



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

1 (49)'2016

ПРО СТАНДАРТИЗАЦІЮ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ 3

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

НАКАЗ Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 вересня 2011 року № 89 4

ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК
У СТАДІЇ З АНЕМІЄЮ 6

ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК У СТАДІЇ:
ДІАГНОСТИКА СТАНУ ТА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ 20

ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО
ПРОФІЛЮ У М. КИЄВІ: ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ
І.О. Дудар, Б.І. Паламар, Е.К. Красюк, О.М. Лобода 26

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

ЕТИОЛОГІЧНИЙ СПЕКТР ТА ДЕСЯТИРІЧНИЙ ПАТЕРН АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ
РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ НЕУСКЛАДНЕНОЇ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ (2005-2015 РОКИ)
М.О. Колесник, Н.М. Степанова, В.Т. Кругліков, А.В. Руденко 32

СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПОЧЕК И СИСТЕМНАЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
ДИСФУНКЦИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ
О.В.Синяченко, Т.Б.Бевзенко, Е.А.Дядык, М.В.Ермолаева, Е.Д.Егудина, В.И.Суярко 41

DIFFERENTIAL APPROACH OF CONTINUOUS AND INTERMITTENT RENAL REPLACEMENT
THERAPY APPLYING IN CARDIAC SURGERY ACUTE KIDNEY INJURY
K. Zakon, V. Romanova, V. Dudarenko, I. Arbuzova, G. Radchenko. 46

НЕСПЕЦИФІЧНІ ФАКТОРИ ЗАХИСТУ ТА МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ СЕЧІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ
НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, ЗА НАЯВНОСТІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ.
ПОВІДОМЛЕННЯ І. ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ sIgA ТА MCP-1
І. В. Багдасарова, І. В. Круглікова, О. М. Корніліна, В. Т. Кругліков 52

СПЕЦИФІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ПРОТЕЇНИ КРОВІ ТА СЕЧІ ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ
З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПЕРЕБІГОМ
Л.В. Король, Н.М. Степанова, Л.Я. Мігаль 59

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

КОРРЕКЦІЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ХБП V ГД С АНЕМІЄЮ
Н. Колесник. 66

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ТАРАС ДЕНИСОВИЧ НИКУЛА (до 80-річчя від дня народження) 71

ПИРИГ ЛЮБОМИР АНТОНОВИЧ (з 85 – річним ювілеєм!) 74

ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ 77

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ № 2 79



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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (49) 2016

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

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

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

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

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

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

Журнал реферується та індексується у міжнародних наукометричних базах даних:

- Реферативна база даних Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського;
- Російський індекс наукового цитування (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 Національної академії медичних наук України»

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 2 від 04.03.2016 р.)

Наклад 500 прим.

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

Здано в набір 05.03.2016. **Підписано до друку** 09.03.2016
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 090316

Друк ТОВ «Поліграф плюс»
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи
№ 5041 (серія ДК) від 26.01.2016 р.
03062, вул. Туполева, 8, Київ, тел./факс: (044) 502-39-78
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

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

За зміст рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

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

Редакційна колегія не завжди поділяє точку зору авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

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

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 1 (49) 2016

founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief – M. Kolesnyk

Deputy Editor – N. Stepanova

Editorial Board –

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

Editorial Council –

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

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

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

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

Abstracting systems and journal databases:

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

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

Recommended for publication by Academic Council SI “Institute of nephrology NAMS of Ukraine” (protocol № 2 from 04.03.2016).

Edition 500 copies

Adress:

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

Put in a set 05.03.2016. **Signed to print** 09.03.2016.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 9,75. Order № 090316

Print Ltd «Poligraf plus»

Certificate of registration in the state register of subjects of publishing

№5041 (series DK) from 26.01.2016
03062, Tupoleva str., 8, Kyiv, tel/ fax: (044) 502-39-78
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

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

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

Advertiser is solely responsible for the content of any Advertisement.

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

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

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

ПРО СТАНДАРТИЗАЦІЮ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Якою має бути відповідь на питання «медицина – це наука чи мистецтво»? Очевидно, що таке формулювання має чисто дидактичне значення, оскільки у повсякденній професійній діяльності лікаря достатнього і першого (evidence – based medicine) і другого («серце лікується серцем»).

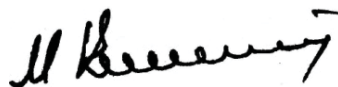
Разом з тим, впровадження принципів доказової медицини вимагає стандартизації переважної більшості складових медичної допомоги. Як будь який процес, стандартизація має як позитивні так і негативні сторони. Практика застосування стандартизації медико-профілактичної допомоги продемонструвала, що лише створення медико-технологічних документів (настанови, стандарти, протоколи і т.д.) не спроможне кардинально покращити ситуацію. Для того, щоб стандартизація принесла вагомі результати, кожний етап її імплементації мають здійснювати лікарі, яким притаманні, окрім професіоналізму, лідерські якості.

Наступний крок, - оцінка результатів стандартизації і, таким чином, її ефективності з прийняттям корегуючих рішень відносно встановлених недоліків.

Розпочатий в Україні процес стандартизації медичної допомоги загалом і хворим нефрологічного профілю попри цілий ряд недоліків і складнощів продовжується. Створені нові адаптовані настанови з лікування хворих на ХХН V методом гемо, – чи перитонеального діалізу. Наказом МОЗ № 89 від 11.02.2016 р. затверджені відповідні протоколи, – це добре, але недостатньо. Якість надання спеціалізованої медичної допомоги буде неухильно покращуватись тільки у разі наявності локальних лідерів, які забезпечать максимально можливе дотримання положень настанов та протоколів, аналізуватимуть наслідки їх реалізації, вноситимуть необхідні зміни та контролюватимуть їх виконання.

Основним джерелом даних для об'єктивної оцінки організації і якості спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю є обласні, міські та районні реєстри. Чим вищою буде їх об'єктивність, тим більшою буде вірогідність позитивних змін.

З надією на успіх



М. Колесник



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

11.02.2016

Київ

№ 89

Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу

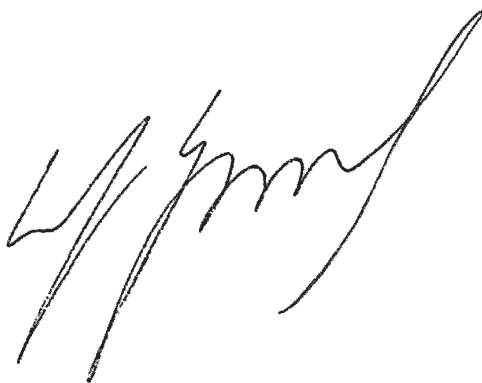
Відповідно до частини першої статті 141 Основ законодавства України про охорону здоров'я, абзацу п'ятнадцятого підпункту 8 пункту 4 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року №267, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313, на виконання пунктів 2, 3 та 13 Плану заходів Міністерства охорони здоров'я України з реалізації Галузевої програми стандартизації медичної допомоги на період до 2020 року, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року № 597, з метою удосконалення медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу

НАКАЗУЮ:

1. Затвердити уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються методом перитонеального діалізу:
 - 1) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Підготовка хворих до перитонеального діалізу та його ініціація», що додається;
 - 2) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Навчання хворих на хронічну хворобу нирок V стадії методиці перитонеального діалізу», що додається;
 - 3) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Профілактика, діагностика та лікування інфекцій, асоційованих з перитонеальним діалізом», що додається.
2. Затвердити уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються методом гемодіалізу:
 - 1) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: проведення інтермітуючого гемодіалізу», що додається;
 - 2) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: судинний доступ у хворих, які лікуються методом гемодіалізу», що додається;
 - 3) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика стану та корекція порушень фосфорно-кальцієвого обміну», що додається.
3. Затвердити уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги при станах, що розвиваються при нирковій замісній терапії у хворих з хронічною хворобою нирок V стадії:
 - 1) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з анемією», що додається;
 - 2) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: профілактика, діагностика та лікування серцево-судинних захворювань», що додається;

- 3) Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Лікування пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії: діагностика та корекція недостатності харчування», що додається.
4. Медичному департаменту (Кравченко В.В.) забезпечити перегляд та оновлення уніфікованих клінічних протоколів, затверджених пунктами 1 - 3 цього наказу, не пізніше грудня 2018 року.
5. Міністру охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, керівникам структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій, керівникам закладів охорони здоров'я, що належать до сфери управління Міністерства охорони здоров'я України, забезпечити:
 - 1) розробку в закладах охорони здоров'я локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на підставі уніфікованих клінічних протоколів, затверджених пунктами 1-3 цього наказу;
 - 2) упровадження та моніторинг дотримання в закладах охорони здоров'я зазначених локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнта) при наданні медичної допомоги пацієнтам.
6. Державному підприємству «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (Талаєва Т.В.) забезпечити внесення медико-технологічних документів до реєстру медико-технологічних документів.
7. Унести зміни до наказів Міністерства охорони здоров'я України:
 - 1) підпункт 1.6 пункту 1 наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02 грудня 2004 року № 593 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія» виключити;у зв'язку із цим підпункт 1.7 вважати відповідно підпунктом 1.6;
 - 2) позицію 3 Державних соціальних нормативів у сфері реабілітації інвалідів - за лікарською спеціальністю «Нефрологія», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України від 07 лютого 2008 року № 57 «Про затвердження державних соціальних нормативів у сфері реабілітації інвалідів», виключити.
8. Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра Шафранського В.В.

Міністр



О. КВИТАШВИЛІ

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
11 лютого 2016 року № 89

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V СТАДІЇ З АНЕМІЄЮ 2015

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

Г	– гемоглобін
ГД	– гемодіаліз
Д	– діаліз
ЗАК	– загальний аналіз крові
ЕПО	– еритропоетин
ЕСЗ	– еритропоез стимулюючі засоби
ЕМ	– еритроцитарна маса
НТС	– насичення трансферину сироватки
ПД	– перитонеальний діаліз
ПТГ–	– паратиреоїдний гормон
СНІД	– синдром набутого імунodefіциту
СРБ	– С-реактивний білок
СФ	– сироватковий феритин
ТАРЕ	– тривалі активатори рецепторів еритропоетину
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ЧКАКМ	– червоно-клітинна аплазія кісткового мозку
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ФГДС	– фіброгастродуоденоскопія

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

- 1.1. **Діагноз:** Хронічна хвороба нирок V стадії: анемія, ГД (дата початку).
- 1.2. **Коди стану або захворювання (МКХ-10):** N 18
- 1.3. **Протокол призначений для:** лікарів-нефрологів.
- 1.4. **Мета протоколу:** забезпечити профілактику, діагностику та лікування анемії у пацієнтів старше 18 років з ХХН V стадії із застосуванням методу гемодіалізу.
- 1.5. **Дата складання протоколу** – грудень 2015 рік.
- 1.6. **Дата перегляду протоколу** – грудень 2018 рік.
- 1.7. **Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу:**

Кравченко Василь Віталійович – в.о. директора Медичного департаменту МОЗ України, голова;

Колесник Микола Олексійович – директор Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Нефрологія», заступник голови з клінічних питань;

Ліщишина Олена Михайлівна – директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н., заступник голови з методології;

Гончар Юрій Іванович – провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», к.мед.н.;

Дудар Ірина Олексіївна – завідувач відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», д.мед.н., професор;

Законь Костянтин Михайлович – завідувач відділення інтенсивної нефрології Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», к.мед.н.

Крот Віктор Федорович – старший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»;

Лобода Олена Миколаївна – старший науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»; к.мед.н.;

Мартинюк Лілія Петрівна – завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, д.мед.н., професор;

Шіфріс Ірина Михайлівна – провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України» к.мед.н., ст.н.с.

МЕТОДИЧНИЙ СУПРОВІД ТА ІНФОРМАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

Горох Євгеній Леонідович – начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;

Мельник Євгенія Олександрівна – начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

Мігель Олександр Володимирович – завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Шилкіна Олена Олександрівна – начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті МОЗ України: <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Мойсеєнко Валентина Олександрівна – д.мед.н., професор кафедри пропедевтики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця;

Красюк Едуард Костянтинович – к.мед.н., директор Київського міського науково-практичного центра нефрології та гемодіалізу.

1.8. Епідеміологія

Анемія – діагностується у разі зниження $\Gamma < 130$ г/л у чоловіків та < 120 г/л – у жінок. Розповсюдженість анемії зростає відповідно стадії ХХН та складає при ХХН-II стадії - 1%, ХХН-III стадії - 9%, ХХН-IV стадії - 33%, ХХН-V - 70%.

Причини розвитку анемії у хворих, які лікуються методом гемодіалізу подані у таблиці 1.

Таблиця 1. Причини анемії

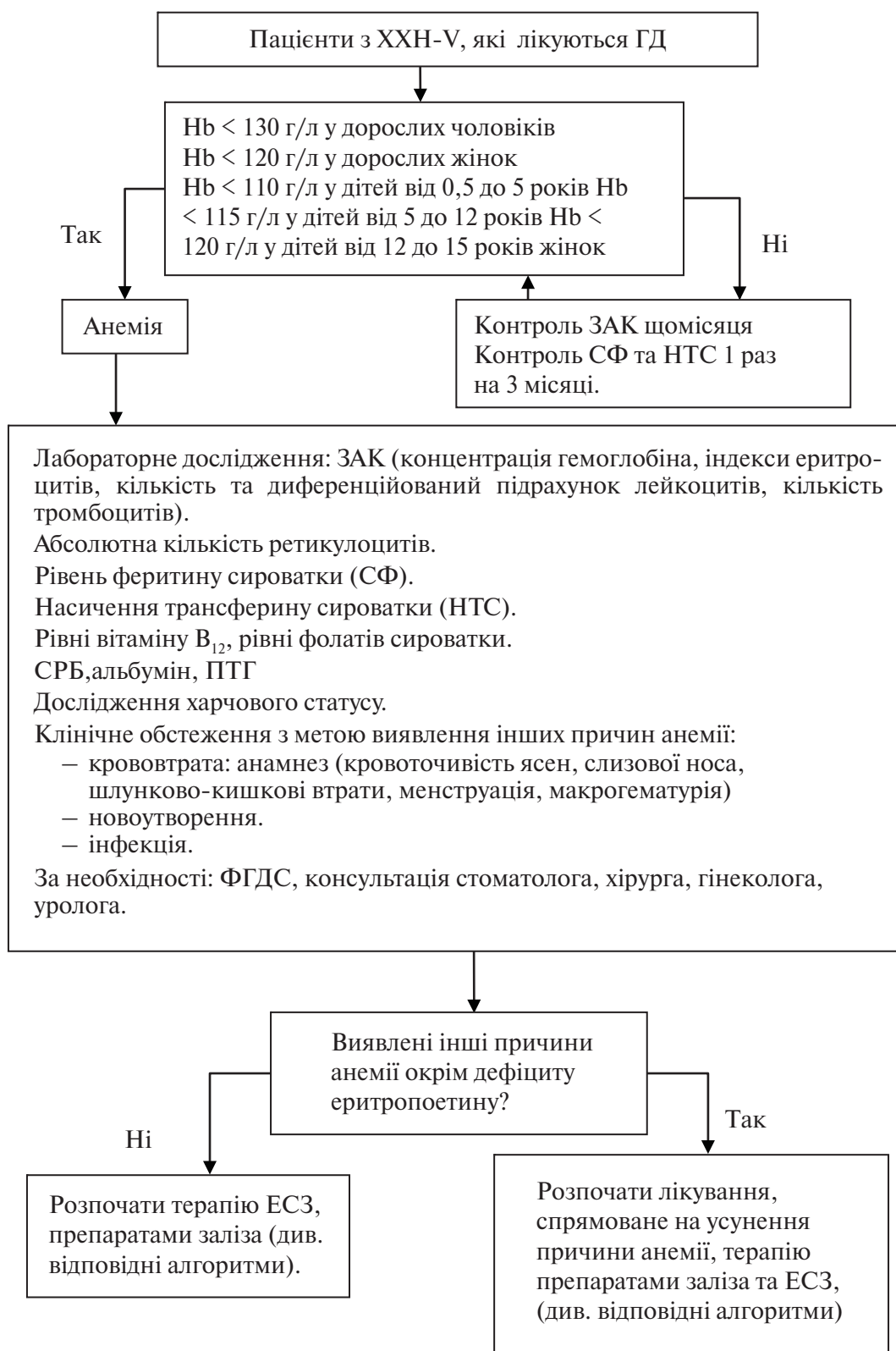
Первинні	Неадекватна продукція ЕПО
Вторинні	Дефіцит заліза, фолатів, вітамінів -B1,6,12
	Зменшення тривалості життя еритроцитів
	Хронічні крововтрати.
	Контамінація діалізату (цинк, мідь, нітрити, хлорамін та інші)
Третинні	Вторинний гіперпаратиреоз (фіброзний остейт).
	Інфекції.
	Гіпотиреоїдизм.
	Білково-енергетична недостатність.
	Медикаментозно обумовлена анемія -лікування ІАПФ, імуносупресорами, цитостатиками.
	Множинна мієлома. Мієлофіброз
	Злоякісні новоутворення.
	Гемоглобінопатії

II. ОСНОВНА ЧАСТИНА

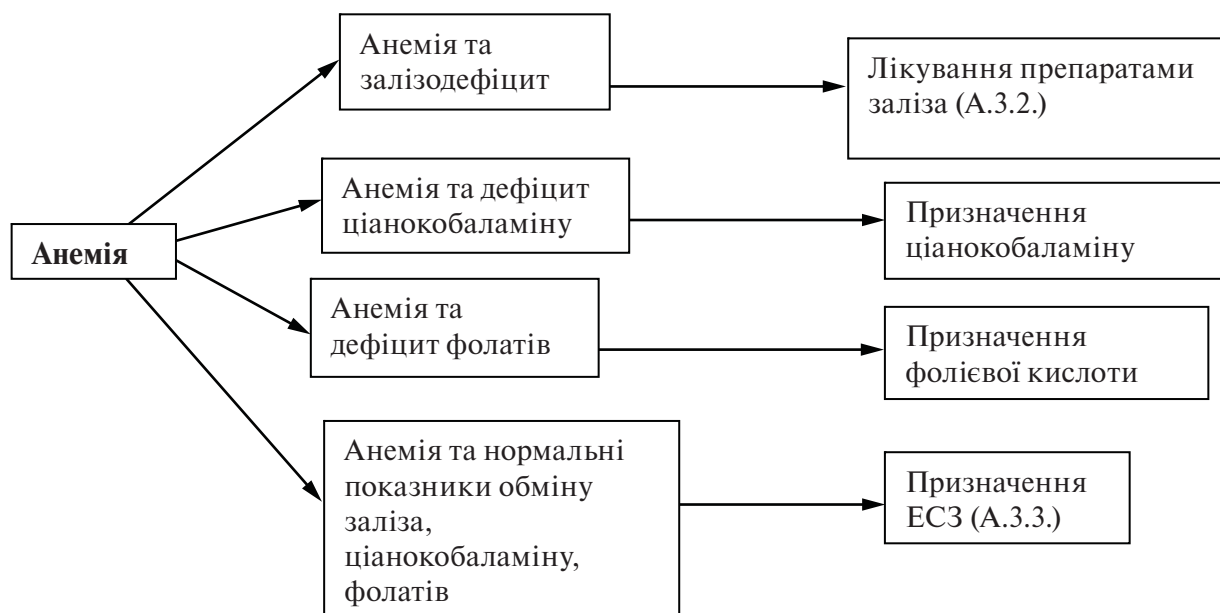
Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
I. Профілактика		
У пацієнтів з ХХН V ГД стадії анемія є результатом причин, поданих у табл. 1.	Профілактика реалізується через своєчасне виявлення та усунення причин формування анемії	Контроль загального аналізу крові не менш ніж кожні три місяці. Оцінка стану обміну заліза (показників насичення трансферину та рівня феритину сироватки).
II. Діагностика		
Своєчасна діагностика анемії дозволяє вчасно розпочати лікування та мінімізувати негативний вплив анемії на стан хворих.	Адекватний контроль клінічних аналізів (гемоглобіну, ретикулоцитів та інших) дозволить вчасно встановити розвиток анемії у хворих на ХХН.	Загальний аналіз крові, кількість ретикулоцитів, феритин сироватки, % сатурації трансферину сироватки, рівень фолієвої кислоти, вітамінів B12. Визначення інших можливих причин розвитку анемії, залучення фахівців інших спеціальностей.
III. Лікування		
У разі наявності у хворого анемії, необхідно визначити стан обміну заліза (у разі наявного дефіциту скорегувати його).	Метою лікування анемії у пацієнтів з ХХН VГД стадії є запобігання необхідності проведення гемотрансфузій та збільшення тривалості та якості життя.	Всі пацієнти з анемією повинні отримувати лікування препаратами заліза та еритропоетину.
IV. Диспансерне спостереження		
У хворих на ХХН VГД стадії необхідний контроль рівню гемоглобіну, вторинних та третинних причин анемії.	Адекватний контроль анемії мінімізує частоту його зменшення <90г/л та >120г/л, а також його варіабельність на ГД.	Об'єм залежить від наявності анемії, фази її лікування, застосування лікарських засобів.

III. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

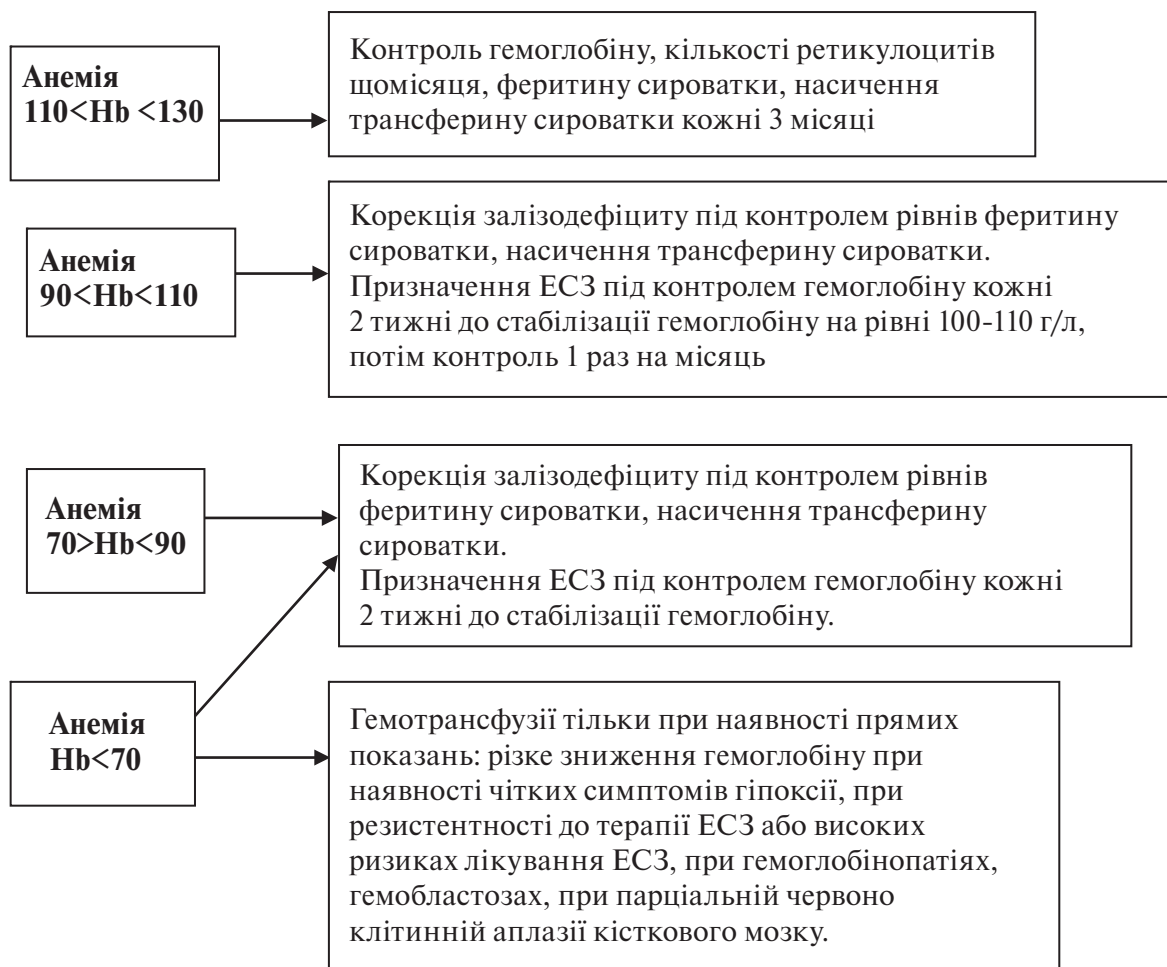
3.1 Загальний алгоритм діагностики та визначення лікувальної тактики



Алгоритм лікувальної тактики залежно від показників лабораторного обстеження



Алгоритм лікування анемії залежно від показників НЬ



3.2. Лікування анемії у пацієнтів із ХХН- V ст. на ГД препаратами заліза

Загальні положення

- Цільовими рівнями показників обміну заліза у стабільних пацієнтів з ХХН – V ст. на ГД є: сироватковий феритин 500-800 мг/л та НТС (КНТ) 30-50%.
- При лікуванні препаратами заліза враховуються потенційні переваги попередження або мінімізації гемотрансфузій, лікування ЕСЗ та пов'язаних із анемією симптомів із ризиком шкоди для окремих пацієнтів (анафілактоїдні або інші гострі реакції, невідомі довгострокові ефекти).
- Пацієнтам із ХХН та анемією, які не отримують препаратів заліза та ЕСЗ, потрібно провести пробну терапію внутрішньовенними препаратами заліза, з метою підвищення концентрації гемоглобіна без застосування ЕСЗ при НТС \leq 30% та феритину \leq 500 нг/мл (мкг/л).
- Пацієнтам з ХХН та анемією, які отримують лікування ЕСЗ та не отримують препарати заліза, потрібно призначити внутрішньовенні препарати заліза, з метою збільшення рівня гемоглобіна або зниження дози ЕСЗ, якщо НТС \leq 30% та феритин сироватки \leq 500 нг/мл (мкг/л).
- Оцінка показників обміну заліза (НТС, рівень сироваткового феритину) має проводитись не менше 1 разу на 3 місяці під час терапії ЕСЗ, а також для вирішення про початок або продовженні терапії препаратами заліза.
- При подальшому застосуванні препаратів заліза керуйтеся відповіддю гемоглобіну на проведену терапію, рівнем прогнозованих втрат крові, показниками обміну заліза (НТС і рівнем феритину), дозою та чутливістю до ЕСЗ, наявною динамікою кожного параметра і клінічним станом пацієнта.
- Необхідним є визначення НТС та рівня сироваткового феритину частіше коли розпочинаєте або збільшуєте дозу ЕСЗ, після кровотечі, оцінюєте відповідь на курс доведеного лікування препаратами заліза та в інших ситуаціях, які можуть зменшити запаси заліза.
- Основний шлях введення препаратів заліза – внутрішньовенний.
- Всі пацієнти, які мають дефіцит заліза та отримують ЕПО повинні отримувати препарати заліза. Препаратом вибору в зазначеній популяції пацієнтів, зважаючи на ефективність та профіль безпеки, є препарати тривалентного заліза для парентерального застосування.
- Усі препарати тривалентного заліза для парентерального застосування потенційно можуть викликати гострі побічні реакції. Коли вводиться перша доза лікарського засобу, пропонується спостерігати за пацієнтом протягом години після інфузії, маючи, таким чином, можливість здійснення оцінки і лікування серйозних побічних ефектів підготованим до цього персоналом.
- перше застосування внутрішньовенних препаратів заліза у конкретного пацієнта вимагає введення тестової дози;
- тестова доза вводиться відповідно до правил компанії-виробника. Під час введення тестової дози сеанс гемодіалізу повинен проводитись в режимі, що виключає розвиток інтрадіалізної гіпотензії;
- результат введення тестової дози вважається негативним, якщо протягом 60 хвилин після її введення не виникло проявів гіперчутливості негайного типу;
- у разі виникнення гіперчутливості негайного типу (позитивна тестова доза), її лікування проводиться відповідно до загальних принципів з урахуванням ступеню важкості (антигістамінні препарати, глюкокортикостероїди, інфузійна терапія, оксигенотерапія). Сеанс гемодіалізу переривається лише при розвитку реакції гіперчутливості важкого ступеню;
- при негативній тестовій дозі подальше застосування препарату заліза проводиться без введення тестових доз;
- при сумнівних результатах введення тестової дози (розвиток гемодинамічної реакції, причиною якої може бути процедура гемодіалізу) застосовують повторне введення тестової дози під час наступного сеансу гемодіалізу;
- результати введення тестової дози занотовуються до історії хвороби;
- застосування внутрішньовенного препарату заліза можливе лише при негативному результаті введення тестової дози;
- Препарати заліза повинні вводиться внутрішньовенно крапельно розведеними в фізіологічному розчині хлориду натрію 0,9% (якщо інше не рекомендоване виробником) зі швидкістю 25 мг заліза за 30 хвилин. Препарати заліза повинні вводиться під час сесії гемодіалізу в екстракорпоральний контур до діалізатора. Внутрішньовенне болюсне введення препаратів заліза можливе лише при введенні тестової дози.
- Введення препаратів заліза повинно бути припинено у всіх пацієнтів при збільшенні СФ \geq 2000 мг/л, при рівні Нв \geq 130 г/л, якщо цільові рівні показників обміну заліза досягнуті.
- Довенне застосування препаратів заліза повинно припинятись у пацієнтів з документованою активною системною інфекцією.
- Терапія навантаження: 400-600 мг елементарного заліза в/в протягом 2-х тижнів, після чого розпочинається терапія ЕПО, з подальшим введенням 25-50 мг елементарного заліза щодіалізу (підтримуюча терапія).
- Пацієнтам, які отримують препарати заліза в дозі 100 і більше мг/тиждень необхідно відмінити препарати заліза за 14 днів до визначення показників обміну заліза.

