що низькобілкова дієта зараз знову може вважатися одним із наріжних каменів у лікуванні ХХН.

Білки для організму важливі, незамінні: без них неможливий ріст, розвиток і саме життя. Білки — основний пластичний матеріал, необхідний для побудови клітин і тканин, травних соків, гемоглобіну та фібринугену крові, імунних тіл для захисту від інфекцій, синтезу гормонів, родопсину (зорового пурпуру) тощо.

Тарас Денисович Никула
тел.: (0 44) 540 96 55

Білки в організмі не накопичуються „для запасу”, їх надлишок окислюється зі звільненням енергії або перетворюється в жирову тканину. З них можуть утворюватися також вуглеводи. Але їх не можуть утворювати інші харчові речовини. Єдиним джерелом білків є їжа. При травленні білків утворюються амінокислоти (біля 25 назв), які всмоктуються в кров. Розрізняють незамінні та замінні амінокислоти. З них утворюються власні білки, специфічні для кожного організму.

Біологічна цінність білка залежить від його здатності забезпечувати пластичні процеси та синтез біологічно активних сполук, тобто всіх незамінних і замінних амінокислот, які є переважно в тваринних продуктах.

При надмірному розпаді білків виникає його дефіцит, погіршуються самопочуття, працездатність, з'являється білкова недостатність: зменшуються захисні сили організму, порушується ріст і розвиток, кровотворення, зменшується маса м'язів, печінки, виникають атрофічні враження шкіри, волосся, нігтів, послаблюється розумова діяльність і працездатність людини.

У пацієнтів з ХХН має місце окислювальний стрес та інсулінорезистентність. Підтверджена роль сечовини у розвитку цих розладів. Патологічно високі рівні сечовини, що спостерігаються у пацієнтів з ХХН, посилюють оксидативний стрес. Одним із наслідків цього є порушення відповіді на дію інсуліну і транспорт глюкози. Ці зміни безпосередньо співвідносяться з підвищенням резистентності до інсуліну і збільшення вмісту, адипокінів, асоційованих із інсулінорезистентністю як *in vitro*, так і *in vivo* (у мишей з уремією).

Оскільки було встановлено, що резистентність до інсуліну є незалежним серцево-судинним ризик-фактором, терапевтичні підходи, спрямовані безпосередньо на індуковані сечовиною вільні радикали кисню і резистентність до інсуліну, потенційно можуть допомогти знизити високу захворюваність і смертність, пов'язані з останніми стадіями ХХН [10, 11].

Раніше в клінічних дослідженнях, присвячених вивченню дієт з обмеженим споживанням білка в поєднанні із застосуванням кето-/амінокислот, в результаті чого настає значне зниження продукції сечовини, вже було продемонстровано позитивний вплив цих заходів на резистентність до інсуліну і окислювальний стрес в організмі людини.

Протеїнурія є одним з найбільш значущих і незалежних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань і смертності. Ступінь тяжкості ХХН знаходиться в прямій залежності від рівня протеїнурії.

Здатність МБД зменшувати протеїнурію в середньому на 30-50% була описана [6] у групі 78 хворих на ХХН (IV і V стадій) з вихідною пер-

систуючою протеїнурією більш ніж 1 г на добу. Цим пацієнтам була призначена дієта, яка забезпечує 0,3 г/кг/добу рослинного білка плюс по 1 г білка на 1 г протеїнурії понад 3 г/добу, з призначенням незамінних кето / амінокислот. Середні рівні протеїнурії почали значно знижуватися вже впродовж 1-го місяця після початку дотримання дієти і досягли мінімального значення на 3-й місяць. Відомо, що зміни рівня протеїнурії, які спостерігаються через 3 місяці застосування інгібіторів ренін-ангіотензинової системи, дозволяють достовірно передбачити довгострокові зміни функції нирок. Дане дослідження також підтвердило існування сильної кореляції між антипротеїнуричною відповіддю на МБД і нирковим станом. При розподілі пацієнтів на квартилі виявилось, що зниження ШКФ і прогресування термінальної ниркової недостатності у хворих у квартилі з найнижчою залишковою протеїнурією відбувалося найбільш повільно, а в пацієнтів, віднесених до квартилі з найбільшою протеїнурією, прогресування було найшвидшим. Важливо відзначити взаємодоповнювальний антипротеїнуричний ефект МБД та антагоністів ренін-ангіотензинової системи. Кожний метод лікування забезпечує позитивні ефекти через різні механізми: звуження приносячих артеріол при обмеженому споживанні білка і звуження виносячих артеріол при призначенні антагоністів ренін-ангіотензинової системи. Взаємодоповнювальні властивості цих двох методів лікування пояснюють зменшення протеїнурії до мінімально можливого рівня в більшості випадків, коли застосовують таке поєднання, що потрібно використовувати в клінічній практиці.

Малобілкова дієта повинна забезпечити:

1. Обмеження надходження білка відповідно до вираженості ХХН та індивідуальних особливостей організму, забезпечення мінімальної добової потреби в кожній із незамінних амінокислот (або їх кетокислотних аналогів) і збалансованості амінокислотного складу при основних прийомах їжі — для зниження гіперазотемії, зменшення інтоксикації затриманими продуктами обміну, попередження наростання анемії і білково-амінокислотних розладів.
2. Забезпечення оптимальної енергетичної цінності їжі, задоволення добової потреби в поліненасичених жирних кислотах, широке застосування пектинових речовин, крохмалю — для профілактики прогресування порушень ліпідного і вуглеводного метаболізму, атеросклеротичних змін судин, забезпечення максимального використання незамінних амінокислот із пластичною метою.
3. Індивідуалізація кількості кухонної солі та рідини, включення продуктів із лужною реакцією, поповнення необхідної кількості

електролітів, мікроелементів і вітамінів — для зменшення водно-електролітних порушень, метаболічного ацидозу, артеріальної гіпертензії, набряків, анемії.

4. Забезпечення розмаїття страв з урахуванням звичок хворого — для підвищення апетиту і поліпшення засвоєння їжі.
5. Виключення продуктів, що подразнюють нирки, — для оберігання враженого органа.
6. Упорядкування індивідуальної програми дієтотерапії з чергуванням звичайних, «розвантажувальних» або «навантажувальних» днів — для поліпшення переносності дієти, розвантаження і / чи тренування ферментних систем організму, поліпшення обмінних процесів.

У розроблених нами дієтах № 7А і 7Б кількість білка в середньому обмежено відповідно до 20-40 г/добу (при переважанні білків тваринного походження — 55-61%), кількості жирів складає 85-99 г/добу і вуглеводів — 346-326 г/добу.

Не менше половини білкової квоти мають складати білки з високою біологічною цінністю (яйця, м'ясо, риба, молоко та продукти з нього). Енергетична цінність добового раціону складає 9165-9776 кДж, або 2191-2337 ккал. Середньодобовий вміст незамінних амінокислот у цих дієтах (у грамах) перевищує добову потребу (цифри в дужках — відповідно для жінок і чоловіків): валін 1,30-2,40 (0,65-0,80); ізолейцин 1,17-2,16 (0,45-0,70); лейцин 1,83-3,30 (0,62-1,10); лізин 1,46-2,81 (0,50-0,80); метіонін 0,55-1,04 (0,35-1,10); треонін 0,96-1,72 (0,30-0,50); триптофан 0,30-0,68 (0,16-0,25); фенілаланін 1,07-1,95 (0,22-1,10).

Передбачено також достатній вміст гістидину, який є незамінним при ХХН у зв'язку з порушенням його синтезу: 0,56-1,06. Всі опрацьовані варіанти дієти здатні забезпечити добову потребу організму в аргініні, з котрого синтезується окис азоту (NO), котрий відіграє таку важливу роль у регулюванні багатьох процесів у нирках.

Не тільки дієта № 7Б, але й дієта № 7А, що містить у 4-5 разів менше білка, ніж дієта № 7, можуть забезпечувати позитивний азотистий баланс у хворих з ХНН у зв'язку зі збалансованістю амінокислотного складу як добового раціону в цілому, так і при окремих прийманнях їжі (І сніданок, обід, вечеря). Ця збалансованість має принципове значення.

Адже білкова молекула може бути синтезована лише при повному наборі необхідних амінокислот. Якщо ж хоча б однієї амінокислоти не вистачає (її називають лімітуючою; наприклад для картоплі — метіонін), всі інші не можуть бути використані з пластичною метою — для синтезу білків. Вони або виводяться із сечею, або використовуються з енергетичною метою (перетворюються в глюкозу), що при ХХН є марнотратством

у зв'язку з дефіцитом у крові й у тканинах низки незамінних амінокислот і білків. Крім того, азот, який звільнився при дезамінуванні амінокислот, збільшить гіперазотемію (перш за все креатинін, сечовину крові) й уремичну інтоксикацію.

Достатня енергетична цінність їжі (126-146 кДж, або 30-35 ккал/кг маси тіла на добу) забезпечена фізіологічним вмістом жирів і вуглеводів, причому високий відносний вміст жирів рослинного походження (соняшникової, кукурудзяної олії й ін.) задовольняє добову потребу організму в поліненасичених жирних кислотах, а раціональне поєднання моно-, ди- і полісахаридів, включення продуктів, багатих на пектин і клітковину, запобігає збільшенню дисліпідемії, гіперглікемії, сприяє дезінтоксикації організму хворого.

Ми розробили спосіб програмної дієтотерапії для хворих з ХХН. Запропоновані нами варіанти малобілкових дієт № 7А і 7Б вигідно відрізняються доступністю для будь-якого лікувального закладу. Вони можуть бути також реалізовані в домашніх умовах.

Для проведення опрацьованої нами програмної дієтотерапії хворих з III-V стадіями ХХН модифікована з урахуванням нефрогенних метаболічних порушень (уточнені енергетична цінність та хімічний склад продуктів за багатьма параметрами стосовно щоденної квоти основних нутрієнтів). Розроблені приклади меню-розкладок на 7 днів.

За останній рік збільшена низка модифікованих нами українських малобілкових страв (МБС). Сюди відносяться: суп картопляний з галушками по-полтавськи, борщ вегетаріанський, суп-пюре з гарбуза, юшка волинська з грибами, деруни, мамалига, токан, котлета по-київськи, салати з яблуками, помідорами, огірками тощо, вареники з картоплею, голубці з м'ясом, картоплею і гречкою, прикарпатські кнедлики, млинці, сирники, лінівці вареники з сиром, морс із журавлини та ін.

Наші дані свідчать про можливість отримати позитивний клінічний ефект від поєднання малобілкових дієт з незамінними амінокислотами та відповідними кетокислотами.

У V стадії ХХН дієта практично не має особливостей, що залежать від основного захворювання. Навіть, якщо причиною ХХН служить діабетична нефропатія, за життєвими показаннями потрібно давати вуглеводи (під прикриттям інсуліну) для компенсації різких білкових обмежень (звичайно ж при цукровому діабеті, не ускладненому нирковою недостатністю, принцип дієтичного лікування протилежний — обмеження вуглеводів при навантаженні білками). Таким хворим замість цукру можна використовувати цукрозамінники (аспартам, ксиліт, сорбіт, сукралоза, сахарин, отизон, цикламати, ацедульфам-К).

Головним критерієм адекватності проведеної дієтотерапії є зменшення відношення концентрації в крові (у ммоль/л) сечовини і креатиніну до величин 40-45. Креатинінемія зазвичай істотно не зменшується під впливом дієти. Адже дієта покращує біохімічні зсуви, самопочуття і стан хворих, але на причину, що викликає зникнення нефронів, вона впливає мало.

При дієтичному лікуванні хворих з ХНН, особливо в перші дні, потрібно вживати заходів проти надлишкового розпаду білків. З цієї метою показані протиблювотні засоби, коригування гіповітамінозів, електролітних порушень, боротьба з інфекцією, метаболічним ацидозом, порушенням кровообігу. При необхідності доцільно доповнювати дієту парентеральним живленням (уведенням поліаміну, мориаміну й ін.) або провести 1 - 2 сеанси перитонеального діалізу.

Можна отримати позитивний клінічний ефект від доповнення малобілкових дієт кетостерилом.

Кетостерил — німецький препарат, що містить у визначених пропорціях незамінні амінокислоти (лізін, треонін, триптофан, гістидин, тірозин), гідроксиметіонін і альфа-кетокислоти (кетолейцин, кетоізолейцин, кетовалін, кетофенілаланін).

У нашій клініці отримані позитивні результати застосування програмної дієтотерапії з додатковим призначенням кетостерилу хворим з ХНН IV-V стадій [3-4].

З малобілковими стравами можна ознайомитися в книгах Т.Д. Никули зі співавторами [2, 4]. У зазначених книгах охарактеризовані рецепти опрацьованих із нашою участю нових українських малобілкових страв і способів їх приготування, приведені схеми лікування в залежності від стадії ХНН.

Питання використання малобілкової дієти та препаратів кето/амінокислот у лікуванні хворих на хронічну хворобу нирок (ХНН) зараз регламентовані методичними рекомендаціями, створеними співробітниками ДУ «Інститут нефрології НАМНУ» і узгодженими МОЗ України в 2012 р. (192.11/106.12) [1].

ЛІТЕРАТУРА:

1. Використання малобілкової дієти та препаратів кетоамінокислот у лікуванні хворих на хронічну хворобу нирок: методичні рекомендації (192.11/106.12.) / М.О. Колесник, І.О. Дудар, О.М. Лобода, Е.К. Красюк.- Київ, 2012.- 22 с.

2. *Никула Т.Д.* Українські малобілкові страви в лікуванні хронічної хвороби нирок / Т.Д.Никула, О.О.Наумова - Київ, 2013.- 54 с.
3. *Никула Т.Д.* Українські малобілкові страви та амінокислоти / кетокислоти в лікуванні хронічної хвороби нирок // Актуальні проблеми нефрології: Зб. Наукових праць (Вип. 19) / За ред. Т.Д. Никули Національний мед. ун —т ім. О.О. Богомольця МОЗ України.- К.: Задруга, 2013.- С. 7-22.
4. *Никула Т.Д.* Харчування людей (раціональне і дієтичне) / Т.Д. Никула, А.Д.Тодоренко. - Київ: Задруга, 2007.- 220 с.
5. *Смирнов А.В.* Эффективность влияния малобелковых диет с применением Кетостерила и соевого изолята на течение экспериментальной почечной недостаточности / А.В.Смирнов, О.Н. Береснева, М.М.Парастаева [и др.] // *Kidney Int.*- 2003.- Vol. 64(5).- P. 1822-1828.
6. *Bellizzi V.* Low-Protein Diet or Nutritional Therapy in Chronic Kidney Disease? / V. Bellizzi // *Blood Purif.*- 2013.- Vol. 36.- P. 41-46.
7. *Chauveau P.* The use of a diet with limited use of protein with food: what's new? / P.Chauveau // *J. Ren.l Nutr.*- 2012.- Vol. 2, No 2, Suppl. 1.- S2-S5.
8. *Cianciaruso B.* La dieta ipoproteica oggi in Italia: le conclusioni del gruppo di lavoro sin / B. Cianciaruso, V. Bellizzi, G. Brunori, A. Cupisti [et al.] // *Giornale Italiano di Nefrologia.*- 2008.-Ano 25 S-42.- P. S54-S57.
9. *de Mello V.D.* Withdrawal of red meat from the usual diet reduces albuminuria and improves serum fatty acid profile in type 2 diabetes patients with macroalbuminuria / V.D. de Mello, T. Zelmanovitz, M.S. Perassolo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.*- 2006.- Vol. 83.- P. 1032-1038.
10. *Kalbacher E.* Human uremic plasma and not urea induces exuberant secretion of leptin in 3T3-L1 adipocytes / E. Kalbacher, L. Koppe, B. Zarrouki [et al.] // *J. Ren. Nutr.*- 2011.- Vol. 21.- P. 72-75.
11. *Mafra D.* Influence of Inflammation on Total Energy Expenditure in Hemodialysis Patients / D. Mafra, P. Deleaval, D. Teta [et al.] // *J. Ren. Nutr.* 2011. — Vol. 21.- P. 72-75.

Надійшла до редакції 10.07.2013

Прийнята до друку 01.08.2013

© Пічкур Н. О., 2013

УДК: 616.5-005-06:616.5-003.871-031.81-056.75

Н. О. ПІЧКУР

ХВОРОБА АНДЕРСОНА-ФАБРИ: МАНІФЕСТАЦІЯ І ПРОГНОЗ

N. O. PICHKUR

ANDERSON-FABRY DISEASE: MANIFESTATION AND PROGNOSIS

Центр метаболічних захворювань, Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ, Україна

Center of metabolic diseases, National Specialized Children Hospital "OHMATDYT"

Ключові слова: лізосомні хвороби, хвороба Фабрі, хронічна хвороба нирок.

Key words: lysosomal diseases, fabry disease, chronic kidney disease.