Таблиця 2. Оптимальні параметри обміну заліза

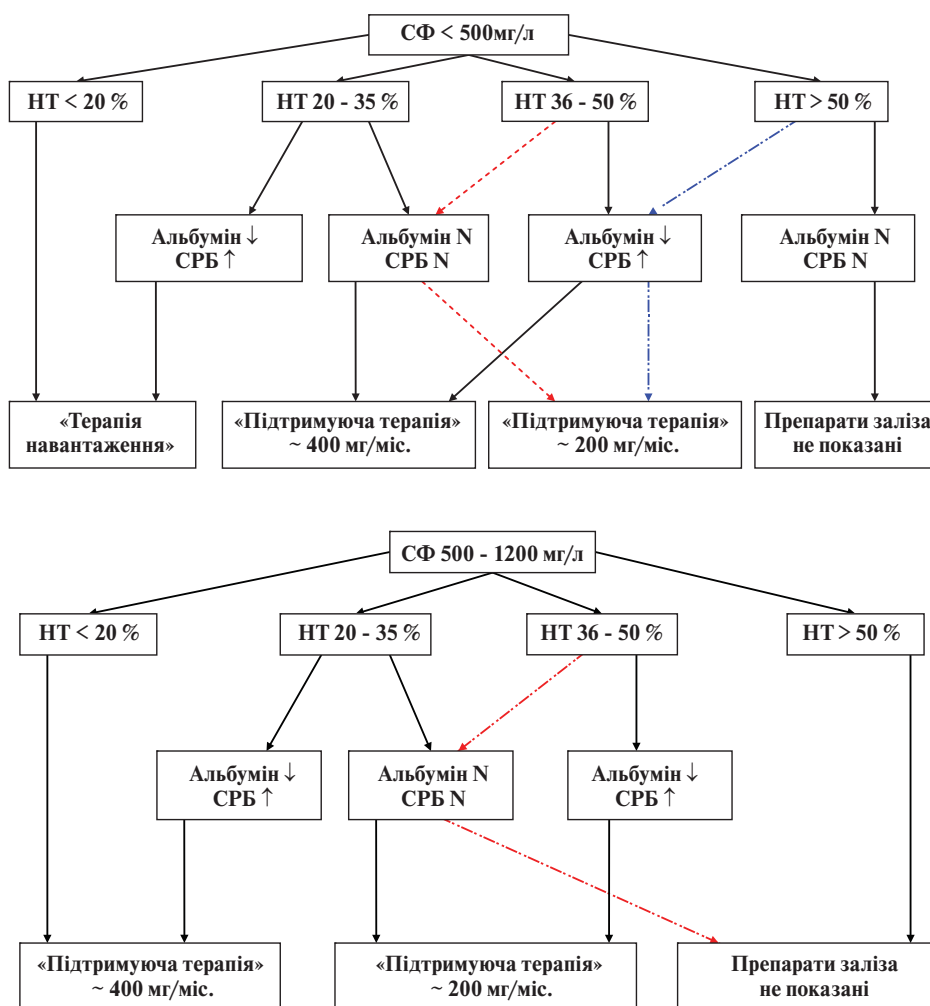
Параметр	Оптимально
Феритин [мкг/л]	200-500
Насичення трансферину сироватки %	30-40
Число гіпохромних еритроцитів [%]	< 2,5

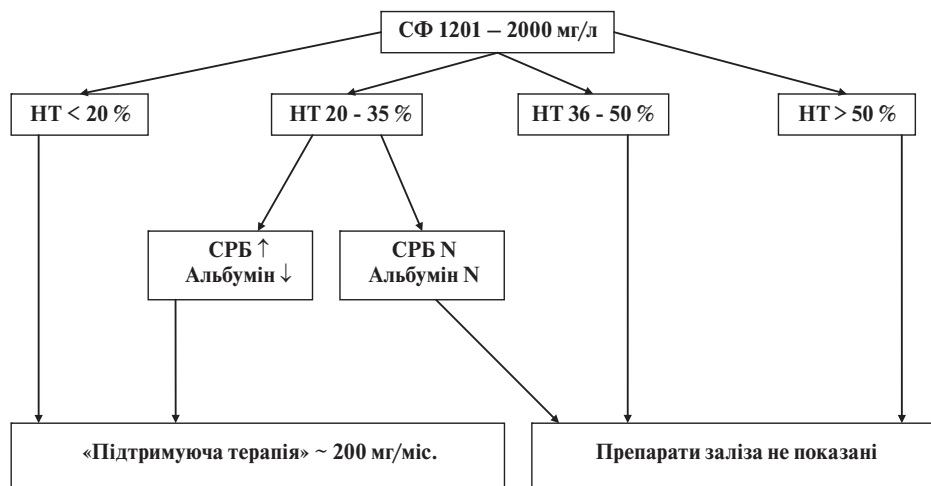
Пероральні препарати заліза

- Пероральні препарати заліза у пацієнтів з ХХН V Д ст. на ГД повинні використовуватись тільки при неможливості терапії внутрішньовенними препаратами заліза.
- Препарати заліза застосовуються в дозах, що забезпечують надходження елементного заліза в кількості не менше 200 мг/добу розділених на 2-3 прийоми.
- Пероральні препарати двовалентного заліза повинні вживатись окремо від їжі та інших ліків (за 1 годину до, або через 2 години після їх вживання).
- При виникненні побічних ефектів з боку ШКТ пероральні препарати заліза повинні призначатись на ніч. Якщо це не призвело до зменшення симптомів проводять зменшення дози препарату на фоні прийому препарату на ніч. Зменшення дози відбувається до максимальної, що переноситься.
- При терапії препаратами заліза повинні застосовуватись монопрепарати заліза.

Таблиця 3. Вміст елементного заліза в різних препаратах для перорального застосування

Препарат заліза	Маса таблетки (мг)	Кількість елементного заліза (мг)
Заліза оксиду сахарат	357	100
Сульфат заліза	325	65
Фумарат заліза	325	108





3.3. Алгоритм лікування препаратами еритропоєтину та тривалими активаторами рецепторів еритропоєтину

Загальні положення

- Виключити всі причини анемії (зокрема дефіцит заліза та запалення) до початку терапії ЕПО. При лікуванні препаратами ЕПО враховується потенційні переваги попередження або мінімізації гемотрансфузій, пов'язаних із анемією симптомів із ризиком шкоди для окремих пацієнтів (інфаркт, втрата судинного доступу, інсульт).
- При лікуванні препаратами ЕПО враховується потенційні переваги попередження або мінімізації гемотрансфузій, пов'язаних із анемією симптомів із ризиком шкоди для окремих пацієнтів (інфаркт, втрата судинного доступу, інсульт).
- Із обережністю застосовувати ЕПО, або зовсім не застосовувати у пацієнтів із ХХН та активними злюкисними новоутвореннями (особливо при очікуванні одужання), у пацієнтів із інсультом, або злюкисними пухлинами в анамнезі.
- Терапія ЕПО повинна використовуватися для запобігання падіння гемоглобіну нижче 90 г/л шляхом початку терапії ЕПО при концентрації гемоглобіну 90 і 100 г/л. (2В)
- Обґрунтована індивідуалізація терапії, оскільки у деяких пацієнтів може покращитися якість життя при більш високому гемоглобіні, і терапія ЕПО може бути розпочата при гемоглобіні вище 100 г / л. (немає ступеня)
- Ми пропонуємо не використовувати ЕПО для підтримки концентрації гемоглобіну вище 115 г/л у дорослих пацієнтів з ХХН . Але індивідуалізація терапії є необхідною, оскільки у деяких пацієнтів може поліпшуватися якість життя при концентраціях гемоглобіну вище 115 г/л (немає ступеня)
- Початкова доза ЕПО визначається, виходячи із показників концентрації гемоглобіну, маси тіла та клінічної ситуації.
- Кратність введення ЕПО – 1-3 рази на тиждень, таким чином, щоб тижнева доза була розподіле-

на рівномірно між введеннями, а інтервали між введеннями були приблизно однаковими.

- Корекція дози ЕПО ґрунтується на концентрації гемоглобіну, швидкості зміни концентрації гемоглобіну, існуючій дозі ЕПО та клінічній ситуації.
- При необхідності знизити концентрацію гемоглобіну слід віддавати перевагу зниженню дози ЕПО, а не повній відміні. (2С)
- Слід оцінити повторно дозу ЕСЗ, якщо (немає ступеня): пацієнт відчуває побічні ефекти ЕСЗ; у пацієнта є гостре або прогресуюче захворювання, яке може знизити чутливість до ЕПО
- Слід обирати ЕПО, ґрунтуючись на балансі інформації з фармакодинаміки, безпеки, даних з клінічних наслідків, вартості та доступності. (1D)
- Під час фази корекції кратність введення ЕПО становить 3 рази/тиждень. В подальшому при зменшенні дози ЕПО спочатку змінюється разова доза, а потім кратність. При збільшенні дози ЕПО спочатку змінюється кратність, а потім разова доза.

Приклади:

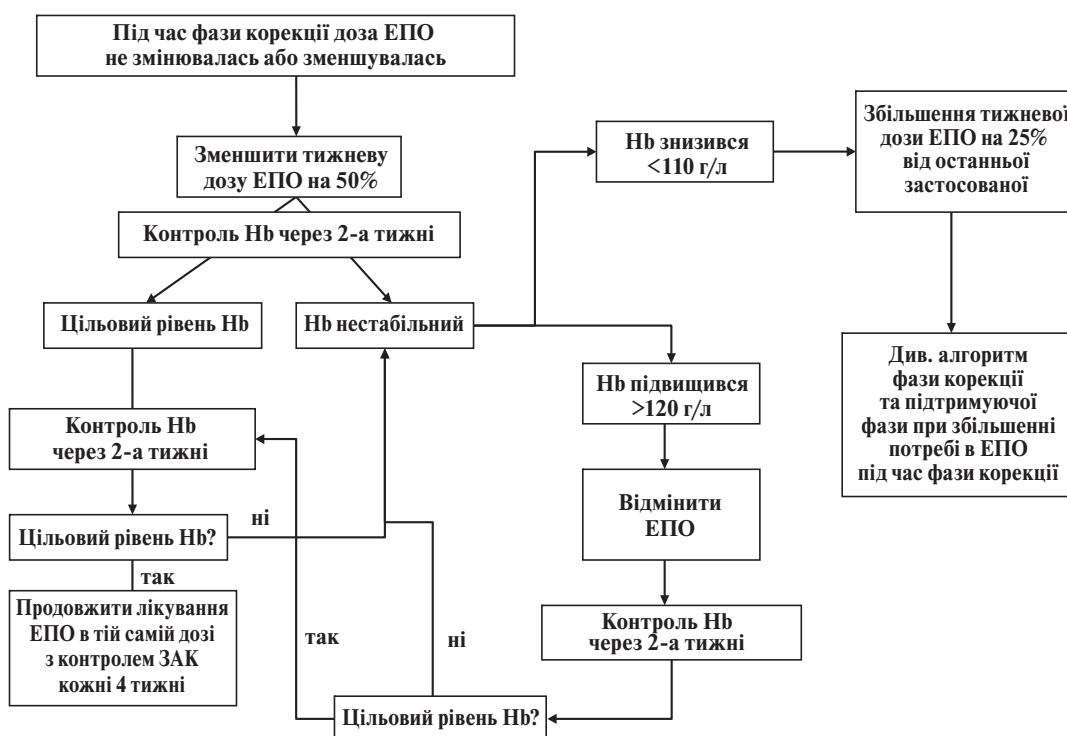
- доза 2000 МО/тиждень: перевагу слід віддавати наступному режиму введення 1000 МО в 1-й та 3-й сеанс гемодіалізу на тиждень.
- збільшення дози з 2000 МО/тиждень до 4000 МО/тиждень режим введення наступний: 1000 МО в 1-й і 2-й сеанси ГД на тижні та 2000 МО в 3-й сеанс ГД.
- при зменшенні дози ЕПО з 6000 МО/тиждень (2000 МО/щосеансу) до 4000 МО/тиждень режим введення наступний: 1000 МО в 1-й і 2-й сеанси ГД на тижні та 2000 МО в 3-й сеанс ГД.
- Метою лікування ЕПО є досягнення цільового рівня Нь 110-120 г/л (100 – 120 г/л для хворих на цукровий діабет) протягом 4 місяців та підтримання його в подальшому.

- Терапія ЕПО повинна бути припинена у всіх пацієнтів з рівнем Hb ≥ 130 г/л.
- Терапія ЕПО повинна бути припинена у всіх пацієнтів з цукровим діабетом, ХСН, захворюваннями периферійних судин та рівнем Hb ≥ 120 г/л.
- Всі пацієнти, що потребують ЕПО в дозі ≥ 130 - 150 МО/кг/тиждень при підшкірному введенні потребують з'ясування причин резистентності до ЕПО-терапії.
- У випадку необхідності проведення «терапії навантаження» препаратами заліза (див. відповідний алгоритм) лікування ЕПО розпочинається після 2-тижневої терапії навантаження препаратами заліза.
- У випадку відсутності необхідності в проведенні «терапії навантаження» лікування препаратами заліза та ЕПО розпочинається одночасно.

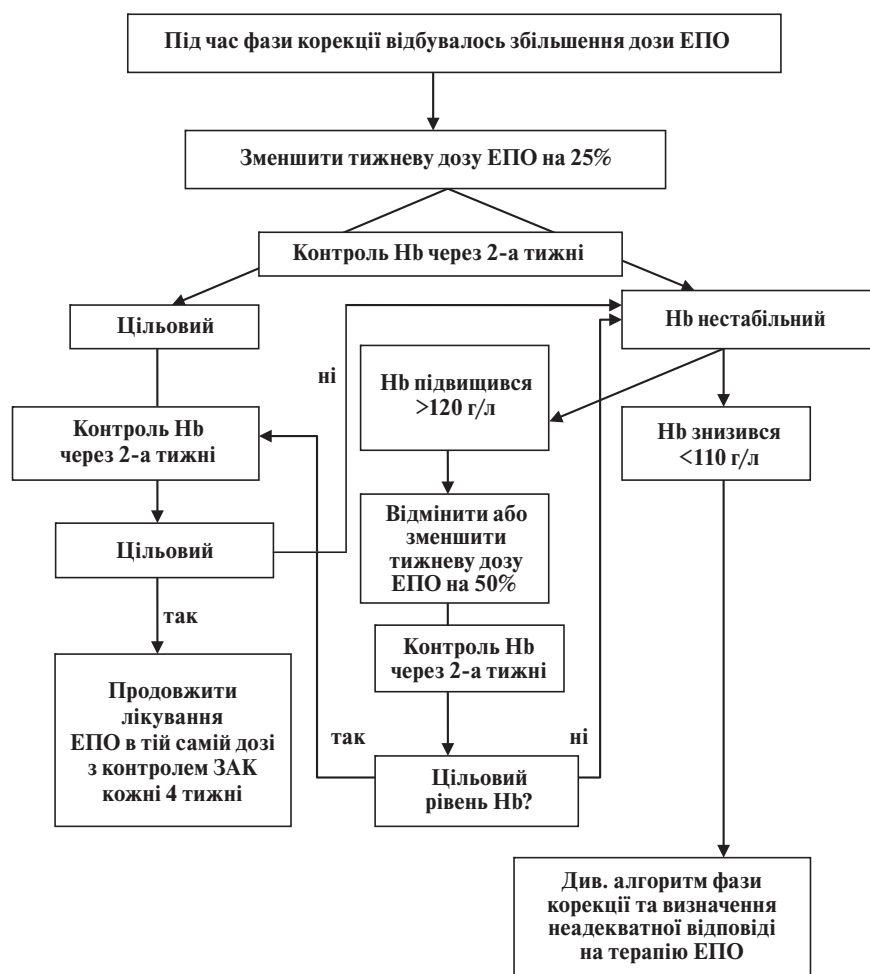
Алгоритм. Титрування ЕПО в фазі корекції:



Алгоритм. Підтримуюча фаза лікування ЕПО



Алгоритм: Підтримуюча фаза



Тривалі активатори рецепторів еритропоєтину (ТАРЕ)

З метою розробки більш зручних схем введення препаратів та комплаєнтності хворих створені та продовжують створюватися нові ЕСП з частотою введення 1 раз на 2 тижні та 1 раз на місяць.

Одним із таких ЕСП другого покоління є дарбепоедин альфа. Молекула дарбепоедину альфа має 2 додаткових N-зв'язаних вуглеводних ланцюга, що надає більшу метаболічну стабільність цьому препарату та дозволяє вводити його 1 раз у 2 тижні.

Другим препаратом тривалої дії є ТАРЕ або метоксиполіетилен гліколь-епоєтину бета. Метоксиполіетилен гліколь-епоєтину бета має великий полімерний ланцюг в структурі своєї молекули, що обумовлює особливості фармакокінетики її взаємодії з рецепторами ЕПО. Перевагами метоксиполіетилен гліколь-епоєтину бета є не тільки великий період напіввиведення, який багаторазово перевищує період напіввиведення усіх відомих на сьогодні ЕСП, що дозволяє вводити препарат 1 раз на місяць, але і стабільність гемопоетичного ефекту, що дає можливість значно рідше корегувати дозу препарату.

- Застосовуються доведено або підшкірно.
- Початкова доза становить 0,6 мкг/кг 1 раз на 2 тижні.
- У пацієнтів, які отримували ЕПО до лікування ТАРЕ доза встановлюється залежно від попередньої дози ЕПО (див. таблицю).
- Якщо приріст гемоглобіну становить менше 10 г/л за місяць дозу ТАРЕ збільшують на 50%.
- У випадку приросту рівня гемоглобіну більше 20 г/л за місяць дозу ТАРЕ зменшують на 50%.
- При перевищенні цільових рівнів гемоглобіну ТАРЕ відмінюють до зниження рівня гемоглобіну менше 120 г/л.
- Початкова доза ТАРЕ залежно від попередньої дози ЕПО.

Таблиця 4. Початкова доза ТАРЕ залежно від попередньої дози ЕПО

Доза ЕПО (МО/тиждень)	Доза метоксиполіетилен гліколь-епоетину бета	
	1 раз на місяць (мкг/місяць)	1 раз на 2 тижні (мкг/2 тижні)
< 8 000	120	60
8 000-16 000	200	100
> 16 000	360	180
	Доза дарбепоетину альфа (мкг/тиждень)	
	1 раз на 2 тижні	1 раз на тиждень
< 4000	120	60
4000-8000	200	100
> 8000	360	180

3.4 Гемотрансфузії у пацієнтів з ХХН-V ст. на ГД

Метою лікування анемії у пацієнтів є збільшення тривалості та якості життя і запобігання необхідності проведення гемотрансфузій.

Показання до гемотрансфузій (терапія порятунку) у пацієнтів із ХХН – V ст. на ГД

1. НЬ менше 50 г/л.
2. НЬ менше 70 г/л і пацієнт має наступні симптоми: виражену слабкість, стенокардію, диспное та/або цукровий діабет, ІХС, вік старше 70 років.
3. НЬ менше 70 г/л внаслідок гострої кровотечі чи гемолізу.
4. НЬ менше 70 г/л та резистентність до ЕПО.
5. Резистентність до ЕПО внаслідок залізодефіциту при неможливості застосування внутрішньовенних препаратів заліза.

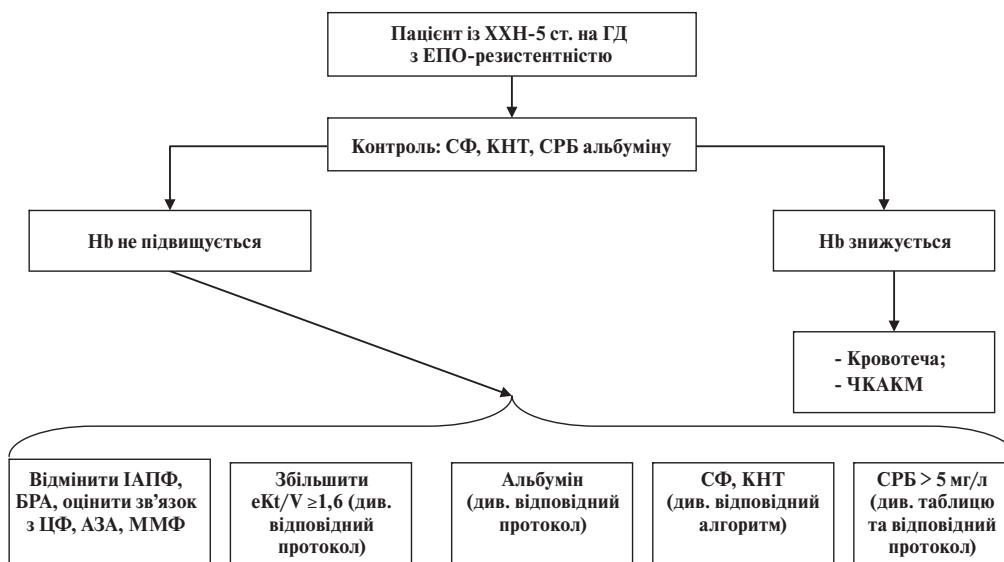
Одночасно з проведенням гемотрансфузій розпочинається терапія ЕСЗ. Введення препаратів заліза можливе не раніше ніж через 2 - 4 тижні після припинення гемотрансфузій та контролю показників обміну заліза (1 мл еритроцитів містить 1 мг заліза).

3.5 Лікування ЕПО-резистентності

ЕПО-резистентність – це неможливість досягти підвищення НЬ на 5-10 г/л протягом двох тижнів терапії ЕПО в дозах 130-150 МО/кг/тиждень або більше при підшкірному введенні або підтримувати цільові рівні НЬ чи зниження рівня НЬ за таких доз ЕПО.

Пацієнтам зі зниженою чутливістю до ЕПО (резистентністю) не рекомендуємо збільшення дози ЕСЗ вище подвійної від початкової, скорегованої за масою тіла.

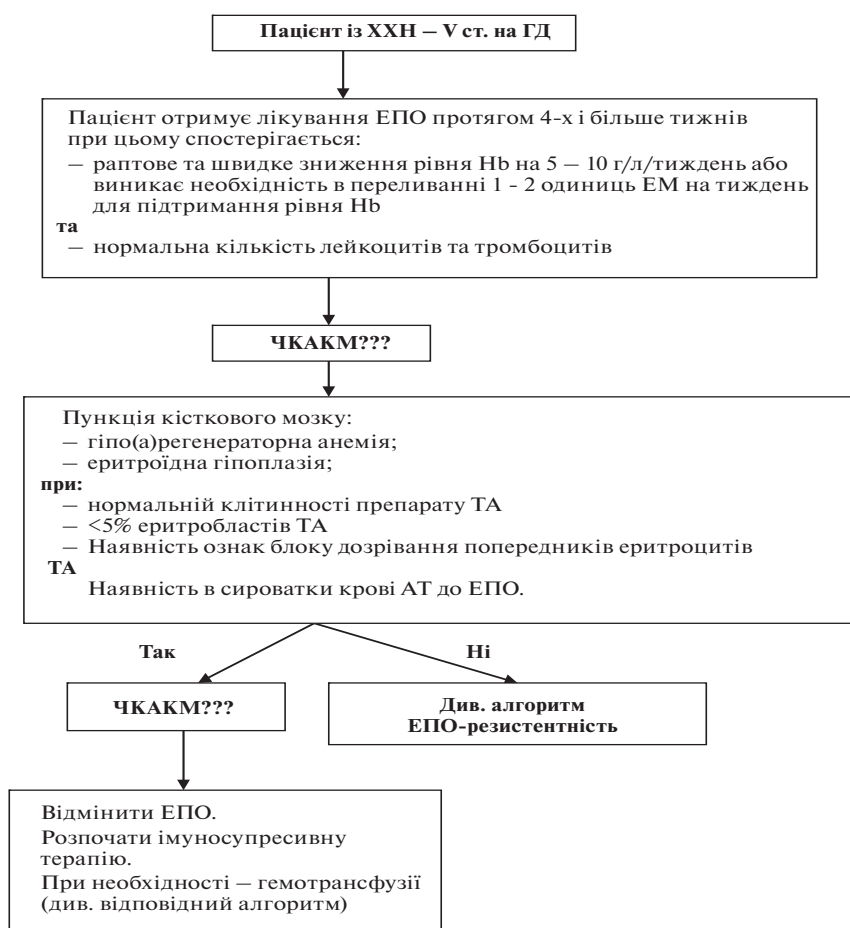
Алгоритм дії при підозрі на наявність червоно-клітинної аплазії кісткового мозку (ЧКАКМ)



Таблиця 5. Типові запальні та інфекційні процеси у діалітичних пацієнтів відповідно до рівня СРБ.

СРБ 5 – 50 мг/л (повільно та хронічно зростаючий)
Дисфункція трансплантату
Біофільм-інфекція в катетерах та протезах
Хронічна обструктивна уропатія
Кальцифілаксія
Емболія холестерином
Захворювання периферійних судин, німа ішемія
Безсимптомна ІХС
ХОЗЛ
СН
Запальні захворювання кишківника
Запалення періодонту
Артрити
Хірургічні втручання
Гепатит
СРБ > 50 мг/л (гостра інфекція)
Інфікування кист нирок
Загострення васкуліту, отиту, синуситу
Ендокардит, остеомиєліт, дисцит
Уросепсис, інфекція сечових шляхів, іліарний сепсис
Септицемія
Новоутворення

Алгоритм. Діагностика та лікування червоно-клітинної аплазії кісткового мозку (ЧКАКМ)



IV. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛПМД (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.kiev.ua/>.

ВИМОГИ ДО УСТАНОВ, ЯКІ НАДАЮТЬ ВТОРИННУ ТА ТРЕТИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

4.1. Кадрові ресурси

Медична допомога пацієнтам надається лікарем-нефрологом.

4.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби (порядок розташування не впливає на порядок призначення):

1. Препарати тривалентного заліза для парентерального застосування.
2. Препарати двовалентного заліза, пероральні форми: заліза сульфат, заліза фумарат, заліза оксиду сахарат.
3. Препарати тривалентного заліза, пероральні форми: комплекс заліза (III) гідроксиду з полімальтозою.
4. Інші антианемічні засоби: дарбепоедин альфа, еритропоедин, метокси поліетилен гліколь-епоедин бета.

V. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

5.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

5.1.1. Наявність у закладі, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу з проведення гемодіалізу/перитонеального діалізу.

5.2.1. А) Наявність у закладі, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу локального протоколу з проведення гемодіалізу/перитонеального діалізу

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях уніфікованих клінічних протоколів вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги з хронічною хворобою нирок.

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік – 90%

2017 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

а) Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

б) Дані надаються закладами, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

- г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.
- г) Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування.
- д) Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнта із хронічною хворобою нирок (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий закладом, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу.
- е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

**В.о. директора Медичного департаменту
МОЗ України**

В. Кравченко

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
11 лютого 2016 року № 89

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ
ДОПОМОГИ
**ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ
НИРОК V СТАДІЇ: ДІАГНОСТИКА СТАНУ ТА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ
ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ**

2015

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

eKt/V	– доза діалізу
АТ	– артеріальний тиск
ГД	– гемодіаліз
Д	– діаліз
ЕКГ	– електрокардіографія
КН	– клінічна настанова
ст	– стадія
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
ПТГ	– паратиреоїдний гормон

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

- 1.1. **Діагноз:** Хронічна хвороба нирок V стадії, гемодіаліз (ГД).
- 1.2. **Коди стану або захворювання (МКХ-10):** N18
- 1.3. **Протокол призначений для:** лікарів-нефрологів.
- 1.4. **Мета протоколу:** забезпечити профілактику, діагностику та лікування порушень фосфорно-кальцієвого обміну у пацієнтів старше 18 років з ХХН V стадії, які лікуються ГД.
- 1.5. **Дата складання протоколу** – грудень 2015 рік.
- 1.6. **Дата перегляду протоколу** – грудень 2018 рік.
- 1.7. **Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу:**

Кравченко Василь Віталійович – в.о. директора Медичного департаменту МОЗ України, голова;

Колесник Микола Олексійович – директор Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Нефрологія», заступник голови з клінічних питань;

Ліщишина Олена Михайлівна – директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н., заступник голови з методології;

Гончар Юрій Іванович – провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», к.мед.н.;

Дудар Ірина Олексіївна – завідувач відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», д.мед.н., професор;

Законь Костянтин Михайлович – завідувач відділення інтенсивної нефрології Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», к.мед.н.

Крот Віктор Федорович – старший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»;

- Лобода Олена Миколаївна** – старший науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»; к.мед.н.;
- Мартинюк Лілія Петрівна** – завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, д.мед.н., професор;
- Шіфріс Ірина Михайлівна** – провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України» к.мед.н., ст.н.с.

МЕТОДИЧНИЙ СУПРОВІД ТА ІНФОРМАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

- Горох Євгеній Леонідович** – начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;
- Мельник Євгенія Олександрівна** – начальник Відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
- Мігель Олександр Володимирович** – завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
- Шилкіна Олена Олександрівна** – начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Адреса для листування: Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті МОЗ України: <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів: <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>

РЕЦЕНЗЕНТИ:

- Мойсеєнко Валентина Олександрівна** – д.мед.н., професор кафедри пропедевтики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця;
- Красюк Едуард Костянтинович** – к.мед.н., директор Київського міського науково-практичного центра нефрології та гемодіалізу.

1.8 Епідеміологія

Порушення мінерального і кісткового метаболізму є значною проблемою у хворих на ХХН–ВГД. Доведено, що ці розлади призводять до розвитку системних ускладнень, зокрема остеодистрофії, вторинного гіперпаратиреозу, склерозу судин, клапанного апарату серця й м'яких тканин. Порушення фосфорно-кальцієвого обміну пов'язані з підвищенням смертності хворих на ГД.

II. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
I. Профілактика		
Порушення фосфорно-кальцієвого обміну призводять до розвитку системних ускладнень, зокрема остеодистрофії (остеомаляція, фіброзний остейт, адинамічна хвороба, алюмінієва остеопатія), вторинного гіперпаратиреозу, склерозу судин, клапанного апарату серця та м'яких тканин. Адекватна корекція даних порушень є запорукою збереження якості життя та зменшення смертності хворих.	Профілактика реалізується через своєчасне виявлення, усунення причин та лікування порушень фосфорно-кальцієвого обміну	Обов'язкові: Спостереження лікарем-нефрологом Регулярний моніторинг показників мінерального обміну (кальцій, фосфор, паратиреоїдний гормон, лужна фосфатаза) та стану парацитовидних залоз. Корекція гіперфосфатемії, гіпокальціємії

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
II. Діагностика		
Своєчасна діагностика порушень фосфорно-кальцієвого обміну у пацієнтів дозволяє вчасно розпочати лікування та мінімізувати їх негативний вплив на стан хворих.	Адекватний контроль клінічних аналізів (кальцій, фосфор, ПТГ та інших) дозволить вчасно встановити порушення фосфорно-кальцієвого обміну у хворих	Обов'язкові: 1. Всім пацієнтам діагностичні тести проводяться в об'ємі та з частотою: Кальцій крові не рідше одного разу на місяць; Фосфор крові не рідше одного разу на місяць (Настанова 3.1.2); ПТГ не рідше одного разу на 6 місяців, а у пацієнтів з високим рівнем ПТГ не рідше одного разу на 3 місяці (Настанова 3.1.2); лужна фосфатаза не рідше одного разу на 6 місяців, а у пацієнтів з високим рівнем паратиреоїдного гормону не рідше одного разу на 3 місяці ультразвукове дослідження паращитоподібних залоз у пацієнтів з високим рівнем паратиреоїдного гормону не рідше 1 разу на рік; Сцинтиграфія паращитоподібних залоз у пацієнтів з високим рівнем паратиреоїдного гормону не рідше одного разу на рік; Ехокардіографія не рідше одного разу на рік. 2. Стан пацієнта оцінюється командою з надання допомоги пацієнтам з ХХН-V Д, не рідше 1 разу на місяць.
III. Лікування		
У разі виявлення порушень мінерального обміну призначають заходи щодо їх корекції.	Своєчасне лікування забезпечує більшу тривалість життя та вищий рівень реабілітації.	Обов'язкові: Діагностичні тести проводяться в повному обсязі і з відповідною частотою. Лікування пацієнтів з ХХН-V Д проводиться відповідно до діагностичних тестів. Пацієнти з гіпокальціємією отримують лікування препаратами вітаміну Д та препаратами кальцію. Пацієнти з гіперфосфатемією повинні дотримуватися відповідної дієти. Пацієнти з гіперфосфатемією отримують лікування кальціймісткими засобами для лікування гіперфосфатемії та засобами для лікування гіперфосфатемії, які не містять ні кальцію, ні алюмінію У пацієнтів з гіперфосфатемією слід розглянути можливість збільшення тривалості діалізних сесій Аденома паращитовидної залози потребує субтотальної паратиреоїдектомії
IV. Диспансерне спостереження		
У хворих на ХХН VГД стадії необхідний контроль рівню кальцію, фосфора та ПТГ.	Адекватний контроль фосфорно-кальцієвого обміну забезпечує вищий рівень реабілітації та вищу якість життя	Об'єм залежить від наявності порушень фосфорно-кальцієвого обміну, методу їх корекції, застосування лікарських засобів.

III. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

3.1 Корекція порушень мінерального обміну

Для корекції гіпокальціємії слід застосовувати препарати вітаміну Д та/або препарати кальцію. Препарати вітаміну Д (альфакальцидол) 0,25 мг/добу 3 рази на тиждень після сеансу ГД. При наявності судом, симптомів Хвостека, Труссо додають препарати кальцію (кальцію ацетат 0,5 гр 3 р/д за 1 годину до або через 3 години після їжі); за неефективності вводять кальцію глюконат або кальцію хлорид внутрішньовенно.

У випадку гіперфосфатемії, тобто перевищення цільових рівнів фосфору, необхідно ужити за-

ходів щодо нормалізації рівня фосфору. Призначається дієта з обмеженням добового вмісту фосфору у продуктах харчування денного раціону до 800 – 1000 мг. Однак у пацієнтів, які лікуються діалізом цього, як правило, замало. Тому для корекції гіперфосфатемії призначають засоби для лікування гіперфосфатемії. Усі засоби для лікування гіперфосфатемії приймаються разом з їжею або одразу після їжі.