Резюме. *Цель работы* было представить опыт диагностики и лечения болезни Фабри в Украине, редкого наследственного мультисистемного нарушения метаболизма, одним из проявлений которого является развитие хронической почечной недостаточности. Диагноз заболевания был установлен у 9-ти летнего ребенка с акропарестезиями и множественными ангиокератомами после проведения ферментодиагностики (определение уровня активности лизосомного фермента α -галактозидазы А в лейкоцитах периферической крови). Родители дали согласие на обследование второго ребенка в семье 19-ти лет, с клиникой миелорадикулоневрита и нижнего парапареза, гломерулонефрита с мочевым синдромом в виде протеинурии. Целевая ферментодиагностика подтвердила наличие у пробанда болезни Фабри. Клинико-генеалогический анализ выявил «феномен деда» – exitus деда от терминальной почечной недостаточности, предположительно обусловленной почечными проявлениями болезни Фабри. Назначение заместительной ферментотерапии способствовало стабилизации состояния пациента, уменьшило уровень протеинурии, обеспечило сохранность функции почек. В работе представлены наиболее часто встречающиеся ранние и классические признаки болезни Фабри, наличие которых позволяет заподозрить генетическую аномалию. Информированность клинициста в отношении болезни Фабри дает возможность своевременно диагностировать состояние, начать специфическую терапию и предупредить развитие симптомов заболевания и его осложнений, социально адаптировать и реабилитировать пациента, провести эффективное медико-генетическое консультирование генетически скомпрометированных семей.

Summary. *The aim of the study* was to describe diagnostic and treatment experience of Fabry disease in Ukraine, rare inherited multisystem metabolic disorder with chronic kidney insufficiency as one of signs. The diagnosis was found in nine years old boy with acroparesthesia and multiply angiokeratomas after enzymodiagnostic test (determination of lysosomal enzyme α -galactosidase A activity level in peripheral blood leucocytes). The parents gave consent to examine of the other child in family, 19 years old boy with myeloradiculonevritis and inferior paraparesis, and glomerulonephritis presented by proteinuria. Fabry disease was confirmed in proband by special enzymodiagnostic test. Clinical-genealogical analysis was exposed by the «phenomenon of grandfather»: grandfather exitus from End Stage Renal Disease, probably due renal manifestation of Fabry disease. Enzyme replacement therapy was stabilized patient state, decreased the proteinuria level and saved the renal function. Early and classic signs of Fabry disease which allows to suspect a genetic anomaly were presented in article. Information about Fabry disease physician followed by in-time diagnosis and onset of specific therapy those provide favorable disease course, social adaptation and rehabilitation of patient, effective medical-genetic consultation in gen-compromised families.

Хвороба Андерсена–Фабрі або хвороба Фабрі (Fabry disease – ХФ; OMIM 301500) є прогресуючим спадковим метаболічним захворюванням з групи лізосомних хвороб накопичення (сфінголіпідозів), яке характеризується Х-зчепленим домінантним типом успадкування і обумовлена

відсутністю утворення або синтезом дефектного лізосомного ферменту α -галактозидази А (GAL А) [8]. Сьогодні, через більш ніж 100 років після першого повідомлення про ХФ в 1898 році дерматовенерологом Johannes Fabry [7], не тільки розкрито природу захворювання (мутацію гену GAL А картовано на Х-хромосомі в регіоні Xq22.11), а й визначено більш ніж 500 мутацій, які спричиняють захворювання. ХФ відносять до пан-етнічних захворювань, яке частіше зустрічається у гомозигот чоловічої статі з розповсюдженням 1 випадок на 40000 населення [8]. В міжнародній базі даних Fabry Registry (<https://>

Пічкур Наталя Олександрівна
pichkurnat@mail.ru

www.lsdregistry.net/fabryregistry/) в 2005 році було зареєстровано 4127 пацієнтів з ХФ, 82% з них – представники європеоїдної раси [5].

Дефект *GAL A* призводить до накопичення нерозщепленого макромолекулярного субстрату глікофінголіпідів 3 (*GL3*) в тканинах та органах, переважно – в лізосомах ендотеліальних клітин судин. Формується складний клінічний симптомокомплекс з мультиорганністю ураження, прояви якого індивідуальні і залежать від віку хворого та переважної локалізації накопиченого субстрату. «Мішенями» при ХФ стають, також, клітини гладкої мускулатури судин, епітеліальні клітини клубочків та ниркових каналців, кардіоміоцити, клітини гангліїв вегетативної нервової системи, рогівка, гістіоцити, ретикулярні клітини сполучної тканини. Неспецифічна маніфестація із різним ступенем превалювання клінічних симптомів ураження органів (шкіра, серце, очі, нирки, вегето-судинна система, тощо) та мультисистемність утруднюють діагностику ХФ, позбавляючи хворого своєчасної адекватної корекції метаболізму, зменшуючи його шанси на якісне повноцінне життя та виживання в цілому [6]. Мета даної роботи – представити досвід діагностики та лікування ХФ в Україні, рідкого спадкового мультисистемного порушення метаболізму, одним з проявів якого є розвиток хронічної ниркової недостатності.

У Центр метаболічних захворювань НДСЛ «Охматдит» звернулись батьки пацієнта Т., 9 років. Основною скаргою у хлопчика були напади пекучого болю в пальцях ніг протягом останніх двох років. Біль виникав 1-7 раз на тиждень, епізоди не залежали від рухової активності дитини та часу доби, тривали від 10 хвилин до 2-х годин. Для полегшення стану батьки використовували анальгетики без значного ефекту.

При об'єктивному обстеженні дитини психічний та стато-кінетичний розвиток відповідав віку. Звернула на себе увагу стан шкіри: сухість,

ділянки лушення на тулубі та ногах, значна кількість ангіокератом на долонях, ступнях, калитці, в ліктьових та колінних згинах та умбілікальній зоні (рис. 1).

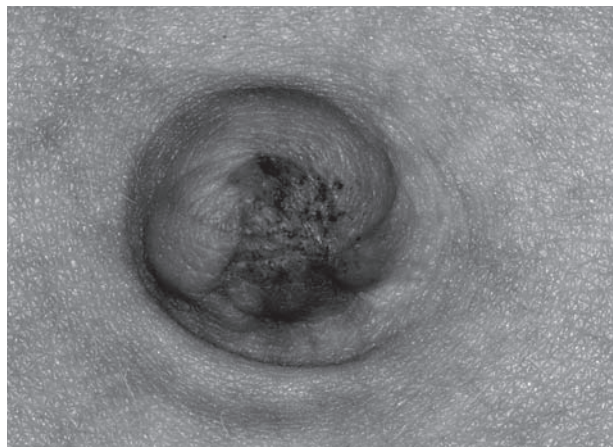


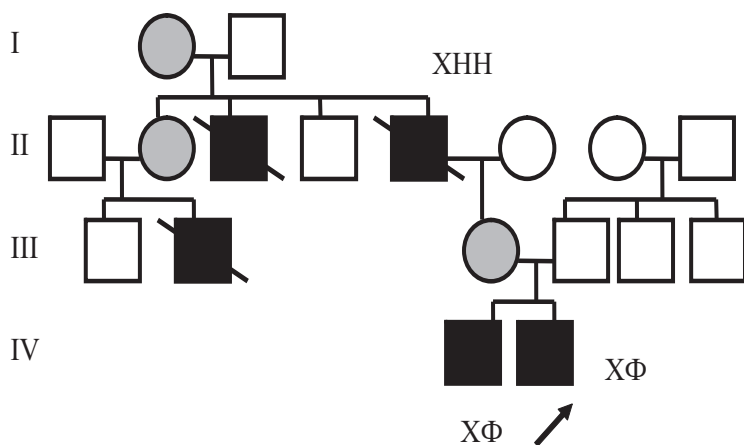
Рис. 1 Умбілікальні ангіокератоми у пацієнта Т.

Визначено зміни в неврологічному статусі: дещо підвищені, але симетричні сухожилкові рефлекси, акропарестезії в дистальних відділах кінцівок, мінімальна гіпестезія по типу “шкарпеток”.

Рівень активності *GAL A* в лейкоцитах периферійної крові у хлопчика становив 1.2 нМ/мг/годину (при референтних значеннях 43-67 нМ/мг/годину) [10, 13]. Згідно міжнародного стандарту зменшення активності ензиму до 10% від нормальної величини підтверджує діагноз ХФ без додаткового ДНК аналізу [4].

Хворому було розпочато замісну терапію рекомбінантною агалзидазою бета [5]. Батьки хлопчика дали згоду на обстеження старшого брата хворого.

Аналіз родоходу родини виявив значну кількість родичів чоловічої статі по лінії батька матері, які померли в молодому віці від гострого порушення мозкового кровообігу або ниркової недостатності не уточненого генезу (рис. 2).



Примітки: I, II, III, IV покоління;
ХФ хвороба Фарбі;
ХНН хронічна ниркова недостатність;
стрілкою позначено пробанда - хворого Т.;
чорний колір – гомозигота,
сірий – носій патологічного гену

Рис. 2 Родовід родини Т.

Перша дитина – також хлопчик (пацієнт М.), старший на 10 років (на момент обстеження - 19 років), знаходився на обліку в нефролога з приводу первинно-хронічного гломерулонефриту із сечовим синдромом, представленому протеїнурією 500-700 мг/доба. Поглиблене обстеження в нефрологічному стаціонарі не визначило структурних і функціональних змін з боку нирок, тому активних методів лікування пацієнту не застосовували. Вже тоді, як пригадали пізніше батьки, хлопчик періодично скаржився на болі в ногах та руках, відмічено сухість шкіри і появу поодиноких ангіокератом.

В 11-річному віці, коли після перенесеного кіру з'явилися постійні пекучі болі в дистальних відділах ніг та рук, слабкість в ногах, хворому встановлено діагноз мієлорадикулоневриту з нижнім парапарезом, і подальша тактика спостереження за місцем проживання була обумовлена неврологічним діагнозом. Стан нирок контролювали не регулярно, але відсутність збільшення рівня добової протеїнурії і стабільна швидкість клубочкової фільтрації (від 110 до 160 мл/хв.) заспокоювали батьків.

На момент генетичного обстеження пацієнт скаржився на постійні «пекучі» нестерпні болі у кінцівках, резистентні до анальгетиків, періодичні підвищення температури до субфебрильної, непереносимість спеки. Об'єктивне обстеження виявило сухість шкіри із значними ділянками лущення (переважно на нижніх кінцівках), множинні лентіго, виражений гіперкератоз на підшвах. На долонях, латеральній поверхні стегон, в ліктьових та колінних згинах, як і у брата, висипка по типу ангікератом (рис. 3).



Рис. 3 Множинні ангіокератоми на стегнах пацієнта М.

Хворий емоційно лабільний, зі збереженим інтелектом і адекватною реакцією на оточуюче. Встановлено зміни в неврологічному статусі. Зокрема, горизонтальний ністагм; при збереженому об'ємі активних рухів - м'язовий тонус дифузно знижено, сила зменшена в дистальних

відділах кінцівок; торпідні карпо-радіальні та ахілові рефлекси; позитивний симптом Бабінського з обох сторін. Порушена больова чутливість за периферійним типом: гіперестезія в руках (нижче ліктя) і ногах (тип «шкарпеток»); виражена парестезія в дистальних відділах кінцівок у вигляді пекучого болю, переважно в пальцях та підшвах ніг. Зменшена температурна чутливість кінцівок. Пальпаторно - помірний біль в проекції сідничних нервів; позитивний симптом Ласега з обох боків. В позі Ромберга похитується, координаторні проби виконує чітко.

При офтальмологічному обстеженні діагностовано блефароптоз 1 ступеню з обох боків, звивисті і розширені судини кон'юнктиви (телеангієктазії), помірно звивисті судини очного дна, незначне за розмірами зірноподібне помутніння рогівки правого ока.

Стан нирок характеризувався протеїнурією 600 мг/доба і збереженою функцією (за швидкістю клубочкової фільтрації).

Цільове дослідження активності *GAL A* в лейкоцитах крові показало її значне зменшення (зменшення 0.1 нМ/мг/годину), що підтвердило наявність ХФ.

Клініко-генеалогічний аналіз показав, що хворобу успадковано за Х-зчепленим типом з чітким «феноменом діда» по лінії матері (exitus діда у віці 50-ти років від термінальної ниркової недостатності не уточненого генезу). Найвірогідніше, що чоловік (дід сибсів) страждав на ХФ з переважно нирковою маніфестацією. Такий тип успадкування обумовлює поширеність даного захворювання серед чоловіків, чий матері є носіями патологічного гену. Обстеження матерів та рідних сестер пробандів в низці досліджень визначило велику кількість гетерозигот жіночої статі з наявністю в тій чи іншій мірі спектру симптомів, притаманних ХФ, що розглядається в світовій практиці як феномен «маніфестного носійства» [13].

Переважаюча локалізація уражених судин з накопиченими в ендотелії внаслідок генетичного дефекту глікофінголіпідами обумовлює клінічні прояви ХФ і різноманітність синдромів [3, 6]. Аналіз даних літератури щодо маніфестації ХФ свідчить, що першими проявами захворювання частіше за все є болі в животі, виникають в дошкільному віці і за характером та інтенсивністю відповідають клінічним ознакам гострого апендициту або «гострого живота» [6]. До ранніх проявів ХФ можна віднести порушення потовиділення (гіпогідроз), такі хворі важко переносять коливання температур. Часто спостерігається субфебрильна температура, генез якої не з'ясовано.

Одним з перших патогномонічних симптомів захворювання у віці 7-14 років є акропарестезії - пекучі нестерпні болі в пальцях ніг, рідше – рук. Больовий синдром при ХФ має постійний

характер або виникає у вигляді нападів («кризів Фабрі») нестерпного болю, резистентного до традиційних знеболюючих заходів. Акропарестезії в частині випадків супроводжує набряк нижніх кінцівок. Як правило, таким хворим встановлюють діагноз ревматоїдного артриту або розсіяного склерозу.

Другим важливим симптомом ХФ є поява на шкірі ангіокератом, які з'являються найчастіше виникають у підлітковому віці, в місцях механічного навантаження на шкіру (біля пупка, в ліктьових чи колінних згинах, на долонях, підшвах) або там, вона надзвичайно ніжна і тонка (наприклад, на калитці).

Вже в перші 10 років життя у таких хворих часто виявляють зменшення концентраційної здібності нирок, що свідчать про тубулярну дисфункцію [6]. Пізніше, в наступні 10 років, приєднується сечовий синдром у вигляді протеїнурії (як правило, не вище 1 г/л). Світлооптичне дослідження нефробиопату на цих стадіях захворювання визначає накопичення глікосфінголіпідів в подоцитах і (менше вагомо) в епітелії дистальних каналців та петлі Генле. При електронній мікроскопії знаходять осмофільні депозити - так звані «мієлінові фігури»: множинні тільця з послідовними електронно-щільними та «прозорими» шарами, розташованими концентрично або у вигляді завитків («зебра») [9, 11]. При більш пізніх дослідженнях в клубочках розвивається сегментарний склероз, виявляють поширені

зони некрозу, ураження судин. Клінічно у таких пацієнтів формується вторинна артеріальна гіпертензія, поступово втрачається функція нирок та після 40-50 років розвивається термінальна ниркова недостатність.

Зазначені синдроми – больовий (акропарестезії та абдомінальний біль), ураження шкіри (ангіокератоми, гіпогідроз, екземоподібний дерматит), патологічні аналізи сечі – характерні для класичного варіанту ХФ. У старшому віці хвороба може маніфестувати кардіальною формою - патогномонічним комплексом, обумовленим прогресуючим накопиченням глікосфінголіпідів в кардіоваскулярній системі: кардіоміопатією, потовщенням міжпередсердної та міжшлуночкової перетинки, мітральною недостатністю, суправентрикулярною аритмією [1, 3, 6]. В дорослому віці можливий розвиток ХФ з домінуючою неврологічною симптоматикою за рахунок відкладення глікосфінголіпідів в малих судинах головного мозку - головним болем, запамороченням, вестибулярними порушеннями, симптомами подразнення слухового нерву, епілептиформними судомою, інсультподібними станами [6]. Зустрічається і малосимптомний варіант ХФ, який представляє особливу складність для діагностики.

В системному огляді Germain D. P. (2010) було підсумовано клінічні прояви ХФ, які найчастіше зустрічаються в практиці (таблиця 1) [8].

Таблиця 1

Ранні ознаки та симптоми ХФ

Органи та системи	Ознаки та симптоми
Нервова система	акропарестезії, туговухість, термонестабільність
Гастроінтестинальний тракт	нудота, блювота, діарея, відчуття здуття та болю після їжі, швидке насичення, повільна прибавка ваги
Шкіра	ангіокератоми, гіпогідроз
Очі	ангіопатія сітківки та кон'юнктиви, лентикулярне помутніння, помутніння рогівки
Нирки	мікроальбумінурія, протеїнурія, недостатність концентраційної функції, гіперфільтрація, зростання екскреції глобо-тріаосіл-церамиду (церамід-трігексосу) з сечею скорочення інтервалу PR (ЕКГ), аритмія, клапана недостатність
Серце	

Першим і класичним методом діагностики захворювання сьогодні залишається гістологічне дослідження біоптатів нирки або ендокардіальної тканини, які дозволяють виявити характерні включення сфінголіпідів [3, 4]. Не інвазивним, доступним і високоінформативним є біохімічний метод дослідження активності лізосомного ферменту *GAL A* в лейкоцитах периферійної крові чи в фібробластах шкіри. ДНК-діагностика по виявленню мажорних мутацій в гені *GLA A* через складність виконання та вартість в більшості випадків обмежена [4, 8].

Пацієнт із встановленим діагнозом ХФ потребує проведення замісної терапії рекомбінантним ензимом (rh-βGalactosidase A). Численні публікації з аналізом наслідків його застосування підкреслюють як адекватний розвиток пацієнтів, так і збереження швидкості клубочкової фільтрації [11, 12].

Після встановлення діагнозу обом хлопчикам із обстеженої сім'ї призначено агалзидазу бета - Фабразим (Fabrazyme™, Genzyme), лікування яким вони отримують по теперішній час. Вже через шість місяців від початку терапії у па-

цієнтів припинилися акропарестезії, нормалізувалася температура тіла. Через 12 місяців було ліквідовано прояви ангідрозу, у старшої дитини – зменшився рівень добової протеїнурії (до 200 мг). По завершенню 5-річного застосування замісної ензимотерапії хворі залишаються соматично збереженими, адекватно розвиваються і адаптовані до суспільства.

Таким чином, складність діагностики ХФ, особливо на ранніх стадіях, обумовлена клінічним поліморфізмом захворювання та відсутністю настороженості клініциста щодо опрацювання низки існуючих у хворого симптомів з точки зору генетичної аномалії накопичення. При належній інформованості лікарів діагностичні заходи в певних групах хворих по виявленню дефекту гену *GAL A* дозволять запровадити ферментну замісну терапію у пацієнтів в мінімально віддалений від народження термін, забезпечити стабілізацію стану дитини, попередити розвиток симптомів захворювання та його ускладнень, сприяти соціальній реабілітації хворого та ефективному медико-генетичному консультуванню генетично обтяжених сімей. Особливого значення набуває клініко-генеалогічний аналіз родин пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю не уточненого генезу для виявлення потенційно хворих на ХФ, особливо серед жінок, які можуть бути як носіями патологічного гену, так і мати кардіопатичний або неврологічний варіанти захворювання.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes / C. Whybra, C. Kampmann, I. Willers [et al.] // *J. Inher. Metab. Dis.* – 2001. - Vol. 24. - P. 715-724.
2. Cardiovascular events in patients with Fabry disease natural history data from the Fabry registry / M. R. Patel, F. Cecchi, M. Cizmarik [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1093–1099.
3. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey / U. Ramaswami, C. Whybra, R. Parini [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2006. – Vol. 95. - P. 86-92.
4. *Desnick R. J.* Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease / R. J. Desnick, Y. A. Ioannou, C. M. Eng // *The metabolic and molecular basis of inherited disease: 8th edition.* Eds C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle. - New York : McGraw-Hill; 2001. – P. 3733–3774.
5. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data / A. Mehta, M. Beck, P. Elliott [et al.] // *Lancet.* – 2009. - Vol. 374. – P. 1886-1896.
6. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy / R. Schiffmann, D. G. Warnock, M. Banikazemi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 2102-2111.
7. *Fabry J.* Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa hemorrhagica Hebrae) / J. Fabry // *Arch. Dermatol. Syphilol.* – 1898. – Vol. 43. – P. 187-200.
8. *Germain D. P.* Fabry disease [Електронний ресурс] / D. P. Germain // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2010. – Vol. 5. - Режим доступу : <http://www.ocrd.com/content/5/1/30>
9. Renal manifestations of Fabry disease / D. G. Warnock, C. Valbuena, M. West, J. P. Oliveira // *Fabry disease.* Eds D. Elstein, G. Altarescu, M. Beck. - Dordrecht, Heidelberg, London, New-York : Springer; 2010. – P. 211-244.
10. *Suzuki K.* Enzymic diagnosis of sphingolipidoses / K. Suzuki // *Methods in enzymology.* - Academic Press : NY, San-Francisco, London; 1978. - P. 475-480.
11. *Torra R.* Renal manifestations in Fabry disease and therapeutic options / R. Torra // *Kidney Int. Suppl.* – 2008. – S. 29-32.
12. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing / R. Schiffmann, H. Askari, M. Timmons [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1576-1583.
13. *Wenger D. A.* Screening for lysosomal disorders / D. A. Wenger, C. Williams // *Techniques in diagnostics of human biochemical genetics.* - Wiley-Liss : NY; 1991. - P. 587-619.

Надійшла до редакції 02.08.2013

Прийнята до друку 16.08.2013

© Законь К. М., Дударенко В. Б., Колесник М. О., 2013

УДК 616.61:615.015

К. ЗАКОНЬ, В. ДУДАРЕНКО, М. КОЛЕСНИК

ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА ФАРМАКОДИНАМІКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
У ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ НИРОК

K. ZAKON, V. DUDARENKO, M. KOLESNYK

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF DRUGS
IN PATIENTS WITH RENAL DYSFUNCTIONДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ
SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: фармакокінетика, фармакодинаміка, хронічна хвороба нирок, гостре пошкодження нирок, діалізна ниркова замісна терапія, лікарські засоби.

Key words: pharmacokinetics, pharmacodynamics, chronic kidney disease, acute kidney injury, renal replacement therapy, drugs.

Резюме. Обзор литературы посвящен изменениям фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов у пациентов с нарушением функции почек.

Summary. This review is dedicated to drugs' pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with renal dysfunction.

У людському організмі печінка і нирки є основними органами елімінації лікарських засобів (ЛЗ) та їх метаболітів. Загалом, лише 20% ЛЗ повністю або майже повністю видаляються з організму нирками у незмінній формі. Причиною цього є ліпофільність переважної більшості ЛЗ. [32]

Однак, порушення функції нирок не тільки змінює ниркову елімінацію незмінених ЛЗ та/або їх метаболітів, але й призводить до змін їх розподілу, транспорту та біотрансформації. Крім змін фармакокінетики (абсорбція, розподіл, метаболізм та екскреція) при порушенні функції нирок змінюється локальна дозова залежність ефекту та спектр і вираженість несприятливих подій (фармакодинаміка). Тому, парадигма, що у пацієнтів з нирковою недостатністю для запобігання акумуляції ЛЗ необхідна корекція дозування тільки ЛЗ, які виводяться нирками виглядає дуже сумнівною [32].

Виведення ЛЗ нирками

Виведення ЛЗ нирками є результатом трьох механізмів: клубочкової фільтрації, канальцевої секреції і канальцевої реабсорбції. Клубочкова фільтрація забезпечує виведення низькомолекулярних нез'язаних з білком ЛЗ та їх метаболітів [19].

Крім фільтрації видалення ЛЗ з кровотоку забезпечується канальцевою секрецією. Осно-

вні системи транспорту складових ЛЗ у нирках локалізовані у проксимальних канальцях [23]. Роздільні системи транспорту органічних аніонів і катіонів складаються з великого числа транспортерів локалізованих на базолатеральній і люмінальній поверхні мембрани клітин канальців і можуть перехресно транспортувати різноманітні речовини. Родина транспортерів органічних аніонів забезпечує екскрецію β -лактамних антибіотиків, протипухлинних ЛЗ, діуретиків, нестероїдних протизапальних, противірусних ЛЗ, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту тощо. Родина транспортерів органічних катіонів забезпечує процес екскреції циметидину, прокаїнамід, хінідину, антрациклінів, дігосину та ін. [23]. Речовини, що екскретуються одним і тим самим транспортером можуть конкурувати між собою за нього, створюючи, тим самим, основу для взаємодії між цими ЛЗ.

Для більшості ЛЗ і їх метаболітів канальцева реабсорбція полягає в пасивній дифузії. рН сечі може змінювати ступінь іонізації ЛЗ і їх метаболітів, що, разом із швидкістю току сечі, змінюючи концентраційний градієнт впливає на реабсорбцію ЛЗ. Ступінь канальцевої реабсорбції ЛЗ залежить від його характеристик (ліпофільність, рКа, молекулярна вага) і для різних ЛЗ варіює від незначної до майже повної. Крім того, транспортери пептидів (РЕРТ1, РЕРТ2), які розташовані на апікальній мембрані клітин канальцевого епітелію забезпечують реабсорбцію пептидо-подібних ЛЗ (β -лактамні антибіотики, ІАПФ) [23].

Костянтин Миколайович Законь

knz@online.ua

Вплив порушення функції нирок на фармакокінетику (ФК)

Абсорбція

Оцінюється за величиною T_{max} — час протягом якого досягається максимальна концентрація ЛЗ у крові (C_{max}). У разі застосування ЛЗ per os T_{max} дещо збільшується у пацієнтів зі ШКФ < 30 мл/хв., але не у всіх. Зростання T_{max} у таких пацієнтів може пояснюватись сповільненням моторики шлунково-кишкового тракту або подовженням періоду напіввиведення ЛЗ з крові. Тому, ступінь абсорбції краще оцінювати за допомогою площі під кривою концентрації препарату в плазмі (AUC) після введення ЛЗ внутрішньо або довенно. Разом з цим, зміни AUC після внутрішнього застосування ЛЗ можуть бути наслідком не тільки збільшення абсорбції, але й змін кліренсу або об'єму розподілу.

Відомо, що ЛЗ, які мають значну пресистемну елімінацію (кишківник, печінка) при внутрішньому застосуванні мають помірну або низьку біодоступність. Отже, зростання біодоступності ЛЗ у пацієнтів з ХХН може бути наслідком зменшення їх пресистемної елімінації [22].

Іншою причиною зміни біодоступності є одночасне застосування кількох ЛЗ. Прикладом є фосфорзв'язуючі препарати, які призводять до зниження абсорбції фторхінолонів [17, 21].

Об'єм розподілу (ОР)

Зв'язування з білками плазми у пацієнтів з ХХН більшості ЛЗ, які мають кисле рН знижене [22]. Це пояснюється накопичення ендогенних органічних речовин, які заміщують такі ЛЗ у місці зв'язування та конформаційними змінами місць зв'язування на молекулі альбуміну та/або розвитком гіпоальбумінемії.

Лужні ЛЗ мають високу афінність до $\alpha 1$ -кислого глікопротеїну, але часто також зв'язуються з альбуміном і ліпопротеїдами. Загалом, у хворих з нирковою недостатністю, зв'язування з білком лужних ЛЗ значно не змінюється, а, у деяких випадках, навіть підвищується. Останнє пояснюється зростанням концентрації $\alpha 1$ -кислого глікопротеїну, який є гострофазовим білком. У випадку зниженої концентрації зв'язаного ЛЗ в крові, неврахування змін зв'язування ЛЗ з білком у пацієнтів з ХХН може призводити до хибної інтерпретації даних про швидкість елімінації ЛЗ [32].

ОР деяких ЛЗ значно збільшується у пацієнтів з нирковою недостатністю [22]. Це є наслідком гіпергідратації, зниження зв'язування з білком або змін у зв'язуванні з тканинами. ОР деяких препаратів (дігосин, піндолол, етамбутол) зменшується у пацієнтів з порушенням функції нирок. ОР є важливим показником, що визначає дозу навантаження, яка необхідна для швидкого досягнення терапевтичної концентрації препарату [32]. Доза навантаження повинна підви-

щуватись при збільшенні ОР і знижуватись у випадку його зменшення [32].

Елімінація

Загальний кліренс ЛЗ складається з ренального і неренального компонентів. Відносно невелика кількість препаратів видаляється з організму нирками у незміненому вигляді. Метаболізм — основний шлях елімінації ЛЗ з організму.

Зрозуміло, що залежно від патологічного процесу клубочки та/або каналіни уражуються неоднаково і нерівномірно. Проте, відповідно до гіпотези інтактного нефрону, припускається, що різні ділянки нефрону пошкоджуються однаково [4]. Таким чином, припускається, що, незалежно від механізму виведення (фільтрація, секреція чи реабсорбція), втрата екскреторної функції уражених нирок характеризується швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Однак, дані отримані при моделюванні гострого пошкодження нирок (ГПН) на тваринах свідчать, що гломерулярна фільтрація і каналіцева секреція аніонними і катіонними транспортними системами порушуються неоднаково. Таким чином, гіпотеза інтактного нефрону виглядає надто спрощеною і критикується багатьма дослідниками [34].

Метаболізм ЛЗ (неренальний компонент елімінації)

Існує велика кількість доказів, що при порушенні функції нирок відбуваються зміни неренального компоненту елімінації багатьох ЛЗ [7, 8, 11, 35]. Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з ХХН продемонстрували зниження неренального кліренсу багатьох ЛЗ, особливо у пацієнтів з термінальною стадією ХХН. Dowling et al. продемонстрували зниження активності печінкового цитохрому 4503A у пацієнтів термінальною ХХН на 28% [7]. Інше дослідження Dreisbach et al. свідчило про більш виражене зниження активності печінкового цитохрому 4502C9 порівняно з цитохромами 4501A2, 2C19 і 3A, які впливають на метаболізм варфарину, у пацієнтів з ХХН на ГД [8]. Результати цих та подібних досліджень стали основою припущення, що порушення функції нирок призводить до такого ж порушення активності ферментів, які метаболізують ЛЗ, як і цироз печінки [11, 35].

В нирках експресуються ті ж ферментні системи відповідальні за метаболізм ЛЗ, що і в печінці. Дослідження пацієнтів під час трансплантації печінки продемонструвало, що такі препарати, як пропופол і морфін під час агепатичної фази операції метаболізувались переважно в нирках та інших органах [15].

Транспорт ЛЗ

Більшість досліджень вивчали роль ферментів, які метаболізують ЛЗ, у процесах абсорбції (пресинтетичний метаболізм) та елімінації (метаболізм). Останніми роками, більша увага стала

приділяться транспортерам, які мають значний вплив на фармакокінетику ЛЗ унаслідок їх експресії в різних органах і тканинах [16]. Зниження активності транспортерів, поряд із зниженою активністю ферментних систем, можуть обумовлювати зниження неренального кліренсу ЛЗ. Більше того, дослідження Venet і співав. продемонструвало, що метаболічна активність ферментів і транспортерів є взаємозалежною і ця взаємодія має значний вплив на системний кліренс ЛЗ [2, 10].

На сьогодні немає достатньої інформації про вплив порушення функції нирок на активність транспортерів ЛЗ. Однак, результати кількох досліджень з моделювання ХХН у щурів виявили значне пригнічення функції транспортерів кишківника [26, 27].

При виборі доз ЛЗ необхідно враховувати зміни фармакокінетики не тільки діючої речовини, але й усіх його активних метаболітів [32]. Прикладом цього є морфін, який елімінується через утворення 5 метаболітів: морфін-3-глюкуроніду, морфін-6-глюкуроніду, норморфіну, кодеїну і морфін-N-оксиду. Ренальна екскреція самого морфіну забезпечує лише 4% його елімінації. При цьому, застосування стандартних доз морфіну у пацієнтів з порушеною функцією нирок призводить до розвитку типових симптомів інтоксикації морфіном (пригнічення дихання, втрата свідомості, гіпотензія) [32]. Проведені дослідження виявили, що метаболіти морфіну (морфін-3-глюкуронід і морфін-6-глюкуронід) в нормі екскретуються нирковими механізмами і накопичуються у пацієнтів з нирковою недостатністю [32]. Крім того, морфін-6-глюкуронід є більш сильним опіоїдом ніж морфін і пригнічення дихання пацієнтів з нирковою недостатністю обумовлюється саме його високою концентрацією у крові [29]. Однак, крім порушення метаболізму у пацієнтів з ХХН відбуваються зміни транспортерів, що призводить до значного збільшення концентрації морфін-6-глюкуроніду

(в нормі не проникає через гемато-енцефалічний бар'єр) в лікворі [6].

Вплив ДНЗТ та критичних станів на фармакокінетику ЛЗ

Видалення ЛЗ під час ДНЗТ залежить від багатьох факторів, які пов'язані, як з ЛЗ (молекулярна маса, зв'язування з білками плазми, ОР), так і з особливостями ДНЗТ: метод (перитонеальний діаліз, гемодіаліз, гемодіафільтрація), тривалість, швидкість потоку крові, діалізату, введення заміщуючого розчину, матеріалу, площі діалізатора і коефіцієнту ультрафільтрації. Все це ускладнює порівняння досліджень, які вивчали вплив ДНЗТ на фармакокінетику ЛЗ [32].

Для ситуації, коли транспортні властивості препарату невідомі Maher [24, 25] запропонував встановлювати кліренс незв'язаних з білком ЛЗ шляхом множення кліренсу сечовини та відношення молекулярної маси сечовини (60 Da) до молекулярної маси антибіотика (MW) (де KX – кліренс та X – ЛЗ).

$$KX = K_{urea} \times 60/MWx$$

При тривалій ДНЗТ ефективність виведення ЛЗ пов'язана з коефіцієнтом просіювання (КП), котрий є математичним еквівалентом здатності речовини переміщуватись через мембрану за рахунок конвекції. КП визначається відношенням концентрації речовини в ультрафільтраті до плазми. $KP = [УФ]/[А]$, де [УФ] – концентрація ЛЗ в ультрафільтраті та [А] – концентрація в артеріальній крові. Значення КП 1,0 означає, що речовина вільно переміщується через мембрану і концентрація в ультрафільтраті дорівнює концентрації в плазмі. Відповідно, значення КП, яке дорівнює 0 свідчить про відсутність переміщення речовини через мембрану (в результаті дуже великого розміру або зв'язуванням з білком) [12].

$$\text{Кліренс речовини} = \text{КП} \times \text{об'єм УФ}$$

Таблиця 1

Коефіцієнт просіювання деяких антибактеріальних препаратів [12]

Препарат	КП
Амікацин (Amikacin)	0.9
Амфотерицин В (Amphotericin B)	0.3
Амфотерицин В, ліпосомальний (Amphotericin B, liposomal)	0.10
Ампіцилін (Ampicillin)	0.7
Цефокситин (Cefoxitin)	0.6
Цефтазидим (Ceftazidime)	0.9
Цефтріаксон (Ceftriaxone)	0.2
Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)	0.8
Гентаміцин (Gentamicin)	0.8

Продовження табл. 1

Препарат	КП
Імпіпенем (Imipenem)	1.0
Левахін (Levaquin)	0.8
Лінезолід (Linezolid)	0.8
Метронідазол (Metronidazole)	0.8
Мезлоцилін (Mezlocillin)	0.7
Оксацилін (Oxacillin)	0.02
Пеніцилін (Penicillin)	0.7
Піперацилін (Piperacillin)	0.7
Сульфаметоксазол (Sulfamethoxazole)	0.9

Ще більше ситуація ускладнюється у пацієнтів з ГПН в критичних станах. Такі хворі, часто отримують лікування різноманітними методами ДНЗТ навіть у випадку неповної втрати функції нирок. В такому випадку елімінація ЛЗ вираховуються додаванням ренального і апаратного (ДНЗТ) кліренсів ЛЗ, що вимагає визначення ШКФ прямим методами.