При застосуванні кальціймістких препаратів необхідно пам'ятати, що добова доза елементарного кальцію, що надходить з ними не повинна перевищувати 1500 мг (табл.), а загальне надходження кальцію (разом з їжею) не повинно перевищувати 2000 мг.

Таблиця. Вміст кальцію в окремих сполуках кальцію

Препарат солі кальцію	Вміст елементарного кальцію (мг) на 1000 мг препарату солі кальцію
Хлорид кальцію	270
Фосфат кальцію двоосновний ангідрид	290
Фосфат кальцію двоосновний дигідрид	230
Фосфат кальцію триосновний	400
Гліцерофосфат кальцію	191
Цитрат кальцію	211
Лактат кальцію	130
Глюконат кальцію	90

Кальціймісткі засоби для лікування гіперфосфатемії не повинні використовуватись у пацієнтів з рівнем Са сироватки крові понад 2,65 ммоль/л та у пацієнтів з рівнем ПТГ нижче 150 пг/мл.

При виникненні гіперфосфат- та/або гіперкальціємії на фоні використання препаратів вітаміну Д останні необхідно відмінити.

У разі наявності гіперкальціємії слід застосовувати севеламер. Доза визначається рівнем фосфору: при рівні фосфору 1,45 – 2,4 ммоль/л - 1 пігулка тричі на день під час їжі, 2,4 – 2,9 ммоль/л, 2 пігулки 3 рази на день, при рівні фосфору понад 2,9 ммоль/л – 3 пігулки тричі на день. Якщо через 2 тижні рівень фосфору більший за 1,78 ммоль/л, доза севеламеру збільшується на 1 пігулку/після їжі з наступним контролем через 2 тижні. Якщо рівень фосфору нормальний – пацієнт надалі приймає таку дозу, якщо фосфор нижчий, ніж 1,13 ммоль/л – доза севеламеру зменшується на 1 пігулку/після їжі.

Всі інші пероральні препарати приймаються за 1 годину до або через 3 години після вживання будь-якого засобу для лікування гіперфосфатемії!

Показники кальцію та фосфору оцінюються одночасно але окремо, без використання Са*Р продукту.

Призначення препаратів вітаміну Д у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом.

Пацієнтам які лікуються гемодіалізом активні препарати вітаміну Д (альфакальцидол) призначаються при підвищенні рівня паратиреоїдного гормону сироватки крові понад 600 пг/мл або зростанні паратиреоїдного гормону у динаміці. Доза препарату вітаміну Д залежить від рівня паратиреоїдного гормону; при рівні паратиреоїдного гормону 300-600 пг/мл орієнтовна початкова пероральна доза становить 0,5-1,5 мкг/д, паратиреоїдний гормон 600-1000 пг/мл – 1,0-4,0 мкг/мл (1,0-3,0 мкг/д д/в), паратиреоїдний гормон >1000 пг/мл – 3,0-7,0 мкг/д (3,0-5,0 мкг/д д/в). Коли розпочинається терапія вітаміном Д (альфакальцидол) або збільшується його доза, рівні кальцію та фосфору сироватки крові необхідно перевіряти кожні 2 тижні протягом першого місяця та надалі 1 раз на місяць.

При ХХН – ВГД, лікувальні підходи повинні базуватись на тенденції всіх можливих параметрів СКД–МВД, а не на одноразовому вимірюванні.

Протипоказаннями до призначення препаратів вітаміну Д є: гіперкальціємія, гіперфосфатемія та рівень паратиреоїдного гормону <150 пг/мл.

3.2 Паратиреоїдектомія

Показаннями до паратиреоїдектомії є добро-якісна аденома парашитоподібної залози, прогресуюча кісткова патологія (сильні болі у кістках, патологічні переломи), що підтверджено рентгенологічно та гістологічно; нестерпне свербіння шкірних покривів, яке неможливо скорегувати медикаментозно, прогресуюча ектопічна кальцифікація або кальцифілаксія (ішемічні некрози шкіри або м'яких тканин, що викликано кальцифікацією судин), симптоми проксимальної міопатії, які неможливо пояснити іншим чином, рівень інтактного ПТГ >1200 пг/мл (88,0 пмоль/л) поєднаний з неконтрольованою гіперкальціемією та/або гіперфосфатемією. Хворий направляється на

паратиреоїдектомію після, як мінімум, тримісячного курсу лікування препаратами вітаміну Д.

Виявлення за допомогою УЗД залози діаметром понад 1 см (об'єм 1 мл та більше) або накопичення тканиною залози сентамібію, маркованого Тс99 під час скінтіграфії є свідченням нодулярної гіперплазії; за таких умов консервативні методи лікування дуже рідко бувають ефективними.

З метою уникнення гіпокальціємії необхідно призначити вітамін Д (альфакальцидол) як мінімум за 1 тиждень до оперативного втручання.

Якщо до оперативного втручання з приводу паратиреоїдектомії пацієнт приймав лікарські засоби для лікування гіперкаліємії та гіперфосфатемії (фосфатбіндери), то при виникненні гіпофосфатемії їх необхідно відміни.

IV. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛПМД (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlez.kiev.ua/>.

ВИМОГИ ДО УСТАНОВ, ЯКІ НАДАЮТЬ ВТОРИННУ ТА ТРЕТИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

1. Кадрові ресурси

Медична допомога пацієнтам з ХХН надається лікарями-нефрологами та середнім медичним пер-

соналом, який отримав спеціальну підготовку для роботи з гемодіалізними пацієнтами.

За необхідності залучаються лікарі інших спеціальностей.

2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: Витратні матеріали для ГД, ГДФ (діалізатори, гемодіалізатори, кровопровідні магистралі, голки, розчини), дезінфекційні засоби, шприци, системи для в/в ведення розчинів, лабораторні реактиви, рентгенологічна плівка, реактиви для її проявлення, вата, перев'язувальний матеріал.

Обладнання

- Система водо підготовки.
- Апарати для проведення ГД, ГДФ.
- Апарат УЗД.
- Інше – відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби: альфакальцидол, кальцію глюконат, кальцію хлорид, севеламер.

V. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

5.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

5.1.1. Наявність у закладі, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу з проведення гемодіалізу/перитонеального діалізу.

5.2.1. А) Наявність у закладі, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу локального протоколу з проведення гемодіалізу/перитонеального діалізу

Б) Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на положеннях уніфікованих клінічних протоколів вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги з хронічною хворобою нирок.

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік – 90%

2017 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

- а) Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.
- б) Дані надаються закладами, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.
- в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.
- г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.
- г) Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування.
- д) Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнта із хронічною хворобою нирок (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий закладом, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу.
- е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

**В.о. директора Медичного департаменту
МОЗ України**

В. Кравченко

© Дудар І.О., Паламар Б.І., Красюк Е.К., Лобода О.М., 2016

УДК: 614.2:616.61

І.О. ДУДАР¹, Б.І. ПАЛАМАР², Е.К. КРАСЮК², О.М. ЛОБОДА¹

ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НЕФРОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ У М. КИЄВІ: ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ

¹Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

²Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу Київської міської лікарні №3

I.O. DUDAR¹, B.I. PALAMAR², E.K. KRASJUK², O.M. LOBODA¹

ORGANIZATION NEPHROLOGIC ASSISTANCE IN KYIV CITY: PROBLEMS AND THEIR SOLUTIONS

¹SI "Institute of nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

²Kyiv City Research Centre of Nephrology and Dialysis, Kyiv city hospital №3

Ключові слова: нефрологія, організація, хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, перитонеальний діаліз

Key words: nephrology, organization, chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis

Резюме. В статті висвітлюються проблеми з організації нефрологічної допомоги в м. Києві. Наведені нормативні документи, згідно яким надається нефрологічна допомога мешканцям міста. Наведені пропозиції щодо покращення нефрологічної допомоги в м. Києві.

Summary. The article are covering problems for the organization of nephrological care in Kyiv. Regulations according to which nephrological assistance is provided to city residents are listed. Proposals to improve the nephrological aid in Kyiv are presented.

Протягом останніх двох десятиліть констатується пандемія хронічної хвороби нирок (ХХН). Багато років серйозність проблеми ХХН недооцінювалася, вона залишалася в «тіні» інших соціально значущих захворювань. Сплеск інтересу до проблеми ХХН виник на початку ХХІ століття, коли з'явилися дані великих епідеміологічних досліджень (NHANES тощо), які показали високу частоту порушень функції нирок в популяції. Розповсюдженість ХХН серед дорослого населення США, Західної Європи, Австралії, Китаю знаходиться в діапазоні від 7 до 16%. З віком поширеність ХХН збільшується, і серед осіб старших 60 років ХХН спостерігається у майже 50% з них. Також стало очевидно, що у всьому світі, незважаючи на відкриття нових центрів діалізу, економічно не спроможні надати кваліфіковану медичну допомогу пацієнтам із ТПН.

За даними Національного реєстру станом на 31 грудня 2014 р. в Україні зареєстровано більш ніж 420 тис. пацієнтів з ХХН, з них більш ніж 8,5 тис. – у м. Києві [1].

Хронічні захворювання нирок істотно впливають на працездатність і прогноз хворих, оскільки характеризуються прогресуючим перебігом і часто закінчуються формуванням хронічної ниркової

недостатності, що вимагає лікування методами ниркової замісної терапії - гемодіалізу, перитонеального діалізу та трансплантації нирок. Тому питання організації спеціалізованої медичної допомоги хворим нефрологічного профілю потребують особливої уваги.

Порядок надання медичної допомоги хворим нефрологічного профілю регламентується спільним наказом Міністерства охорони здоров'я України та Національної академії медичних наук України та від 22 вересня 2011 року № 84/608 «Про внесення змін до наказу АМН та МОЗ України від 30.09.2003 № 65/462 «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю».

В роботі лікарі-нефрологи та лікарі інших спеціальностей повинні дотримуватися спільного наказу Міністерства охорони здоров'я України та Національної академії медичних наук України від 30 вересня 2014 року № 74/688 «Про внесення змін до наказу Академії медичних наук України та Міністерства охорони здоров'я України від 30 вересня 2003 року № 65/462» та наказу МОЗ України від 11 лютого 2016 року «Про затвердження та впровадження медико-профілактичних документів зі стандартизації медичної допомоги пацієнтам з хронічною хворобою нирок V стадії із застосуванням гемодіалізу або перитонеального діалізу».

Структура організації поетапної медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю в Україні представлена на рис. 1.

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

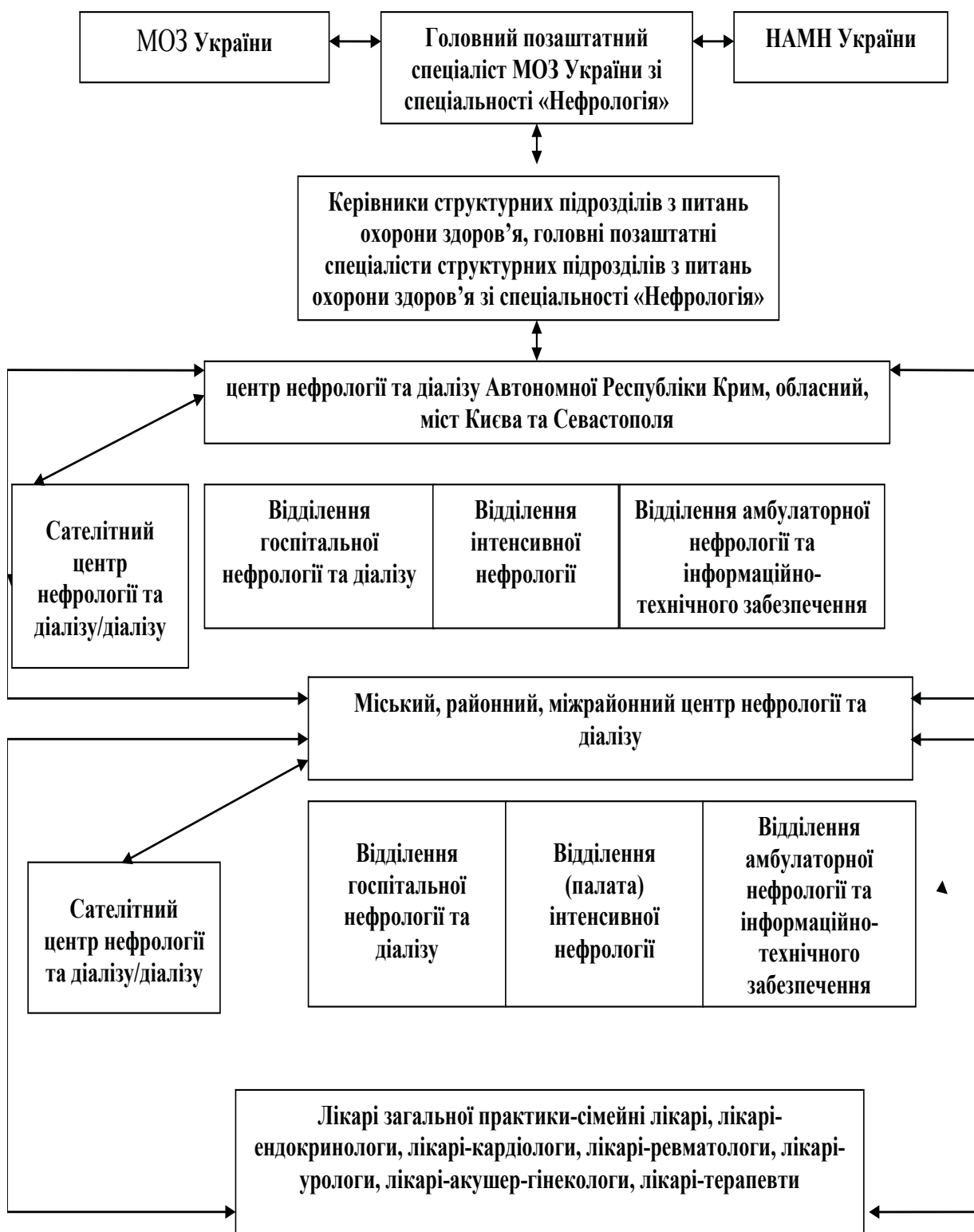


Рис. 1 Структура організації поетапної медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю

Обслуговування хворих на ХХН в м. Києві діє відповідно наказу 207 від 10 квітня 2014 р. Департаменту охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації «Про удосконалення надання ме-

дичної допомоги хворим нефрологічного профілю міста Києва». Структура організації поетапної медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю в м. Києві представлена на рис. 2.

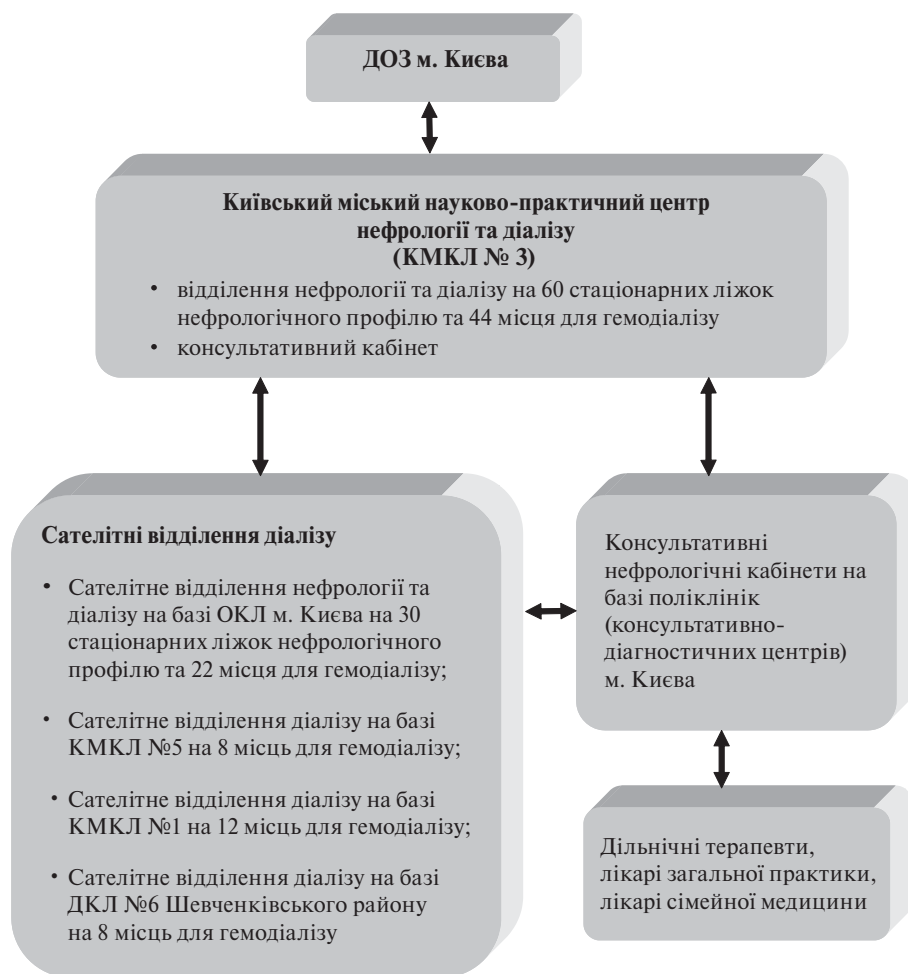


Рис. 2 Структура організації поетапної медико-профілактичної допомоги хворим нефрологічного профілю в м. Києві

Таким чином, на сьогодні нефрологічна служба м. Києва має наступну систему надання допомоги:

I - амбулаторно-поліклінічний етап. Допомога здійснюється лікарями-нефрологами амбулаторно-поліклінічних закладів районів міста, а за відсутності нефрологів терапевтами, лікарями загальної практики та сімейної медицини. На даному рівні проводиться: обстеження пацієнтів; направлення на консультацію до Київського міського науково-практичного центру нефрології та діалізу, Олександрівської клінічної лікарні (ОКЛ), ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (ДУ «ІН НАМН»); спостереження і амбулаторне лікування відповідно до рекомендацій фахівців.

Слід підкреслити що фактично тільки кілька районів мають функціонуючі консультативні кабінети нефрологів: Дніпровський, Оболонський та Святошинський. А через велике навантаження та нестачу терапевтів, лікарів загальної практики та сімейної медицини пацієнти нефрологічного профілю в м. Києві фактично «замикаються» на 3 центрах: КМНПЦНтаД, ОКЛ та ДУ «ІН НАМН». Диспансерне спостереження, таким чином, здійснюється не за місцем проживання, а централізовано тільки в кількох центрах.

Пропозиція:

- відкриття консультативних кабінетів нефрологів у кожному районі міста для збільшення доступності нефрологічної допомоги
- для підвищення кваліфікації лікарів-нефрологів амбулаторних кабінетів, терапевтів, лікарів загальної практики та сімейної медицини проводити виїзні конференції з актуальних питань нефрології в амбулаторно-поліклінічні заклади міських районів.
- ввести систему ротачії стаціонар – кабінет амбулаторного прийому для підвищення кваліфікації лікарів консультативних кабінетів

II – Стаціонарна допомога забезпечує стаціонарне обстеження та лікування хворих з різними хворобами нирок, які можуть призвести до хронічної ниркової недостатності. В стаціонарі проводиться уточнення нефрологічного діагнозу, лікування хвороб нирок, у тому числі патогенетична терапія гломерулонефритів; лікування запальних хвороб нирок; вторинні ураження нирок (вовчковий нефрит, діабетична нефропатія, гіпертензивна нефропатія, подагрична нефропатія тощо); ренопротекторна терапія, у тому числі корекція анемії, вторинного гіперпаратиреозу на додіалізно-

му етапі, підготовка та початок лікування гемо- та перитонеальним діалізом, лікування комор бідних станів діалізних хворих, лікування ускладнень гемодіалізу та перитонеального діалізу.

Фактично за даним Національного ниркового реєстру на 31.12.14 в м. Києві функціонує 90 ліжок нефрологічного профілю: 60 в КМНПЦНтаД та 30 ліжок в ОКЛ. Забезпеченість ліжками нефрологічного профілю становить 0,32 на 10 000 населення, що відповідає середній по Україні (0,31 на 10 000 населення), але значно менше, ніж в деяких регіонах,

зокрема Чернівецькій, Івано-Франківській та Черкаській (0,55, 0,49 та 0,48 відповідно).

На жаль, жодний з міських закладів через відсутність необхідної інструментальної та патоморфологічної підтримки не проводить прижиттєву біопсію нирки та морфологічну верифікацію діагнозу. Однак в цьому питанні лікарі КМНПЦНтаД тісно співпрацюють з клінікою ДУ «ІН НАМН».

Більша частина хворих отримує стаціонарне лікування в умовах КМНПЦНтаД – табл. 1.

Таблиця 1

Кількість хворих нефрологічного профілю, пролікованих стаціонарно в м. Києві

Центри	Рік			
	2012	2013	2014	2015
КМНПЦНтаД	1160 (83%)	1254 (82,6%)	1236 (69%)	1247
ОКЛ	236 (17%)	265 (17,4%)	562 (21%)	н/д
Всього	1396 (100%)	1519 (100%)	1798 (100%)	н/д

Примітка. Дані представлені як абс. кількість (% від загальної кількості пролікованих).

Згідно наказу ДООЗ, усі хворі, які лікуються гемо- або перитонеальним діалізом, у випадку необхідності стаціонарного лікування, направляються до КМНПЦНтаД.

Пропозиції: - для зменшення навантаження на стаціонарне відділення КМНПЦНтаД хворі, які лікуються ГД в сателітному відділенні діалізу КМКЛ №5 можуть бути госпіталізовані в профільні відділення (хірургічне, терапевтичне, кардіологічне тощо) КМКЛ №5,

- хворі, які лікуються ПД, у випадку необхідності стаціонарного лікування (за виключенням підозри на ПД-асоційований перитоніт), можуть бути госпіталізовані в профільні відділення (терапевтичне, кардіологічне тощо) за місцем проживання. При необхідності виконується виклик лікаря-нефролога КМНПЦНтаД для консультації та корекції лікування.
- для проведення ренопротекторної та/або симптоматичної терапії, зокрема корекція анемії препаратами заліза, еритропоетинів, у пацієнтів з ХХН III, IV та-V ст. (які не отримують лікування діалізом) хворі можуть бути госпіталізовані в профільні відділення (терапевтичне, кардіологічне тощо) за місцем проживання. При необхідності виконується виклик лікаря-нефролога КМНПЦНтаД для консультації та корекції лікування.

III – ниркова замісна терапія. На даному етапі здійснюється лікування гемо- та перитонеальним діалізом. На жаль, через низку юридичних та економічних проблем рівень трансплантації нирки вкрай низький та майже не є доступним для пацієнтів в Україні, зокрема в Києві.

На даний момент в Києві працюють наступні діалізні відділення:

1. Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу. Має 44 місця для гемодіалізу, зал для проведення сеансів перитонеального діалізу.
Всього на 31.12.2015 в КМНПЦНтаД 279 осіб отримує лікування сеансами ГД та 61 – ПД (з них – 7 осіб на АПД).
За рік в центрі проводиться біля 40000 сеансів ГД
2. Сателітне відділення нефрології та діалізу Олександрівська клінічна лікарня. Має 22 місця для гемодіалізу, зал для проведення сеансів перитонеального діалізу.
Всього на 31.12.2015 в ОКЛ 85 осіб отримує лікування сеансами ГД та 60 – ПД (з них – 20 осіб на АПД).
За рік у відділенні проводиться більше 13000 сеансів ГД
3. Сателітне відділення діалізу Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1. Має 12 місць для гемодіалізу.
Всього на 31.12.2015 у відділенні 53 особи отримує лікування сеансами ГД.
За рік у відділенні проводиться більше 8000 сеансів ГД
4. Сателітне відділення діалізу Дитячої клінічної лікарні № 6 Шевченківського району. Має 8 місць для гемодіалізу.
Всього на 31.12.2015 в відділенні 35 осіб отримує лікування сеансами ГД.
За рік у відділенні проводиться більше 5000 сеансів ГД

5. Сателітне відділення діалізу Київської міської клінічної лікарні № 5. Має 8 місць для гемодіалізу.

Всього на 31.12.2015 в відділенні 35 осіб отримує лікування сеансами ГД.

За рік у відділенні проводиться більше 5000 сеансів ГД.

Рівень забезпеченості пацієнтів з ХХН V ст. діалізною терапією в м. Києві за даним Національного реєстру станом на 31.12.2014 становить 5,4 на 100 тис. населення та є вкрай низьким, найнижчим у регіонах України.

Однак дані про кількість хворих, які лікуються НЗТ в м. Києві, вказані в Національному Реєстрі, не відповідають таким, які отримані ДОЗ при заповненні облікових форм «Звіт про хворих, які лікуються сеансами гемодіалізу» (додаток 2) та «Звіт про хворих, які лікуються сеансами перитонеального діалізу» (додаток 3) згідно наказу 207. Це потребує взаємодії між ДОЗ та ДУ «ІН НАМН» для ретельного обліку хворих, які лікуються та потребують лікування НЗТ, та, відповідно, розрахунку потреби в витратних матеріалах та плануванні кількості діалітичних місць.

Слід більш широко впроваджувати лікування методом перитонеального діалізу, який має переваги у певної когорти хворих, не прив'язує пацієнта до діалітичного центру, робить більш вільними його пересування.

Досить гостро стоїть потреба у забезпеченні пацієнтів, які лікуються НЗТ, у лікарських препаратів. Зокрема це стосується препаратів еритропоетинів та їх аналогів. Нажаль, на відміну від попередніх років, в 2014 р. не було державного забезпечення препаратами еритропоетинів. В 2015 році забезпечення препаратами еритропоетинів становило ...% від потрібного.

Діалітичним хворим також необхідні гепарин, а при певних клінічних ситуаціях – нмзькомолекулярні гепарини, препаративнутрішньовенного заліза, препарати для корекції гіперпаратиреозу (альфакальцидол, кальцію ацетат, кальцію карбонат, некальціймісткі фосфатбіндери тощо).

Звертає на себе увагу велика кількість хворих з вперше виявленою ХХН Vст. – за 2014 р. 104 особи, в 2015 – 193 особи - тобто велика кількість хворих з пізнім направленням до нефролога, що вказує на незадовільну роботу на амбулаторно-поліклінічному етапі. Нагадуємо, що пізнє направлення визначається як направлення в спеціалізовані центри менш ніж за 1 рік до початку ЗНТ.

Одна із великих проблем діалітичної популяції є інфікованість гепатитом В та С, саме тому вчасна вакцинація ці пацієнти залишається актуальним питанням надання високоспеціалізованої допомоги цим хворим. Особливо важливим це питання стає з огляди на надію все ж - таки удосконалення трансплантаційної допомоги цим пацієнтам. Нажаль, на державному рівні немає закупівлі вакцин проти гепатиту В.

Окремо хотілось би зупинитися на наданні допомоги хворим з трансплантованою ниркою. За даними Національного ниркового реєстру на 31.12.2014 в Україні 845 осіб живуть з трансплантованою ниркою, з них у Києві – 9 осіб. Традиційно такі хворі спостерігалися лікарями центрів, в яких їм проводили трансплантацію. А забезпечення імуносупресивною терапією проводиться за місцем проживання. Таким чином, ці пацієнти випадають з поля зору нефрологів, що є помилковим. В усьому світі спостереження та ведення таких пацієнтів, здійснюється лікарями-нефрологами.

Таким чином, організація нефрологічної допомоги в м. Києві має низку проблем:

- погана розвиненість амбулаторно-поліклінічного етапу, відсутність наступництва між стаціонарною та амбулаторно-поліклінічною ланкою
- нерівномірність доступності нефрологічної допомоги у різних районах Києва
- наказ ДОЗ 207 акцентує увагу на обліку хворих, які вже отримують лікування НЗТ, зокрема перенесли трансплантацію нирки, але нічого не говорить про облік хворих на ХХН I-IV та V ст., які ще не отримують лікування НЗТ. Ці дані можна отримати лише з Національного реєстру хворих на ХХН. Але по-перше, враховуючи велику розбіжність в даних, які стосуються діалітичних хворих, можна припустити, що кількість хворих на ХХН на додіалітичних стадіях в м. Києві насправді є вищою. По-друге, Національний реєстр публікує дані за попередній рік ближче до кінця I кварталу поточного року, а потреба в НЗТ в місті може змінюватися. Для більш оперативного реагування на потребу в НЗТ слід мати інформацію про кількість всіх хворих з ХХН, особливо з IV та V ст.
- нерівномірність навантаження на стаціонарні ліжка в КМНПЦНтаД та ОКЛ
- проблеми з веденням хворих після трансплантації нирки
- недостатня забезпеченість лікарями-нефрологами
- недостатня забезпеченість НЗТ
- недостатня забезпеченість лікарськими засобами, вакцинами

Для вирішення цих проблем пропонуємо:

- відкриття консультативних кабінетів нефрологів у кожному районі міста для збільшення доступності нефрологічної допомоги
- для підвищення кваліфікації лікарів-нефрологів амбулаторних кабінетів, терапевтів, лікарів загальної практики та сімейної медицини проводити виїзні конференції з актуальних питань нефрології в амбулаторно-поліклінічні заклади міських районів.
- ввести систему ротації стаціонар – кабінет амбулаторного прийому для підвищення кваліфікації лікарів консультативних кабінетів

- для зменшення навантаження на стаціонарне відділення КМНПЦНтаД хворі, які лікуються ГД в сателітному відділенні діалізу КМКЛ №5 можуть бути госпіталізовані в профільні відділення (хірургічне, терапевтичне, кардіологічне тощо) КМКЛ №5,
- хворі, які лікуються ПД, у випадку необхідності стаціонарного лікування (за виключенням підозри на ПД-асоційований перитоніт), можуть бути госпіталізовані в профільні відділення (терапевтичне, кардіологічне тощо) за місцем проживання. При необхідності виконується виклик лікаря-нефролога КМНПЦНтаД для консультації та корекції лікування.
- для проведення ренопротекторної та/або симптоматичної терапії, пацієнтів з ХХН III, IV та-V ст. (які не отримують лікування діалізом) хворі можуть бути госпіталізовані в профільні відділення (терапевтичне, кардіологічне тощо) за місцем проживання. При необхідності виконується виклик лікаря-нефролога КМНПЦНтаД для консультації та корекції лікування.
- створити базу даних хворих на ХХН всіх стадій, тісно співпрацюючи при цьому з відділом науково-організаційної та патентно-ліцензійної роботи ДУ «ІН НАМН» для отримання більш точних даних та подальшого вироблення єдиної стратегії організації допомоги хворим нефрологічного профілю
- сприяти відкриттю нових сателітних центрів діалізу в різних районах м. Києва

для наближення та збільшення доступності лікування методами НЗТ

- провести аналіз всіх пізніх направлень до нефролога з метою розробки заходів, спрямованих на зменшення таких випадків.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2014 рік / уклад. Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко; Державна установа „Інститут нефрології НАМН України”; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2015. – 202 с.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України та Національної академії медичних наук України від 11 травня 2011 року № 280/44 «Про затвердження стандарту та протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Нефрологія»
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України та Національної академії медичних наук України від 22 вересня 2011 року № 84/608 «Про внесення змін до наказу АМН та МОЗ України від 30.09.2003 № 65/462 «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю»
4. Наказ Департамент охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації від 10 квітня 2014 р. № 207 « Про удосконалення надання медичної допомоги хворим нефрологічного профілю міста Києва»

Надійшла до редакції 15.02.2016

Прийнята до друку 23.02.2016

© Колесник М.О., Степанова Н.М., Кругліков В.Т., А. В. Руденко, 2016

УДК: 616.61/63-022.7-085-035.015

М.О. КОЛЕСНИК, Н.М. СТЕПАНОВА, В.Т. КРУГЛІКОВ, А. В. РУДЕНКО

ЕТИОЛОГІЧНИЙ СПЕКТР ТА ДЕСЯТИРІЧНИЙ ПАТЕРН АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ
РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗБУДНИКІВ НЕУСКЛАДНЕНОЇ ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ
(2005-2015 РОКИ)

M. KOLESNYK, N. STEPANOVA, V. KRUGLIKOV, A. RUDENKO

THE ETIOLOGICAL SPECTRUM AND ANTIBIOTIC RESISTANCE PATTERN OF BACTERIA CAUSING
UNCOMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS: A TEN-YEAR SURVEILLANCE STUDY (2005-2015)

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: неускладнена інфекція сечової системи, етіологічний спектр, чутливість та резистентність уропатогенів до антибактеріальних лікарських засобів.