Крім того, у пацієнтів в критичних станах ступінь порушення функції органів може бути пов'язана з важким гострим захворюванням, яке втім, не рідко, є ускладненням хронічних хвороб. Це, разом з можливою взаємодією з іншими ЛЗ (вазоактивні препарати) та втручаннями (ДНЗТ), призводить до змін фармакокінетики ЛЗ [9].

У пацієнтів відділень інтенсивної терапії (ВІТ) ОР гідрофільних ЛЗ може збільшуватись унаслідок екстравазації плазми в інтерстицій (третій простір) і призводити до зменшення їх концентрації в плазмі [30].

Розвиток шоку характеризується централізацію кровотоку, порушенням мікроциркуляції і доставки кисню до периферійних тканин. Це призводить до порушення системної абсорбції ЛЗ, та їх всмоктування у випадку внутрішнього, внутрішньом'язового, підшкірного або трансдермального застосування [3]. Ситуація погіршується при застосування вазоактивних препаратів, які поглиблюють порушення перфузії тканин. Прикладом є еноксапарин, зниження концентрації якого при підшкірному застосуванні було виявлено у критично хворих [31].

Пацієнти ВІТ протягом різного проміжку часу перебувають без ентерального харчування унаслідок нестабільності гемодинаміки, підготовки до оперативного втручання, непереносимості препаратів для ентерального харчування. Відомо, що підтримка і проліферація епітелію кишківника стимулюється наявністю їжі в ньому [3]. Дослідження продемонстрували, що голод призводить до атрофії епітелію кишківника вже через 3 доби відсутності ентерального харчування і не попереджується парентеральним хар-

чуванням [13]. Порушення моторики кишківника проявляється на ранніх етапах після його гіперперфузії, а також внаслідок застосування наркотичних препаратів [20]. Результатом цього є порушення толерантності до ентерального харчування та сповільнення пасажу їжі та порушення абсорбції лікарських засобів [14].

За певних клінічних обставин (пізні стадії опікової хвороби, гіпердинамічний варіант сепсису) нирковий кліренс ЛЗ у критично хворих пацієнтів може збільшуватись унаслідок збільшення серцевого викиду і клубочкової фільтрації [33].

З іншого боку, у пацієнтів ВІТ часто спостерігається розвиток ГПН, а ШКФ через різкі зміни концентрації сечовини і креатиніну крові та гіпергідратацію часто невірно відображає функцію нирок [9]. Єдиним виходом у такій ситуації є пряме вимірювання кліренсу креатиніну [9].

Особливу цінність у випадку критично хворих пацієнтів з порушенням функції нирок має терапевтичний моніторинг лікарських засобів. Його позитивний вплив на результати та вартість лікування був продемонстрований у кількох дослідження [1].

Зміни фармакодинаміки (ФД) при захворюванні нирок

У хворих на ХХН порушуються функції декількох органів і систем, отже відповідь на застосування ЛЗ може змінюватись, навіть якщо ФК ЛЗ відносно незмінена. Так, наприклад, фуросемід досягає місця своєї дії на люмінальній поверхні висхідного коліна петлі Генле внаслідок каналцевої секреції. У пацієнтів з ХХН максимальна відповідь на фуросемід спостерігається при збільшенні концентрації фуросеміду в плазмі завдяки застосуванню вищих доз. Використання фуросеміду у дозах, що забезпечують звичайну його концентрацію в крові у пацієнтів з ХХН не призведе до бажаного діуретичного ефекту [32].

Іншим прикладом є еноксапарин. Декілька досліджень продемонстрували зниження клі-

ренсу еноксапарину у пацієнтів з порушенням функції нирок, що реалізувалось у рекомендації зниження його дози у пацієнтів з ШКФ менше 30 мл/хв./1,73 м² [18]. Однак, накопичення уремичних токсинів при ХХН призводить до комплексних порушень коагуляції (дисфункція тромбоцитів, функціональні зміни факторів згортання крові та ін.) з тенденцією до підвищеного ризику кровотечі. У більшості великих клінічних досліджень застосування скоригованої дози еноксапарину призводило до підвищеної частоти геморагічних ускладнень у пацієнтів з ХХН [5]. Отже, корекція дозування не завжди призводить до оптимальної клінічної відповіді у хворих з порушенням функції нирок через зміни ФД ЛЗ.

Корекція доз препаратів у пацієнтів з порушенням функції нирок

Корекція доз ЛЗ у пацієнтів з порушенням функції нирок необхідна для запобігання акумуляції ЛЗ або його активних метаболітів, що може призводити до серйозних небажаних подій. Корекція доз ЛЗ відбувається шляхом зниження підтримуючої дози та/або інтервалу між введеннями. Розробка загального підходу до корекції дозування ЛЗ залежно від ступеню визначеного порушення функції нирок можлива, але для того, щоб такий підхід був застосовуваним на практиці необхідно задовольнити ряд вимог: 1) ниркові кліренси ЛЗ повинні бути прямо пропорційні виміряній функції нирок; 2) функція нирок не повинна впливати на метаболічну (неренальну) елімінацію ЛЗ; 3) ниркова і неренальна елімінація повинні носити лінійний характер; 4) фармакодинаміка ЛЗ не повинна змінюватись у разі зниження ШКФ; 5) розрахунки повинні брати до уваги незв'язану фракцію ЛЗ в плазмі для врахування різниці у зв'язуванні з білком між пацієнтами з нормальною і порушеною функцією нирок [32]. Дотримання цих вимог можливе не для всіх ЛЗ та потребує проведення додаткових досліджень застосування препаратів у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Нажаль, на даний час не створено універсального підходу до корекції доз ЛЗ у пацієнтів з порушенням функції нирок, який міг би використовуватись на практиці.

На сьогодні, загально прийнятим підходом є корекція підтримуючих доз ЛЗ (зменшення дози та/або збільшення інтервалу між введеннями) відповідно до ступеню зниження функції нирок визначеної за ШКФ. Початок лікування ДНЗТ знову вимагає перегляду доз ЛЗ, так само, як і відновлення функції нирок у пацієнтів з ГПН. При застосуванні антимікробних препаратів обов'язково враховують масу або площу поверхні тіла, а доза навантаження ЛЗ, для швидкого досягнення терапевтичної концентрації не коригуються. Надзвичайно складним питанням є корекція доз ЛЗ у паці-

єнтів на ДНЗТ із залишковою функцією нирок. Найкращим вирішенням цієї проблеми є застосування моніторингу концентрації ЛЗ. За його відсутності, можна використовувати емпіричний підхід, який полягає у збільшенні дози препарату на 25% (від рекомендованої з урахуванням ШКФ і методу ДНЗТ) у пацієнтів із залишковою функцією нирок, визначеною, як добовий діурез більше 100 мл [28].

ЗАКЛЮЧЕННЯ. Дозування ЛЗ у пацієнтів з нирковою недостатністю становить складну і важливу медичну проблему, адже застосування неадекватних доз ЛЗ впливає на ефективність лікування, спектр і важкість небажаних подій та погіршує наслідки хвороби.

Порушення функції нирок призводить не тільки до порушення ренального кліренсу ЛЗ, а й до порушень інших важливих фармакокінетичних процесів (зв'язування з білками плазми, ОР, метаболічна елімінація). Навіть, при застосуванні скоригованих доз розвиток побічних ефектів нерідкість, що обумовлено змінами фармакодинаміки ЛЗ у таких пацієнтів. Все це, поряд з відсутністю придатної до практичного застосування універсальної моделі корекції доз і недоступністю моніторингу концентрації ЛЗ, вимагає проведення додаткових досліджень фармакокінетики/фармакодинаміки ЛЗ у пацієнтів з порушенням функції нирок. Враховуючи, що понад 10% загальної популяції мають ХХН різного ступеню необхідне проведення змін регуляторної політики, які б забезпечили проведення таких досліджень виробниками не тільки у пацієнтів на додіалізованому етапі (як це впроваджено FDA та EMEA), але й у пацієнтів, які лікуються різними методами ДНЗТ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Bartal C.* Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial / Bartal C., Danon A., Schlaeffer F., Reisenberg K., Alkan M., Smoliakov R., et al. // *Am. J. Med.* – 2003. – V. 114. – P. 194–8.
2. *Benet L.Z.* Transporter-enzyme interactions: implications for predicting drug-drug interactions from in vitro data / Benet L.Z., Cummins C.L., Wu C.Y. // *Curr. Drug. Metab.* – 2003. – V. 4. – P. 393–398.
3. *Bradley A.* Boucher Pharmacokinetic Changes in Critical Illness / Bradley A. Boucher, PharmD, BCPSa,b,T, G. Christopher Wood, PharmD, BCPSa, Joseph M. Swanson, PharmD, BCPS // *Crit. Care Clin.* – 2006. – V. 22. – P. 255–271.
4. *Bricker N.S.* The pathologic physiology of chronic Bright's Disease: an exposition of the "intact nephron hypothesis" / Bricker N.S., Morrin P.A.F., Kime S.W. Jr. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1997. – V. 8. P. 1470–1476.
5. *Brophy D.F.* Use of enoxaparin in patients with chronic kidney disease: safety considerations / Brophy D.F., Sica D.A. // *Drug Saf.* – 2007. – V. 30. – P. 991–994.

6. Dale O. Serum and cerebrospinal fluid morphine pharmacokinetics after single doses of intravenous and intramuscular morphine after hip replacement surgery / Dale O., Thoner J., Nilsen T., Tveita T., Borchgrevink P.C., Klepstad P. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – V. 63. – P. 837–842.
7. Dowling T.C. Characterization of hepatic cytochrome P4503A activity in patients with end-stage renal disease / Dowling T.C., Briglia A.E., Fink J.C., Hanes D.S., Light P.D., Stackiewicz L., Karyekar C.S., Eddington N.D., Weir M.R., Henrich W.L. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2003. – V. 73. – P. 427–434
8. Dreisbach A.W. Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease / Dreisbach A.W., Japa S., Gebrekal A.B., Mowry S.E., Lertora J.J.L., Kamath B.L., Rettie A.E. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2003. – V. 73. – P. 475–477.
9. Francesco Scaglione Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens / Francesco Scaglione, Luca Paraboni // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2008. – V. 32. – P.294–301.
10. Frassetto L.A. Effects of uptake and efflux transporter inhibition on erythromycin breath test results / Frassetto L.A., Poon S., Tsourounis C., Valera C., Benet L.Z. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2007. – V. 81. – P. 828–832.
11. Frye R.F. Liver disease Selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism drugs in liver / Frye R.F. et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – V. 80. – P. 235–245.
12. Golper T.A. Drug removal during continuous renal replacement therapy / Golper T.A. // In Rose BD (ed): *Nephrology Up-To-Date.* – 1994. – V. 2. (13).
13. Hernandez G. Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients / Hernandez G., Velasco N., Wainstein C., et al. // *J. Crit. Care.* – 1999. – V. 14(2). – P. 73 – 7.
14. Heyland D.K. Cisapride improves gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. A randomized, double-blind trial / Heyland D.K., Tougas G., Cook D.J., et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – V. 154(6 Pt 1). – P.1678–83.
15. Hiraoka H. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain / Hiraoka H., Yamamoto K., Miyoshi S., Morita T., Nakamura K., Kadoi Y., Kunimoto F., Horiuchi R. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – V. 60. – P. 176–182.
16. Ho R.H. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease / Ho R.H., Kim R.B. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – V. 78. – P. 260–277.
17. How P.P. Effects of lanthanum carbonate on the absorption and oral bioavailability of ciprofloxacin / How P.P., Fischer J.H., Arruda J.A. et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – V. 2. – P. 1235–1240.
18. Hulot J.S. Effect of renal failure on the pharmacokinetics of enoxaparin and consequences on dose adjustment / Hulot J.S., Vantelon C., Urien S., Bouzamondo A., Mahe I., Ankri A., Montalescot G., Lechat P. // *Ther. Drug Monit.* – 2004. – V. 26. – P. 305–310.
19. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy / Tozer T.N., Rowland M. // Lippincott Williams & Williams, Philadelphia, – 2006. – pp. 97–100.
20. Jacobi J. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult / Jacobi J., Fraser G.L., Coursin D.B., et al. // *Crit. Care Med.* – 2002. – V. 30(1). – P. 119–41.
21. Kays M.B. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium acetate on the oral bioavailability of ciprofloxacin / Kays M.B., Overholser B.R., Mueller B.A. et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – V. 42. – P. 1253–1259.
22. Lam YWF. Principles of drug administration in renal insufficiency / Lam Y.W.F., Banerji S., Hatfield C., Talbert R.L. // *Clin. Pharmacokinet.* – 1997. – V. 32. – P. 30–57.
23. Lee W. Transporters and renal elimination / Lee W., Kim B // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – V. 44. – P. 137–166.
24. Maher J.F. Pharmacokinetics in patients with renal failure / Maher J.F. // *Clin. Nephrol.* – 1984. – V. 21. – P. 39–46.
25. Maher J.F. Principles of dialysis and dialysis of drugs / Maher J.F. // *Am. J. Med.* – 1977. – V. 62. – P.475–81.
26. Naud J. Down-regulation of intestinal drug transporters in chronic renal failure in rats / Naud J., Michaud J., Boisvert C., Desbiens K., Leblod F.A., Mitchell A., Jones C., Bonnardeaux A., Pichette V. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – V. 320. – P. 978–985.
27. Naud J. Effects of chronic renal failure on liver drug transporters / Naud J., Michaud J., Leblond F.A., Lefrancois S., Bonnardeaux A., Pichette V. // *Drug Metab. Disp.* – 2008. – V. 36. – P. 124–128.
28. Piraino B. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. / Piraino B., Bailie GR, Bernardini J, et al. // *Peritoneal Dialysis International* – 2005. – V.25. – P. 107–131.
29. Penson R.T. Morphine analgesia in cancer pain: role of the glucuronides / Penson R.T., Joel S.P., Gloyne A., Clark S., Slevin M.L. // *J. Opioid Manag.* – 2005. – V. 1. – P. 83–90.
30. Pinder M. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill / Pinder M., Bellomo R., Lipman J. // *Anaesth Intensive Care.* – 2002. – V. 30. – P. 134–44.
31. Priglinger U. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? / Priglinger U., Delle Karth G., Geppert A., et al. // *Crit. Care Med.* – 2003. – V. 31(5). – P. 1405–9.
32. Roger K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction / Roger K. Verbeek & Flora T. Musuamba // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2009. – V. 65. – P. 757–773.
33. Sampol E. Plasma, urine and skin pharmacokinetics of cefepime in burns patients / Sampol E., Jacquet A., Viggiano M., Bernini V., Manelli J.C., Lacarelle B., et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2000. – V. 46. – P. 315–7.

34. Tett S.E. Principles and clinical application of assessing alterations in renal elimination pathways / Tett S.E., Kirkpatrick C.M.J., Gross A.S., McLachlan A.J. // Clin. Pharmacokinet. – 2003. – V. 42. – P. 1193–1211.
35. Verbeeck R.K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction / Verbeeck R.K. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – V. 64. – P. 1147–1161.

Надійшла до редакції 12.08.2013

Прийнята до друку 20.08.2013

© Колесник М. О., Законь К. М., Дударенко В. Б.

УДК 616.61:615.015

М. КОЛЕСНИК, К. ЗАКОНЬ, В. ДУДАРЕНКО

ФАРМАКОКІНЕТИКА ТА ФАРМАКОДИНАМІКА АНТИМІКРОБНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ НИРОК: АМІНОГЛІКОЗИДИ

M. KOLESNYK, K. ZAKON, V. DUDARENKO

PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION: AMINOGLYCOSIDESДУ «Інститут нефрології НАМН України»
SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”

Ключові слова: аміноглікозиди, гентаміцин, амікацин, нетилміцин, тобраміцин, ізепаміцин, стрептоміцин, перитонеальний діаліз, гемодіаліз, гемодіафільтрація, гостре пошкодження нирок, хронічна хвороба нирок.

Key words: aminoglycosides, gentamicin, amikacin, netilmicin, tobramycin, isepamicin, streptomycin, peritoneal dialysis, hemodialysis, hemodiafiltration, acute kidney injury, chronic kidney disease.

Резюме. Обзор фармакокинетики и фармакодинамики аминогликозидных антибиотиков у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек. Особое внимание уделено дозированию различных аминогликозидных антибиотиков у пациентов с разной степенью нарушения функции почек, а так же получающих лечение различными методами диализной почечной заместительной терапией.

Summary. This is review of aminoglycoside antibiotics pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with normal and impaired renal function. Dosing of different aminoglycosides in patients with different stage of renal function impairment and different modalities of renal replacement therapy are highlighted.

Аміноглікозиди (АГ) – це антибіотики, молекули яких містять у своїй структурі аміноцукри, сполучені глікозидним зв'язком. Виділяють 4 покоління аміноглікозидів (див. табл.

1). За основу їх класифікації взяті спектр дії та особливості розвитку стабільної резистентності мікроорганізмів до них [2].