Key words: uncomplicated urinary tract infection, the etiological spectrum of uropathogens, antimicrobial susceptibility and resistance.

Резюме. Актуальність та мета. Знання регіональної бактеріальної резистентності є основою адекватного емпіричного призначення антибактеріальної терапії. Метою роботи було визначити спектр збудників хронічної неускладненої інфекції сечової системи (ИСС) та динаміку бактеріальної резистентності протягом останніх 10 років.

Матеріал та методи. Проведено ретроспективний аналіз етіологічного спектру та антибактеріальної резистентності уропатогенів, ідентифікованих з сечі жінок з хронічною неускладненою ИСС, які мешкають у Київському регіоні, у період з 2005 по 2015 роки; дослідження одного центру.

Результати. З 380 позитивних зразків сечі, включених у дослідження, у 193/380 (51 %) було виділено *E. coli*. Незважаючи на те, що кишкова паличка залишається найбільш поширеним уропатогеном ми спостерігали збільшення частки *Enterococcus spp.* - 82/380 (21,6%). Ампіцилін і триметоприм (ко-тримоксазол) були найменш активні проти штамів *E. coli*, їх резистентність становила 75% і 70%, відповідно. Протягом 10-річного періоду спостерігалось достовірне підвищення резистентності штамів *E. coli* до триметоприму, фторхінолонів II і III поколінь, пеніцилінів та карбапенемів. Похідні нітрофурану залишаються адекватним вибором для емпіричного лікування неускладнених ИСС у жінок з середньою 10-річною резистентністю 8,3%. Було продемонстровано, що рецидивуючий перебіг ИСС є незалежним фактором ризику бактеріальної мультирезистентності

Висновки. За останні 10 років достовірно збільшився відсоток фторхінолонової резистентності штамів *E. coli*. Крім того, спостерігається тенденція бактеріальної мультирезистентності. Фторхінолони не повинні використовуватися для емпіричного лікування неускладнених ИСС у хворих Київщині. З цією метою слід використовувати похідні нітрофуранів (*furazidin K*), у разі необхідності парентерального введення антибіотиків –цефалоспорино IV генерації. Для мінімізації формування антибактеріальної резистентності необхідно кожні 5 років аналізувати регіональний спектр збудників ИСС та чутливість до антибактеріальних лікарських засобів з наступним внесенням змін до клінічних настанов та локальних протоколів лікування хворих на ИСС.

Summary. Background and objective. Knowledge of local antimicrobial resistance pattern is very important for evidence-based empirical antibiotic prescribing. The main objective of the present study was to evaluate the prevalence and the antimicrobial resistance pattern of the main bacteria responsible for uncomplicated urinary tract infection (UTI) in Kyiv region (Ukraine), throughout a ten year period, in order to establish an appropriate empirical therapy.

Materials and methods. A retrospective analysis of the etiological spectrum and antimicrobial resistance of uropathogens in urine samples isolated over the 10-year period, 2005 to 2015, in a single center was performed.

Results. In total 380 positive urine samples processed at our laboratory of which 193/380 (51 %) had *E. coli* as the infecting organism. Although *E. coli* was, as usual, the most common pathogen implicated in UTI, it were observed increasing the share of *Enterococcus spp.* - 82/380 (21.6%). Ampicillin and trimethoprim were the least-active agents against *E. coli* with resistance rates of 75% and 70%, respectively. Significant trends of increasing resistance over the 10-year period were identified for trimethoprim, fluoroquinolones II and III generations, penicillins, and carbapenems. Nitrofurantoin remains a reasonable empirical antibiotic choice in this community with a 10-year resistance rate of 8.3 %. Was determined that recurrent UTI is an independent risk factor for bacterial multidrug-resistance.

Conclusions. Over the last 10 years, the proportions of fluoroquinolones resistant *E. coli* and multidrug-resistant bacteria have significantly increased. The fluoroquinolones shall not be used in the empirical treatment of uncomplicated

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

UTI in Kyiv region patients. For the empirical treatment of uncomplicated UTI in women should be used nitrofurantoin (furazdyn K). If required of parenteral administration of antibiotics should be used cephalosporins IV generation. This data will enable evidence-based empirical prescribing which will ensure more effective treatment and lessen the emergence of resistant uropathogens in the community.

ВСТУП. Інфекції сечової системи (ІСС) загалом та пієлонефрит (ПН), зокрема, є глобальною соціально-економічною проблемою охорони здоров'я [13, 22, 26]. За даними Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) в Україні ПН посідає перше місце (67,3%) серед причин ХХН за 2014 рік [1]. Загалом, протягом однієї доби у світі реєструється більше 1,5 мільйонів пацієнтів, які звертаються до лікарів з приводу ІСС; у Сполучених Штатах Америки понад 7 мільйонів відвідувань лікаря у рік [13]. Близько 70% жінок репродуктивного віку принаймні хоч раз у житті переносять епізод дизурії, спричинений ІСС, а у 30%-40% з них щорічно спостерігаються 1-3 рецидиви захворювання [13, 22].

Нозологічний спектр резистентних до антибіотиків ІСС варіює від неускладненого циститу до уросепсису та від уретриту до медикаментозно-резистентного туберкульозу сечової системи [13, 27]. Приблизно 15% з усіх призначень антибактеріальних лікарських засобів у світі стосується хворих на ІСС [13, 27]. Разом з тим, невиправдане та неадекватне антибактеріальне лікування є основною причиною бактеріальної резистентності не тільки на індивідуальному, але й на популяційному рівнях, що призводить до глобального зростання резистентних штамів бактерій у різних країнах світу [10, 12, 15, 23, 24, 27]. Особливе занепокоєння викликає підвищення резистентності до антибіотиків широкого спектру дії, зокрема фторхінолонів, цефалоспоринів та, навіть, карбапенемів [7, 9]. Бактеріальна резистентність знижує ефективність лікування, збільшує тривалість госпіталізації та смертність [9, 13, 15, 27]. Так, за даними всесвітнього альянсу проти резистентності до антибіотиків (WAAAR), як мінімум 25 000 пацієнтів у Європі та 23 000 пацієнтів у США щорічно умирають від інфекцій, спричинених резистентними штамми бактерій [28].

Отже, в умовах обмеженої наявності нових антимікробних лікарських засобів резерву, резистентність до антибіотиків є однією з ключових проблем лікування інфекцій [12-14, 21, 24]. Рациональне використання антибіотиків, з урахуванням регіональних особливостей чутливості мікроорганізмів, є основою мінімізації розвитку бактеріальної резистентності [8, 15]. У зв'язку з цим, знання щодо особливості змін бактеріальної резистентності збудників хронічної неускладненої ІСС у конкретному регіоні може допомогти лікарям у виборі відповідного емпіричного лікування.

МЕТА роботи: визначити спектр збудників хронічної неускладненої ІСС та динаміку бактеріальної резистентності протягом останніх 10 років.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Дослідження включало ретроспективний аналіз результатів мікробіологічного дослідження сечі 380 хворих на неускладнену ІСС, які перебували на амбулаторному лікуванні у ДУ «Інститут нефрології НАМН України» з 2005 по 2015 роки. Усі пацієнти були жіночої статі, віком від 18 до 55 років (у середньому $28,7 \pm 9,4$ років). Тривалість захворювання становила від 1 до 29 років (у середньому $7,2 \pm 7,7$ роки). Усі обстежені жінки були мешканками міста Києва та Київської області.

За топічним діагнозом хворі розподілялись наступним чином: у 350 діагностовано хронічну хворобу нирок I-II стадій: неускладнений пієлонефрит, у 30 – хронічний неускладнений цистит. 265 (70%) пацієнток мали рецидивуючий перебіг ІСС, який визначали за наявності 3 та більше рецидивів захворювання протягом року. Середня кількість рецидивів склала $6,0 \pm 2,9$ / рік.

Усі дані були зібрані з медичної документації включених у дослідження хворих. Аналізували результати культурального дослідження зразків сечі, зібраних на фоні наявності клінічних ознак загострення ІСС (підвищення температури тіла, відчуття болю та важкості у крестовищевому куті, дизурія та інші). ІСС у жінок постменопаузального віку або з наявністю супутніх захворювань та/або анатомічних чи функціональних порушень визначали як ускладнений та вважали критерієм виключення з дослідження.

Мікробіологічні дослідження виконувались у лабораторії мікробіології ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Кількісне визначення бактерій проводили шляхом посіву матеріалу на тверді поживні середовища – агарі: кров'яний, поживний, жовточно-сольовий, Левіна. Визначали показник мікробного числа кожного з видів бактерій та виділяли чисті культури. Ідентифікацію виявлених бактерій за їх морфологічними, культуральними, біохімічними властивостями проводили за Bergey's [2]. В роботі використовували поживні середовища фірми «Hi Media» (Індія).

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програм «Statistica 10,0 for Windows» та «MedCalc». Відмінності частот у групах оцінювали за допомогою критерію Хі-квадрат (χ^2) за Пірсоном [3].

Відношення шансів розвитку мультирезистентності у хворих з рецидивуючим перебігом ІСС до шансів у пацієнток зі спорадичним перебігом ІСС розраховували за допомогою таблиці

зв'язаності 2x2. Крім того визначали довірчий інтервал (ДІ) для всіх досліджуваних показників [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Аналіз мікробного спектру сечі продемонстрував домінування ентеробактерій 228/380 (60%), основну частку яких складала *E.coli* – 193/380 (51%); *Proteus spp.* ідентифіковано у 19/380 (5%) пацієнток, *K. pneumoniae* – у 16/380 (4,2%) хворих.

Другими за частотою виділення були штами *Enterococcus spp.* – 82/380 (21,6%), серед яких *E. faecalis* ідентифіковано у 66/82 (80,5%) жінок, *E. faecium* – у 16/82 (19,5%) хворих.

Серед решти грампозитивної флори переважали представники стафілококів 47/380 (12,4%): *S.epidermidis* – 16/380 (4,2%), *S. saprophyticus* 14/380 (3,7%), *S. haemolyticus* 12/380 (3,2%), та *S. aureus* 5/380 (1,3%). *Streptococcus spp.* виділено із 14/380 (3,7%) зразків сечі.

Більшість мікроорганізмів було виділено у монокультури 304/380 (80%), 76/380 (20%) – у мікробних асоціаціях. Графічний розподіл виявлених збудників подано на рисунку 1.

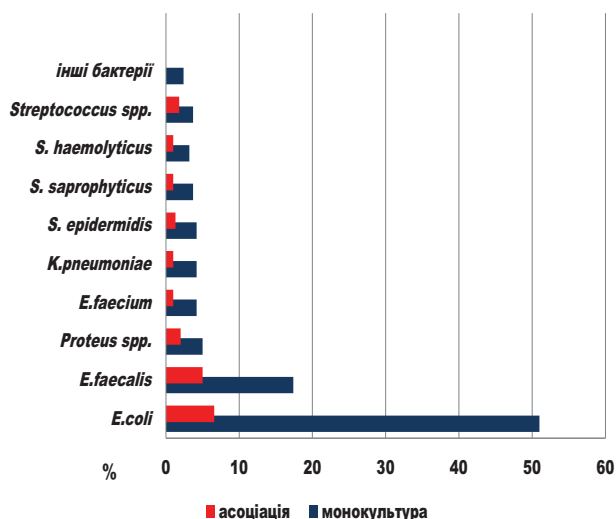


Рис. 1. Спектр бактеріальної флори, виділеної із сечі хворих на хронічну неускладнену ІСС.

Слід зазначити, що частота ідентифікації *E.coli* та *E. faecalis* не залежала від топічного діагнозу

ІСС, але мала достовірні відмінності за частотою рецидивування захворювання. Так, *E.coli* виділено у 179/350 (51%) жінок з ПН та у 14/30 (46,6%) хворих на цистит ($\chi^2=0,14$; $p=0,73$). *Enterococcus spp.* діагностовано у 74/350 (21%) пацієнток з ПН та у 8/30 (27%) жінок з циститом ($\chi^2=0,17$; $p=0,68$).

За спорадичного перебігу ІСС (1-2 рази на рік) достовірно частіше ідентифікували *E.coli* – 74/115 (64,3%) проти 119/265 (45%) у разі рецидивуючого перебігу захворювання ($\chi^2=11,2$; $p=0,0008$). За рецидивуючого перебігу ІСС – *E. faecalis* (54/265 (21%) проти 12/115 (10,4%); $\chi^2=6,4$; $p=0,001$) (рис. 2).

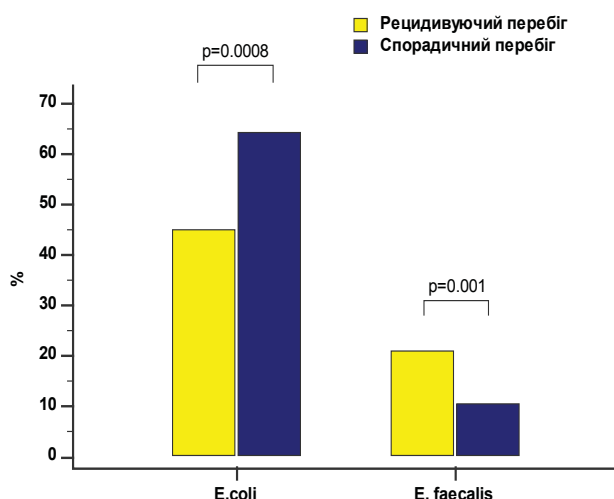


Рис. 2. Частота ідентифікації основних збудників хронічної неускладненої ІСС залежно від частоти рецидивування.

Отже, основним збудником хронічної неускладненої ІСС останні 10 років залишається кишкова паличка – 51%. Проте, спостерігається суттєве збільшення грампозитивних мікроорганізмів, на долю яких припадає 40% випадків; у 21,6% пацієнток ідентифікувалися представники *Enterococcus spp.*

Аналіз антибіотикограм продемонстрував надзвичайно високу резистентність *E.coli* до ко-тримаксозолу (70%) та пеніцилінів (75%), яка за 10 років спостереження підвищилась на 25% ($p=0,001$) та 38% ($p<0,0001$), відповідно (табл. 1, рис. 3).

Таблиця 1

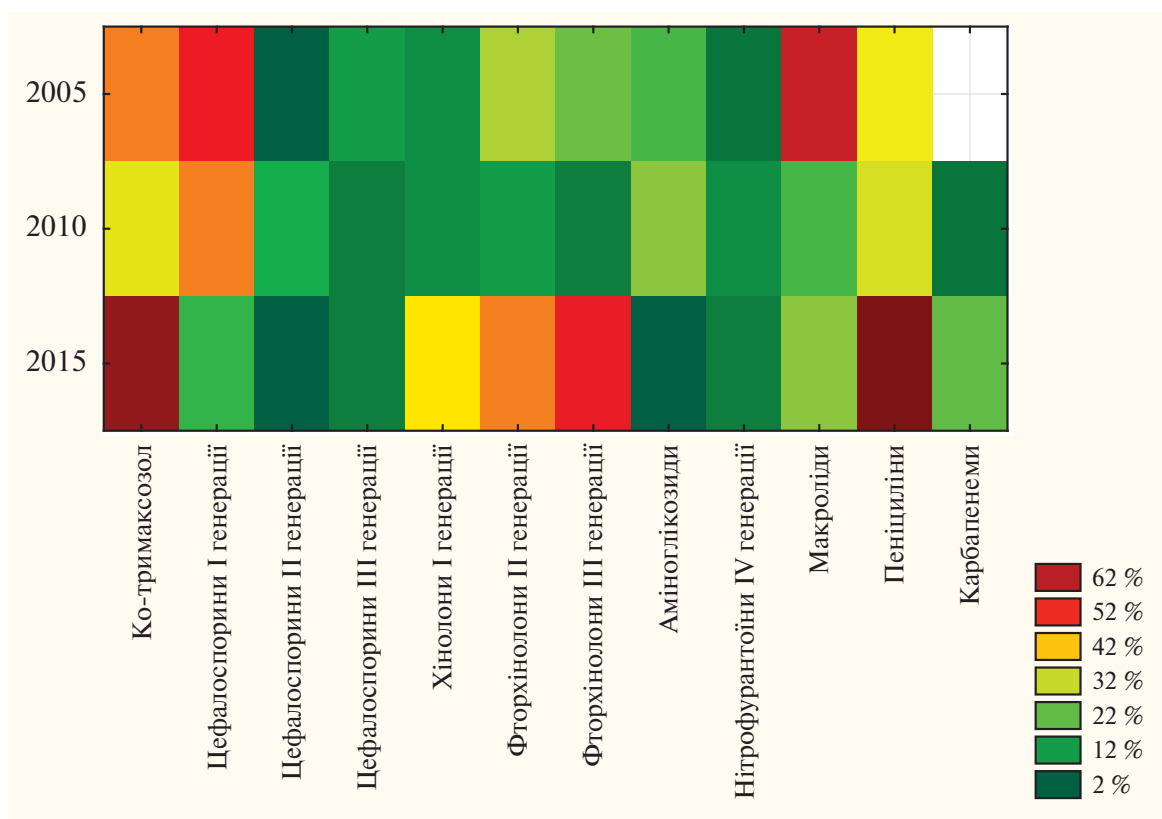
Регіональна резистентність штамів *E. coli* до основних груп антибактеріальних лікарських засобів (%)

Антибактеріальні лікарські засоби	Роки спостереження			p2005-2015	χ^2	95% ДІ
	2005 (n=38)	2006-2010 (n=83)	2011-2015 (n=72)			
Ко-тримаксозол	45	36	70	0,001	10,4	9,4-40
Цефалоспорини I	54	46	15	<0,0001	31,7	24-53
Цефалоспорини II	0	14	0	-	-	-

Продовження табл. 1

Антибактеріальні лікарські засоби	Роки спостереження			p2005-2015	χ ²	95% ДІ
	2005 (n=38)	2006-2010 (n=83)	2011-2015 (n=72)			
Цефалоспорини III	12	8	8	0,5	0,4	-4,9-15,6
Цефалоспорини IV		5	8	0,6*	0,2	-6,7-9,8
Хінолони	10	10	40	<0,0001	16,5	17-40,4
Фторхінолони II	30	12	46	0,04	3,8	0,5-30
Фторхінолони III	23	7	55	0,0001	16,4	16,8-45
Аміноглікозиди	17	28	0	0,0001	10,3	8,2-29
Похідні нітрофуранів	5	12	8	0,6	0,2	-6,7-9,8
Макроліди	60	17	28	<0,0001	23,3	18,2-39
Пеніциліни	37	34	75	<0,0001	25,3	22,5-52
Карбапенеми		5	22	0,006*	7,6	6-22,5

*Примітка: порівняння між 2010 та 2015 роками

Рис. 3. Регіональна резистентність *E. coli* до основних груп антибактеріальних лікарських засобів, 2005-2015 роки.

Проте, більш за все, вражає темп зростання резистентності *E. coli* до фторхінолонів II-III генерацій, які вважаються препаратами вибору для емпіричного лікування неускладненої ІСС. Так, за результатами нашого дослідження резистентність

кишкової палички до хінолонів за 10 років зростає на 30% ($p < 0,0001$), до фторхінолонів II і III генерацій – на 16% ($p = 0,004$) та 32% ($p < 0,0001$), відповідно (рис. 4).

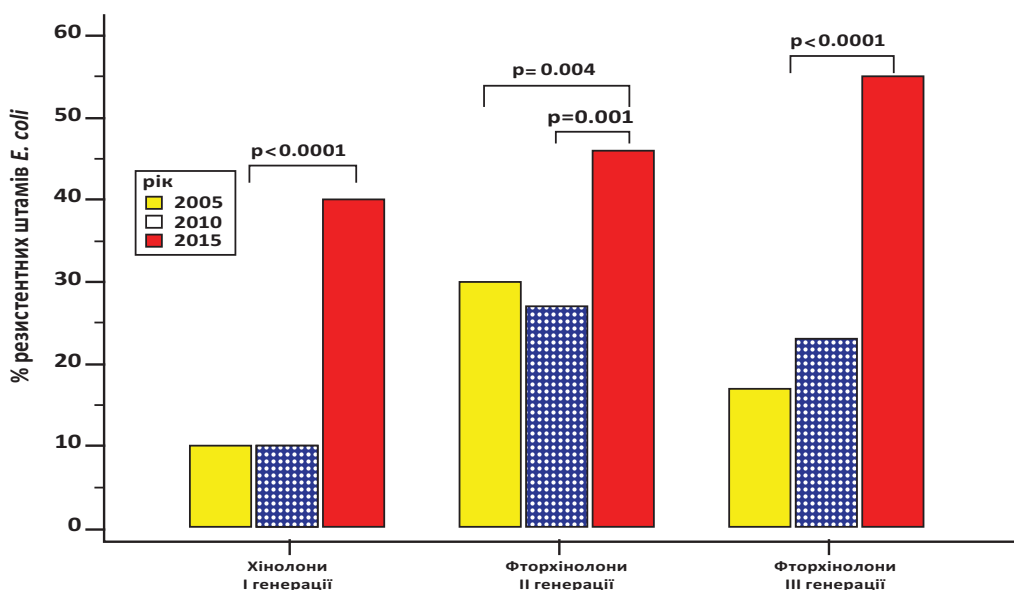


Рис. 4. Регіональна резистентність штамів *E. coli* до хінолонів/фторхінолонів в динаміці 2005-2015 років.

Тобто, лише 60% штамів *E. coli* були чутливі до хінолонів, 54% – до фторхінолонів II генерації та 45% – до фторхінолонів III генерації, що унеможливує застосування цих антибактеріальних лікарських засобів для емпіричного лікування неускладненого пієлонефриту у Київському регіоні.

Зворотна тенденція спостерігається щодо цефалоспоринов I генерації, макролідів та аміноглікозидів, що на нашу думку, перш за все пов'язано з меншою частотою їх застосування у цієї категорії хворих. Так, резистентність *E. coli* до цефалоспоринов I генерації за 10 років зменшилась на 39%

($p < 0,0001$), до макролідів на 32% ($p < 0,0001$), до аміноглікозидів на 17% ($p < 0,0001$) (див. табл. 1).

Незмінно низьким за усі роки спостереження є відсоток резистентних бактерій кишкової палички до цефалоспоринов III-IV генерації та похідних нітрофуранів (див. табл. 1).

Стан антибіотикорезистентності *Enterococcus spp.* у нашому регіоні також зазнав суттєвих змін: до максимальних цифр підвищилась резистентність до ко-тримаксозолу (з 36% у 2005 році до 100% у 2015; $p < 0,0001$), на 32% збільшилась резистентність до цефалоспоринов III генерації ($p = 0,002$) та на 58% – до макролідів ($p < 0,0001$) (табл. 2).

Таблиця 2

Регіональна резистентність штамів *Enterococcus spp.* до основних груп антибактеріальних лікарських засобів (%)

Антибактеріальні лікарські засоби	Роки спостереження			p2005-2015	χ^2	95% ДІ
	2005 (n=22)	2006-2010 (n=26)	2011-2015 (n=34)			
Ко-тримаксозол	36	84	100	<0,0001	7	38,8-83
Цефалоспорино I	46	40	34	0,5	2,1	-3,3-27,3
Цефалоспорино II	14	50	40	0,07	3,1	-1-47,2
Цефалоспорино III	8	33	40	0,002	5,4	6,3-51,5
Цефалоспорино IV		6	5	0,9*	0,002	-5,6-10,7
Хінолони	56	27	17	0,004	7,9	12-63
Фторхінолони II	12	50	55	<0,0001	4,7	15,5-63
Фторхінолони III	7	17	77	<0,0001	14	44-84
Аміноглікозиди	28	67	35	0,9	0,004	-29-36
Похідні нітрофуранів	30	15	10	0,1	2,4	-3,1-44
Макроліди	17	100	75	<0,0001	17	32-77,6
Пеніциліни	34	0	0	0,001	10,5	12,8-57
Карбапенеми		12	35	0,1*	1,2	-3-44

*Примітка: у порівнянні між 2010 та 2015 роками

Крім того, слід зазначити достовірне збільшення резистентних штамів ентерококів до фторхінолонів II та III генерацій, яка у 2015 році досягла 55% та 77%, відповідно (рис. 5). І, навпаки, через

відсутність постійного застосування, спостерігається достовірне зменшення резистентності до препаратів групи хінолонів ($p < 0,0001$) та пеніцилінів ($p = 0,001$) (див. табл. 2).

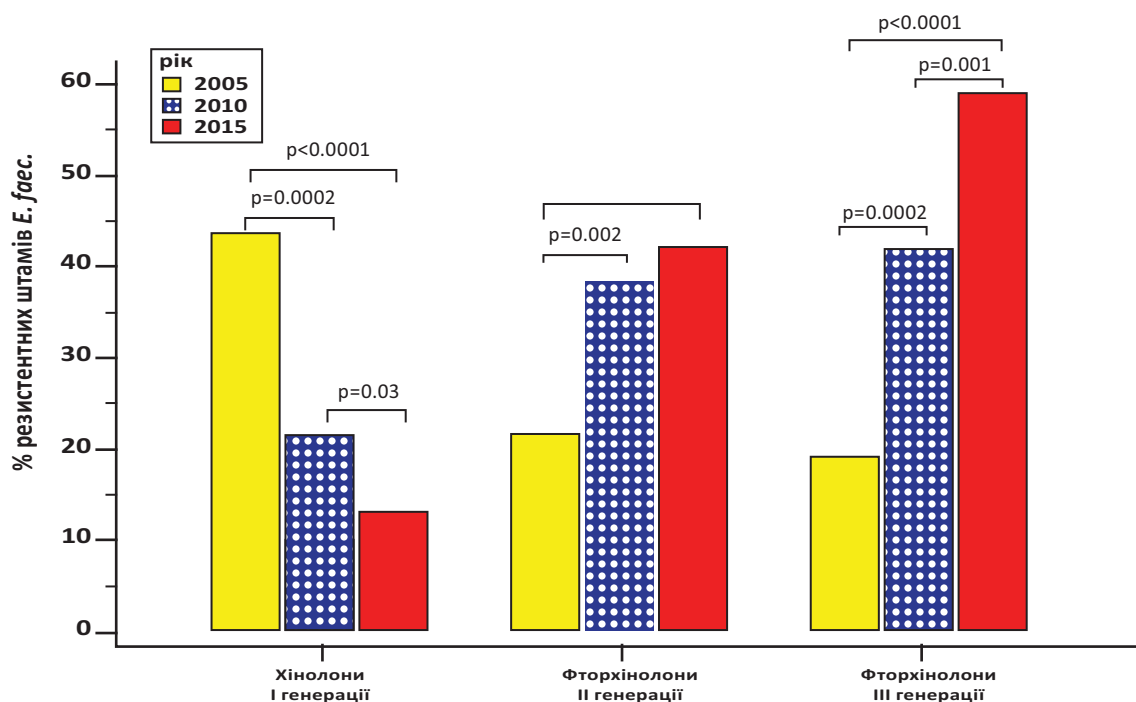


Рис. 5. Регіональна резистентність штамів *Enterococcus spp.* до хінолінів/фторхінолонів в динаміці 2005-2015 років.

Загалом, на теренах Київщини, *Enterococcus spp.* має прийнятну чутливість лише до цефалоспоринів IV генерації (95%), нітрофуранів (90%) та пеніцилінів (100%) (див. табл. 2), що є підставою рекомендувати зазначені антибактеріальні лікарські засоби для емпіричного лікування неускладненої ІСС.

Цікавим є факт збереження високої чутливості до похідних нітрофуранів (фуразидину К) як кишкової палички, так і ентерококів протягом усіх років спостереження (рис. 6).

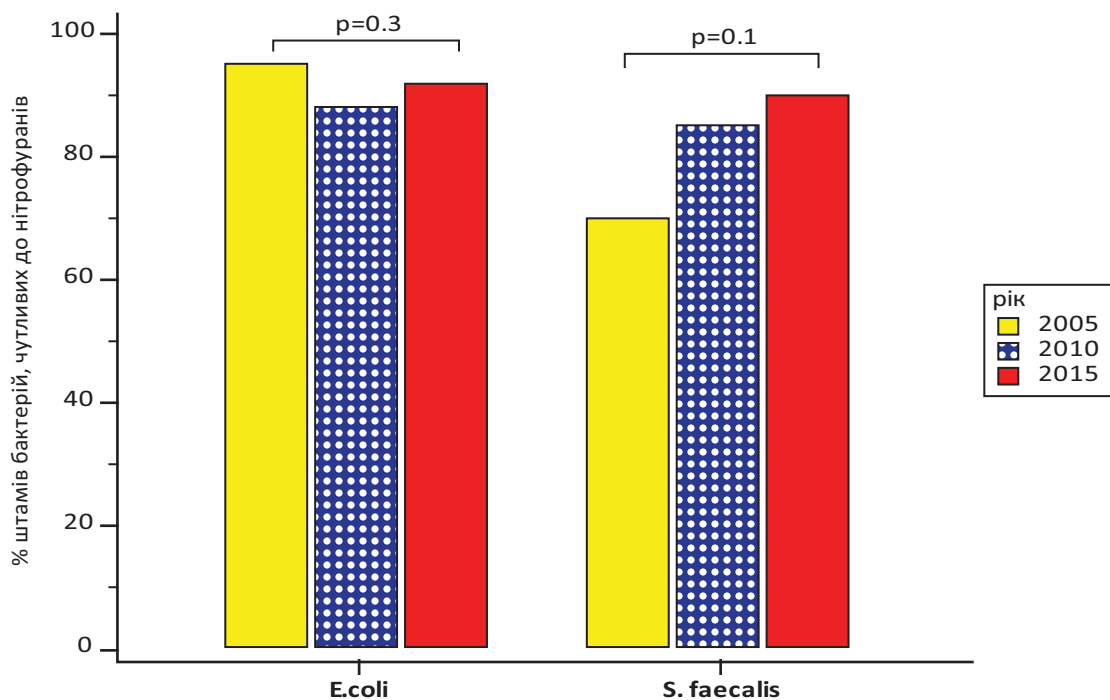


Рис. 6. Регіональна чутливість основних збудників хронічної неускладненої ІСС до похідних нітрофуранів.

Наступним етапом нашої роботи був порівняльний аналіз антибактеріальної активності залежно від кількості рецидивів ІСС. Визначено, що у хворих з рецидивуючим перебігом захворювання у 25,5 разів збільшувались шанси визначення

резистентних штамів *E.coli* та *Enterococcus spp.* до фторхінолонів II генерації ($p < 0,0001$), у 8,4 рази до цефалоспоринів III генерації ($p = 0,04$), майже у 8 разів до пеніцилінів ($p = 0,0005$) та у 3 рази до хінолінів і фторхінолонів III генерації ($p = 0,02$) (рис. 7).