Таблиця 1

Аміноглікозидні антибіотики [2]

I покоління	стрептоміцин, неоміцин, канаміцин, мономіцин
II покоління	гентаміцин (гараміцин).
III покоління	тобраміцин, сизоміцин, амікацин, нетилміцин
IV покоління	ізепаміцин

АГ діють бактерицидно необоротно пригнічуючи функціонування 30-S-субодиниць рибосом та порушуючи структуру і функцію цитоплазматичної мембрани мікроорганізмів [2].

Спектр дії АГ

АГ застосовуються для лікування інфекцій, збудниками яких є Грам-негативні (Гр-) аеробні бактерії (кишкова паличка, синьогнійна паличка, клебсієли, шигели, протей, ентеробактерії), Грам-позитивні (Гр+) коки (стафілококи, окрім MRSA, стрептококи, пневмококи). Разом з тим, до гентаміцину чутливі збудники туляремії, до стрептоміцину, амікацину і канаміцину – мікобактерії туберкульозу, до мономіцину – ди-

Микола Олексійович Колесник
тел. (044) 455 93 77

зентерійні амеби, лейшманії і трихомонади. До ізепаміцину, окрім вищеназваної флори, чутливі цитробактер, ацинетобактер, морганели, лістерії, нокардії [2].

Незважаючи на те, що до АГ чутливі гемофільна паличка, шигели, сальмонели, легіонели клінічна ефективність цих лікарських засобів при лікуванні інфекцій, викликаних цими збудниками встановлена не була [2].

АГ неактивні у відношенні *S.pneumoniae*, *S.maltophilia*, *B.ceracia*, анаеробів (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. та ін.). Більше того, резистентність *S.pneumoniae*, *S.maltophilia* та *B.ceracia* до аміноглікозидів може використовуватись для ідентифікації цих мікроорганізмів [2].

Резистентність до АГ

Резистентність до АГ може бути двох типів - адаптивна і стабільна [21]. Під адаптивною резистентністю розуміють тимчасове зменшення бактерицидної активності АГ після їх застосування. Причиною її розвитку вважають зменшення накопичення антибіотика мікроорганізмом. Цей ефект минулий, його максимум спостерігається між 6-16 годиною після введення і долається достатньо тривалим інтервалом між введеннями лікарського засобу [10]. Адаптивна

резистентність мінімізується зменшенням тривалості високої залишкової концентрації АГ в крові [21].

Стабільна резистентність обумовлена синтезом мікроорганізмами ферментів, що руйнують АГ. Відомо 15 ензимів, які інактивують АГ I покоління, 10 ензимів - АГ II покоління і лише 3 ензими - АГ III і IV покоління [2].

Забезпечення високих пікових концентрацій (C_{peak}) зменшує ризик розвитку стабільної резистентності. Blaser et al. продемонстрували, що застосування АГ в дозах, які забезпечують C_{peak} , що у 8-10 разів перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) достовірно зменшує ризик розвитку стабільної резистентності [5].

Фармакокінетика АГ

Молекули АГ легко дисоціюють, погано розчиняються у ліпідах, практично не всмоктуються із шлунково-кишкового тракту і погано проникають в клітини. Але АГ легко проникають через плаценту, накопичуються у внутрішньому вусі, корковому шарі надниркових залоз. Препарати не біотрансформуються в організмі і виводяться нирками у незмінену вигляді. Ступінь зв'язування АГ з білками плазми коливається від 10 до 30% (див. табл. 2) [2, 29].

Таблиця 2

Фармакокінетична характеристика АГ [2, 29]

Препарат	Екскреція з сечею незміненого препарату, %	T1/2 при нормальній функції нирок, годин	T1/2 при нирковій недостатності, годин	Зв'язування з білком плазми, %	Молек. маса, Да	Vd, л/кг
Амікацин	94-98	1,4-3	17-150	<5 - 20	585,6	0,22-0,29
Гентаміцин	90 - 95	1,8 - 3	20-60	0 - 30	477,6	0,23-0,3
Нетілміцин	80 - 95	1-3	35-72	<5	1441,6*	0,16-0,3
Стрептоміцин	29-89	2,5	100	34-35	581,6 1457,4**	0,26
Тобраміцин	90-95	2-3	5-70	<5	467,5	0,22-0,33
Ізепаміцин	85	2,3	47	3-8	569	0,11

*сульфат нетілміцину; ** сульфат стрептоміцину, Vd – об'єм розподілу

Фармакодинаміка АГ

Бактерицидний ефект АГ залежить від їх концентрації, тобто ефективність зростає при високих C_{peak} [8]. Дослідження 236 пацієнтів з Гр- інфекцією показали, що найважливішою детермінантою ефективності гентаміцину, тобраміцину та амікацину є відношення їх C_{peak} до МІК [21]. Так, для отримання 90% частоти клінічної відповіді C_{peak} АГ повинна у 8-10 разів перевищувати МІК. Застосування АГ в режимі одноразового введення (РОВ) на добу забезпечує вищу C_{peak} порівняно із звичайним

дозуванням два-три рази на день, тобто у режимі багаторазового введення (РБВ) [21].

Інші, антибактеріальні лікарські засоби (-лактамі антибіотики, ванкоміцин, кліндаміцин, макроліди тощо) не демонструють концентрація-залежний ефект і їх ефективність визначається тривалістю часу коли їх концентрації в крові перевищує МІК (час-залежний ефект). В такому випадку найбільш ефективною тактикою є часте введення низьких доз [21].

Дослідження АГ in vitro та in vivo продемонстрували виражений постантибіотичний ефект

(ПАЕ), який проявляється тривалою супресією росту бактерій після їх короткотривалого контакту з антибіотиком. ПАЕ спостерігався, як у відношенні Гр- бактерії, так і стафілококів [8]. Тривалість ПАЕ в тваринних моделях Гр- інфекції становить близько 13 годин і збільшується при застосуванні більших доз і -лактамних антибіотиків [7, 15].

Токсичність АГ

АГ характеризуються нефро-, вестибуло- та ототоксичністю. Причому вестибуло-, та ототоксичність цих препаратів носить незворотній характер [2].

Частота розвитку гострого пошкодження нирок (ГПН) при застосуванні АГ сягає 50%. АГ накопичуються у корковому шарі нирок, де їх концентрація може бути у 100 разів вищою ніж у крові, а період напіввиведення становить 700 год., викликаючи гломерулярні та/або тубулярні пошкодження [9].

Нефротоксичність АГ добре вивчена і, в основному, пов'язана з їх поглинанням рецепторами, відомими як мегалін, що експресуються епітеліальними клітинами проксимальних звивистих каналців. В проксимальних звивистих каналцях АГ міцно зв'язуються з поліаніонними, фосфоліпід-вмісними мембранами та індують утворення мієлоїдних тілець, порушення синтезу протеїнів, дисфункцію мітохондрій наслідком чого є апоптоз (інколи некроз) каналцевого епітелію. Також може спостерігатись пряме пошкодження клубочків, що є вторинним наслідком АГ індукованого пошкодження каналців. Через те, що рецептори відповідальні за поглинання АГ можуть насичуватись, інтермітуюче введення високих доз АГ, тобто РОВ, призводить до зменшення їх накопичення в паренхімі нирок порівняно з РБВ і, як наслідок, до зменшення нефротоксичності [16].

Залежно від рівня нефротоксичності препарати АГ розташовуються у наступному порядку: гентаміцин > амікацин > нетілміцин > тобраміцин [9]. Разом з цим отоксичність амікацину вища, ніж гентаміцину [2]. Для запобігання токсичним впливам АГ рекомендовано застосовувати мінімальні дози і тривалість курсу лікування та не застосовувати АГ у проміжку між 0:00 – 7:30 год., своєчасно корегувати гіповолемію, гіпокаліємію, гіпомагніємію та гіпокальціємію [9].

C_{peak} АГ не визначає їх нефро- та ототоксичність на відміну від тривалої високої концентрації і режиму введення: залежність нефротоксичності від площі під кривою була встановлена, але не підтверджена для ототоксичності [26]. Базуючись на опублікованих доказах у пацієнтів з нормальною функцією нирок, помірно або вираженою нирковою недостатністю площа під кривою гентаміцину протягом 24 годин повинна бути більше 70 мг год/л для збільшення клінічної

відповіді та менше 120 мг год./л для запобігання токсичності [11].

Посилення токсичних ефектів АГ спостерігається при одночасному застосуванні двох препаратів АГ або при їх комбінації з іншими нефротоототоксичними препаратами: поліміксин В, амфотеріцин В, етакринова кислота, фуросемід і ванкоміцин [2]. Індометацин, фенілбутазон та ін. нестероїдні протизапальні засоби, що порушують нирковий кровотік можуть сповільнювати ниркову елімінацію АГ [2]. При одночасному застосуванні АГ із засобами для інгаляційного наркозу, опіоїдними анальгетиками, сульфатом магнію і переливанні великої кількості препаратів крові з цитратним консервантом може спостерігатись посилення нервово-м'язевої блокади. Разом з цим, немає досліджень які б вивчали зміни фармакокінетики/фармакодинаміки АГ при проведенні ДНЗТ з цитратною антикоагуляцією або із діалізуючими розчинами, що містять цитрат [16].

Застосування АГ

Основні шляхи введення препаратів АГ – внутрішньом'язовий і довенний (повільно болюсно або крапельно). Дози всіх АГ повинні розраховуватись на кг маси тіла. Враховуючи, що АГ погано розподіляється у жировій тканині, у пацієнтів з масою тіла, що на 25% перевищує ідеальну доцільно корегувати дозу (зменшити на 25%) [1].

При одночасному застосуванні з пеніцилінами або цефалоспоринами спостерігається синергізм у відношенні до деяких Гр- та Гр+ аеробних мікроорганізмів.

АГ неможна змішувати в одній інфузійній системі з -лактамними антибіотиками або гепарином унаслідок фізико-хімічної несумісності [29].

Враховуючи токсичність АГ, їх застосування повинно обмежуватись лікуванням інфекцій, що викликані чутливим до них збудником лише за відсутності альтернативного менш нефротоксичного антибіотика (рівень доказовості 2А). При цьому, за можливості, перевагу слід надавати локальному застосуванню АГ, а не системному (рівень доказовості 2В) [16].

АГ можуть застосовуватись, як 1 раз (РОВ), так і 2-3 рази на добу (РБВ). Враховуючи залежність бактерицидного ефекту АГ від C_{peak} , токсичності від залишкових концентрацій, а не C_{peak} , ПАЕ, механізм розвитку стабільної резистентності, доцільно застосовувати РОВ добової дози. Ефективність РОВ АГ порівняно з РБВ широко вивчалась у численних контрольованих і неконтрольованих дослідженнях і була предметом багатьох мета-аналізів [3, 4, 14, 17]. Висновок - менша частота ГПН у разі застосування РОВ порівняно з РБВ. Однак, цей ефект спостерігався не в усіх дослідженнях. При цьому, РБВ АГ є стандартом лікування ентерококово-

го ендокардиту через те, що не було проведено жодного дослідження, яке б порівнювало РОВ і РБВ АГ у таких пацієнтів [12, 13]. Все це стало основною для рекомендації застосування АГ у пацієнтів з нормальною функцією нирок 1 раз на добу (рівень доказовості 2В) [16]. При цьому, у випадку застосування АГ декілька раз на добу більш ніж 24 години необхідний моніторинг рівня АГ в крові (рівень доказовості 1А), так само, як і при застосуванні РОВ протягом більш ніж 2-х діб (рівень доказовості 2С) [16].

Застосування РОВ АГ добре переноситься. Однак, необхідно уникати болюсного введення, яке може стати причиною розвитку нервово-м'язевої блокади, особливо у пацієнтів, які отримують інші лікарські засоби, які впливають на нервово-м'язеву провідність. У разі доведеного застосування добова доза вводиться протягом 60 хв. [16].

Немає достатніх доказів для створення жорстких рекомендацій стосовно ідеальної C_{peak} гентаміцину. Однак, беручи до уваги цільову максимальну концентрацію РБВ, для забезпечення

бажаної клінічної ефективності C_{peak} повинна становити 8 мг/л, а мінімальна концентрація перед наступним введенням (C_{min}) - 1-2 мг/мл [11, 16]. Для амікацину C_{peak} становить 20 мг/мл, а C_{min} - 5-8 мг/мл. Найкращим способом вибору дози АГ та інтервалу між введеннями є моніторинг їх концентрації в крові [16].

Лікування ПД асоційованого перитоніту АГ можуть застосовуватись як доведено, так і інтраперитонеально. Перевагу слід надавати інтраперитонеальному введенню, яке забезпечує високу локальну концентрацію АГ і незначну системну. Інтраперитонеальне введення АГ може бути тривалим (при кожному обміні) або інтермітуючим (один обмін на день). На сьогодні існує більше доказів ефективності інтермітуючого інтраперитонеального застосування АГ для лікування ПД асоційованого перитоніту у разі ПАПД і менше АПД. При цьому, швидкі АПД обміни можуть призводити до неадекватного інтраочеревинного рівня АГ. При підозрі на прояви токсичності АГ необхідно провести моніторинг їх концентрації [23].

Таблиця 3

Дози РБВ АГ у пацієнтів з порушеною функцією нирок [1]

Кліренс креатиніну, мл/хв.	50-90	10-50	<10
Доза гентаміцину і тобраміцину, мг/кг	1,7 мг/кг кожні 8 год.	1,7 мг/кг кожні 12-24 год.	1,7 мг/кг кожні 48 год.
Доза амікацину, мг/кг	7,5 мг/кг кожні 12 год.	7,5 мг/кг кожні 24 год.	7,5 мг/кг кожні 48 год.
Доза нетилміцину, мг/кг	2 мг/кг кожні 8 год.	2 мг/кг кожні 12-24 год.	2 мг/кг кожні 48 год.
Доза стрептоміцину, мг/кг	15 мг/кг кожні 24 год.	15 мг/кг кожні 24-72 год.	15 мг/кг кожні 72-96 год.

Таблиця 4

Дози РОВ АГ у пацієнтів з порушеною функцією нирок при [1]

Кліренс креатиніну, мл/хв.	60-80	40-60	30-40	20-30	10-20	<10
Доза гентаміцину і тобраміцину, мг/кг	4 мг/кг кожні 24 год.	3,5 мг/кг кожні 24 год.	2,5 мг/кг кожні 24 год.	4 мг/кг кожні 48 год.	3 мг/кг кожні 48 год.	2 мг/кг кожні 72 год.
Доза амікацину, мг/кг	12 мг/кг кожні 24 год.	7,5 мг/кг кожні 24 год.	4 мг/кг кожні 24 год.	7,5 мг/кг кожні 48 год.	4 мг/кг кожні 48 год.	3 мг/кг кожні 72 год.
Доза ізепаміцину, мг/кг	8 мг/кг кожні 24 год.	8 мг/кг кожні 24 год.	8 мг/кг кожні 48 год.	8 мг/кг кожні 48 год.	8 мг/кг кожні 72 год.	8 мг/кг кожні 96 год.
Доза нетилміцину, мг/кг	5 мг/кг кожні 24 год.	4 мг/кг кожні 24 год.	2 мг/кг кожні 24 год.	3 мг/кг кожні 48 год.	2,5 мг/кг кожні 48 год.	2 мг/кг кожні 72 год.
Доза стрептоміцину, мг/кг	12 мг/кг кожні 24 год.	7,5 мг/кг кожні 24 год.	4 мг/кг кожні 24 год.	7,5 мг/кг кожні 48 год.	4 мг/кг кожні 48 год.	3 мг/кг кожні 72 год.

Ще більш складною проблемою є дозування АГ, та й антимікробних засобів взагалі, у критично хворих пацієнтів.

Зокрема, розвиток сепсису призводить до змін фармакокінетики лікарських засобів (ЛЗ) і антибіотиків у тому числі. В першу чергу це обумовлено змінами функції печінки, нирок і серцево-судинної системи. Застосування іно-

тропів призводить до збільшення серцевого викиду і, як наслідок, до збільшення кліренсу креатиніну і ЛЗ, що може вимагати збільшення їх доз [9].

Гіпоальбумінемія, яка розвивається при сепсисі унаслідок переважної продукції гострофазових білків, та зниження афінності лікарських засобів до альбуміну (при уремії) призво-

дить до порушення зв'язування ЛЗ з білком і до змін їх екскреції [9]. Гіпергідратація та втрата м'язової маси змінюють об'єм розподілу, викликаючи зменшення концентрації ЛЗ в місці їх дії. Гіперпродукція медіаторів запалення, яка притаманна сепсису, призводить до прямого або опосередкованого ушкодження ендотелію судин і, як наслідок, до змін проникності капілярів. Це в свою чергу збільшує об'єм розподілу водорозчинних ЛЗ, наприклад АГ, і зменшує їх концентрацію в крові [9].

У пацієнтів з ГПН значно подовжується період напіввиведення, а також може збільшуватись об'єм розподілу (внаслідок гіпергідратації) ЛЗ. У пацієнтів з порушенням функції нирок немає необхідності в корекції навантажувальної дози, яка залежить виключно від об'єму розподілу ЛЗ, незалежно від того проводиться лікування діалізною нирковою замісною терапією (ДНЗТ) чи ні. Що до корекції підтримуючих доз відповідно до ступеню порушення функції нирок, то найчастіше застосовують два різних підходи: правило Dettli – корекція дози пропорційно зниженню ниркового кліренсу ЛЗ і правило Kunitz, яке базується на періоді напіввиведення. Відповідно до правила Kunitz після введення повної навантажувальної дози через інтервали, які відповідають періоду напіввиведення водять підтримуючу дозу, яка становить половину навантажувальної дози. Такий підхід забезпечує однакову C_{peak} , але вищу C_{min} і більшу площу під кривою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. У випадку АГ застосування такого підходу призведе до збільшення ризику токсичності. Використання підходу запропонованого Dettli призводить до такої ж площі під кривою, як і у пацієнтів без порушення функції нирок і є більш придатним для дозування АГ [9].