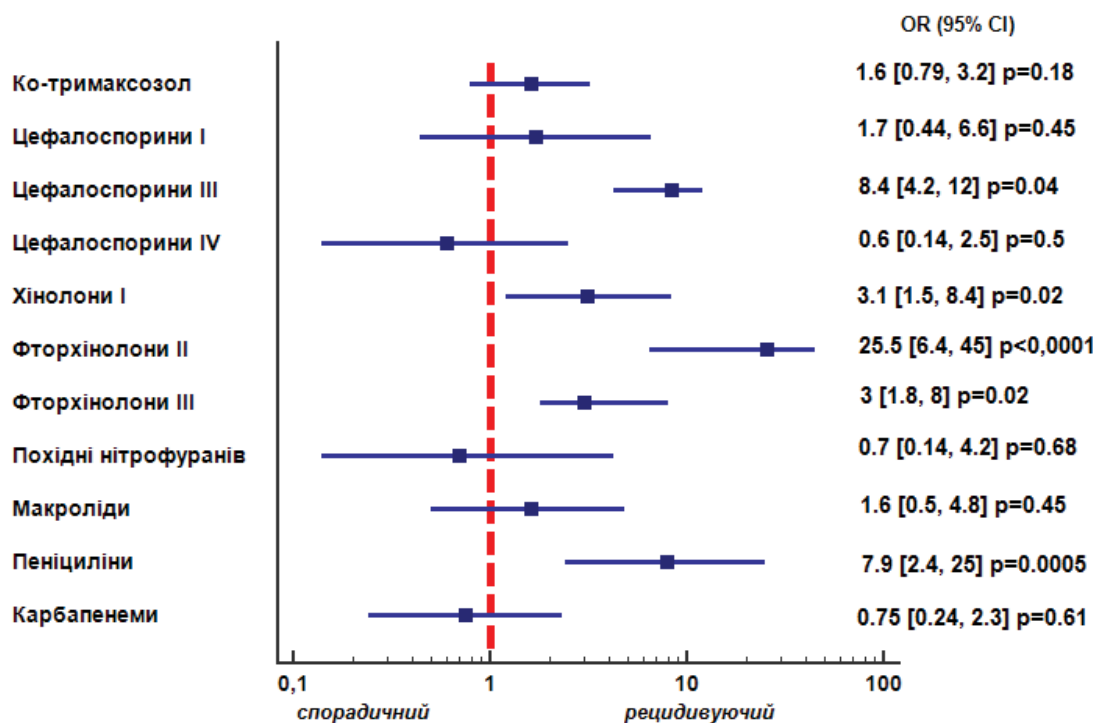


Рис. 7. Відношення шансів частоти резистентних штамів основних збудників неускладненої ІСС (спорадичний перебіг захворювання vs рецидивуючий).

Тобто, рецидивуючий перебіг ІСС є незалежним фактором ризику бактеріальної мультирезистентності у тому числі й до хінолонів/фторхінолонів; призначення перерахованих антибіотиків жінкам з рецидивуючим перебігом неускладненої ІСС можливо лише за умов визначеної чутливості.

ОБГОВОРЕННЯ. Результати нашого дослідження свідчать про нагальну необхідність контролю змін бактеріальної чутливості та резистентності в Україні. Ми впевнені, що емпіричний вибір антибактеріального лікування повинен ґрунтуватись на особливостях локального етіологічного спектру ІСС та чутливості уропатогенів до антибіотиків.

У дослідженні продемонстровано неухильне зростання протягом останніх десяти років резистентності основних збудників неускладненої ІСС до ко-тримаксозолу та хінолонів/фторхінолонів.

Першим хінолоном, класифікованим як «антисептик сечових шляхів» та використаним для лікування хворих на ІСС була налідиксова кислота. Фторовані хінолони характеризувались ще більш вираженою антибактеріальною активністю проти уропатогенів: до середини 1990-х років резистентність штамів *E.coli*, ізольованих з сечі жінок з неускладненою ІСС, становила <1% [5]. Починаючи

з 2002 року з'явилися перші повідомлення щодо збільшення резистентності збудників ІСС до фторхінолонів [5, 25], яка на сьогодні у різних країнах світу варіює від 9% до 83% (табл. 3).

Збільшення частоти резистентності до фторхінолонів у хворих на ІСС є багатофакторним, але перш за все, пов'язано з їх включенням у рекомендації усіх урологічних та гінекологічних асоціацій як лікарських засобів першої лінії для лікування та профілактики ІСС.

Крім того, занепокоєння викликає підвищення резистентності *E.coli* до карбапенемів та *Enterococcus spp.* до цефалоспоринів III генерації. На відміну від фторхінолонів, резистентність штамів *E.coli* до зазначених антибіотиків має значні регіональні відмінності: від повної відсутності у Китаї до 98% у Індії (див. табл. 3). Єдиними лікарськими засобами, резистентність яких у більшості країн світу не перевищує 10%, залишаються похідні нітрофуранів (див. табл. 3).

Нітрування гетероциклічних сполук привело до створення у 1940 році нітрофуранів, які у 1953 році були затверджені FDA для лікування неускладненої ІСС [20]. Протягом наступних двох десятиріч похідні нітрофуранів широко використовувались, поки їх популярність не зменшилась у 1970 з появою ко-тримаксозолу та β -лактамічних антибі-

отиків [19]. Проте останнім часом, підвищення резистентності до фторхінолонів, разом з майже повною відсутністю нових пероральних антибіотиків у арсеналі лікування ІСС, призвело до відновлення інтересу клініцистів до нітрофуранів [17-20]. Мета-

аналіз 27 рандомізованих контрольованих досліджень підтвердив клінічну ефективність похідних нітрофурантоїну та продемонстрував їх еквівалентність порівнянню з ко-тримоксазолом, ципрофлоксацином та амоксициліном [20].

Таблиця 3

Антибіотикорезистентність у різних країнах світу

Автор, рік та місце дослідження	% резистентних штамів <i>E.coli</i>											
	Ко-тримаксазол	Цефалоспорино I	Цефалоспорино II	Цефалоспорино III	Хінолони	Фторхінолони II	Фторхінолони III	Аміноглікозиди	Нітрофурани	Макроліди	Пеніциліни	Карбапенеми
Власне дослідження	70	15	0	8	40	46	55	0	8	28	75	22
Nozarian Z., 2015 Іран [21]	-	-	-	13	38	-	-	-	4,5	-	40	2
Shaifali I., 2012 Індія [4]	-	74	59	61	-	50	61	85	10	83	74	98
Inês Linhares, 2013 Португалія [16]	-	13	4	1	-	12	12	1,5	5,4	-	41	0,1
Guido Schmiemann, 2012, Німеччина [14]	18	-	-	-	-	9	-	-	2,2	-	-	-
Sorlozano A., 2014 Іспанія [9]	65	70	-	-	-	48	50	3	3	-	-	7
Bei Lai., 2014 Китай [6]	6	-	-	-	4	-	83	7	4	-	-	0
Giannoula S., 2013 Нігерія [11]	100	40	10	-	35	20	-	0	10	-	51	0

ВИСНОВКИ:

- Основними збудниками хронічної неускладненої ІСС у жінок є *E.coli* (51%) та *Enterococcus spp.* (21,6%).
- За останні 10 років спостерігається достовірне зростання резистентності зазначених збудників до ко-тримоксазолу, хінолонів/фторхінолонів, цефалоспоринів III генерації, пеніцилінів та карбапенемів.
- Резистентність штамів *E.coli* <10% встановлено для цефалоспоринів II-IV генерації, аміноглікозидів та похідних нітрофуранів; *Enterococcus spp.* – цефалоспоринів IV генерації, пеніцилінів та похідних нітрофуранів.
- Рецидивуючий перебіг ІСС є незалежним фактором ризику бактеріальної мультирезистентності.
- Висока резистентність *E.coli* та *Enterococcus spp.* до фторхінолонів II-III генерацій (46%-55% та 55%-77%, відповідно) унеможли-

лює їх застосування для лікування неускладненої ІСС у Київському регіоні.

- Для емпіричного лікування неускладненої ІСС у жінок слід застосовувати похідні нітрофуранів (фуразидин К), а у разі необхідності парентерального введення антибіотиків – цефалоспорино IV генерації.
- З метою мінімізації формування антибактеріальної резистентності необхідно кожні 5 років аналізувати регіональний спектр збудників ІСС та чутливість до антибактеріальних лікарських засобів з наступним внесенням змін до клінічних настанов та локальних протоколів лікування хворих на ІСС.

ЛІТЕРАТУРА:

- Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2013 рік / уклад. Н. І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа

- «Інститут нефрології АМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2015. – 202 с.
2. Хоулт Дж. Определитель бактерий Берджи. В 2-х томах / Дж. Хоулт, Нью Криг, П. Смит [и др.]. – М.: Мир, 1997. – 800 с.
 3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиасфера, 2003. – 312 с.
 4. Antibiotic Susceptibility Patterns of Urinary Pathogens in Female Outpatients / Shaifali I., Gupta U., Mahmood S. E., Ahmed J // North American Journal of Medical Sciences. – 2012. – V. – 4 (4). – P. 163-169.
 5. Axel Dalhoff. Global Fluoroquinolone Resistance Epidemiology and Implications for Clinical Use (Electronic resource) / Axel Dalhoff. // Interdiscip Perspect Infect Dis. – 2012. – V. – 2012 – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3477668/>
 6. Bei Lai. In vitro susceptibility of Escherichia coli strains isolated from urine samples obtained in mainland China to fosfomycin trometamol and other antibiotics: a 9-year surveillance study (2004–2012) (Electronic resource) / Bei Lai, Bo Zheng, Yun Li, Sainan Zhu, and Zhaohui Tong // BMC Infect Dis. – 2014. – V. – 14: 66. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3922505/>
 7. Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX- M beta-lactamase-producing Escherichia coli: a case-control study in a Enterococcus and Streptococcus spp. associated with chronic and self-medicated urinary tract infections in Vietnam / Louise Ladefoged Poulsen, Magne Bisgaard, Nguyen Thai Son [et al.] // BMC Infect Dis. – 2012. – V. 12: 320. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529114/>
 8. Enterococcus faecalis subverts and invades the host urothelium in patients with chronic urinary tract infection (Electronic resource) / Harry Horsley, James Malone-Lee, David Holland, Madeleine Tuz, Andrew Hibbert, [et al.] // PLoS ONE – 2013. – 8 (12) – Mode of access: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0083637>
 9. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study / Sorlozano A., Jimenez-Pacheco A., de Dios Luna Del Castillo J., Sampedro A. [et al.] // Am J Infect Control. – 2014. – V. – 42(10). – P. 1033-1038.
 10. French teaching hospital / Cassier P., Lallechère S., Aho S., Astruc K., [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2011. – V. – 17 (11). – P. 1746-1751.
 11. Giannoula S. Tansarli. Evaluation of Antimicrobial Susceptibility of Enterobacteriaceae Causing Urinary Tract Infections in Africa / Giannoula S. Tansarli, Stavros Athanasiou, Matthew E. Falagas // Antimicrob Agents Chemother. – 2013. – V. – 57 (8). – P. 3628-3639.
 12. Guidance for the Knowledge and Skills Required for Antimicrobial Stewardship Leaders / Sara E. Cosgrovea, Elizabeth D. Hermsena, Michael J. Rybak, [et al.] // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2014. – V. – 35 (12). – P. 1444-1451.
 13. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. – 2015.
 14. Guido Schmiemann. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice - an observational study (Electronic resource) / Guido Schmiemann, Ildikó Gágyor, Eva Hummers-Pradier, and Jutta Bleidorn // BMC Urol. – 2012. – V. 12: 33. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534546/>
 15. Gyssens I. C. Antibiotic policy / Gyssens I. C. // Int J Antimicrob Agents. – 2011. – V. – 38. – P. 11-20.
 16. Inês Linhares. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000–2009) (Electronic resource) / Inês Linhares, Teresa Raposo, António Rodrigues, Adelaide Almeida // BMC Infect Dis. – 2013. – V. 13: 19. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3556060/>
 17. Kidney function and the use of nitrofurantoin to treat urinary tract infections in older women / Namisha Singh, Sonja Gandhi, Eric McArthur, Louise Moist, Arsh K. Jain, [et al.] // CMAJ. – 2015. – V. – 187(9). – P. – 648-656.
 18. Komp Lindgren P. Pharmacodynamic studies of nitrofurantoin against common uropathogens / Komp Lindgren P., Klockars O., Malmberg C., Cars O. // J Antimicrob Chemother. – 2015. – V. – 70 (4). – P. 1076-1082.
 19. Kurt G Naber. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections / Kurt G. Naber, Hiltrud Niggemann, Gisela Stein, Guenter Stein // BMC Infect Dis. – 2014. – V. 14: 628. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262220/>
 20. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials / Huttner A., Verhaegh E. M., Harbarth S., Muller A. E., Theuretzbacher U. [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2015. – V. 70 (9). – P. 2456-2464.
 21. Nozarian Z. Microbial Etiology and Antimicrobial Susceptibility of Bacteria Implicated in Urinary Tract Infection in Tehran, Iran / Nozarian Z., Abdollahi A. // Iranian Journal of Pathology. – 2015. – V. – 10 (1). – P. 54-60.

22. *Shawn Dason*. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women / Shawn Dason, Jeyapandy T. Dason, Anil Kapoor // *Can Urol Assoc J.* – 2011. – 5(5). – P. 316-322.
23. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics / Carlet J., Collignon P., Goldmann D., Goossens H., Gyssens I. C., [et al.] // *Lancet.* – 2011. – V. – 378 (9788). – P. 369-371.
24. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention / I. Roca, M. Akova, F. Baquero, J. Carlet, M. Cavaleri, [et al.] // *New Microbes New Infect.* – 2015. – V. – 6. – P. 22-29.
25. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States / Karlowsky J. A., Kelly L. J., Thornsberry C., Jones M. E., Sahm D. F. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2002. – V. – 46 (8). – P. 2540-2545.
26. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options / Ana L. Flores-Mireles, Jennifer N. Walker, Michael Caparon, Scott J. Hultgren // *Nature Reviews Microbiology* – 2015. – V. – 13. – P. 269-284.
27. *Wagenlehner F. M.* Antibiotic resistance and their significance in urogenital infections: new aspects / Wagenlehner F. M., Pilatz A., Weidner W., Magistro G. // *Urologe A.* – 2014 – V. – 53 (10). – P. 1452-1457.
28. World Alliance Against Antibiotic Resistance: The WAAAR declaration against antibiotic resistance (Electronic resource) / Laurent Aaron, Mohamed Salah Abassi, Lilian Abbo, [et al.] // 2014 – Mode of access : <https://www.efort.org/waaar/>

Надійшла до редакції 18.01.2016

Прийнята до друку 16.02.2016

© Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Дядык Е.А., Ермолаева М.В., Егудина Е.Д., Суярко В.И., 2016

УДК 616.13/.14-002+616.61-018.74

О.В. СИНЯЧЕНКО¹, Т.Б. БЕВЗЕНКО², Е.А. ДЯДЫК³,
М.В. ЕРМОЛАЕВА¹, Е.Д. ЕГУДИНА⁴, В.И. СУЯРКО¹СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ПОЧЕК И СИСТЕМНАЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
ДИСФУНКЦИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМO. V. SYNIACHENKO, T. B. BEVZENKO, O. O. DIADYK,
M. V. IERMOLAIEVA, E. D. IEGUDINA, V. I. SUIARKOSTATE OF KIDNEY'S VASCULAR ENDOTHELIUM AND SYSTEMIC ENDOTHELIUM DYSFUNCTION
OF VESSELS IN PATIENTS WITH HENOCHE-SCHÖNLEIN PURPURA¹Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, г. Красный Лиман²ГУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, г. Киев³Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев⁴Государственная медицинская академия, г. Днепропетровск¹*M. Gorky Donetsk National Medical University, Krasny Liman*²*SI "Scientific and practical center of preventive and clinical medicine" the State Administration*³*Bogomolets National Medical University, Kyiv*⁴*State Medical Academy, Dnepropetrovsk***Ключевые слова:** васкулит геморрагический, сосуды, почки, эндотелий, функция.**Keywords:** *henoch-schönlein purpura, glomerulonephritis, endothelium, function.***Резюме.** Цель работы – оценить характер эндотелиальной дисфункции сосудов при геморрагическом васкулите (ГВ) с гломерулонефритом (ГН), ее патогенетическую значимость, степень изменений эндотелия артериол и иммунных депозитов в эндотелиоцитах клубочков почек, их взаимоотношения.**Материал и методы.** Обследованы 82 больных ГВ, среди которых в 21 случае ГН выполнено прижизненное исследование тканей почек, в том числе изучена степень отложений в эндотелиоцитах иммунных комплексов. Показатели эндотелиальной функции сосудов сопоставляли с содержанием в крови иммунно-воспалительных белков и с характером адсорбционно-реологических свойств сыворотки. Оценены состояние изменений сосудов почек и уровень депозитов в эндотелиальных клетках клубочков иммуноглобулинов (Ig) А, G, М, С3- и С1q-компонентов комплемента.Синяченко Олег Владимирович
synyachenko@ukr.net

Результаты и обсуждение. ГВ сопровождается повышением концентраций в крови эндотелина-1, тромбоксана-A2 и циклического гуанозинмонофосфата на фоне уменьшения содержания простаглицина и нитритов, что связано с общей степенью активности заболевания и тяжестью поражения почек, с параметрами в крови фибриногена, β 2-микроглобулина, IgA, IgG, IgM, ревматоидного фактора и циркулирующих иммунных комплексов, а также поверхностного натяжения, модуля вязкоупругости, поверхностной и объемной вязкости сыворотки. Уровень тромбоксанемии определяет тяжесть эластофиброза сосудов, а показатели циклического гуанозинмонофосфата — степень пролиферации эндотелия артериол и отложения IgG в эндотелиоцитах почечных клубочков.

Выводы. ГВ свойственны выраженные нарушения эндотелиальной функции сосудов, что определяется активностью заболевания и тяжестью течения ГН, взаимосвязано с уровнями в крови иммунно-воспалительных белков и нарушений адсорбционно-реологических свойств сыворотки, поражением эндотелия артериол почек и увеличением отложений иммунных комплексов в эндотелиоцитах клубочков.

Summary. Purpose — to assess the nature of the vascular endothelium dysfunction in henoch—schönlein purpura (HSP) with glomerulonephritis (GN), its pathogenetic importance, the degree of change arteriole endothelium and immune deposits in the glomerular endothelium cells of the kidneys, and their relationships.

Material and methods. The study included 82 patients with HSP, among which in 21 cases of GN in vivo reserash of kidney tissue was accomplished, including the degree of immune complexes deposits in the endothelial cells were studied. Indicators of vascular endothelium function were compared with blood levels of immune-inflammatory proteins and the nature of the adsorption-rheological properties of serum. The state of changes in blood vessels of the kidneys and the immunoglobulin's (Ig) A, G, M level of deposits in the glomerular endothelium cells, C3- and C1q-components of complement were assessed.

Results and discussion. HSP is accompanied by increase in blood the level of endothelin-1, thromboxane-A2 and cyclic guanosine monophosphate against a background of decrease the amount of prostacyclin and nitrite, which is related to the total level of disease activity and severity of kidney damage, with the parameters of fibrinogen, β 2-microglobulin, IgA, IgG, IgM, rheumatoid factor and circulating immune complexes in blood, as well as surface tension, viscoelasticity modulus, surface and volumetrical viscosity of serum. The level of thromboxanemia determines the severity of vessels' elastofibrosis and the indices of cyclic guanosine monophosphate - the degree of proliferation of the arteriolar endothelium and the deposits of IgG in the glomerulus' endotheliocyte.

Conclusions. Expressed disturbances of vessels' endothelium function peculiar to HSP, that is determined by the activity of the disease and the severity of GN, correlated with blood levels of immune-inflammatory proteins and the disorders of adsorption-rheological properties of serum, the affection of the endothelium of arterioles of the kidneys and increase in the deposition of immune complexes in the glomerulus' endotheliocytes.

ВВЕДЕНИЕ. Геморрагический васкулит (ГВ) или пурпура Шенлайна-Геноха является первичным васкулитом с поражением мелких сосудов, преимущественно IgA-иммунными комплексами [13]. У 2/3 от числа таких больных развивается поражение почек в виде гломерулонефрита (ГН) [14], причем, у каждого четвертого пациента — уже в дебюте заболевания [10]. Именно от характера ГН и темпов прогрессирования почечной недостаточности зависит прогноз у больных ГВ [7, 9]. Следует подчеркнуть, что патогенез ГН при ГВ изучен крайне недостаточно [3].

В последние годы обсуждается значение эндотелиальной дисфункции сосудов (ЭДС) в патогенетических построениях ГВ [1, 12, 18]. У таких пациентов высокий синтез провоспалительных цитокинов усиливает процессы апоптоза эндотелиоцитов капилляров с последующим нарушением их функций [4, 17]. Необходимо отметить, что подобный механизм ЭДС характерен для больных детей с шенлайн-геноховским ГН, тогда как у взрослых пациентов, страдающих ГВ, этот факт требуют еще своего уточнения [6, 8]. В целом, патогенетическая роль ЭДС при ГВ у взрослых больных требует дальнейшей оценки [2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: определить характер ЭДС при ГВ с ГН, ее патогенетическую значимость, сте-

пень изменений эндотелия артериол и иммунных депозитов в эндотелиоцитах клубочков почек, их взаимоотношения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находились 82 больных ГВ в возрасте от 16 до 60 лет (в среднем $24 \pm 1,2$ лет), среди которых было 54% мужчин и 46% женщин. Длительность заболевания составила $9 \pm 0,9$ лет. Острое течение заболевания имело место в 21% наблюдений, I степень активности патологического процесса — в 27%, II — в 38%, III — в 35%. ГН диагностирован у 53 (65%) пациентов. На предыдущих этапах поражение кожи в виде геморрагической пурпуры имело место у всех без исключения больных. На момент обследования патология кожи констатирована в 58% случаев, суставов — в 40%, сердца — в 24%, печени — в 23%, нервной системы — в 22%, пищеварительного тракта — в 17%, скелетных мышц — в 15%, поджелудочной железы — в 9%, селезенки — в 7%.

Антитела к протеиназе-3 обнаружены у 67% от числа обследованных больных, к миелопероксидазе — у 2%, гипер-IgA-емия ($>M+SD$ показателей здоровых) — у 88%. Артериальная гипертензия установлена в 23% наблюдений. Параметры среднего артериального давления у обследованных пациентов составили $109 \pm 1,9$ мм рт.ст., общего периферического сосудистого сопротивления — $2568 \pm$

102,2 дин \times с \times см⁻⁵, скорости клубочковой фильтрации – 112 \pm 3,1 мл/мин (по формуле Кокрофта-Голта), эффективного почечного плазмотока – 471 \pm 18,7 мл/мин, соотношения почечного к периферическому сосудистому сопротивлению – 25 \pm 1,7%. В 8% от числа больных ГВ с ГН диагностирован нефротический синдром, в 17% – почечная недостаточность (I-III стадии хронической болезни почек).

У 21 пациента с сохраненной функцией почек и без нефротического синдрома выполнена нефробиопсия (использована методика «True-Cut» с применением высокоскоростного пистолета «Biortu-Vard»). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, альциановым синим и по ван-Гизону, ставилась PAS-реакция. Выполняли иммуноферментный (с пероксидазной меткой) и иммунофлюоресцентный методы исследования тканей почек. Микроскопическое исследование проводили на микроскопах «Olympus-AX40» и «Olympus-AX70-Provis» с цифровой видеокамерой «Olympus-DP50» (Япония). Подсчитывали степень пролиферации эндотелия артериол и уровень депозиций в эндотелиоцитах клубочков почек IgA, IgG, IgM, C3-компонента комплемента и C1q-компонента. 2-й морфологический класс ГН установлен в 48% наблюдений, 3-й, 4-й и 6-й – в 14%, 5-й – в 10%.

Эндотелиальную функцию сосудов (ЭФС) оценивали по содержанию в крови эндотелина-1 (ET1), тромбксана-A2 (TxA2), простаглицина (PgI2), циклического гуанозинмонофосфата (сGMP) и нитритов (NO₂). Уровни в сыворотке крови ET1, TxA2, PgI2 и сGMP исследовали иммуноферментным методом (ридер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франция). Концентрацию ни-

тринов (NO₂) – конечных стойких продуктов метаболизма системы оксида азота – определяли в сыворотке спектрофотометрически с помощью реактива Грейса (спектрофотометр «СФ-46», Россия). В качестве контроля обследованы 32 практически здоровых человека (17 мужчин и 15 женщин в возрасте 17-60 лет). Параллельно с показателями ЭФС были изучены концентрации в крови иммуновоспалительных белков (фибриногена, фибронектина, b2-микроглобулина, IgA, IgG, IgM, циркулирующих иммунных комплексов и ревматоидного фактора) с использованием биоанализаторов «BS-200» (Китай) и «Olympus-AU640» (Япония), а также адсорбционно-реологические свойства сыворотки крови (параметры поверхностного натяжения, модуля вязкоупругости, поверхностной и объемной вязкости сыворотки) с применением тензиометра «PAT2-Sinterface» (Германия) и ротационного вискозиметра «Low-Shear-30» (Швейцария).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-StatSoft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента (t), Уилкоксона-Рао и достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Параметры ЭФС у здоровых людей и при ГВ, а также у таких больных без поражения почек и с ГН представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели ЭФС у больных ГВ и здоровых людей (M \pm SD \pm m)

Показатели ЭФС	Группы обследованных		Отличия групп	
	больные ГВ (n=82)	здоровые (n=32)	t	p
ET1, пг/мл	7,0 \pm 0,91 \pm 0,10	4,0 \pm 0,58 \pm 0,10	16,80	<0,001
TxA2, нг/мл	20,9 \pm 6,64 \pm 0,73	7,7 \pm 8,37 \pm 1,48	8,87	<0,001
PgI2, нг/мл	35,4 \pm 7,52 \pm 0,83	71,5 \pm 53,71 \pm 9,50	5,98	<0,001
NO ₂ , мкмоль/л	4,8 \pm 0,34 \pm 0,04	5,1 \pm 0,36 \pm 0,06	3,32	0,001
сGMP, пкмоль/мл	13,3 \pm 2,61 \pm 0,29	11,1 \pm 1,24 \pm 0,22	4,46	<0,001
	больные без ГН (n=29)	больные с ГН (n=53)		
ET1, пг/мл	6,4 \pm 0,49 \pm 0,11	7,1 \pm 0,95 \pm 0,12	3,38	0,001
TxA2, нг/мл	21,6 \pm 7,66 \pm 1,67	20,7 \pm 6,31 \pm 0,81	0,55	0,585
PgI2, нг/мл	39,0 \pm 7,07 \pm 1,54	34,2 \pm 7,33 \pm 0,94	2,62	0,011
NO ₂ , мкмоль/л	4,7 \pm 0,34 \pm 0,07	4,9 \pm 0,32 \pm 0,04	2,61	0,011
сGMP, пкмоль/мл	13,6 \pm 2,54 \pm 0,55	13,2 \pm 2,64 \pm 0,34	0,57	0,573

По сравнению с уровнями у здоровых людей регистрируется достоверное повышение содержания ET1 на ¼, TxA2 в 2,7 раза, cGMP на 20% при уменьшении вдвое концентрации простациклина и на 6% нитритов. Необходимо отметить, что изменения (больше или меньше M±SD здоровых) показателей ET1, TxA2, cGMP и NO₂ отмечаются в 100%, 68%, 61% и 44% случаев. Поражение почек при ГВ в виде ГН сопровождается достоверным увеличением значений в крови ET1 на 11% и NO₂ на 4% при уменьшении Pgl2 на 12%. Выполненный ANOVA/MANOVA свидетельствует о том, что на интегральное состояние ЭФС оказывает влияние тяжесть поражения почек. Однофакторный дисперсионный анализ демонстрирует зависимость от характера выраженности ГН показателей ET1 и NO₂.

Показатели среднего артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления дисперсионно и корреляционно никак не связаны с концентрациями в крови составляющих ЭФС. Вместе с тем, скорость клубочковой фильтрации зависит от значений ET1, Pgl₂ и NO₂. Как

демонстрирует многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона-Рао, интегральное состояние ЭФС при ГН ассоциируется с полом больных и с общей степенью активности заболевания. По результатам ANOVA, уровень эндотелиемии зависит от активности ГВ, а параметры cGMP – от тяжести поражения печени. Концентрация ET1 коррелирует с показателями в сыворотке крови фибриногена, b2-микроглобулина, IgA, IgG, поверхностной и объемной вязкости плазмы, TxA2 – с уровнями в крови IgA, IgG, ревматоидного фактора, циркулирующих иммунных комплексов и модуля вязкоупругости, Pgl2 – с IgA, поверхностной и объемной вязкостью, NO₂ – с параметрами фибриногена, IgM, ревматоидного фактора и поверхностного натяжения сыворотки, cGMP – со значениями фибронектина и b2-микроглобулина.

По результатам выполненного ANOVA, уровень TxA2 в крови влияет на степень формирования эластофиброза сосудистой стенки, а содержание cGMP – на пролиферацию эндотелия артериол и выраженность отложений IgG в эндотелии капилляров клубочков, что отражено в табл. 2.

Таблица 2

Достоверность дисперсионного влияния показателей крови ЭФС на характер поражения сосудов при ГН у больных ГВ

Параметры патологии сосудов	Показатели ЭФС				
	ET1	TxA2	Pgl2	NO2	cGMP
Пролиферация эндотелия артериол	0,601	0,743	0,248	0,426	0,038
Плазматическое пропитывание	0,619	0,406	0,432	0,206	0,656
Фибриноидное набухание	0,647	0,607	0,727	0,191	0,492
Гиалиноз	0,599	0,234	0,405	0,756	0,078
Эластофиброз	0,425	0,009	0,308	0,847	0,104
Лимфогистиоцитарная инфильтрация	0,606	0,778	0,249	0,505	0,378
Периваскулярный склероз	0,987	0,764	0,253	0,419	0,650
Отложения в эндотелии капилляров IgA	0,268	0,502	0,596	0,639	0,412
Отложения в эндотелии капилляров IgG	0,236	0,680	0,597	0,263	0,048
Отложения в эндотелии капилляров IgM	0,799	0,742	0,106	0,698	0,612
Отложения в эндотелии капилляров C3	0,846	0,757	0,419	0,118	0,621
Отложения в эндотелии капилляров C1q	0,557	0,794	0,408	0,169	0,593

Концентрация ET1 в сыворотке крови больных ГН прямо коррелирует с уровнем депозиции IgA в эндотелии капилляров клубочков, отложения IgM – с параметрами простациклинемии, тяжесть фибриноидного набухания стенки сосудов обратно соотносится со значениями нитритемии, а содержание в крови cGMP позитивно коррелирует со степенью пролиферации эндотелия артериол, гиалиноза и эластофиброза сосудистой стенки, с уровнем депозиции в эндотелии капилляров клубочков IgG.

ОБСУЖДЕНИЕ. Результаты проведенного дисперсионного и корреляционного анализа позволили нам сделать заключение, имеющее определенную практическую значимость: показатели в сыворотке крови вторичного мессенджера системы оксида азота cGMP > 16 пмоль/мл (>M+SD больных с ГН) свидетельствуют о выраженной пролиферации эндотелия артериол почек и степени отложений в эндотелии капилляров клубочков IgG.

С учетом полученных данных необходимо дать некоторые комментарии. Почки больше дру-

гих органів зависят від функціонального стану ендотелію в зв'язі з наявністю великої кількості ендотеліоцитів (около 30% всієї ендотеліальної вистилки судин організму), які є першим шаром на шляху ультрафільтрації в капілярах клубочків. В даний час ендотелію розглядається як потужний самостійний ендокринний орган, визначаючий фільтраційну гломерулярну функцію. Ендотеліальні клітини артеріол і капілярів клубочків здатні продукувати різні цитокіни і фактори (колонієстимулюючі, активації тромбоцитів і фібробластів), утримувати мембранні рецептори до імуноглобулінам. На нефроендотеліоцитах у хворих ГВ можливо збільшення експресії адгезивних молекул для лейкоцитів, що, гіпотетично, може сприяти проникненню нейтрофілів і лімфоцитів через базальну мембрану, впливаючи на запальні процеси [5].

Повредження ниркового ендотелію порушує нормальні регуляторні зв'язки, а виникаюча ЕДС супроводжується дисбалансом активних судинних медіаторів, відповідальних за підтримку нормального ангиотонуса, з зміною антитромбогенної активності стінки судин [11]. ЕДС при ІгА-ГН у хворих ГВ і первинної ІгА-нефропатії визначає проліферацію в нирках мезангіальних клітин і збільшення мезангіального матриксу [16]. Порушення функції нефроендотеліоцитів посилює продукцію ренального фактора Виллебранда, молекул клітинної адгезії і тромбомодуліну – учасників процесів ЕДС [15]. Повредження стінки капілярів клубочків при ГН може збільшувати проходження макромолекул через мезангію, а поряд з підвищеним синтезом вазоконстрикторів (ЕТ1, ТхА2) сприяти експресії широкого спектра факторів росту з активацією ниркових фібробластів, накопиченням компонентів внепиркового матриксу і розвитком нефросклероза.

ВИВОДИ. ГВ протікає з вираженою ЕДС, що супроводжується підвищенням концентрацій в крові ЕТ1, ТхА2 і сGMP на фоні зменшення вмісту простагліцину і нітритів, пов'язано з загальною активністю захворювання і тяжкістю ураження нирок, з параметрами в крові фібриногена, b2-мікроглобуліну, ІгА, ІгG, ІгM, ревматоїдного фактора і циркулюючих імунних комплексів, а також поверхневого натяження, в'язкоупругості, поверхневої і об'ємної в'язкості сироватки, причому, рівень тромбоксанемії визначає тяжкість еластофіброзу судин, а показники сGMP – ступінь проліферації ендотелію артеріол і відкладень ІгG в ендотеліоцитах ниркових клубочків. Показники в сироватці крові вторинного месенджера системи оксиду азоту сGMP у хворих ГН на фоні ГВ можуть мати прогностичне значення.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Biasucci L. M.* Biomarkers of inflammation and endothelial function: the holy grail of experimental and clinical medicine? / L. M. Biasucci, M. T. Cardillo // *Vascul. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 56, N 1-2. - P. 26-28.
2. *Bo Y.* Total flavonoids of *Bidens bipinnata* L. a traditional Chinese medicine inhibits the production of inflammatory cytokines of vessel endothelial cells stimulated by sera from Henoch-Sch nlein purpura patients / Y. Bo, L. P. Yuan, J. J. Zhang [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* - 2012. - Vol. 64, N 6. - P. 882-887.
3. *Cayci F. S.* An analysis of the levels of the soluble form of the endothelial protein C receptor in children with Henoch-Sch nlein purpura / F. S. Cayci, M. Ekim, Y. Egin [et al.] // *Pediatr. Hematol. Oncol.* - 2013. - Vol. 5, N 12. - P. 135-139.
4. *Chen T.* Elevated serum interleukin-33 levels in patients with Henoch-Sch nlein purpura / N. Chen, R. Z. Jia, Z. P. Guo [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* - 2012. - Vol. 27, N 7. - P. 85-87.
5. *Coll-Vincent B.* Soluble intracellular adhesion molecule-1 vascular cell, E-selectin and L-selectin in polyarteritis nodosa / B. Coll-Vincent, M. C. Cid, J. M. Cran // *Arthr. Rheum.* - 2015. - Vol. 38. - P. 156-160.
6. *Del Vecchio G. C.* Cytokine pattern and endothelium damage markers in Henoch-Sch nlein purpura / G. C. Del Vecchio, R. Penza, M. Altomare [et al.] // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* - 2015. - Vol. 30, N 3. - P. 623-629.
7. *Dudley J.* Randomised, double-blind, placebo-controlled trial to determine whether steroids reduce the incidence and severity of nephropathy in Henoch-Schonlein purpura (HSP) / J. Dudley, G. Smith, A. Llewelyn-Edwards [et al.] // *Arch. Dis. Child.* - 2013. - Vol. 98, N 10. - P. 756-763.
8. *Kawasaki Y.* The role of serum myeloid-related protein 8/14 complex in Henoch-Sch nlein purpura nephritis / Y. Kawasaki, S. Ohara, Y. Abe [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* - 2012. - Vol. 27, N 1. - P. 65-71.
9. *Kawasaki Y.* Henoch-Sch nlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment / Y. Kawasaki, A. Ono, S. Ohara [et al.] // *Fukushima J. Med. Sci.* - 2013. - Vol. 59, N 1. - P. 15-26.
10. *Lardhi A. A.* Henoch-Schonlein purpura in children from the eastern province of Saudi Arabia / A. A. Lardhi // *Saudi Med. J.* - 2012. - Vol. 33, N 9. - P. 973-978.
11. *Luscher T. F.* Biology of the endothelium / T. F. Luscher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* - 2011. - Vol. 20, N 11. - P. 3-10.
12. *Mahajan N.* Levels of interleukin-18 and endothelin-1 in children with henoch-sch nlein pur-

- pura: a study from northern India / N. Mahajan, D. Kapoor, D. Bisht [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* - 2013. - Vol. 30, N 6. - P. 695-699.
13. Moore S. Henoch-Schonlein purpura / S. Moore, A. Bowden, S. Afify // *BMJ Case Rep.* - 2011. - Vol. 23. - P. 2011-2012.
14. Naija O. Predictive factors of severe Henoch-Schonlein nephritis in children: report of 34 cases / O. Naija, J. Bouzaraa, R. Goucha-Louzir, M. R. Lakhoua // *Tunis Med.* - 2012. - Vol. 90, N 12. - P. 878-881.
15. Niemir Z. I. Can von Willebrand factor, platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 and thrombomodulin be used as alternative markers of endothelial cell injury in human glomerulonephritis? / Z. I. Niemir, A. Kubiak, P. Olejniczak // *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* - 2009. - Vol. 49. - P. 213-218.
16. Qiu L. Q. Coupled induction of iNOS and p53 up-regulation in renal resident cells may be linked with apoptotic activity in the pathogenesis of progressive IgA nephropathy / L. Q. Qiu, R. Sinniah, S. I. Hsu // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2014. - Vol. 15, N 8. - P. 2066-2078.
17. Raza K. Infliximab leads to a rapid but transient improvement in endothelial function in patients with primary systemic vasculitis / K. Raza, D. M. Carruthers, R. Stevens [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2009. - Vol. 65, N 7. - P. 946-948.
18. Stillman I. E. Vasculitis is an antiangiogenic state / I. E. Stillman, S. A. Karumanchi // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2012. - Vol. 23, N 1. - P. 8-10.

Надійшла до редакції 20.01.2016

Прийнята до друку 22.02.2016

© Zakon K., Romanova V., Dudarenko V., Arbuzova I., Radchenko G., 2016

УДК 616.61:615.015

K. ZAKON, V. ROMANOVA, V. DUDARENKO, I. ARBUZOVA, G. RADCHENKO

DIFFERENTIAL APPROACH OF CONTINUOUS AND INTERMITTENT RENAL REPLACEMENT THERAPY APPLYING IN CARDIAC SURGERY ACUTE KIDNEY INJURY

К. ЗАКОНЬ, В. РОМАНОВА, В. ДУДАРЕНКО, І. АРБУЗОВА, Г. РАДЧЕНКО

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЗАСТОСУВАННЯ ТРИВАЛОЇ АБО ІНТЕРМІТУЮЧОЇ
НИРКОВОЇ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ
ПОШКОДЖЕННЯМ НИРОК**

ДУ “Інститут нефрології Національної академії медичних наук України”, Київ

SI “Institute of Nephrology NAMS of Ukraine”, Kyiv

Keywords: acute kidney injury, cardiac surgery, continuous renal replacement therapy, intermittent renal replacement therapy, multiorgan failure.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, тривала ниркова замісна терапія, інтермітуюча ниркова замісна терапія, синдром поліорганної недостатності.

Abstract. Background: In-hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI is 3-7 times higher than those without AKI. This prospective observational study was dedicated to evaluate a differential approach of applying continuous and intermittent modalities of RRT in cardiac surgery patients.

Methods. One hundred and six adult cardiac surgery patients admitted hospital in 2008-2011 years, who had AKI and met inclusion criteria were allocated in CRRT or IRRT group.

Results. Observed in-hospital mortality of CRRT patients was significantly lower than predicted by APACHE II ($p=0,01$), in contrast with IRRT group. The in-hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI and multiorgan dysfunction treated with CRRT was significantly lower than in patients treated with IRRT (32,5% vs 67,6%, $p=0,012$) and lower than predicted by APACHE II (32,5% vs 50%, $p=0,025$), while in IRRT group observed in-hospital mortality was significantly higher (67,6% vs 46%, $p=0,012$) than predicted.

Discussion. The complexity of the treatment of cardiac surgery patients with AKI and, especially, the subset with critical illness, could explain the lack of association between RRT modality and renal recovery and the in-hospital mortality of whole cohort, as well. This is a basis for differential and complementary applying of different RRT modalities according to the specific clinical situation.

Conclusions. Differential applying of continuous RRT modalities for the treatment of cardiac surgery patients with AKI, as a component of MOF, and intermittent RRT for the patients, who have not multiorgan dysfunction, could contribute to reducing in-hospital mortality in this cohort.

Резюме. Госпітальна летальність пацієнтів кардіохірургічного профілю з ГПН в 3-7 разів вища ніж у пацієнтів без ГПН. Це проспективне оглядове дослід-

Законь Костянтин Миколайович
knz1977@gmail.com

дження присвячено диференційному застосуванню тривалої (ТНЗТ) та інтермітуючої ниркової замісної терапії (ІНЗТ) у пацієнтів кардіохірургічного профілю.

Методи. 106 кардіохірургічних пацієнтів, госпіталізованих в 2008-2011 роках та які мали ГПН та критерії включення, були розподілені у групи ТНЗТ та ІНЗТ.

Результати. Госпітальна летальність, що спостерігали у пацієнтів в групі ТНЗТ, була достовірно нижчою за очікувану за шкалою APACHE II ($p=0,01$), на відміну від групи ІНЗТ. Госпітальна летальність кардіохірургічних пацієнтів з ГПН та СПОН, яких лікували ТНЗТ була достовірно нижчою ніж серед пацієнтів, яких лікували ІНЗТ (32,5% vs 67,6%, $p=0,012$) та нижчою за очікувану за шкалою APACHE II (32,5% vs 50%, $p=0,025$), в той час як госпітальна летальність в групі ІНЗТ була достовірно вищою (67,6% vs 46%, $p=0,012$) ніж очікувана.

Обговорення. Брак зв'язку між видом НЗТ та госпітальною летальністю лікування кардіохірургічних хворих з ГПН, особливо у критичному стані, можна пояснити його комплексністю. Це є основою для застосування диференційованого та комплементарного підходу у виборі виду НЗТ з урахуванням конкретної клінічної ситуації.

Висновки. Диференційований підхід до вибору тривалої НЗТ для лікування кардіохірургічних пацієнтів з ГПН, як складовою СПОН, та інтермітуючої НЗТ для пацієнтів без СПОН може сприяти зменшенню госпітальної летальності цих пацієнтів.

INTRODUCTION. Incidence of acute kidney injury (AKI) is growing and associated with adverse outcomes, particularly in critically ill patients. Depending on the definition frequency of AKI can reach 30% of patients after cardiac surgery [8] with renal replacement therapy (RRT) requirement of 2.6% of all patients or up to 22.5% of patients with AKI [4].

In-hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI is 3-7 times higher than those without AKI [2, 4]. In case of AKI that needs RRT further deterioration of in-hospital mortality is observed with figures as high as 47-76% [3, 8].

Today, several modalities of RRT could be applied for AKI treatment and include continuous or intermittent extra-corporeal methods (hemodialysis, hemofiltration and hemodiafiltration) and peritoneal dialysis. Numerous clinical trials conducted last years could not demonstrate clear benefit of specific RRT modality in treatment of AKI in terms of in-hospital mortality.

This clinically-based prospective observational study was dedicated to evaluate a differential approach of applying continuous and intermittent modalities of RRT in cardiac surgery patients.

MATERIALS AND METHODS. Adult patients admitted National Institute of Cardio-Vascular Surgery NAMS of Ukraine for cardiac surgery during 2008-2011 years and met inclusion criteria were allocated in group of continuous modalities (CRRT) or in group of intermittent modalities (IRRT) of renal replacement therapy (RRT). Inclusion criteria: age ≥ 18 years old, cardiac illness with indications for surgical intervention and AKI, which needed RRT before or after surgical operation. Exclusion criteria: age < 18 years old; chronic kidney disease (CKD) V.

AKI was defined and staged according with RIFLE criteria ascribed by Bellomo et al., as well as complete and partial recovery of renal function [1]. Defining and staging of CKD was performed according with K/DOQI Guideline (2002) [7]. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using MDRD equation [6].

Sepsis, severe sepsis and septic shock were diagnosed according and multiple organ failure (MOF) was

defined according to Consensus Conference (1991) as the presence of altered organ functions of two or more organs systems in an acutely ill patient such that homeostasis cannot be maintained without intervention.

Surgical intervention, management before and after surgical treatment were conducted according to the local protocols of National Institute of Cardio-Vascular Surgery NAMS of Ukraine. Indications for RRT were determined according to the local protocol of Institute of Nephrology NAMS of Ukraine.

IHD was conducted with Innova (Gambro Dasco S.p.A., Italy) and AK-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Sweden) dialysis machines and Polyflux 17L (Gambro Dialyzatoren GmbH, Germany) dialyzers. Bicarbonate dialysis fluid was used with flow rate 500 ml/min and blood flow rate - 250 — 350 ml/min. The duration of sessions was 4-8 hours.

CVVH was performed in pre-dilution mode with Prisma machine (Gambro Dasco S.p.A., Italy) throughout 24 hours per day. HF1000 sets and Gambrosol 2 and Gambrosol 4 solutions were used (Gambro Dasco S.p.A., Italy). Blood flow rate was set up at 180 ml/min and prescribed substitution fluid rate was 35 ml/kg/hr.

SLEDD was performed with Innova (Gambro Dasco S.p.A., Italy) and AK-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Sweden) dialysis machines and Polyflux 17L (Gambro Dialyzatoren GmbH, Germany) dialyzers. Sessions' duration was 8-12 hours and blood flow rate was 100 ml/min, meanwhile dialysis fluid rate was 350 ml/min.

HVHF was carried out in pre-dilution mode with AK-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Sweden) machine, Polyflux 14S (Gambro Dialyzatoren GmbH, Germany) hemofilters and durability 4-8 hours. Bicarbonate substitution fluid was used with flow rate 75-100 ml/kg/hr and blood flow rate was set up at 250 ml/min.

Vascular access in all cases was central venous catheter for hemodialysis 12 Fr, 20 cm (Arrow International Inc., USA), which was introduced in right jugular or subclavian vein or left subclavian vein. For anticoagulation unfractionated heparin was used in loading dose 10-25 IU/kg and maintain dose 10-20 IU/kg/hr (IHD and

HVHF) or 3-20 IU/kg/hr (CVVH and SLEDD). RRT for patients with active bleeding, INR \geq 4 or APTT \geq 120 sec was performed without anticoagulation.

Patients treated with CRRT could be switched to the intermittent HD after three days of treatment and in the case all of followed: vasopressors withdrawal, weaning from mechanical ventilation and urine output about 1 ml/kg/hr, which provides zero or negative water balance.

Statistical analysis included descriptive statistics and non-parametric tests (Mann-Whitney) for comparison. Kaplan-Mayer estimator was used for survival analysis). Preliminary correlation analysis was performed using Kendall tau-b and factors statistically

significantly associated with outcome were included in Cox proportional hazards model for investigation of hospital mortality risk factors. All calculations were performed with SPSS for Windows v. 17.0 software.

RESULTS. One hundred and six adult cardiac surgery patients (74 males and 32 females), who needed RRT due to AKI development in perioperative period were prospectively included in the study. Forty nine patients were treated with continuous RRT modalities (CVVH - 43, SLEDD - 6) were allocated in the group of continuous RRT (CRRT), meanwhile 57 patients assigned group of intermittent RRT (IRRT) (IHD - 40, HVHF – 17). The patients' characteristics are summarized in Table 1 and 2.

Table 1

Baseline clinical patients' characteristic at RRT initiation

	Continuous RRT (n=49)	Intermittent RRT (n=57)	P
Male, n (%)	39 (79.6)	35 (61.4)	0.043
Female, n (%)	10 (20.4)	22 (38.6)	
Age, years (Mean \pm SD)	51.9 \pm 15.4	57 \pm 13.3	0.085
CKD-I, n (%)	2 (4.1)	1 (1.8)	0.292
CKD-II, n (%)	6 (12.2)	3 (5.3)	0.292
CKD-III, n (%)	2 (4.1)	11 (19.3)	0.292
Diabetes mellitus, n (%)	8 (16.3)	7 (12.3)	0.499
MOF, n (%)	40 (81.6)	34 (59.6)	0.014
Sepsis, n (%)	17 (34.7)	8 (14)	0.013
Oligouric, n (%)	40 (81.6)	40 (70.2)	0.174
Mechanical ventilation, n (%)	26 (53.1)	18 (31.6)	0.026

Table 2

Baseline laboratory patients' characteristic at RRT initiation

	Continuous RRT (n=49)	Intermittent RRT (n=57)	P
	(Mean \pm SD)		
Weight, kg	79.4 \pm 19.8	78.1 \pm 15	0.934
Height, cm	171.6 \pm 8.7	169.7 \pm 10.3	0.393
BMI	26.7 \pm 5.6	26.9 \pm 4.4	0.577
BSA, m ²	1.9 \pm 0.3	1.92 \pm 0.22	0.967
APACHE II	23.2 \pm 6	20.8 \pm 5.6	0.041
MODS	7 \pm 3.4	5.8 \pm 3.3	0.045
SOFA	8.8 \pm 3.9	6.9 \pm 4.1	0.007
GFR (MDRD)	15.6 \pm 6.3	14.2 \pm 4.9	0.378
Blood urea, mmol/l	30.7 \pm 11.1	31.2 \pm 10.5	0.738
Blood creatinine, μ mol/l	378.7 \pm 136.6	407.1 \pm 222.6	0.938
Urine output, ml/kg/hr	0.4 \pm 1.6	0.5 \pm 2.4	0.061

There were no significant differences between groups in types of cardiac surgery, but initiation of RRT before surgery was higher among IRRT patients (28.6% vs 47.4%, $p=0.049$).

On the whole, observed hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI who were treated with RRT was 35.8% and do not differ statistically with predicted by APACHE II - 42% ($p=0.192$).

There were no differences in the in-hospital mortality (28.6% vs 42.1%, respectively, $p=0.249$) and causes of death between CRRT and IRRT groups (fig. 1). However, observed in-hospital mortality of CRRT patients was significantly lower than predicted by APACHE II (28.6 vs 46%, respectively, $p=0.01$), in contrast with IRRT group (39% vs 41%, respectively, $p=NS$).

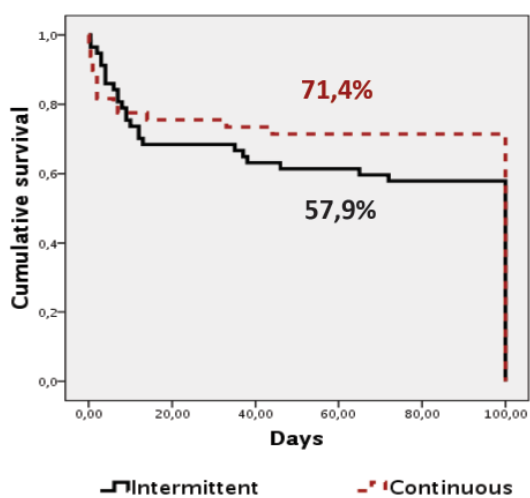


Fig. 1. The in-hospital survival of cardiac surgery patients treated with CRRT or IRRT ($p=0.249$).

Statistically significant difference in the in-hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI and MOF treated with RRT (AKI-MOF) and those without MOF (AKI-w/oMOF) was observed (48.6% vs 6.3%, respectively, $p<0.001$) (fig. 2).

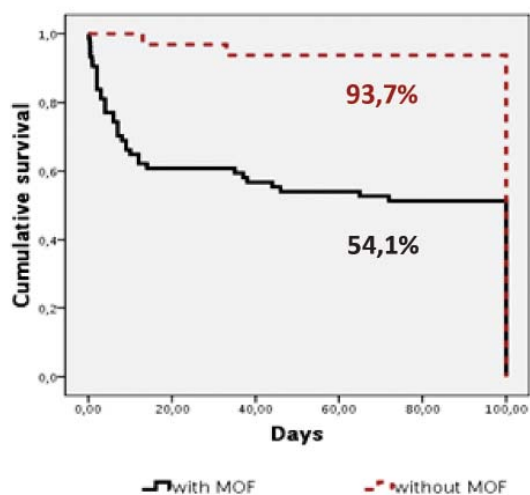


Fig. 2. The in-hospital survival of cardiac surgery patients with AKI-MOF and AKI-w/oMOF ($p<0.001$).

The in-hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI-MOF treated with CRRT was statistically significantly lower than in patients treated with IRRT (32.5% vs 67.6%, respectively, $p=0.012$) (fig. 3). Moreover, observed in-hospital mortality in CRRT group was significantly lower than predicted by APACHE II (32.5% vs 50%, respectively, $p=0.025$), while in IRRT group observed in-hospital mortality was significantly higher (67.6% vs 46%, respectively, $p=0.012$).

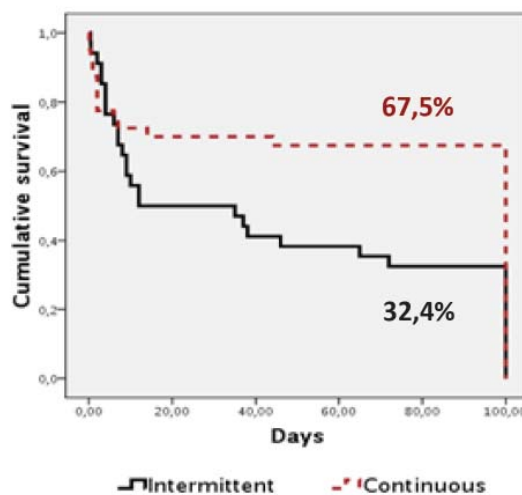


Fig. 3. The in-hospital survival of cardiac surgery patients with AKI-MOF treated with CRRT and IRRT ($p=0.012$).

The in-hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI-w/oMOF did not differ significantly between CRRT and IRRT group (11% vs 4.3%, respectively, $p=0.504$) (fig. 4). However, observed in-hospital mortality of patients with AKI-w/oMOF treated with IRRT was significantly lower than predicted by APACHE II (4.3% vs 29.1%, respectively, $p<0.001$), in contrast to CRRT group, where statistical significance was not demonstrated in (11.1% vs 29.1%, respectively, $p=0.144$).

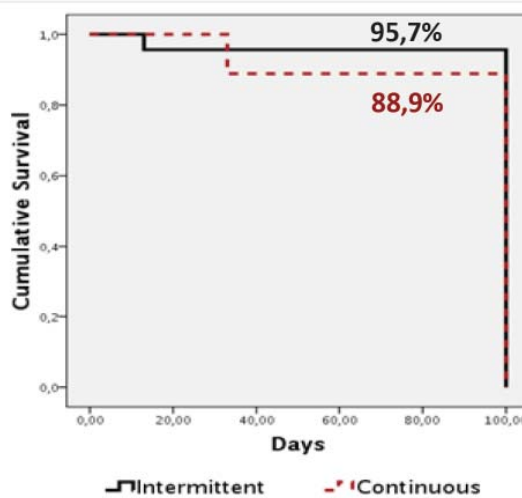


Fig. 4. The in-hospital survive of cardiac surgery patients with AKI-w/oMOF treated with CRRT and IRRT ($p=0.504$).

Presence of CKD-III was the only factor influenced on risk of in-hospital death of cardiac surgery patients with AKI treated with RRT (RR 3.45; 95% CI 1.14 – 10.46, p=0.029). Other parameters (ultrafiltration rate, presence of MOF, CKD-I, CKD-II, dopamine dose at RRT start, number of organ system with failure, presence of heart failure, respiratory failure, consciousness deficiency, mechanical ventilation, APACHE II scores, mean Kt/V and fluid balance, urine output at RRT start and on day 1, 2 and 3 and fluid balance on

day 1) included in the Cox proportional hazards model were not statistically significant.

Cox proportional hazards model did not reveal statistically significant risk factors of the in-hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI-w/oMOF. Meanwhile, continuance of RRT during the first 3 days after initiation, ultrafiltration rate, presence of CKD– III, MODS score and mean water balance of first 3 days of RRT were significantly associated with hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI and MOF (table 4).

Table 4

Relative risk of hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI and MOF treated with RRT

	P	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
Continuance of RRT during the first 3 days after RRT initiation (hour)	0.015	0.954	0.919	0.991
Initiation of RRT before surgical intervention	0.884	0.896	0.204	3.934
Ultrafiltration rate (ml/kg/hrs.)	0.008	1.580	1.127	2.214
IHD	0.082	0.241	0.049	1.195
CVVH	0.874	1.116	0.287	4.344
CKD	0.212			
CKD - I	0.340	3.671	0.253	53.199
CKD - II	0.453	0.557	0.120	2.571
CKD– III	0.045	8.135	1.046	63.266
Urine output at RRT initiation (ml/kg/hrs.)	0.362	1.000	0.998	1.001
Dopamine dose at RRT initiation (mcg/kg/min.)	0.250	1.661	0.700	3.941
Mechanical ventilation	0.852	1.144	0.279	4.699
Number. of organs system with failure	0.447	1.308	0.655	2.609
Dysfunction of CNS	0.616	0.735	0.221	2.445
MODS. score	0.018	1.321	1.049	1.662
Mean water balance (ml/kg)	0.005	1.001	1.000	1.002
Re-operation	0.387	1.798	0.476	6.788
BSA. m2	0.060	7.412	0.921	59.644
Oliguria duration (days)	0.560	0.984	0.934	1.038

DISCUSSION. The major limitations of our study are conducted with its observational nature and relatively small population size. On the other hand, the aim of this study was to evaluate in real-life environment hypothesis, that differential applying of RRT modalities may have beneficial effects on cardiac surgery patients with AKI.

In our study the in-hospital mortality was 35.8% with the highest figure – 48.6% - in patients with multiorgan dysfunction and the lowest (6.3%) in patients, who had not any signs of organs failure except kidney. This result corresponds to several studies of RRT treated cardiac surgery patients with AKI, that demonstrated in-hospital mortality at 47-65.5% [3. 8]. The in-hospital mortality of our study was at the lowest level of previously reported trials and could be related to differ-

ences in population enrolled. Management of patients besides RRT performing and, probably, absence of hard cut-off time value (for example 28 days) to define in-hospital mortality in our study. Meanwhile our data is in agreement with the previously reported work of M. Ostermann i R. W. Chang (2009). whether increase of in-hospital mortality of AKI patients was associated with increasing number of other organs systems failure [5].

Meanwhile lot of studies showed advantage of specific RRT method was conducted. Most of them had important limitations and their results were not confirmed in further trials. Recently published meta-analysis results (which included RCTs above) also confirmed the lack of benefits “more intensive” approach to RRT on the “less intensive” [9].

The main limitation of studies of RRT applying in treatment of AKI comes from hypothesis that “gold” RRT method exists and one size could fit all. Another concern is related to difficulties in separation of the modality effect from the dose effect or even timing effect. First of all, it is well recognized, that population of AKI patients is very heterogeneous not only regarding cause of AKI. But also patient-related factors (age, co-morbidities, etc.) and disease-related (localization of infection in sepsis, severity of disease, and so on). Thus, it is barely possible. that the specific RRT modality will be equally effective in cardiac surgery patient with cardiogenic shock due to myocardial infarction or in infective endocarditis patient with septic shock and heart failure or in a stable patients with contrast-induced AKI. That is why. we should be careful in extrapolation of results of different AKI studies and be aware about the population enrolled in. It is clearly demonstrated in our study. While in the whole cohort of cardiac surgery patients CRRT and IRRRT were equally effective regarding in-hospital mortality and renal recovery. CRRT was beneficial in a subset of patients with multiorgan dysfunction. In contrast to patients with renal failure alone in which IRRRT had benefit.

This finding could be explained by differences in clinical situations and. as a consequence. different goals of RRT. Since the in-hospital mortality of cardiac surgery patients is associated with continuance of RRT during the first and three days after RRT initiation. Mean water balance of first three days of RRT and ultrafiltration rate. the beneficial effect of CRRT in patients with MOF is related to its ability to provide smooth correction of volume status and solute removal. It is well elucidated, that patients with compromised cardiac function is extremely susceptible to large fluid and solute shifts and the beneficial effect of CRRT was noted mainly in patients with unstable hemodynamics. Cardiac surgery patients with AKI-MOF, who remained alive had highest duration RRT for the first three days of RRT in comparison with those who died (28.4 ± 17.2 h vs 19.3 ± 11.6 h, respectively, $p=0.037$). had lower ultrafiltration rate (1.18 ± 1.01 ml/kg/h vs 1.94 ± 1.88 ml/kg/h, respectively, $p=0.05$) and negative fluid balance for the first three days of RRT (-6.1 ± 11.1 ml/kg i -0.7 ± 10.8 ml/kg, respectively, $p=0.026$). It is important, that net ultrafiltration volume did not differ significantly between AKI-MOF patients who survived or died (27.8 ± 28.6 ml/kg vs 38.45 ± 37.02 ml/kg, respectively, $p=0.333$). Taken together, this may underline importance of ultrafiltration rate as a factor of morbidity and mortality of cardiac surgery patients. On the other hand, it could be the reflection of casual more restrictive approach in fluid management of survived patients.

It is not surprising that severity of disease affects outcome. Survived patients with AKI-MOF had lower MODS score at the RRT start than those who died (6.1 ± 2.4 vs 8.9 ± 3.8 . respectively. $p < 0.001$). CKD-III was associated with mortality of AKI-MOF patients and the only risk factor of whole cohort of cardiac sur-

gery patients with AKI (RR 3. 45; 95% CI 1.14 – 10.46; $p=0.029$). Several studies elucidated the importance of CKD as a mortality risk factor of cardiac surgery patients.

The complexity of the treatment of cardiac surgery patients with AKI, and especially, the subset with critical illness could explain the lack of association between RRT modality and renal recovery and the in-hospital mortality of whole cohort, as well. Because other treatment points (such as surgery-related, conjunct with use of vasopressors. inotropes or specific type of mechanical support of cardiac and/or respiratory function. antimicrobial agents used, etc.) affected outcome are extremely important. Prescribed modality and parameters of RRT should take into account not only specific goals of renal support (i.e. fluid status correction or solute removal). But also above-mentioned and others treatment-related issues. This is a basis for differential and complementary applying of different RRT modalities according to the specific clinical situation.

CONCLUSION. Differential applying of continuous RRT modalities for the treatment of cardiac surgery patients with AKI as a component of MOF, and intermittent RRT for the patients, who have not multiorgan dysfunction could contribute to reducing in-hospital mortality in this cohort.

Beneficial effect of CRRT on mortality of cardiac surgery patients with MOF is related to the ability to provide negative fluid balance with slow ultrafiltration rate and without large fluctuations in intravascular volume and. possibly. solutes concentrations – factors to which patients with compromised cardiac function very susceptible are.

Pre-existed CKD-III is important risk factor of in-hospital mortality of cardiac surgery patients with AKI and severity of critical illness is additional factor contributes to mortality in patients with multiorgan dysfunction.

Despite the fact, that the development of multiorgan dysfunction worsens survival. This does not lead to worse renal prognosis in comparison with AKI patients without multiorgan failure, which is likely dependent from factors besides RRT modality.

REFERENCES:

1. *Bellomo R.* Acute renal failure - definition. outcome measures. animal models. fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / Bellomo R., Ronco C., Kellum J. A., [et al.] // *Crit Care* – 2004. – № 8(4). – P. 204-212.
2. *Elahi M. M.* Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure / Elahi M. M., Lim M. Y., Joseph R. N., [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg* – 2004. – № 26. – P. 1027-1231.
3. *Haase M.* A comparison of the RIFLE and Acute Kidney Injury Network classification for cardiac

- surgery-associated acute kidney injury: A prospective cohort study / Haase M., Bellomo R., Matalanis G., [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg – 2009. – № 138. – P. 1370-1376.
4. Jyrala A. Effect of mild renal dysfunction (s-creat 1.2-2.2 mg/dl) on presentation characteristics and short- and long-term outcomes of on-pump cardiac surgery patients / Jyrala A., Weiss R. E., Jeffries R. A., [et al.] // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery – 2010. – № 10. – P. 777-782.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. – 2012. – Suppl. 2. – 138 p.
6. Kuan Y. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease / Kuan Y., Hossain M., Surman J., [et al.] // Nephrol Dial Transplant – 2005. – № 20. – P. 2394-2401.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. – Am J Kidney Dis – 2002. – Suppl 1. – 266 p.
8. Perez-Valdivieso J. R. Cardiac-surgery associated acute kidney injury requiring renal replacement therapy. A Spanish retrospective case-cohort study / Perez-Valdivieso J. R., Monedero P., Vives M., [et al.] // BMC Nephrology – 2009. – № 10. – P. 27-31.
9. Van Wert R. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis / Van Wert R., Friedrich J. O., Scales D. C., [et al.] // Crit Care Med – 2010. – № 38. – P. 57-65.