Окремою проблемою є оцінка ступеню порушення функції нирок у хворих на ГПН, яка визначається швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) і розраховується за формулами Cockcroft-Gault і MDRD. Проведені порівняльні дослідження виявили статистично достовірні розбіжності між ШКФ визначеною за цими формулами, які призводили до різного дозування антимікробних ЛЗ у 21-37% пацієнтів [9].

Загалом, підхід до оцінки ступеня порушення функції нирок за ШКФ (незалежно від того визначена вона за формулами або виміряна), так само, як і за кліренсом креатиніну малопридатний для пацієнтів з ГПН. Адже, концепція ШКФ, як показника інтегральної функції нирок, передбачає наявність стійкого рівноважного стану, тобто відсутність різких змін у функції нирок. Це призводить до завищення ШКФ у випадку прогресуючого швидкого зниження функції нирок і, навпаки, до заниження у разі відновлення, що обумовлюється певним лагом між змінами концентрації креатиніну та

сечовини крові [9]. Так, наприклад, у пацієнта з ануричною ГПН ШКФ визначена за наведеними вище формулами, в окремих випадках, може сягати величини 45мл/хв. З іншого боку, об'єм діурезу також не дозволяє адекватно оцінити функцію нирок. [9]

Ще одним джерелом помилок, що призводять до невірної оцінки функції нирок є гідратаційний статус. Адже, гіпергідратація призводить до зниження концентрації креатиніну і сечовину крові і, як наслідок, завищення ШКФ. [9]

Застосування ДНЗТ, особливо її тривалих методик (ТДНЗТ), ще більше ускладнює ситуацію. Сучасні мембрани не становлять значущого бар'єру для дифузії антимікробних ЛЗ. Разом з цим, видалення ЛЗ з великим об'ємом розподілу є незначним при ТДНЗТ, оскільки лише незначна частка ЛЗ перебуває у системній циркуляції [9].

Іншими важливими факторами є площа, проникність і матеріал мембрани діалізатору. Адсорбція ЛЗ мембраною діалізатору може призводити до збільшення їх кліренсу. Мембрани мають різну адсорбційну здатність, яка визначається, перш за все, її зарядом. Так, Kronfol і співав. продемонстрували високу адсорбційну здатність мембран з поліакрилонітрилу для АГ і левофлоксацину. У зв'язку з тим, що адсорбція є процесом насичення, елімінація ЛЗ залежатиме від частоти заміни діалізатору. З іншого боку, адсорбція ЛЗ на мембрані може призводити до зниження проникності мембрани для ЛЗ і зменшення його елімінації. Так, застосування діалізатору понад 12 год. призводить до зниження швидкості елімінації на 20% [9].

На кліренс ЛЗ впливає вид трансмембранного транспорту (дифузійний чи конвективний), швидкість потоку крові, діалізуючого розчину і заміщення. При високооб'ємній ТДНЗТ елімінація ЛЗ зростає не прямо пропорційно збільшенню об'єму заміщення або діалізуючого розчину. Так, при збільшенні об'єму заміщення з 14 мл/хв. до 28 мл/хв. швидкість елімінації ванкомицину зростає значно менше ніж в 3 рази унаслідок того, що ефективність елімінації зменшується на 30%. Збільшення потоку діалізату з 8,3 мл/хв. до 33,3 мл/хв. збільшує швидкість видалення ванкомицину лише на 30%, а сечовини – на 8% [9].

Зрозуміло, що у пацієнтів, які отримують ДНЗТ для визначення ШКФ не можуть застосовуватись будь-які з відомих математичних підходів. У таких пацієнтів, за наявності діурезу, ШКФ слід визначати тільки прямим вимірюванням. Більше того, ДНЗТ моделює лише клубочкову фільтрацію, але не каналцеву секрецію і реабсорбцію. Тому, навіть визначення кліренсу креатиніну, що забезпечений ДНЗТ не може бути рекомендований, як орієнтир для дозування антимікробних ЛЗ [9].

Таким чином, параметри ДНЗТ (матеріал, площа та проникність мембрани, швидкість потоків крові, діалізату, заміщуючого розчину, тривалість сеансу) мають значний вплив на фармакокінетику і, як наслідок, ефективність антимікробних ЛЗ. І хоча на сьогодні запропоновані математичні моделі, що описують фармакокінетику ЛЗ під час ДНЗТ на практиці їх застосування обмежене унаслідок складності та залежності від конкретних характеристик як ЛЗ і ДНЗТ, так і особливостей клінічної ситуації [9].

Останнім часом стали з'являтися рекомендації з дозування антимікробних ЛЗ, які використовуються найчастіше, у пацієнтів на ТДНЗТ. Однак, на практиці, їх застосування має декілька важливих обмежень. По-перше, ці рекомендації справедливі лише для певної швидкості потоку крові, діалізату або заміщуючого розчину, які можуть відрізнитись від тих, що використовуються у конкретного хворого. По-друге, матеріал мембрани діалізату і його характеристики можуть бути відмінними від тих, які використовувались при створенні рекомендацій. Третє, фармакокінетичні параметри ЛЗ, які використовувались при створенні рекомендацій, найчастіше отримуються у дослідженнях здорових добровольців або пацієнтів із стабільним перебігом ХХН. І, на кінець, такі рекомендації створені на основі досліджень з малою кількістю пацієнтів або взагалі є екстраполяцією клінічного досвіду. Отже, єдиний спосіб, що гарантує ефективне і безпечне застосування АГ і є економічно доцільним – моніторинг їх концентрації [9].

Таким чином, дозування препаратів взагалі і антимікробних зокрема у пацієнтів у критичних станах становить важливу проблему у зв'язку із змінами фармакокінетики і фармакодинаміки ЛЗ унаслідок дії численних факторів. Це все обумовило необхідність проведення таких досліджень як DALI і ASAP ЕСМО, що вивчають дозування ЛЗ в конкретних клінічних ситуаціях [24,27].

Взаємодія з іншими препаратами

Ботулотоксин – посилення нейром'язової блокади та токсичності. Циклоспорин, такролімус – посилення нефротоксичності. Петльові діуретики – посилення отоксичності. Платинові цитостатики – посилення нефро- та отоксичності. Міорелаксанти – посилення ефекту неполяризованих міорелаксантів [29]. Через хімічну несумісність АГ не повинні вводитись в один контейнер з діалізуючим розчином разом з пеніциллінами, на відміну від цефалоспоринів [23].

Гентаміцин

У пацієнтів з нормальною функцією нирок доза гентаміцину при РОВ становить 5 мг/кг (7 мг/кг - у пацієнтів в критичних станах) на добу. При цьому, досягається C_{peak} 16-24 мкг/мл, а C_{min}

становить менше 1 мкг/мл. При РБВ доза навантаження становить 2 мг/кг, а підтримуюча - 1,7 мг/кг кожні 8 годин. Цей режим дозволяє досягнути C_{peak} 4-10 мкг/мл і C_{min} – 1-2 мкг/мл [1]. При інфекційному ендокардиті доза становить 1 мг/кг кожні 8 годин [29].

Дози гентаміцину у пацієнтів з порушенням функції нирок при РОВ і РБВ наведені в таблицях 3 і 4.

ПАПД. При ПАПД спостерігається висока варіабельність фармакокінетики гентаміцину, тому необхідно контролювати його концентрацію в крові. [1]

У пацієнтів на ПАПД гентаміцин доведено застосовують у дозі 2 мг/кг кожні 48-72 год [29]. При цьому, враховуючи втрати 3-4 мг гентаміцину на 1 л діалізуючого розчину, при стандартному режимі ПАПД (2 л x 4 обміни = 8 л) необхідно додатково вводити 3 мг x 8 л = 24 мг/добу гентаміцину [1].

ПД асоційований перитоніт на ПАПД. Гентаміцин застосовують інтраперитонеально в дозі навантаження 8 мг/л і підтримуючий – 4 мг/л у всіх обмінах при тривалому режимі та 0,6 мг/кг 1 раз на добу - при інтермітуючому. У пацієнтів із залишковою функцією нирок (ЗФН), тобто добовий діурез > 100 мл, доза повинна бути збільшена на 25% [23].

Проспективне дослідження GIPD вивчало фармакокінетику гентаміцину у 24 пацієнтів на ПД (12 пацієнтів з анурією і 12 з середнім об'ємом діурезу 533 мл/добу). Гентаміцин в дозі 0,6 мг/кг вводився в 2-х літрові контейнери з діалізуючим розчином з наступним введенням в перитонеальну порожнину на 6 год. [30]. Як і очікувалось тривалість періоду напіввиведення гентаміцину у ануричних пацієнтів на ПД була більшою, ніж у пацієнтів із ЗФН (28,7 год. і 21,9 год., відповідно, $p=0,03$). Разом з цим, не було виявлено статистично достовірної різниці між ануричними і неануричними пацієнтами за C_{peak} і C_{min} перед наступним введенням і площі під кривою гентаміцину (які досягнули цільових фармакодинамічних показників) в перитонеальній порожнині. При цьому, C_{peak} та C_{min} і площа під кривою гентаміцину в крові не досягли цільових фармакодинамічних показників [30].

Таким чином, однократне інтраперитонеальне введення гентаміцину в дозі 0,6 мг/кг не має значного системного ефекту і не повинне застосовуватись для лікування інших інфекційних процесів крім перитоніту. Однак, відповідно до рекомендацій дозу гентаміцину у пацієнтів зі ЗФН необхідно збільшити на 25% [23]. Згідно результатів наведеного вище дослідження це може призвести до появи системних, в т.ч. токсичних, ефектів гентаміцину у таких пацієнтів.

Гентаміцин (8 мг/л) залишається стабільним після введення до діалізуючого розчину протягом 14 діб (період стабільності зменшується при

додаванні гепарину) і сумісний з розчинами на основі айкодекстрину [23].

АПД/ ПД асоційований перитоніт на АПД. Немає даних.

ГД. Найпоширенішим є застосування гентаміцину у ГД пацієнтів в дозі, що становить 50% від дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок, яку вводять після ГД [1]. При цьому застосування високопоточного ГД призводить до непрогнозованої зміни концентрації АГ і вимагає контролю їх концентрації в крові [1]. Інші автори рекомендують введення гентаміцину 2 мг/кг кожні 72 год. після ГД [29].

У дослідження Sowinski та співав. (2008) вивчали фармакокінетику гентаміцину у ГД пацієнтів (високоєфективний діалізатор САНР-210 площею 2,1 м² з коефіцієнтом ультрофільтрації 13,2 мл/год., потік крові – 400-450 мл/хв., потік діалізату 600-800 мл/хв., тривалість сесії 3,5 – 4 год.), який проводився 3 рази на тиждень і порівнювали ефективність різних режимів застосування гентаміцину: після ГД в навантажувальній дозі 2 мг/кг і підтримуючій – 1 мг/кг; за 60 хв. до ГД в навантажувальній дозі 3,5 мг/кг і підтримуючій – 3,5 мг/кг; за 60 хв. до ГД в навантажувальній дозі 4 мг/кг і підтримуючій – 3 мг/кг; за 60 хв. до ГД в навантажувальній дозі 3,1 мг/кг і підтримуючій – 2,75 мг/кг; за 60 хв. до ГД в навантажувальній дозі 3 мг/кг і підтримуючій – 3 мг/кг. [28] Отримані результати свідчать, що введення АГ перед ГД є більш ефективним і, можливо, менш токсичним порівняно з введенням після ГД. Після першого введення гентаміцину при всіх режимах було досягнуто цільової $C_{peak} < 8$ мкг/мл. Наступні ж введення були однаково ефективні у пацієнтів, яким гентаміцин вводився перед ГД на відміну від пацієнтів, яким гентаміцин вводився після ГД. При введенні підтримуючих доз гентаміцину після ГД лише у 50% випадків було досягнуто цільових C_{peak} . Разом з цим, навіть при застосуванні вищих доз введення перед ГД забезпечувало більший відсоток пацієнтів, які досягнули цільової C_{min} перед наступним введенням (< 2 мкг/мл) порівняно із звичайним режимом дозування [28].

Таким чином, застосування дози навантаження гентаміцину 2 мг/кг у пацієнтів, які лікуються ГД з використанням діалізаторів САНР і підтримуючої - 1 мг/кг з введенням після діалізу є неефективним порівняно із застосуванням більших доз перед діалізом [28].

Гібридні методи ДНЗТ. Застосування гібридних методів ДНЗТ, наприклад повільний щоденний гемодіаліз, протягом 6-12 год. або більше, гентаміцин застосовують в тій самій дозі, що й для тривалих методів ДНЗТ [1].

ТДНЗТ. На сьогодні існують значні розбіжності стосовно застосування гентаміцину при ТДНЗТ. У разі застосування ТВВГД рекомендо-

вана доза гентаміцину становить 3-5 мкг/кг на добу з обов'язковим контролем його рівня в крові [29]. С. Ropco та співав. рекомендують у разі ТВВГФ/ТВВГД/ТВВГДФ ($Q_d=1$ л/год, $Q_{uf}=1$ л/год) застосовувати гентаміцин в дозі 2 мг/кг кожні 24 год., а довідник Сенфорда - 1,7 мг/кг кожні 12-24 год [1, 9].

ГДФ. Найбільш поширеними рекомендаціями для пацієнтів на ГДФ є застосування гентаміцину в дозі 2 мг/кг кожні 48-72 години після сеансу [29]. Однак, дослідження Roberts і співав., з моделювання кінетики гентаміцину під час гемодіалізації (потік крові 300 мл/хв., діалізату 50 мл/хв. в режимі преділюції, фільтр - Fresenius AV600S filters, площею 0,6 м², тривалість 10 год.) виявило, що період напіввиведення під час ГДФ зменшувався зі 153,4 до 13,8 год. Моделювання кінетики виявило, що введення гентаміцину в дозі 6 мг/кг за 30 або 60 хв. до ГДФ дозволяло в 100% досягнути цільової C_{peak} (< 10 мг/л) і цільової площі під кривою (70-120 мг*год/л). Жодний з режимів, що тестувались не забезпечив необхідної C_{min} гентаміцину (< 1 мг/л) через 24 год. Отже, повторне введення гентаміцину при такому режимі використання рекомендовано через 48 год. або після проведення визначення концентрації гентаміцину в крові [25].

У разі доведеного застосування гентаміцин вводиться протягом 30-60 хв. у 50-100 мл 0,9% розчину натрію хлориду або 5% розчині глюкози. Якщо використовуються невеликі дози можливе болюсне введення протягом не менше ніж 3-х хвилин [29].

Моніторинг концентрації. Через 1 годину після введення C_{peak} крові не повинен перевищувати 10 мг/л, а C_{min} повинен бути нижче 2 мг/л [29].

Амікацин

Доза РОВ при умові нормальної функції нирок - 15 мг/кг/добу, що забезпечує його C_{peak} в крові на рівні 56-64 мкг/мл і $C_{min} < 1$ мкг/мл. Доза РБВ амікацину становить 7,5 мг/кг кожні 12 годин. При цьому, C_{peak} амікацину в крові становить 16-24 мкг/мл, а C_{min} - 1 мкг/мл. Максимальна добова доза - 1,5 г, максимальна курсова доза - 15 г [1].

Дози амікацину у пацієнтів з порушенням функції нирок наведені в таблиці 3 і 4. Тяжкий перебіг інфекції вимагає збільшення дози амікацину, за умови моніторингу його концентрації, до 5-6 мг/кг кожні 12 год. (ШКФ 20-50 мл/хв.), 3-4 мг/кг кожні 24 год. (ШКФ 10-20 мл/хв.) і 2 мг/кг кожні 24-48 год. (ШКФ < 10 мл/хв.) [29].

ПАПД. Під час ПАПД спостерігається висока варіабельність фармакокінетики амікацину, тому необхідно контролювати його концентрацію в крові [1]. У ПАПД пацієнтів доведено амікацин застосовують в дозі 2 мг/кг кожні 48-72 год. [29]. При цьому, враховуючи втрати 15-20

мг амікацину на 1 л діалізуючого розчину у разі стандартного режиму ПАПД (2 л x 4 обміни = 8 л) необхідно додатково вводити 20 мг x 8 л = 160 мг/добу амікацину [1].

ПД асоційований перитоніт на ПАПД. Амікацин застосовують інтраперитонеально в дозі навантаження 25 мг/л і підтримуючій – 12 мг/л в кожному обміні при тривалому режимі в дозі 2 мг/кг 1 раз на день - при інтермітуючому. У пацієнтів із ЗФН доза повинна бути збільшена на 25% [23].

АПД/ПД асоційований перитоніт на АПД. Немає даних.

ГД. У ГД пацієнтів доза амікацину становить 50% дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок, яка вводиться після діалізу [1]. За іншими даними - 5 мг/кг, яка вводиться після ГД і моніторинг концентрації [29].

Гібридні методи ДНЗТ. У разі застосування гібридних методів ДНЗТ, наприклад повільний

шоденний гемодіаліз, протягом 6-12 год. або більше амікацин застосовують в тій самій дозі, що й для тривалих методів ДНЗТ [1].