Надійшла до редакції 15.02.2016
Прийнята до друку 23.02.2016

© Багдасарова І. В., Круглікова І. В., Корніліна О. М., В. Т. Кругліков, 2016

УДК 616.611-002-036.12+616.637]-053.2-08:615.37

І. В. БАГДАСАРОВА, І. В. КРУГЛІКОВА, О. М. КОРНІЛІНА, В. Т. КРУГЛІКОВ

**НЕСПЕЦИФІЧНІ ФАКТОРИ ЗАХИСТУ ТА МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ СЕЧІ ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, ЗА НАЯВНОСТІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ПІНФЕКЦІЇ.
ПОВІДОМЛЕННЯ І. ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ SIGA ТА MCP-1**

I. BAGDASAROVA, I. KRUGLIKOVA, E. KORNILINA, V. KRUGLIKOV

**NON-SPECIFIC PROTECTION FACTORS AND INFLAMMATORY MEDIATORS IN URINE OF
CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS IN THE PRESENCE OF HERPESVIRAL INFECTION.
NOTICE I. DETERMINATION OF SIGA AND MCP-1**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI "Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: імунологічні показники сечі, герпесвірусна інфекція, гломерулонефрит, діти.

Key words: immunological indexes of urine, herpesviral infection, glomerulonephritis, children

Резюме. Целью работы было изучение показателей, характеризующих местный иммунитет, у больных с различными формами гломерулонефрита при наличии герпесвирусной инфекции.

Материалы и методы. Проведена количественная оценка содержания sIgA и MCP-1 в моче 47 больных гломерулонефритом и 10 условно здоровых лиц.

Результаты исследования. У больных с гломерулонефритом наблюдалось снижение уровня sIgA и достоверное повышение уровня MCP-1 в моче. Значительное увеличение уровня данных показателей отмечено у больных с гормонорезистентным вариантом нефротической формы гломерулонефрита; у пациентов с тяжелым течением заболевания, а также при отсутствии ремиссии. В большей степени такие изменения выявлены у детей с активной (реактивированной) герпесвирусной инфекцией.

Заключение. Подчеркнута важность изучения иммунологических показателей в моче больных с гломерулонефритом для характеристики иммунопатологического процесса в почке и прогноза течения заболевания.

Корніліна Олена Михайлівна
elenkorni@mail.ru

Summary. *The aim of this work was the study of indicators characterizing the local immunity in patients with various forms of glomerulonephritis by presence of herpesviral infection.*

Materials and methods. *A quantitative estimation of the content of sIgA and MCP-1 in urine of 47 patients with glomerulonephritis and 10 apparently healthy individuals was conducted.*

Results. *The decrease of sIgA level and reliable increase of MCP-1 level were observed in urine of patients with glomerulonephritis. There was a significant increase in the level of these indices in hormone-resistant patients with nephrotic form of glomerulonephritis; in patients with severe course of the disease and also in the absence of remission. More such changes were found in children with active (reactivated) herpesviral infections.*

Conclusion. *There has been confirmed the importance of the study of immunologic parameters in the urine of patients with glomerulonephritis to characterize immunopathological process in the kidney and prognosis of the disease.*

ВСТУП. Гломерулонефрит (ГН) є одним з найбільш частих захворювань, що приводять до розвитку хронічної ниркової недостатності і ранньої інвалідизації. У зв'язку з цим актуальним є продовження пошуку етіологічних та патогенетичних факторів, що сприяють частому рецидивуванню захворювання, торпідному перебігу, формуванню гормонозалежних та гормонорезистентних форм ГН у хворих.

Важливим механізмом розвитку ГН є відкладення в клубочках нирок імунних комплексів, які включають імуноглобуліни, компоненти комплексу і різні антигени, в тому числі, і вірусні. Більшість досліджень присвячено вивченню ролі гепатиту В в патогенезі та етіології ГН [2, 19], але в останні роки все більшу увагу приділяють герпесвірусній інфекції (ГВІ), що обумовлена вірусами простого герпесу 1-го та 2-го типів (ВПГ), цитомегаловірусом (ЦМВ) та вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) [6, 9]. За даними Ігнатової М.С. при вірусологічному дослідженні морфобіоптатів ниркової тканини ВПГ-1 визначався в каналцевих структурах, ЦМВ – в клубочках і в каналцях, але в більшій мірі виявлялися антигени ВЕБ, що свідчило про активне утворення і відкладення ВЕБ-імунних комплексів в клубочках нирок [3]. Частіше ВПГ-1 та ЦМВ виявлялися в різних матеріалах (кров, сеча, слина) від дітей, хворих на ГН, ніж у дітей без ниркової патології, а також від хворих на пієлонефрит. Виявлена при герпесвірусних інфекціях вірусемія часто співпадала з початком клінічного загострення захворювання, тому було зроблено висновок, що вказані віруси мають відповідне патогенетичне значення в розвитку та прогресуванні ГН [1].

Віруси, які в латентному стані присутні в різних органах людини, стають більш активними по мірі поліпшення антимікробної терапії та зниження імунного захисту у великих груп людської популяції. Особливо чутливими в цьому відношенні є діти, тому що саме в них слабким може бути імунний захист у зв'язку з його недостатнім розвитком в перші роки життя або пригніченням внаслідок несприятливих зовнішніх чинників (екологічних, ультрафіолетового опромінення, пневмококової та стрептококової інфекції, застосування імуносупресивних ліків, тощо), що може призводити до рецидивування ГВІ. Характерними змінами імунного статусу при герпесвірусній інфекції, в тому числі

і вірусасоційованому гломерулонефриті у дітей, є зниження продукції інтерферону, пригнічення фагоцитарної функції клітин, дисрегуляція системи інтерлейкінів. Захист організму проти вірусів як правило пов'язаний з гуморальним (імуноглобулін А) та клітинним імунітетом (мононуклеарні клітини). Проте дослідження системного імунітету не може дати повної інформації про етіопатогенез гломерулонефриту і виникає необхідність визначення ролі факторів місцевого імунітету, оскільки відомо, що у хворих на ГН в нирковій тканині виявляються антигени ВПГ-1 як у клубочках, так і в тубулярному епітелії [4, 15], що вказує на те, що для ГВІ переважаючим є як імунокомплексний механізм, так і пошкодження нефротелію вірусом з розвитком тубулоінтерстиціального компонента. Переважання тубулоінтерстиціальних ушкоджень встановлено і у дітей з вродженою цитомегаловірусною інфекцією [16].

Матеріальну основу місцевого імунітету складають антитіла, які відносяться до особливої форми імуноглобуліну А – секреторного (sIgA). Секреторний IgA, забезпечуючи «першу лінію захисту» слизової оболонки, діє як аглютинатор мікроорганізмів і нейтралізатор токсинів, інгібуючи зв'язування вірусів і бактерій з поверхнею слизових оболонок. Секреторний IgA (дімерний та полімерний) має більше антигензв'язуючих ділянок (відповідно 4 та 8) в порівнянні з мономерною сироватковою формою IgA й тому здатний більш ефективно нейтралізувати віруси, бактеріальні токсини, ферменти й аглютинувати бактерії. Секреторний IgA проявляє активність у біологічних середовищах з високим змістом протеолітичних ферментів і його резистентність до дії протеолітичних ферментів обумовлена секреторним компонентом [7].

Виняткова важливість sIgA-антитіл у протівірусному захисті обумовлена тим, що вони із самого початку присутні в місцях первинного контакту вірусу з епітеліальними клітинами слизових оболонок організму хазяїна, здатні частково блокувати процеси адгезії до епітеліальних клітин слизових оболонок не тільки вірусних частинок, але й бактеріальних організмів [20].

У високих концентраціях sIgA-антитіла блокують прикріплення вірусу до клітинної стінки, у низьких здатні пригнічувати клітинну реплікацію вірусу, не впливаючи на його адгезивні властивос-

ті. Зниження рівня sIgA призводить до хронічної патології. Низький рівень цього імуноглобуліну може бути пов'язаний з гнітючою дією вірусів на його синтез або виснаженням його продукції в умовах частого впливу вірусних інфекцій. Залишається нез'ясованим участь секреторного IgA у розвитку ГН; завдяки визначенню рівня sIgA в сечі можна визначити інтенсивність його локального синтезу при запальній реакції в нирках.

У хворих на ГН, в тому числі асоційований з ГВІ, відкладення імунних комплексів в нирці або їх утворення *in situ* є пусковим механізмом для ланцюга запальних реакцій – після початкового ушкодження нирок відбувається активація комплекменту, інфільтруючих імунних і резидентних клітин тканини органу і виділення великої кількості медіаторів запалення (протеолітичних ферментів, хемокінів, різних цитокінів і факторів росту), залучення циркулюючих лейкоцитів та ін. [13]. Серед хемокінів, які контролюють міграцію різних видів лейкоцитів, найбільш сильну хемотаксичну активність проявляє моноцитарний хемоаттрактантний протеїн (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), який також вважається ключовим в патогенезі тубулоінтерстиціальних змін в нирці [10]. MCP-1 експресується переважно тубулярним епітелієм, а також мононуклеарними клітинами в зонах інтерстиціального запалення та ендотелієм судин інтерстицію. Саме цей цитокін є головним тригером, який забезпечує міграцію, адгезію і активацію мононуклеарних клітин, які виділяють комплекс прозапальних цитокінів (ФНП-, ІЛ-6, ІЛ-8); сприяє підвищенню активованих моноцитів/макрофагів поряд з каналцевими епітеліальними клітинами, ушкоджуючи їх; стимулює секрецію основного профіброгенного цитокіну – трансформуючого фактору росту (ТФР-1). В умовах підвищеної продукції ТФР-1 відбувається трансформація резидентних фіброblastів в міофіброblastи, які володіють спроможністю продукувати у великій кількості компоненти екстрацелюлярного матріксу [11], що лежить в основі склеротичних змін паренхіми. Отже, в даний час є підстави припустити, що тубулоінтерстиціальна поразка є істотним чинником прогресування як первинно інтерстиціальних, так і гломерулярних захворювань.

Метою нашої роботи було вивчення стану місцевого імунітету при дослідженні факторів імунного захисту та медіаторів запалення (рівнів sIgA та MCP-1) в сечі дітей з різними клінічними варіантами гломерулонефриту, в тому числі за наявності активної герпесвірусної інфекції, та встановити їх вплив на важкість та перебіг захворювання.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Було обстежено 47 дітей, хворих на ГН, віком від 3 до 18 років (в середньому $11,4 \pm 1,2$ років), з яких у 24 діагностована нефротична форма (НФ), у решти 23 дітей – гематурична форма (ГФ) гломерулонефриту. Клінічну верифікацію діагнозу проведено згідно прийнятої в Україні класифікації

первинного ГН у дітей (м. Вінниця, 1976). Пацієнти отримували терапію ГН згідно протоколу, затвердженого МОЗ України [12]. Відповідь на терапію класифікували як: ремісія (повна ремісія - нормалізація біохімічних показників та аналізів сечі; часткова ремісія - покращення біохімічних показників, зменшення протеїнурії < 2 г/доба при НС, значне зменшення або ліквідація гематурії при ГФ); відсутність ремісії (відсутність ефекту впродовж 3-х і більше місяців - збереження активності НС або ступеню гематурії при ГФ, рецидив ГН). Хворі з НФ додатково розподілені на стероїдочутливих (СЧ) та стероїдорезистентних (СР) залежно від чутливості до глюкокортикостероїдів на 6-му тижні терапії. З числа всіх обстежених хворих у 28 пацієнтів відзначалась відсутність ремісії; 19 хворих знаходились в стадії клініко-лабораторної ремісії; за тяжкістю перебігу хвороби всі хворі були розподілені на дві групи – з тяжким перебігом (тривалий генералізований набряковий синдром, неконтрольована артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок, наявність ускладнень з боку інших органів, $n=18$) та середньої тяжкості (швидка ліквідація набрякового синдрому, відсутність тривалої гіпертензії, нормальна функція нирок, перебіг без ускладнень з боку інших органів, $n=29$). За допомогою методів імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у 37 хворих дітей виявлено активну (реактивовану) ГВІ. До ГВІ відносили одну або декілька найбільш поширених інфекцій, а саме обумовлених ВПГ ½, ЦМВ та ВЕБ. Контрольну групу склали 10 умовно здорових дітей відповідного віку.

В ІФА кількісно визначали рівень специфічних IgG та IgM в сироватці крові за допомогою тест-систем фірми DRG (Німеччина). За діагностично значимі рівні IgG, що відображали активну (реактивовану) ГВІ, приймали титр антитіл, що перевищував «норму» в 4 і більше разів [5, 17]. ПЛР проводили за допомогою тест-систем АмплиСенс (Росія), використовуючи осад клітин сечі [17], в якому виявляли ДНК герпесвірусів. Кількісне визначення sIgA та MCP-1 у ранковій сечі проводилось за методом ІФА з використанням наборів реактивів фірм «Хема» (Росія) та Bioscience (Австрія).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням Microsoft Office Excel 2003 for Windows та STATISTICA 6.0 [8, 14]. Було встановлено, що значення sIgA та MCP-1 у сечі умовно здорових дітей та дітей, хворих на ГН, не підпорядковувались закону нормального розподілу, тому використовували непараметричні методи статистики – для кожного показника обчислювали медіану (Me), 25 та 75 перцентілі (25-75 %), а для їх коректного порівняльного аналізу – U-критерій Манна-Уїтні. Для кореляційного аналізу використовували ранговий коефіцієнт Спірмена (ρ) та тау-коефіцієнт Кендалла (τ). Статистично значущими вважали відмінності з $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. У дітей, хворих на ГН, спостерігалось зниження рівня sIgA в сечі порівняно до здорових осіб, проте за наявності ГВІ в деяких хворих (n=5) відмічено навіть суттєве його підвищення (до 2,12–4,9 мкг/мл), що сприяло зростанню ін-

терквартильного діапазону (табл. 1). Ймовірно, підвищення секреторного IgA пов'язано з тим, що він є важливим компенсаторним резервом організму, який забезпечує захист від вірусів та сприяє елімінації збудників.

Таблиця 1

Рівень sIgA в сечі хворих з різними клінічними формами ГН, в залежності від чутливості до гормонів, перебігу та тяжкості захворювання

Групи обстежених	n	Рівень sIgA, $\times 10^{-2}$ мкг/мл	
		Me	25%–75 %
Контрольна група	9	15,0	3,1 – 40,0
Хворі на ГН - заг. група	47	1,7	1,0 – 17,0
- з ГВІ	37	1,9	1,0 – 17,8
- без ГВІ	10	1,8 *	1,2 – 2,3
Варіанти клінічного перебігу			
Хворі на ГН, НФ - заг. група	24	1,8	1,2 – 19,4
- з ГВІ	19	3,3	1,2 – 37,5
- без ГВІ	5	1,6 *	1,2 – 1,8
Хворі на ГН, ГФ - заг. група	23	1,8	0,7 – 17,0
- з ГВІ	18	1,5 *	0,2 – 13,8
- без ГВІ	5	2,0	1,8 – 17,0
Чутливість до гормонів			
Хворі з НФ, стероїдочутливі - заг. гр.	12	1,6 *	1,0 – 4,6
- з ГВІ	9	1,6 *	0,9 – 7,0
Хворі з НФ, стероїдорезистентні - заг. гр.	12	9,7 *	1,6 – 129,0
- з ГВІ	10	19,4 *	1,7 – 220,0
Перебіг гломерулонефриту			
Ремісія - заг. група	19	1,6 *	0,7 – 7,2
- з ГВІ	15	1,0 *	0,8 – 8,3
- без ГВІ	4	1,7 *	1,4 – 1,8
Відсутність ремісії - заг. група	28	3,2 •	1,4 – 29,7
- з ГВІ	22	3,5 •	1,4 – 36,7
- без ГВІ	6	2,2	1,0 – 17,0
Тяжкість перебігу			
Тяжкий - заг. група	18	11,6 ∇	1,7 – 65,0
- з ГВІ	16	11,6 ∇	1,7 – 142,5
Середньої тяжкості - заг. група	29	1,4 *	0,8 – 3,7
- з ГВІ	21	1,4 *	0,7 – 8,3
- без ГВІ	8	1,7 *	1,1 – 1,9

- Примітки: 1. * - достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно групи контролю;
 2. ♣ - достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно відповідної групи стероїдочутливих хворих;
 3. • - достовірні відмінності ($P < 0,05$) відносно групи хворих з ремісією;
 4. ∇ - достовірні відмінності ($P < 0,05$) відносно групи хворих з перебігом середньої тяжкості

В цілому по групі не було встановлено відмінностей при порівнянні рівня sIgA в сечі від хворих з різними клінічними формами ГН. Проте аналіз хворих в залежності від наявності ГВІ показав незначне перебільшення медіани для sIgA у хворих з НФ та з ГВІ порівняно до хворих з гематурією. І навпаки, хворі без ГВІ з НФ мали достовірно низький (відносно контролю) вміст у сечі sIgA, а з ГФ – відмічено його зростання. Аналіз результатів щодо рівня sIgA у хворих з НФ виявив, що підвищення показника спостерігалось у хворих з стероїдорезистентним варіантом, і особливо у хворих на ГН за наявності ГВІ. Високий вміст sIgA у СР хворих вказує на дисбаланс в імунній системі і може розглядатися як прояв хронічного запального процесу, до якого, ймовірно, приєднався ще й аутоімунний компонент.

В сечі хворих дітей в стадії ремісії медіана для sIgA була достовірно зниженою відносно контролю, тільки міжквартильний діапазон показника у дітей з ГВІ був більшим, ніж у хворих без ГВІ, що вказує на відповідну імунну реакцію з боку В-клітин слизової нирки. Відсутність ремісії у хворих на ГН супроводжувалась достовірним збільшенням рівня sIgA відносно хворих в стадії ремісії, в першу чергу, за рахунок хворих з ГВІ, що підтверджує посилення компенсаторних механізмів місцевого імунітету

для перешкоджання адгезії вірусів на клітинах ниркової тканини.

Тяжкість перебігу захворювання характеризувалась підвищенням величини медіани для sIgA у сечі в порівнянні до хворих з перебігом середньої тяжкості, у яких цей показник залишався достовірно зниженим відносно норми. Наявність ГВІ сприяла підвищенню міжквартильного діапазону для sIgA - у 25% таких дітей рівень даного імуноглобуліну перевищував 1,42 мкг/мл.

Таким чином, знижений в цілому у хворих на ГН рівень секреторного IgA частіше підвищувався у пацієнтів з нефротичною формою і з виявленою ГВІ, в першу чергу, у стероїдорезистентних пацієнтів. Зростання рівня sIgA спостерігалось у пацієнтів за відсутності ремісії і часто тяжким перебігом ГН, при цьому в більшій мірі у хворих з ГВІ.

Проведені дослідження щодо концентрації МСР-1 у сечі хворих на ГН показали, що у всіх хворих дітей рівень даного хемокіну був достовірно вищим, ніж у здорових осіб, а наявність ГВІ сприяла підвищенню МСР-1 (виявлена тенденція до зростання) (табл. 2). Коливання концентрації МСР-1 у хворих з ГВІ спостерігалось в межах від 46 пг/мл до 2880 пг/мл, в групі порівняння (без ГВІ) - від 62,4 пг/мл до 552,0 пг/мл.

Таблиця 2

Рівень МСР-1 в сечі хворих з різними клінічними формами ГН, в залежності від чутливості до гормонів, перебігу та тяжкості захворювання

Групи обстежених	n	Рівень МСР-1, пг/мл	
		Me	25%–75 %
Контрольна група	8	58,0	52,7 – 95,2
Хворі на ГН - заг. група	47	188,0 *	106,0 – 552,0
- з ГВІ	37	213,6 *	132,0 – 552,0
- без ГВІ	9	98,4 *	76,8 – 292,0
Варіанти клінічного перебігу			
Хворі на ГН, НФ - заг. група	24	176,0 *	87,6 – 680,0
- з ГВІ	19	232,0 *	106,0 – 720,0
- без ГВІ	5	76,8 *	64,0 – 98,4
Хворі на ГН, ГФ - заг. група	22	200,8 *	132,0 – 292,0
- з ГВІ	18	200,8 *	148,0 – 272,0
- без ГВІ	4	206,0 *	108,0 – 302,0
Чутливість до гормонів			
Хворі з НФ, стероїдочутливі - заг. гр.	12	102,2 *	76,0–174,0
- з ГВІ	9	132,0 *	98,4–184,0
Хворі з НФ, стероїдорезистентні - заг. гр.	12	612,0 **	344,0–804,0
- з ГВІ	10	680,0 **	520,0–888,0
Перебіг гломерулонефриту			
Ремісія - заг. група	19	148,0 *	98,4 – 213,6
- з ГВІ	15	152,0 *	102,0 – 213,6
- без ГВІ	4	87,6	70,4 – 195,2

Продовження табл. 2

Групи обстежених	n	Рівень МСР-1, пг/мл	
		Me	25%–75 %
Відсутність ремісії - заг. група	27	272,0 * •	132,0 – 672,0
- з ГВІ	22	335,2 * •	168,0 – 688,0
- без ГВІ	5	120,0 *	96,0 – 312,0
Тяжкість перебігу			
Тяжкий - заг. група	17	552,0 * ∇	176,0 – 720,0
- з ГВІ	16	536,0 * ∇	172,0 – 804,0
Середньої тяжкості - заг. група	29	148,0 *	98,4 – 232,0
- з ГВІ	21	152,0 *	106,0 – 232,0
- без ГВІ	8	97,2	70,4 – 206,0

- Примітки: 1. * - достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно групи контролю;
 2. ♦ - достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно групи хворих з ГВІ
 3. ♣ - достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно відповідної групи стероїдочутливих хворих;
 4. • - достовірні відмінності ($P < 0,05$) відносно групи хворих з ремісією;
 5. ∇ - достовірні відмінності ($P < 0,05$) відносно групи хворих з перебігом середньої тяжкості

При порівнянні хворих дітей в залежності від клінічного варіанту ГН спостерігалось незначне перевищення рівня МСР-1 у хворих з НФ порівняно до хворих з гематурією, хоча у половини пацієнтів з НФ ГН рівень МСР-1 був нижче (медіана становила 176,0 пг/мл), ніж у хворих з ГФ (Me=200,8 пг/мл), в той же час інтерквартильний діапазон був вище і дорівнював 87,6–680,0 пг/мл. Медіани для МСР-1 серед хворих с НФ та гематурією і з ГВІ майже не відрізнялися між собою, але мали достовірні відмінності порівняно до контрольної величини. Коливання концентрацій МСР-1 у хворих з ГФ і з ГВІ мало відрізнялися від таких у хворих без виявленої інфекції. В той же час хворі діти з НФ ГН та з ГВІ мали достовірно підвищений рівень хемокіну в сечі, ніж хворі без ГВІ, що може усугубляти перебіг захворювання та провокувати його прогресування.

Більш детальний аналіз отриманих результатів щодо рівня МСР-1 у хворих на ГН з НФ показав, що у хворих з стероїдочутливою формою медіана концентрації МСР-1 та інтерквартильний діапазон були достовірно нижче, ніж аналогічні показники у хворих з стероїдорезистентним варіантом НФ. Таке суттєве зниження рівня МСР-1 в сечі СЧ хворих, ймовірно, обумовлено більш значним, ніж у СР хворих, пригніченням транскрипції його генів в проксимальних канальцевих клітинах під впливом стероїдних препаратів [18], оскільки згідно сучасним уявленням останні чинять антихемокінову дію через вплив на ядерний фактор NF-κB [21]. Збереження високої концентрації МСР-1 в сечі СР хворих свідчить про продовження запального процесу і необхідність корекції схеми лікування. Зростання вмісту хемокіну в сечі спостерігалось знов за рахунок хворих на ГН з ГВІ.

Для встановлення можливої участі МСР-1 в прогресуванні ГН був проведений аналіз результатів в залежності від перебігу захворювання та його тяжкості. Представлені в таблиці 2 дані свідчать, що хворі на ГН навіть в стадії часткової ремісії мали підвищений ($p < 0,05$) рівень МСР-1 в сечі в порівнянні з групою контролю. У хворих дітей за відсутності ремісії даний показник достовірно перевищував не тільки показник групи контролю, а й групи хворих з ремісією. За наявності ГВІ спостерігалось зростання рівня МСР-1 в обох групах, в більшій мірі у хворих за відсутності ремісії. Слід зазначити, що відсутність ремісії встановлено у 12 (44,4 %) хворих з НФ та у 15 (55,6 %) з ГФ, при цьому ГВІ виявлена в 22 (81,5 %) випадках; часткова ремісія відмічена у 12 (63,2 %) пацієнтів з НФ і у 7 (36,8 %) – з ГФ, ГВІ при цьому виявлена у 15 (78,9 %) хворих.

Тяжкість перебігу захворювання характеризувалась достовірним збільшенням рівня МСР-1 в сечі як відносно здорових осіб, так і хворих з перебігом середньої тяжкості. Наявність ГВІ забезпечувало достовірне зростання рівня МСР-1 відносно контролю, в той же час у хворих без ГВІ рівень хемокіну був нижче і не мав достовірної різниці з контролем.

Отже, у дітей з тяжким перебігом ГН та за відсутності ремісії, а також з резистентною до гормонотерапії формою захворювання спостерігалось зростання рівня МСР-1 в сечі, що підтверджує вище доведену думку щодо виникнення дисбалансу в системі місцевого імунітету на тлі хронізації запального процесу в нирках. Найбільше відхилення рівня даного хемокіну від контролю відмічено у дітей з нефротичною формою ГН та з виявленою активною (реактивованою) ГВІ. Підвищення

рівня МСР-1 в сечі у хворих на ГН буде сприяти підтриманню запалення у разі як інтерстиціального, так і гломерулярного пошкодження нирок і призводити до подальшого прогресування захворювання. Отже, отримані результати свідчать про важливу роль хемокіну МСР-1 в імунопатогенезі ГН як свідка та учасника імунної відповіді. Високі концентрації МСР-1 в сечі хворих на ГН можна розглядати як маркер напруги імунної системи в процесі хронізації захворювання.

Встановлено кореляційний зв'язок вмісту МСР-1 з рівнем sIgA в сечі хворих дітей ($r=0,46$, $p=0,001$; $r=0,32$, $p=0,001$). У хворих на ГН без ГВІ виявлений зв'язок характеризувався більшим коефіцієнтом кореляції ($\rho=0,89$, $p=0,0005$; $\tau=0,76$, $p=0,001$), ніж у хворих, в яких була виявлена ГВІ ($\rho=0,38$, $p=0,022$; $\tau=0,26$, $p=0,024$). Виявлена позитивна кореляція між показниками свідчить про участь обох факторів в системі формування місцевого імунітету у відповідь на пошкодження ниркової тканини, в тому числі обумовленої герпесвірусами. Відомо, що хемокіни поряд з основною роллю в процесах міграції клітин володіють захисною дією проти інфекційних агентів (бактерій, вірусів), тому разом з секреторним IgA МСР-1 може чинити захисну дію, проте занадто високий рівень буде призводити до негативного ефекту, оскільки МСР-1 стимулює синтез профібrogenного цитокіну ТФР- β . Наявність ГВІ призводила до дисбалансу в системі імунологічного захисту. Високий рівень МСР-1 у частини хворих не завжди співпадав з підвищенням рівня sIgA, на що вказує зменшення сили кореляційного зв'язку. Підтвердженням цього факту можна вважати відсутність кореляції, наприклад, у хворих з стероїдорезистентним варіантом НФ за наявності ГВІ спостерігалось збільшення рівня обох показників при відсутності кореляції ($p>0,05$) між ними ($\rho=0,52$, $p=0,13$). Аналогічна картина відмічалась у хворих на ГН з відсутністю ремісії і за наявності ГВІ ($\rho=0,35$, $p=0,11$).

ВИСНОВКИ:

1. У хворих на ГН спостерігалось зниження рівня основного фактора місцевого імунітету – секреторного імуноглобуліну А, але при наявності ГВІ відмічалось його збільшення, в першу чергу, у хворих з нефротичною формою ГН, що свідчить про компенсаторну реакцію організму на загострення хронічного запального процесу.
2. Доведено, що діти, які страждають на ГН, характеризуються достовірним підвищенням рівня моноцитарного хемотаксичного протеїну-1 в сечі, що в більшій мірі показано у хворих з нефротичною формою ГН і з ГВІ.
3. Виражений дисбаланс в місцевому імунітеті спостерігався у хворих з стероїдорезистентною формою ГН, з тяжким перебігом захворювання, а також за відсутності ремі-

сії і проявлявся в найбільшому зростанні рівня sIgA та МСР-1 відносно контрольних показників, що свідчить про наявність вираженого запального процесу в нирках. Значне підвищення рівня МСР-1 в сечі у хворих на ГН може призводити до подальшого підтримання запалення і прогресування захворювання.

4. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між МСР-1 та sIgA у хворих на ГН, що свідчить про їх участь в формуванні місцевого імунітету, проте занадто високий початковий рівень МСР-1 може вказувати на його участь в підтримці запалення в нирках та прогресуванні гломерулонефриту. Наявність ГВІ зменшує силу взаємозв'язку між показниками, що вказує на виникнення дисбалансу в системі імунологічного захисту.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Баринский И. Ф. Персистирующие герпесвирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом / И. Ф. Баринский, Н. В. Шабалина, А. А. Никитина // Клиническая практика. – 2012. – № 3. – С. 21-24.
2. Бирюков Ю. А. Гломерулонефрит у детей с НВ-вирусной инфекцией / Ю. А. Бирюков // Педиатрия. – 1980. – № 2. – С. 20-23.
3. Вирусная инфекция Эпштейна-Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита / М. С. Игнатова, В. В. Длин, Т. А. Никишина [и др.] // Нефрология и диализ. – 2005. – Т.7, № 1. – С. 70-72.
4. Вирусные антигены в биоптатах почечной ткани у детей с гломерулонефритом / О. В. Катыхева, А. В. Новикова, В. В. Длин [и др.] // Вопр. вирусол. – 1995. – Т.40, № 1. – С. 35-39.
5. Герпесвирусная инфекция и гломерулонефрит у детей / В. Т. Кругликов, І. В. Багдасарова, І. В. Кругликова [та ін.] // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2015. – Т. 46, № 2. – С. 61-67.
6. Длин В. В. Роль вирусной инфекции в этиологии и патогенезе гломерулонефрита у детей / В. В. Длин, О. Б. Чумакова // Материалы II Российского Конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». – М., 2002. – С. 12-19.
7. Дранник Г. Н. Иммунная система слизистых, физиологическая микрофлора и пробиотики / Г. Н. Дранник, А. И. Курченко, А. Г. Дранник. – ООО «Полиграф плюс», 2009. – 141 с.
8. Лопач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лопач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиц, 2001. – 408 с.
9. Лындин А. А. Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 6. – С. 69-77.
10. Моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (МСР-1) в патогенезе изменений тубулоинтерсти-

- альной ткани у детей с хроническим гломерулонефритом / И. Е. Смирнов., А. Н. Цыгин, Т. В. Сергеева [и др.] // Нефрология и диализ. – 2005. – № 4. – С. 443-447.
11. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста- β 1 у больных хроническим гломерулонефритом как метод оценки процессов фиброгенеза в почке / Н. В. Чеботарева, И. Н. Бобкова, Л. В. Козловская [и др.] // Клиническая нефрология. – 2010. – № 3. – С. 51-55.
 12. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія» (2005). Наказ МОЗ України № 365 від 20.07.2005. Київ. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050720_365.html.
 13. Ратнер М. Я. Гистоморфологические тубулоинтерстициальные изменения при прогрессировании хронического гломерулонефрита / М. Я. Ратнер, Н. Д. Федорова // Урология. – 2000. – № 1. – С. 28-30.
 14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
 15. Роль вирусной инфекции в патогенезе гломерулонефрита у детей. Современные подходы к иммунокорригирующей терапии / В. В. Длин, Л. Н. Горчакова, А. С. Макарян, В. В. Малиновская // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 285-289.
 16. Татарова, И. В. Состояние органов мочевыделительной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни // Дисс. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2004. – 123 с.
 17. Удосконалення діагностики герпесвірусної інфекції у хворих на гломерулонефрит: інформаційний лист / уклад. І. В. Багдасарова, С. П. Фоміна, В. Т. Кругліков, І. Г. Васильєва, І. В. Круглікова, О. І. Цюбко; МОЗ України, Укрмедпатентінформ. – Київ: [б.в.], 2015. – 4 с.
 18. Чеботарева Н. В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессировании почек (Обзор литературы) / Н. В. Чеботарева, И. Н. Бобкова, Л. В. Козловская // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 26-35.
 19. Hepatitis B virus infection and glomerulonephritis / B. R. Nammalwar, V. S. Sankar, S. Ramesh [et al.] // Ind. J. Pediatr. – 1987 – V. 54; № 5. – P. 759-763.
 20. Mucosal immunity in the urinary tract: changes in sIgA, FSC and total IgA with age and in urinary tract infection / M. Y. James-Ellison, R. Roberts, K. Verrier-Jones [et al.] // Clin. Nephrol. – 1997. – V. 48, № 2. – P. 69-78.
 21. Wada T. Chemokines: new target molecules in renal diseases / T. Wada, H. Yokoyama, K. Kobayashi // Clin. Exp. Nephrol. – 2000. – № 4. – С. 273-280.