ТДНЗТ. При тривалій ДНЗТ (Qd=1 л/год, Quf=1 л/год) амікацин застосовується в дозі 7,5 мг 1 р/добу [1, 9, 29].

Дослідження Yamamoto та співав. (2011), вивчало фармакокінетику амікацину під час ТВВГДФ (АСН-10; Asahi Medical Co, високоефективна поліакрилнітритна мембрана (PANFLO-APF-10S) ефективною площею 1,0 м², тривалість – 6 год, швидкість потоку крові - 80 мл/хв., швидкість потоків діалізату, заміщуючого розчину і ультрафільтрації – 400 мл/год.) [31].

Результатом дослідження стала запропонована модель оптимізації інтервалу введення амікацину в дозі 10 та 20 мг/кг залежно від дози ГДФ (швидкість заміщення + швидкість ультрафільтрації) (див. таб. 5) [31].

Таблиця 5

Інтервал введення амікацину залежно від дози ТВВГДФ [21]

МІК патогену	Параметр	Доза ТВВГДФ (швидкість заміщуючого р-ну + швидкість ультрафільтрації), мл/кг/год							
		10	15	20	25	30	35	40	45
8 мг/л	Доза, мг/кг	20							
	Інтервал, год.	144	96	72	60	48	48	36	36
	Сpeak, мг/л	68,1	67,5	66,8	65,7	65,5	63,3	64,2	62,3
	Сmin, мг/л	4	4	4	3,6	4,1	2,6	4,1	3
4 мг/л	Доза, мг/кг	10							
	Інтервал, год.	120	72	60	48	36	36	36	24
	Сpeak, мг/л	35,3	35,8	34,6	34,3	34,8	33,2	32,1	33,9
	Сmin, мг/л	3,2	4,1	3,2	3,2	4,2	2,9	2,1	4,2

ГДФ. При ГДФ амікацин застосовують в дозі 5 мг/кг, яка вводиться після сеансу [29].

Амікацин застосовується внутрішньовенно або внутрішньом'язово та інтраперитонеально. Швидкість внутрішньовенного болюсного введення становить 2-3 хв., а інфузії – 30 хв. при концентрації амікацину в розчині 2,5 мг/мл. Мінімальний об'єм розведення 50 мл 0,9% розчину натрію хлориди або 5% розчин глюкози [19].

Моніторинг концентрації. При здійсненні моніторингу концентрації амікацину в крові, його доза підбирається таким чином, щоб С^{peak} не перевищувала 30 мг/л, а С^{min} була нижче 5 мг/л [29].

Ізепаміцин

Ізепаміцин застосовується лише в РОВ, при якому його доза у пацієнтів з нормальною функцією нирок і тяжкою інфекцією становить 15 мг/кг, а при менш важких інфекціях – 8 мг/кг. [1] Дози ізепаміцину у пацієнтів з порушенням функції нирок наведені в таблиці 4.

ПАПД/ПД асоційований перитоніт на ПАПД. Немає даних.

АПД/ПД асоційований перитоніт на АПД. Немає даних.

ГД. ГД збільшує кліренс ізепаміцину приблизно у 25 разів, у діалізаті визначається близько 60% введеної дози ізепаміцину [6].

Тому, у ГД пацієнтів ізепаміцин доцільно використовувати перед ГД в такій самій дозі, як і у пацієнтів з нормальною функцією нирок, а інтервал між введеннями повинен визначатись за результатами моніторингу терапевтичної концентрації [6].

Гібридні методи ДНЗТ. Немає даних.

ТДНЗТ. Дослідження Breilh і співав. (1999) вивчало фармакокінетику ізепаміцину під час ТВВГД: швидкість потоку крові – 150 мл/хв., діалізатор - Hemospal AN 69 S; (Hospal Lyon-France) з ефективною площею 0,6 м², швидкість потоку діалізату - 1000 мл/год. Середня пікова концентрація ізепаміцину при його застосуванні

в дозі 15 мг/кг становила $62,9 \pm 18,2$ мг/л. Тривалість періоду напіввидення $7,91 \pm 0,83$ год. Відповідно до результатів дослідження доза ізепаміцину 15 мг/кг є адекватною, але інтервал між введеннями повинен визначатись результатами моніторингу концентрації ізепаміцину в крові і становить близько 48-60 год [6].

ГДФ. Немає даних.

Ізепаміцин застосовують довенно або внутрішньом'язево. В/в вводять протягом 30-60 хв. в 100 мл 0,9% розчину хлориду натрію або 5% розчині глюкози [29].

Моніторинг концентрації. C_{peak} ізепаміцину повинна становити 11 мг/л, а $C_{\text{min}} < 0,3$ мг/л [29].

Нетилміцин

Доза РОВ нетилміцину у пацієнтів з нормальною функцією нирок 6,5 мг/кг на добу, що забезпечує його C_{peak} 22-30 мг/мл, а C_{min} менше 1 мг/мл. Доза нетилміцину РБВ становить 2 мг/кг кожні 8 год. При цьому його C_{peak} становить 4-10 мг/мл, а C_{min} 1-2 мг/мл [1]. За іншими даними, доза нетилміцину становить 4-7,5 мг/кг, яка може вводиться 1 раз на добу або бути розділена на 2-3 прийоми [29].

Дози нетилміцину у пацієнтів з порушенням функції нирок наведені в таблиці 3 і 4. Тяжкий перебіг інфекції вимагає збільшення дози нетилміцину, за умови моніторингу його концентрації, до 4-7,5 мг/кг 1 раз на добу (ШКФ 20-50 мл/хв.), 3-4 мг/кг кожні 24 год. (ШКФ 10-20 мл/хв.) і 2 мг/кг кожні 24 год. (ШКФ <10 мл/хв.) [29].

ПАПД. У ПД пацієнтів нетилміцин, за умови моніторингу його концентрації, застосовується довенно в дозі 2 мг/кг через день або інтраперитонеально в дозі 7,5 - 10 мг/л, яка вводиться з кожним обміном [29]. Втрата нетилміцину з кожним літром діалізуючого розчину становить 3-4 мг на добу. Отже при внутрішньовенному застосуванні у випадку стандартного режиму ПАПД необхідно додатково вводити $4 \times 8 \text{ л} = 32$ мг нетилміцину на добу [1].

ПД асоційований перитоніт на ПАПД. Нетилміцин застосовують інтраперитонеально в дозі навантаження 8 мг/л і підтримуючій – 4 мг/л у всіх обмінах при тривалому режимі та 0,6 мг/кг 1 раз на добу - при інтермітуючому. У пацієнтів із ЗФН доза повинна бути збільшена на 25% [23].

АПД/ПД асоційований перитоніт на АПД. Немає даних.

ГД. У ГД пацієнтів доза нетилміцину становить 2 мг/кг, яка вводиться в кінці кожної діалізної сесії з обов'язковим моніторингом його концентрації [29]. За іншими даними, пацієнтам на ГД нетилміцин вводиться в дозі, що становить 50% дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок після сеансу [1].

Гібридні методи ДНЗТ. У разі застосування гібридних методів ДНЗТ, наприклад повільний щоденний гемодіаліз, протягом 6-12 год. або більше амікацин застосовують в тій самій дозі, що й для тривалих методів ДНЗТ [1].

ТДНЗТ. Якщо застосовується ТДНЗТ ($Q_d = 0,5 - 1,8$ л/год, $Q_{\text{uf}} = 100-400$ мл/год., преділюція, $AN_{69} 0,6 \text{ м}^2$) нетилміцин призначається в дозі 2 мг/кг кожні 12 год. [9, 29].

ГДФ. У ГДФ пацієнтів доза нетилміцину становить 2 мг/кг, яка вводиться в кінці кожної діалізної сесії з обов'язковим моніторингом його концентрації [29].

Нетилміцин може застосовуватись внутрішньом'язево, інтраперитонеально або довенно болюсно (3-5 хвилин) чи у вигляді інфузії (0,5 - 2 год.) у 50-200 мл 0,9% розчину натрію хлориду або 5% глюкози. Доза розраховується до безжирової або актуальної маси тіла (береться найменший показник) [29].

Моніторинг концентрації. C_{peak} РОВ може короткочасно дорівнювати 20 - 30 мг/мл. C_{peak} РБВ сягає 12 мг/мл. Необхідно запобігати тривалому перевищенню C_{peak} рівня 16 мг/мл. C_{min} повинна становити 3 мг/л або нижче, а збільшення C_{min} до 4 мг/мл повинно бути виключено [29].

Тобраміцин

У пацієнтів з нормальною функцією нирок РОВ доза тобраміцину становить 5 мг/кг (7 мг/кг у пацієнтів в критичних станах) на добу. При цьому досягається C_{peak} 16-24 мг/мл, а C_{min} становить менше 1 мг/мл. Доза навантаження РБВ становить 2 мг/кг, а підтримуюча - 1,7 мг/кг кожні 8 годин. Цей режим дозволяє досягнути C_{peak} 4-10 мг/мл і C_{min} – 1-2 мг/мл [1].

Дози тобраміцину у пацієнтів з порушенням функції нирок наведені в таблиці 3 і 4.

ПАПД. У пацієнтів на ПАПД тобраміцин застосовується довенно в дозі 1 мг/кг [29]. При ПАПД спостерігається висока варіабельність фармакокінетики тобраміцину, тому необхідно контролювати його концентрацію в крові [1]. При цьому, враховуючи втрати 3-4 мг тобраміцину на 1 л діалізуючого розчину, при стандартному режимі ПАПД (2 л x 4 обміни = 8 л) необхідно додатково вводити 3 мг x 8 л = 24 мг/добу тобраміцину [1].

ПД асоційований перитоніт на ПАПД. Тобраміцин застосовують інтраперитонеально в дозі навантаження 8 мг/л і підтримуючій – 4 мг/л у всіх обмінах при тривалому режимі та 0,6 мг/кг 1 раз на добу - при інтермітуючому [23].

АПД. Дослідження Manley і співав. (2000) вивчало фармакокінетику тобраміцину у пацієнтів на АПД (6 л 2,5% розчину глюкози за 8 год. та 2 обміни по 2 л 2,5% р-ну глюкози з експозицією по 8 год. кожний). Тобраміцин в дозі 0,6 мг/кг вводився довенно протягом 30 хв. Середня концентрація тобраміцину в крові і діалізаті перевищувала МІК чутливих мікроорганізмів протягом

24 год. після внутрішньовенного введення, що свідчить про ефективність довенного введення тобраміцину в такій дозі для лікування ПД асоційованого перитоніту [18].

ПД асоційований перитоніт на АПД. Тобраміцин інтраперитонеально застосовують в дозі навантаження 1,5 мг/кг під час найдовшого періоду експозиції і в підтримуючі дозі - 0,5 мг/кг під час найдовшого періоду експозиції. У пацієнтів із ЗФН (добовий діурез > 100 мл) доза повинна бути збільшена на 25% [23, 18].

ГД. У ГД пацієнтів тобраміцин застосовують в дозі, що становить 50% від дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок, яку вводять після ГД. При цьому, застосування високопоточного ГД призводить до непрогнозованої зміни концентрації нетілміцину і вимагає контролю його концентрації в крові [1]. За іншими даними, у пацієнтів на ГД тобраміцин застосовується в дозі 1 мг/кг, яка вводиться після сеансу [29].

У дослідженні Mohamed і співав. (2007) пацієнтам на ГД вводився тобраміцин в дозі 1,5 мг/кг під час перших або останніх 30 хв. сеансу. ГД тривалістю 4-4,5 год. проводився з використанням діалізату PF210H (Gambro) з синтетичною мембраною площею 2,1 м² і коефіцієнтом УФ – 85 мл/год., швидкістю потоку крові – 400 мл/хв., а діалізату – 600 мл/хв. [20].

C_{peak} тобраміцину статистично достовірно не відрізнялись при його введенні на початку чи наприкінці ГД (5,63±0,49 мг/л і 5,83±0,67 мг/л, відповідно). При цьому, C_{min} перед наступним ГД і площа під кривою були статистично достовірно нижче у пацієнтів, яким тобраміцин вводився на початку ГД (0,16±0,09 і 2,44±0,43 мг/л та 21,06±6,24 і 179,23±25,84 мг*р/л, відповідно, $p < 0,001$). Отже, застосування тобраміцину на початку ГД забезпечую таку саму ефективність, але є потенційно менш токсичним ніж звичайний режим дозування (наприкінці або після ГД), тому що забезпечує C_{min} перед діалізом < 2 мг/л і зменшує площу під кривою на 90% [20].

Гібридні методи ДНЗТ. У разі застосування гібридних методів ДНЗТ, наприклад повільний щоденний гемодіаліз, протягом 6-12 год. або більше тобраміцин застосовують в тій самій дозі, що й для тривалих методів ДНЗТ [1].

ТДНЗТ. За даними С. Ronco і співав. якщо у пацієнтів застосовується ТВВГФ/ТВВГД/ТВВГДФ ($Q_d = 1$ л/год, $Q_{uf} = 1$ л/год) тобраміцин використовують в дозі 2 мг/кг кожні 24 год. [9]. За іншими даними доза тобраміцину у пацієнтів на ТДНЗТ становить 1,5 – 2 мг/кг кожні 12-24 год. [1,29].

ГДФ. У ГДФ пацієнтів доза тобраміцину становить 1 мг/кг і вимагає контролю концентрації [29].

Тобраміцин застосовують довенно, внутрішньом'язево, інтраперитонеально та інтратрахеально (небулайзер). Довенне введення

передбачає його розведення у 50-100 мл 0,9% розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози і вводиться протягом 20-60 хв. 25-70% ЛЗ може видалятися при ГД [29].

Моніторинг концентрації. Через 1 годину після введення C_{peak} не повинна перевищувати 10 мг/л, а C_{min} повинна бути нижче 2 мг/л [29].

Стрептоміцин

Стрептоміцин застосовують при лікуванні туберкульозу в комбінації з іншими препаратами, разом з доксицикліном - при бруцельозі та при ентерококковому ендокардиті [29].

Доза РОВ у пацієнтів з нормальною функцією нирок віком молодших 40 років та вагою більше 50 кг становить 15 мг/кг (максимум 1 г) щодня або 3 рази на тиждень. У пацієнтів віком старших 40 років та вагою менше 50 кг – 0,5 – 0,75 г щодня або по 0,75 г 3 рази на тиждень [29]. Такий режим забезпечує C_{peak} в крові на рівні 56-64 мкг/мл і $C_{min} < 1$ мкг/мл [1]. РБВ доза стрептоміцину становить 7,5 мг/кг кожні 12 годин, що забезпечує $C_{peak} - 16-24$ мкг/мл, а $C_{min} - 1$ мкг/мл [1].

Дози стрептоміцину у пацієнтів з порушеною функцією нирок наведені в таблиці 3 і 4.

ПАПД. За умови ПАПД спостерігається висока варіабельність фармакокінетики стрептоміцину, тому необхідно контролювати його концентрацію в крові [1]. У ПАПД пацієнтів довенно стрептоміцин застосовують в дозі 3 мг/кг кожні 72-96 год. [1, 29]. При цьому, враховуючи втрати 20-40 мг стрептоміцину на 1 л діалізуючого розчину, при стандартному режимі ПАПД (2 л x 4 обміни = 8 л) необхідно додатково вводити 20 мг x 8 л = 160 мг/добу стрептоміцину [1].

ПД асоційований перитоніт на ПАПД. Немає даних.

АПД / ПД асоційований перитоніт на АПД. Немає даних.

ГД. У ГД пацієнтів доза стрептоміцину становить 50% дози для пацієнтів з нормальною функцією нирок, яка вводиться після діалізу або така сама доза, як для пацієнтів з нормальною функцією нирок, яка вводиться кожні 72-96 год. [1,29].

Гібридні методи ДНЗТ. У разі застосування гібридних методів ДНЗТ, наприклад повільний щоденний гемодіаліз, протягом 6-12 год. або більше стрептоміцин застосовують в тій самій дозі, що й для тривалих методів ДНЗТ.

ТДНЗТ. У такому разі стрептоміцин застосовується в дозі 15 мг/кг кожні 24-72 год. [1,29].

ГДФ. Така сама доза, як для пацієнтів з нормальною функцією нирок, яка вводиться кожні 72-96 год. [29].

Стрептоміцин застосовують довенно або внутрішньом'язево. Для в/в введення розчиняють в 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду або 5% розчині глюкози і вводять протягом 30 - 60 хв. [29].

Моніторинг концентрації. Через 1 годину після введення C_{peak} в крові не повинна перевищувати рівень 15-40 мг/л (у пацієнтів з порушенням функції нирок – 20-25 мг/л), а C_{min} повинна бути менше 1 мг/л [29].

Таким чином, АГ – ефективні антибіотики, які найчастіше застосовуються для лікування інфекцій, що викликані Гр- бактеріями. Забезпечення ефективної і безпечної антимікробної терапії АГ є значною клінічною проблемою особливо у пацієнтів ВІТ з сепсисом і гострим пошкодженням нирок.

ВИСНОВКИ:

1. Визначення дози АГ має базуватись не тільки на функції нирок, методі та параметрах ДНЗТ, безжировій масі тіла, але й на важкості інфекційного процесу.
2. РОВ АГ є ефективнішим і безпечнішим порівняно з РБВ у пацієнтів як нормальною функцією нирок, так і в разі її зниження.
3. Застосування гентаміцину та тобраміцину, а ймовірно й усіх АГ, перед ГД або на його початку є ефективнішим і безпечнішим порівняно з традиційним введенням після ГД сесії.
4. Збільшення дози АГ на 25% у пацієнтів з нирковою недостатністю і ЗФН збільшує ризик розвитку токсичності і небажаних подій.
5. Застосування АГ вимагає співвідношення їх доз та інтервалу між введеннями з розкладом і параметрами ДНЗТ.
6. Враховуючи обмеження наявних рекомендацій із дозування АГ моніторинг їх концентрації залишається єдиним способом, що гарантує їх ефективне і безпечне використання.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Справочник Сэнфорда по противомикробной терапии. / Гилберт Д.Н., Мёллеринг-младш. Р.К., Элиопулос Дж.М., Чэмберс Г.Ф., Сааг М.С., // Украинский медицинский вестник. – Киев. – 2012.
2. Aminoglycoside antibiotics from chemical biology to drug discovery / Ed. by Dov P. Arya // John Wiley and Sons. Inc. – 2007.
3. *Baciewicz A.M.* Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in the elderly / *Baciewicz A.M., Sokos D.R., Cowan R.I.* // *Ann. Pharmacother.* – 2003. – V.37. – P.182–186.
4. *Barclay M.L.* Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? / *Barclay M.L., Kirkpatrick C.M., Begg E.J.* // *Clin. Pharmacokinet.* – 1999. – V.36. – P.89–98.
5. *Blaser J.* Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance / *Blaser J., Stone B.B., Groner M.C., Zinner S.H.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1987. – V. – 31. – P.1054–1060.
6. *Breilh D.* Pharmacokinetics of Isepamicin during Continuous Venovenous Hemodiafiltration / *Breilh D., Allaouchiche B., Jaumain H.L.N., Treau P.B., Chassard D., Malbec I., Ducint D., Saux M.-C.* // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 1999. – P.2409–2411.
7. *Craig W.A.* Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections / *Craig W.A., Redington J., Ebert S.C.* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1991. – V.27. – P.29–40.
8. *Craig W.A.* Pharmacokinetic pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men / *Craig W.A.* // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – V.26. – P.1–10.
9. *Critical Care Nephrology.* / *C. Ronco et al.* // 2nd Edition. – 2009.
10. *Daikos G.L.* Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first-exposure downregulation / *Daikos G.L., Jackson G.G., Lolans V.T., Livermore D.M.* // *J. Infect. Dis.* – 1990. – V. – 162 – P. 414–420.
11. *Dang L.* Development of a semimechanistic model to describe the pharmacokinetics of gentamicin in patients receiving hemodialysis / *Dang L., Duffull S.* // *J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – V.46. – P.662–673.
12. *Falagas M.E.* The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials / *Falagas M.E., Matthaiou D.K., Bliziotis I.A.* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. V.57. – P.639–647.
13. *Gavalda J.* Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* with no high-level resistance to aminoglycosides / *Gavalda J., Onrubia P.L., Gomez M.T., et al.* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2003. – V.52. – P.514–517.
14. *Graham A.C.* Extended-interval aminoglycosid dosing for treatment of enterococcal and staphylococcal osteomyelitis / *Graham A.C., Mercier R.C., Achusim L.E., et al.* // *Ann. Pharmacother.* – 2004. – V.38. – P.936–941.
15. *Gudmundsson S.* The post-antibiotic effect of antimicrobial combinations in aneutropenic murine thigh infection model / *Gudmundsson S., Einarsson S., Erlendsdottir H., Moffat J., Bayer W., Craig W.A.* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1993. – V.31. – P.177–191.
16. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / Acute Kidney Injury Work Group // KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter., Suppl.* – 2012. – V.2. – P.1–138.
17. *Kiel P.J.* An evaluation of amikacin nephrotoxicity in the hematology/oncology population / *Kiel P.J., Lo M., Stockwell D., et al.* // *Am. J. Ther.* – 2008. – V.15. – P.131–136.
18. *Manley H.J.* Pharmacokinetics of Intermittent Intravenous Cefazolin and Tobramycin in Patients

- Treated with Automated Peritoneal Dialysis / Manley H.J., Bailie G.R., Frye R., Hess L.D., McGoldrick M.D. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – V.11. – P.1310–1316.
19. Minimum Infusion Volumes for Fluid Restricted Critically Ill Patients, / UKCPA Critical Care Group // 3rd edition. – 2006.
20. *Mohamed O.H.K.* Administration of Tobramycin in the Beginning of the Hemodialysis Session: A Novel Intradialytic Dosing Regimen / Mohamed O.H.K., Wahba I.M., Watnick S., Earle S.B., Bennett W.M., Ayres J.W., Munar M.Y. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – V.2. – P.694-699.
21. *O'Shea S.* Aminoglycosides in Hemodialysis Patients: Is the Current Practice of Post Dialysis Dosing Appropriate? / O'Shea S., Duffull S., Johnson D. W. // *Seminars in Dialysis* – 2009. – V. 22. – N. 3 – P. 225–230.
22. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. / Piraino B., Bailie G.R., Bernardini J., et al. // *Peritoneal Dialysis International* – 2005. – V.25. – P. 107–131.
23. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. / Kam-Tao Li P., Chun Szeto C., Piraino B., Bernardini J., Figueiredo A.E., Gupta A., Johnson D.W., Kuijper E.J., Lye Wai-Ch., Salzer W., Schaefer F., Struijk D.G. // *Perit. Dial. Int.* – 2010. – V.30. – P.393–423.
24. *Roberts J.A.* DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic / Roberts J.A., De Waele J.J., Dimopoulos G., Koulenti D., Martin C., Montravers P., Rello J., Rhodes A., Starr T., Wallis S.C., Lipman J. // *BMC Infectious Diseases.* – 2012. – V.12. – P.152.
25. *Roberts J.A.* Using Population Pharmacokinetics To Determine Gentamicin Dosing during Extended Daily Diafiltration in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury / Roberts J.A., Field J., Visser A., Whitbread R., Tallot M., Lipman J., Kirkpatrick C.M. J. // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2010. – V.54. – N.9. – P.3635–3640.
26. *Rybak M.J.* Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. / Rybak M.J., Abate B.J., Kang S.L., Ruffing M.J., Lerner S.A., Drusano G.L. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – V.43. – P.1549–1555.
27. *Shekar K.* ASAP ECMO: Antibiotic, Sedative and Analgesic Pharmacokinetics during Extracorporeal Membrane Oxygenation: a multi-centre study to optimise drug therapy during ECMO / Shekar K., Roberts J.A., Welch S., Buscher H., Rudham S., Burrows F., Ghassabian S., Wallis S.C., Levkovich B., Pellegrino V., McGuinness S., Parke R., Gilder E., Barnett A.G., Walsham J., Mullany D.V., Fung Y.L., Smith M.T., Fraser J.F. // *BMC Anesthesiology.* – 2012. – V.12. – P.29.
28. *Sowinski K.M.* Influence of Hemodialysis on Gentamicin Pharmacokinetics, Removal During Hemodialysis, and Recommended Dosing / Sowinski K.M., Magner S.J., Luckisiri A., Scott M.K., Hamburger R.J., Mueller B.A. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – V.3. – P.355–361.
29. *The Renal Drug Handbook Third Edition* / Ashley C., Currie A. // Radcliffe Publishing Ltd. – 2009.
30. *Varghese J.M.* Pharmacokinetics of Intraperitoneal Gentamicin in Peritoneal Dialysis Patients with Peritonitis (GIPD Study) / Varghese J.M., Roberts J.A., Wallis S.C., Boots R.J., Healy H., Fassett R.G., Lipman J., Ranganathan D. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – V.7. – P.1249–1256.
31. *Yamamoto T.* Proposal of a Pharmacokinetically Optimized Dosage Regimen of Antibiotics in Patients Receiving Continuous Hemodiafiltration / Yamamoto T., Yasuno N., Katada S., Hisaka A., Hanafusa N., Noiri E., Yahagi N., Fujita T., Suzuki H. // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2011. – V.55. – N.12. – P. 5804–5812.

Надійшла до редакції 12.08.2013
Прийнята до друку 20.08.2013

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 «Заключенні» 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 коною 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 сис-

теми (МС), усі терміни мають бути уніфіковані з урахуванням Міжнародної анатомічної та Міжнародної гістологічної номенклатури, назви захворювань – з урахувань міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, лікарські засоби – з урахуванням Державної Фармакопеї (X, XI). Назви форм та апаратів необхідно наводити в оригінальній транскрипції.

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

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

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-диск**), 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 редагування статей.

Статті, оформлені без додержання 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 ПРО ПРОВЕДЕННЯ ІV З'ЇЗДУ НЕФРОЛОГІВ УКРАЇНИ

Шановні колеги!

Інформуємо Вас про проведення та запрошуємо взяти участь у ІV з'їзді нефрологів України, який відбудеться 17-18 жовтня 2013 р. у м. Києві.

З'їзд внесений до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2013 році», затвердженого МОЗ і НАМН України.

На з'їзді будуть розглянуті наступні проблеми:

- нирки і серце,
- нирки і легені,
- нирки і цукровий діабет,
- замісна ниркова терапія;
- загальна нефрологія.

Організатори проведення заходу:

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Українська асоціація нефрологів

Національний нирковий фонд України

Форми участі у з'їзді:

- доповідь;
- участь без доповіді;
- публікація статті, тез.

У програмі з'їзду передбачені пленарні засідання, сателітні симпозіуми, виставка лікарських препаратів, виробів медичного призначення, медичної апаратури.

Робочі мови з'їзду: українська, російська, англійська.

До участі в з'їзді запрошуються нефрологи, дитячі нефрологи, терапевти, ревматологи, кардіологи, ендокринологи, пульмонологи, лікарі-загальної практики-сімейної медицини, реаніматологи, урологи, трансплантологи та інші зацікавлені фахівці.

Після закінчення роботи з'їзду учасники отримають сертифікати.

Матеріали з'їзду будуть опубліковані у фаховому науково-практичному Українському журналі нефрології та діалізу (внесений до переліку офіційних фахових видань України, затверджених ДАК МОН молодьспорт України)

Зареєструватися для участі у з'їзді, можна надіславши заповнену анкету учасника на e-mail: **nephrology@ukr.net** к.мед.н., ст..н.сп. Лободі О.М.

Добровільний реєстраційний внесок за участь у з'їзді для членів Національного ниркового фонду України складає **200** грн., для інших – **400** грн.

РЕКВІЗИТИ ДЛЯ СПЛАТИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ВНЕСКУ:

Отримувач: НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ ФОНД УКРАЇНИ

р/рах. 26000060402072

ПАТ КБ «Приватбанк»

Філія «Розрахунковий центр»

МФО 320649

Код ЄДРПОУ 26476541

У призначенні платежу обов'язково вказати:

« Добровільний внесок для участі у з'їзді та /або публікація тез, ПІБ, місто»

Сплатити добровільний реєстраційний внесок за участь у з'їзді можна як за безготівково, так і безпосередньо під час реєстрації на місці, попередньо заявивши про свою участь електронною поштою до **20 серпня 2013 року**, заповнивши анкету учасника.

Оплата добровільного реєстраційного внеску передбачає участь у заходах, передбачених програмою з'їзду та отримання матеріалів з'їзду.

Дані з приводу часу та місця проведення з'їзду будуть повідомлені пізніше.

Програма з'їзду буде розміщена на сайті **<http://www.inephrology.kiev.ua>**

АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ:

Україна, м. Київ, 02125 , в. П. Запорожця, 26, тел. 512-64-74 *або*

Україна, м. Київ, 04050, в. Дегтярівська 17В,

в оргкомітет IV з'їзду нефрологів України, тел.. 455-93-77

e-mail: nephrology@ukr.net; nauca@inephrology.kiev.ua

АНКЕТА УЧАСНИКА (On-Site реєстрація)

Прізвище

Ім'я

По батькові

Вчений ступінь

Вчене звання

Місто роботи

Посада

Форма участі

Контактна інформація

Поштовий індекс

Місто

Адреса для кореспонденції

Робочий телефон

Контактний телефон

Електронна пошта

* При сплаті добровільного реєстраційного внеску безготівково прохання відправити відскановану копію квитанції разом з анкетною участника на e-mail: nephrology@ukr.net

ПОВІДОМЛЕННЯ

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у конференції Асоціації нефрологів нових незалежних держав «ГОСТРЕ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК», яка відбудеться 19-20 жовтня 2013 р. у м. Києві.

Організатори конференції:

- Асоціація нефрологів нових незалежних держав
- ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»
- Національний нирковий фонд України

Робочі мови конференції: *російська, англійська.*

Місце проведення: Президент-готель, вул. Госпітальна 12, м. Київ.

Зареєструватися для участі у конференції можна надіславши заповнену анкету учасника на e-mail: director@inephrology.kiev.ua

АНКЕТА УЧАСНИКА

Прізвище _____

Ім'я _____

По батькові _____

Вчений ступінь _____

Вчене звання _____

Місто роботи _____

Посада _____

Форма участі _____

Контактна інформація

Адреса для кореспонденції _____

Контактний телефон _____

e-mail _____

Добровільний реєстраційний внесок для участі у конференції
для членів Асоціації нефрологів нових незалежних держав
складає 20€, для інших – 80€

РЕКВІЗИТИ ДЛЯ СПЛАТИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ВНЕСКУ:

Отримувач: НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ ФОНД УКРАЇНИ

р/рах. 26000060402072

ПАТ КБ «Приватбанк»

Філія «Розрахунковий центр»

МФО 320649

Код ЄДРПОУ 26476541

У призначенні платежу обов'язково вказати:
«Добровільний внесок для участі у конференції, ПІБ, місто».

Сплатити добровільний реєстраційний внесок можна як
безготівково, так і безпосередньо під час реєстрації на місці,
попередньо заявивши про свою участь електронною поштою
до **15 вересня 2013 року**, заповнивши анкету учасника.

**У разі безготівкової оплати добровільного реєстраційного внеску прохання
відправити відскановану копію квитанції разом з анкетною учасника
на e-mail: director@inephrology.kiev.ua**

Оплата добровільного реєстраційного внеску передбачає участь у
запланованих заходах конференції та отримання сертифікату.

Контактна інформація:

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

тел.: (38) 0 44 455-93-77; факс: (38) 0 44 455-93-87

e-mail: director@inephrology.kiev.ua



ПРОГРАММА

КОНФЕРЕНЦИИ АССОЦИАЦИИ НЕФРОЛОГОВ НОВЫХ НЕЗАВИСИМЫХ ГОСУДАРСТВ «ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК»

КИЕВ, 19-20 ОКТЯБРЯ 2013

19.10.13

8:00-10:00	Регистрация
9:00-11:00	ПЕРВОЕ ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ Председательствующие: Н. Лемер, Н. Колесник, А. Строков
9:00-9:30	ОПП: эпидемиология и организация помощи больным с ОПП (Н. Колесник, Украина)
9:30-10:00	Биомаркеры ОПП (N. Lameire, Бельгия)
10:00-10:30	Оценка и коррекция водного баланса при ОПП (О. Строков, Россия)
10:30-11:00	Диагностика, профилактика и лечение ОПП. Рекомендации KDIGO (N. Lameire, Бельгия)
11:00-11:30	Перерыв
11:30-14:00	ВТОРОЕ ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ Председательствующие: К. Гуревич, С. Хорошилов, М. Ярустовский
11:30-11:45	ДПЗТ у пациентов с ОПП: выбор метода (К. Гуревич)
11:45-12:15	Принципы лечения сепсиса. Рекомендации Surviving Sepsis Campaign 2012 (С. Хорошилов, Россия)
12:15-12:45	Современные методы экстракорпоральной терапии в лечении сепсиса (М. Ярустовский, Россия)
12:45-14:00	Обед
14:00-15:20	Симпозиум компании Gambro Председательствующие: Ю. Станевич, Я. Янц
14:00-14:30	Система Aquadex. Лечение перегрузки жидкостью с использованием системы Aquadex (Ю. Станевич, Польша)
14:30-15:00	Длительная ДПЗТ у больных сепсисом (Я. Янц, Польша)
15:00-15:20	Цитратная антикоагуляция при длительной ДПЗТ (Ю. Станевич, Польша)
15:20-17:20	ТРЕТЬЕ ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ Председательствующие: Н.Томилина, Е.Захарова, А. Строков
15:20-15:50	ОПП при атипичном ГУС (Н. Томилина, Россия)
15:50-16:20	АНСА-ассоциированный васкулит с тяжелым поражением почек (Е. Захарова, Россия)
16:20-16:50	ОПП после пересадки сердца - факторы риска, заместительная терапия и исходы (А. Строков, Россия)
16:50-17:20	Рентгенконтраст индуцированное ОПП (О. Гаврилова, Украина)

20.10.13

9:00-10:30	ЧЕТВЕРТОЕ ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ Председательствующие: А. Пархоменко, О. Калачик
9:00-9:30	ОПП после трансплантации печени (О. Калачик, Беларусь)
9:30-10:00	Острый кардиоренальный синдром (А. Пархоменко, Украина)
10:00-10:30	ОПП ассоциированное с кардиохирургией (К. Законь, Украина)
10:30-11:00	Перерыв
11:00-13:00	ПЯТОЕ ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ Председательствующие: Н. Колесник, К. Законь
11:00-11:30	Применение ПД у пациентов с ОПП (К. Законь, Украина)
11:30-12:00	Искусственная вентиляция легких и ОПП (П. Кузьменко, Украина)
12:00-12:30	Причины и профилактика ОПП у пациентов ОРТ (Г. Радченко, Украина)
12:30-13:00	Диагностика, профилактика и лечение катетер-ассоциированной инфекции (В. Дударенко, Украина)