Надійшла до редакції 18.02.2016

Прийнята до друку 26.02.2016

© Король Л.В., Степанова Н.М., Мігаль Л.Я., 2016

УДК 616.61-002.2-036.87:577.112

Л.В. КОРОЛЬ, Н.М. СТЕПАНОВА, Л.Я. МІГАЛЬ

СПЕЦИФІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ПРОТЕЇНИ КРОВІ ТА СЕЧІ ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПЕРЕБІГОМ*L. KOROL, N. STEPANOVA, L. MIGAL****SPECIFIC INFLAMMATORY PROTEINS IN THE BLOOD AND URINE OF PATIENTS WITH RECURRENT PYELONEPHRITIS***

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

*SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv***Ключові слова:** *C-реактивний протеїн, фібронектин, цистатин-С, пієлонефрит з рецидивуючим перебігом.***Key words:** *C-reactive protein, fibronectin, cystatin C, recurrent pyelonephritis.***Резюме.** *Метою роботи було дослідити вміст специфічних запальних протеїнів (C-реактивний білок, фібронектин, цистатин С) у крові та сечі хворих на пієлонефрит залежно від частоти рецидивів захворювання.**Пацієнти та методи. В одномоментне поперечне дослідження було включено 64 хворих на хронічну хворобу нирок I-II стадії: неускладнений пієлонефрит жіночої статі, віком від 24 до 57 років (у середньому 32,3±9 років). Імунотурбідиметричним методом за допомогою тест систем «Dialab» (Австрія) у крові та сечі пацієнток визначали рівень C-реактивного білку (СРБ), фібронектину (ФН) та цистатину С (ЦС). I – основну групу (n=34) склали жінки з рецидивуючим перебігом пієлонефриту (≥ 3 рецидивів протягом року), II – (n=30) пацієнтки спорадичним перебігом захворювання (до 2 разів на рік).***Степанова Наталя Михайлівна**
nmstep@ukr.net

Результати. У жінок з рецидивуючим перебігом пієлонефриту, у порівнянні зі спорадичним, спостерігалось зниження концентрації ФН у крові ($p=0,01$) зі зростанням рівня його екскреції ($p=0,01$) та підвищення вмісту цистатину С у крові ($p=0,02$). Концентрація ФН крові зворотно залежала від частоти рецидивів захворювання ($r=-0,42$; $p=0,007$), тоді як ФН сечі мав прямий кореляційний взаємозв'язок з рівнем ЦС крові.

Висновки. Зниження вмісту ФН та зростання ЦС у крові хворих на пієлонефрит з рецидивуючим перебігом є наслідком часткої активності запального процесу та негативними прогностичними критеріями пошкодження нирок. Визначення специфічних запальних протеїнів у крові та сечі хворих на пієлонефрит може бути використано у якості альтернативних маркерів діагностики та моніторингу захворювання.

Resume. *The aim of our study was to investigate the content of specific inflammatory proteins (C-reactive protein, fibronectin, cystatin C) in the blood and urine of patients with pyelonephritis, depending on the frequency of recurrences.*

Patients and methods. A cross-sectional study was carried out and included 64 female patients with uncomplicated pyelonephritis, over 18 years (mean 32.3 ± 9 years). We determined C-reactive protein (CRP), fibronectin (FN), and cystatin C (CysC) in the blood and urine of patients using test kits «Dialab» (Austria) by immunoturbidimetric method. After the examination patients were divided into II groups: I ($n = 34$) – women with recurrent pyelonephritis and II ($n = 30$) – patients with sporadic pyelonephritis (up to 2 times per year).

Results. The patients of group I showed the highest level of blood concentrations of CysC ($p = 0.02$) and a decrease of FN ($p = 0.01$). We found an inverse correlation between the number of recurrences of pyelonephritis per year and the blood level of FN ($r = -0.42$, $p = 0.007$). In addition, we determined a strong direct correlation between the urinary FN and blood level of CysC ($r = 0.6$, $p < 0.0001$).

Conclusions. Decrease of FN and growth of CysC in the blood of patients with recurrent pyelonephritis is the result of frequent inflammatory activity. Determination of specific inflammatory proteins in the blood and urine of patients with pyelonephritis can be used as alternative markers for diagnosis and monitoring of disease.

ВСТУП. У розвитку запальної реакції будь-якого генезу та попередженні її можливих ускладнень приймають участь близько 30 протеїнів під загальною назвою «білки гострої фази» (БГФ) або «адаптивні білки» [1, 16]. Незважаючи на свою назву, вони супроводжують як гострі, так і хронічні запальні стани, пов'язані з широким патологічним спектром, у тому числі й інфекціями [15]. До білків гострої фази належать протеїни, концентрація яких у сироватці крові під час запалення збільшується або зменшується не менш ніж на 25 відсотків [16]. Такі білки називаються позитивними або негативними, відповідно. Їх концентрація у плазмі крові та інших біологічних рідинах організму суттєво залежить від вогнища запалення та перебігу захворювання, що і визначає цінність цих маркерів для клінічної лабораторної діагностики [12, 15, 16]. До позитивних належать: С-реактивний білок (СРБ), сироватковий амілоїд А і сироватковий амілоїд Р, ліполісахарид-зв'язуючий білок, $\alpha 1$ -кислий глікопротеїн, фібриноген, гаптоглобін, церулоплазмін, ряд факторів комплементу, а також численні протеїнази та їх інгібітори [12, 15, 16]. До числа негативних реактантів відносять преальбумін, альбумін, трансферин, фібронектин, ліпопротеїди низької і дуже низької щільності [12, 16]. Основними продуцентами сироваткових білків гострої фази є гепатоцити. Їх відповідь на цитокіни характеризується посиленням продукції позитивних і зниженням продукції негативних реактантів [15].

На сьогодні накопичені численні дані щодо важливої патогенетичної ролі БГФ в ініціації та прогресуванні запалення та доведена їх інформативність для ранньої діагностики гострої бактеріальної інфекції [10, 12]. Проте, хронічний запальний процес, у тому числі й рецидивуючий пієлонефрит, може сприйматися як послідовний

ряд окремих запальних стимулів, а відповідь на хронічне, у порівнянні з гострим, запаленням може варіювати від одного білка до іншого [10, 12, 15]. У сучасній науковій літературі не існує даних щодо концентрації позитивних та негативних БГФ у хворих на хронічний пієлонефрит з рецидивуючим перебігом. У цьому зв'язку нашу увагу привернули СРБ, фібронектин (ФН) та цистатин С (ЦС).

Дослідження СРБ у плазмі/сироватці крові широко використовується у клінічній практиці в якості раннього і чутливого індикатора запальної відповіді. СРП відносять до «головних» білків гострої фази: його концентрація у разі бактеріальної інфекції стрімко і значно зростає (у 20-1000 разів), тоді як у здорової людини рівень СРП плазми крові знаходиться у слідових кількостях [2, 5, 6, 12]. Згідно традиційним уявленням синтез СРБ ініціюють численні чинники: антигени бактеріальної, вірусної, грибкової, паразитарної, пухлинної природи, імунні комплекси, продукти пошкодження тканин, токсини та ін. [5, 16]. Основна біологічна і життєво важлива функція СРБ, як і усіх білків гострої фази – знищення патогенних чинників в осередках ураження і відновлення функціональних і структурних порушень [6, 10]. На сьогодні є доведеним, що СРБ є не тільки чутливим маркером запалення, але і відіграє важливу роль у патогенезі й прогресуванні процесів судинного ураження, виникнення та дестабілізації атеросклеротичних бляшок та тромботичної оклюзії судин [1, 5, 16].

ФН – великий, позаклітинний глікопротеїн з високою молекулярною масою, що складається з двох практично ідентичних поліпептидних ланцюгів (кожна по 220 кДа) та бере участь у здійсненні захисних реакцій організму. ФН синтезується і секретується печінкою, його концентрація у кровотоці складає приблизно 330 мкг на мл плазми [7,

15]. ФН – негативний гострофазовий білок, що синтезується макрофагами і клітинами печінки, який взаємодіє з молекулярними шаблонами грам-позитивних мікроорганізмів, а також з низкою суб-станцій, які вивільняються у зонах некрозу або запалення, наприклад, з нативним і денатурованим колагеном, фібриногеном і фібрином, гепарином або денатурованою ДНК [15, 16]. Крім того, ФН забезпечує непроникність тканин для мікроорганізмів, а продукти його розщеплення виступають у ролі хемоаттрактантів для фагоцитів, які формують обмежувальний вал навколо вогнища запалення [7]. Саме тому за умов бактеріальної інфекції відзначається деяке зниження концентрації ФН у сироватці крові, причому її різке зменшення свідчить про високий ризик генералізації інфекції і розвитку сепсису [10, 12, 15].

ЦС – важливий екстрацелюлярний інгібітор цистеїнових протеїназ з постійним біосинтезом, що синтезується практично усіма ядромієськими клітинами [3, 8, 14]. У людини ЦС виявлений в усіх біологічних рідинах, висока концентрація відмічена у спинномозковій рідині, еякуляті, молоці [8, 18]. Рівень ЦС є стабільним у системній циркуляції і мало залежить від різних чинників [13]. Незмінність продукції ЦС оберігає організм від неконтрольованої активації протеолізу. Важливим місцем катаболізму білку і дії ЦС є нирки, де він вільно фільтрується в клубочках і не секретується у канальцях, що зумовило його клінічне значення як раннього маркера пошкодження нирок [11, 14, 16-18]. Проте, останні дослідження демонструють його клінічну значущість не тільки для визначення функції нирок. Експериментально доведена участь ЦС у антиген-презентації, метастазуванні пухлин, зокрема Са простати та блокуванні інвазії патогенів [18].

Таким чином, виходячи з функцій даних протеїнів та їх ролі у реалізації запальних процесів актуальним є дослідження вмісту СРБ, ФН та ЦС у крові та сечі жінок з рецидивуючим пієлонефритом.

МЕТОЮ роботи було дослідити вміст специфічних запальних протеїнів (СРБ, ФН, ЦС) у крові та сечі хворих на пієлонефрит залежно від частоти рецидивів захворювання.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ. В одномоментне поперечне дослідження було включено 64 хворих на хронічну хворобу нирок I-II стадії: неускладнений пієлонефрит жіночої статі, віком від 24 до 57 років (у середньому 32,3±9 років). Тривалість захворювання коливалася від півроку до 16 років та у середньому становила 6,0±4,1 років.

Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення пацієнток до дослідження були: наявність клінічних ознак захворювання (дизурія, часте сечовипускання, підвищення температури тіла, відчуття болю та важкості у крестово-поясному куті та інші), лейкоцитурія та бактеріурія.

Критеріями виключення були: відмова хворої від участі у дослідженні, вагітність та період лактації, ознаки обструкції сечової системи, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв.

Окрім загальних клініко-лабораторних та культуральних досліджень у крові та сечі пацієнток визначали рівень запальних специфічних білків СРБ, ФН та ЦС імунотурбідиметричним методом за допомогою тест систем «Dialab» (Австрія) [4].

Для аналізу хворі були розподілені за частотою рецидивів хронічного пієлонефриту. I – основну групу (n=34) склали жінки з рецидивуючим перебігом пієлонефриту (≥ 3 рецидивів протягом року), II – (n=30) пацієнтки спорадичним перебігом захворювання (до 2 разів на рік). Середня кількість рецидивів протягом року у пацієнток основної групи становила 6,3±3,8, тоді як II – 1,25±0,44 рік (p<0,001). Групи були ідентичними за віком хворих, етіологічними чинниками захворювання та його тривалістю.

Результати порівнювали з контрольними даними, отриманими під час обстеження 30 умовно-здорових осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програм «Statistica 10,0 for Windows» та «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (tS). 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 рівнів цитокінів, за умов їх нормального розподілу, визначали за методом Пірсона (r). Кореляційний аналіз за Спірменом (ρ) та/або Кендаллом (τ) використовували у разі відсутності нормального розподілу показників. Для визначення різниці між двома пропорціями використовували імовірний калькулятор програми «Statistica 10,0 for Windows», достовірною вважали різницю за p<0,05 [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Вміст СРБ у сироватці крові обстежених пацієнток був достовірно вищим за показники умовно-здорових донорів (11,2 [4,8-16,3] проти 1,7 [0,8-3,6] мг/л; p<0,01), але не відрізнявся у порівнянні залежно від частоти рецидивування пієлонефриту (8,1 [3,7-10,2] проти 6,5 [3,3-9,1] мг/л, відповідно до I та II групи; p=0,86). СРБ у сечі визначався лише у 24/64 (37,5%) хворих на пієлонефрит та у середньому становив 6 [1-12] мг/л. Аналіз СРБ сечі залежно від частоти рецидивів пієлонефриту продемонстрував, що у пацієнток I групи у двічі частіше визначались підвищені концентрації СРП (до 24-30 мг/л), порівняно зі спорадичним перебігом пієлонефриту.

Дослідження ФН та ЦС у сироватці крові продемонструвало незначне їх коливання у межах фі-

зіологічної норми (200-400 мг/л для ФН та 0,40-1,1 мг/л для ЦС), (рис. 1, 2).

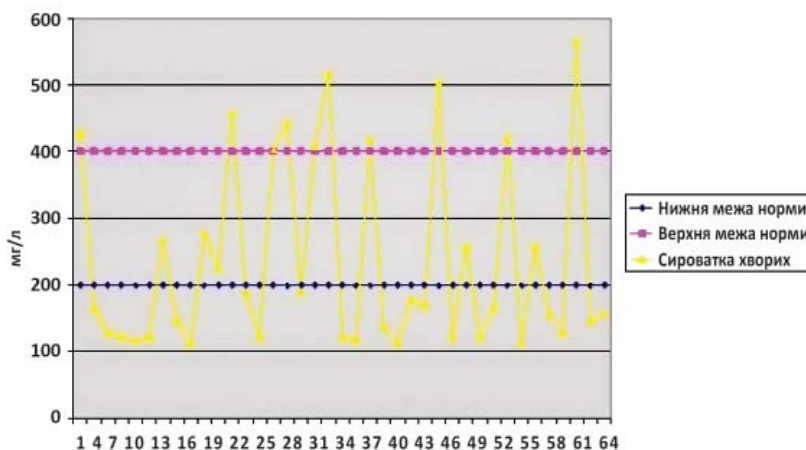


Рис. 1. Коливання ФН у сироватці крові хворих на ПН.

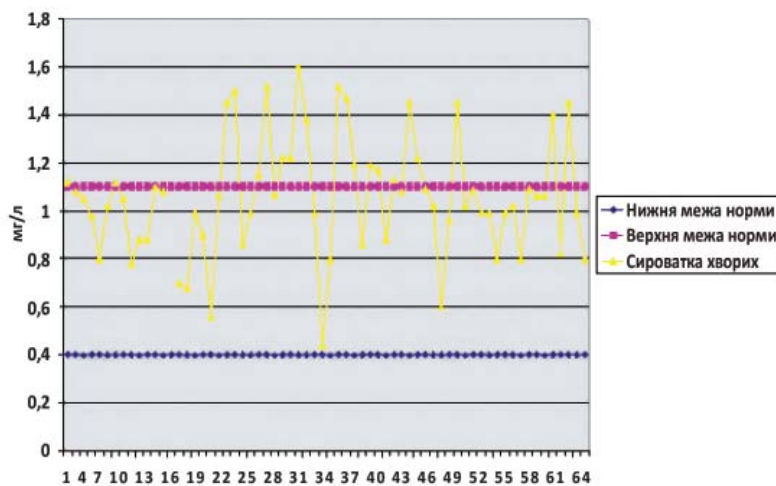


Рис. 2. Коливання ЦС у сироватці крові хворих на пієлонефрит.

Вміст ФН у сироватці крові хворих з рецидивуючим перебігом пієлонефриту був достовірно ниж-

чим за показники II групи (152 ± 84 проти $386,3 \pm 105$ мг/л; $p=0.001$), (рис. 3).

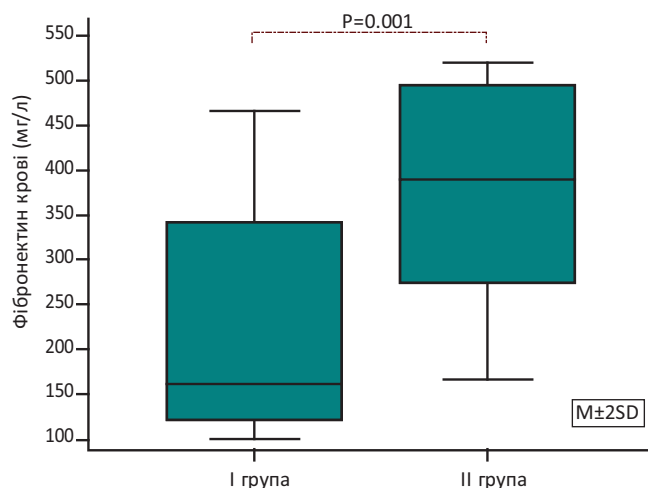


Рис. 3. Вміст ФН у сироватці крові хворих на пієлонефрит залежно від кількості рецидивів протягом року.

Рівень ЦС у сироватці крові хворих на рецидивуючий пієлонефрит, навпаки, був достовірно ви-

щими ніж за спорадичного перебігу захворювання ($1,1 \pm 0,25$ проти $0,96 \pm 0,2$ мг/л; $p=0,02$), (рис. 4).

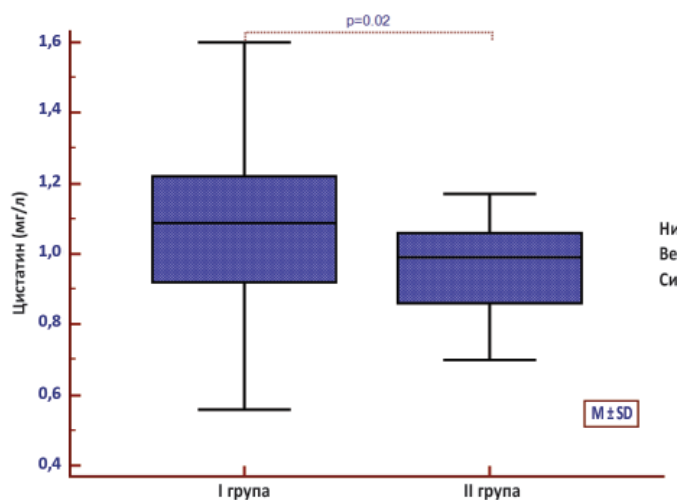


Рис. 4. Вміст ЦС у сироватці крові хворих на пієлонефрит залежно від кількості рецидивів протягом року.

Дослідження зазначених протеїнів у сечі обстежених жінок визначило збільшення екскреції ФН у 26/64 (41%) пацієток та ЦС у 36/64 (57%) пацієток (рис 5).

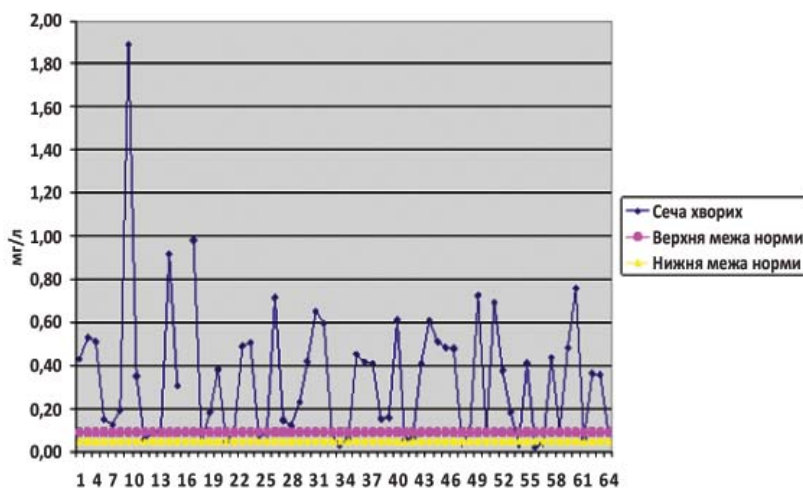


Рис. 5. Коливання ЦС у сечі крові хворих на пієлонефрит.

Середній рівень екскреції ФН з сечею у пацієнток I групи склав 216,5 [135-290] мг/л, тоді як

у хворих II групи – 143,5 [110-183] мг/л, $p=0,01$ (рис.6).

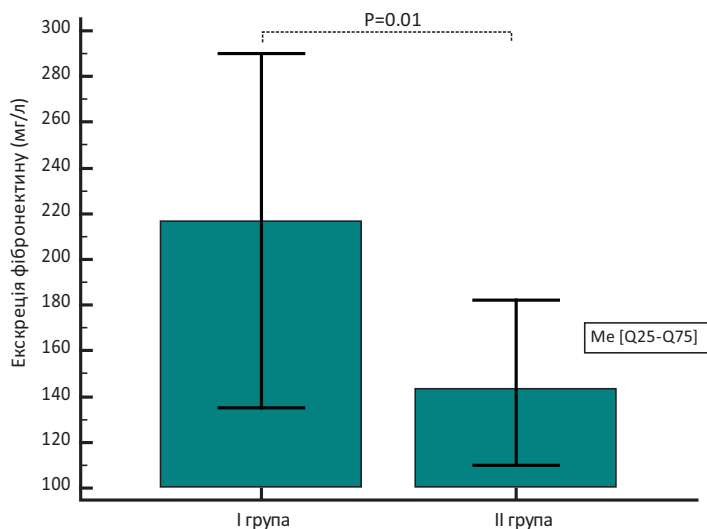


Рис. 6. Екскреція ФН з сечею залежно від частоти рецидивів пієлонефриту.

Ми припускаємо, що низькі рівні екскреції ФН у частини пацієнток з рецидивуючим перебігом піелонефриту обумовлені зміною фізико-хімічних властивостей базальної мембрани і її проникністю, з проліферацією і активацією мезангіальних і ендотеліальних клітин. Підвищення концентрації ФН у сечі може бути пов'язано з посиленням руйнуванням базальної мембрани, до складу якої входить і ФН [7, 15].

Крім того, нами був встановлений зворотній кореляційний зв'язок між вмістом ФН у сироватці крові та частотою рецидивів піелонефриту (рис. 7) та прямий кореляційний зв'язок між рівнями ЦС крові і ФН сечі (рис. 8).

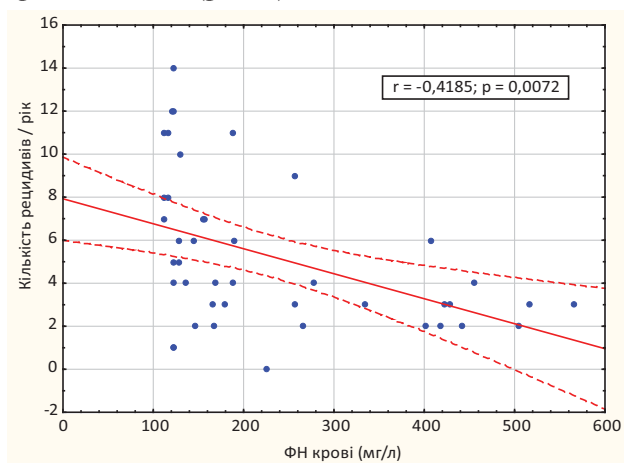


Рис. 7. Кореляційний зв'язок між вмістом ФН крові та частотою рецидивів піелонефриту.

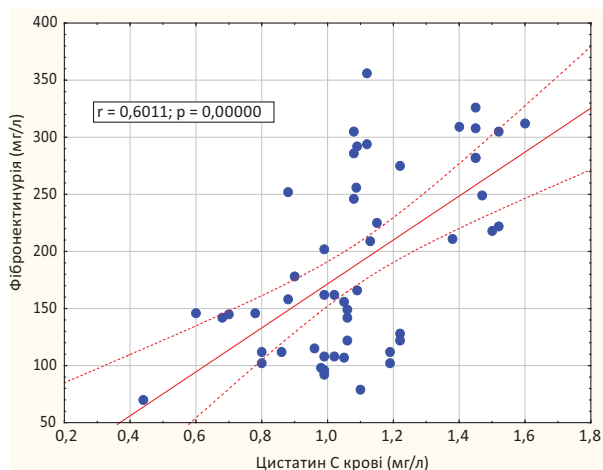


Рис. 8. Кореляційний зв'язок ФН сечі та ЦС крові хворих на піелонефрит.

ВИСНОВКИ. У жінок з рецидивуючим перебігом піелонефриту, у порівнянні зі спорадичним, спостерігається зниження концентрації ФН у крові ($p=0,01$) зі зростанням рівня його екскреції ($p=0,01$) та підвищення вмісту цистатину С у крові ($p=0,02$), що є наслідком частоті активності запального процесу. Концентрація ФН крові зворотно залежить від частоти рецидивів захворювання ($r=-0,42$; $p=0,007$), тоді як ФН сечі має прямий коре-

ляційний взаємозв'язок з рівнем ЦС крові ($r=0,6$; $p<0,0001$). Зростання ЦС у крові та підвищення екскреції ФН з сечею є негативними прогностичними критеріями рецидивуючого перебігу піелонефриту, що може бути використано для діагностики та моніторингу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Горин В. С. Прогностическая значимость белков острой фазы воспаления в неотложной гинекологии / Горин В. С., Кондранина Т. Г., Потехина Н. Г. // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2012. – №5. – С. 18-23.
2. Діагностична цінність С-реактивного білка в неонатальній практиці / Бондаренко М. П., Орловська І. Ю., Бондаренко М. Ю. та ін. // Здоровье ребенка. – 2010. – №2. – С. 23–31.
3. Каюков И.Г. Цистатин в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // Нефрология. - 2012. - Т.16, №1. - С. 22-39.
4. Король Л. В. Біохімічні методи оцінки оксидативного статусу у хворих на хронічну хворобу нирок: Методичні рекомендації / Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, М.О. Колесник. – Київ, 2013. – 30с.
5. Ліснянська І. С. Обґрунтування застосування цинку сульфату у комплексному лікуванні хворих на хронічний піелонефрит : дис.. канд.. мед. наук : 14.01.37 / І. С. Ліснянська – К., 2014. – 151 с.
6. Ліснянська І.С. Одночасний моніторинг С-реактивного білка в крові та сечі – новий напрямок в діагностиці і прогнозуванні захворювань нирок / І. С. Ліснянська, Р. І. Яцишин, Н. М. Коваль, В. Я. Камінський, О. В. Мазур // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2011. - №3. – С. 30-33.
7. Мухин И.В. Содержание фибронектина в моче как критерий эффективности лечения больных хроническим гломерулонефритом / И.В. Мухин // Клиническая лабораторная диагностика – 2001. – N. – 4. – С. 53-55.
8. Пашкова Ю.В. Значение определения сывороточной концентрации цистатина С при инфекции мочевой системы у детей / Ю. В. Пашкова, В. П. Ситникова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013. – Выпуск № 18. – Т. 23. – С. 87-95.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
10. Ahmed M. S. Acute Phase Reactants as Novel Predictors of Cardiovascular Disease / Ahmed M. S., Jadhav A. B., Hassan A., and Qing H. Meng [Електронний ресурс] // ISRN Inflammation. – 2012. – P. 18 : URL : <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/953461/cta/>
11. Cystatin C as a marker of GFR - history, indications, and future research / G. Filler [et al.] // Clin. Biochem. – 2005. – Vol. – 38 (1). – P. 1-8.

12. *Gruys E.* Acute phase reaction and acute phase proteins / E. Gruys, M. J. M. Toussaint, T. A. Niewold, S. J. Koopmans // *J. Zhejiang Univ Sci B.* – 2005. – V. – 6 (11). – P. 1045-1056.
13. *Ognibene A.* Cystatin C reference values and aging" / Ognibene A, Mannucci E, Caldini A, et al. // *Clin. Biochem.* – 2006. – Vol.39 (6). – P. 658-661.
14. *Roos JF.* Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis/ JF. Roos, J. Doust, SE. Tett et al. // *Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 40(5-6). – P. 383-391.
15. *Sabina Janciauskiene.* Acute Phase Proteins - Regulation and Functions of Acute Phase Proteins / Sabina Janciauskiene, Tobias Welte and Ravi Mahadeva. [Електронний ресурс] // Science, Technology and Medicine open access publisher. – 2011 : URL : <http://www.intechopen.com/books/acute-phase-proteins-regulation-and-functions-of-acute-phase-proteins/acute-phase-proteins-structure-and-function-relationship>
16. *Sachin Jain.* Acute-phase proteins: As diagnostic tool / Sachin Jain, Vidhi Gautam, and Sania Naseem // *J Pharm Bioallied Sci.* – 2011. – V. – 3 (1). – P. 118-127.
17. *Turk V.* Cystatins: biochemical and structural properties, and medical relevance / V. Turk, V. Stoka, D. Turk // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. – 13. – P. 5406-5420.
18. *Yuekang Xu.* Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation / Yuekang Xu, Ying Ding, Xinchun Li and Xiaobing Wu // *Immunology and Cell Biology.* – 2015. – V. – 93. – P. 442-451.

Надійшла до редакції 19.11.2015

Прийнята до друку 25.01.2016

© Колесник Н.А., 2016

УДК: 616.61-085.38-072.27:616.155.194.8

Н. КОЛЕСНИК

КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ХБП V ГД С АНЕМИЕЙ

N. KOLESNYK

CORRECTION OF IRON DEFICIENCY IN CKD V HD PATIENTS WITH ANEMIA

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключевые слова: дефіцит залеза, сывороточный ферритин, сатурация трансферрина, эритропоэз-стимулирующие лекарственные средства, железосодержащие лекарственные средства.

Keywords: iron deficiency, serum ferritin, transferrin saturation, erythropoiesis stimulating agent, iron containing medicine.

Резюме. Гемодиализ сопровождается потерями крови и таким образом железа (15-20 мл крови или 5-7 мг железа каждую сессию). Через гастроинтестинальный тракт, а у женщин во время месячных, теряется еще 400-800 мг железа. Без учета других возможных причин (лабораторные исследования, желудочно-кишечные проблемы и т.д.) потери железа могут достигать минимум 1,7 гр/год. Среднегодовое потребление железа составляет 0,5 – 1 гр. и только частично может компенсировать дефицит железа.

Таким образом, лечение больных ХБП V стадии методом гемодиализа создает условия для возникновения или усиления дефицита железа, что влечет за собой увеличение проявлений «анемии хронических заболеваний».

Согласно рекомендациям KDOQI (2006), нейтрального баланса железа можно достичь, обеспечив поступление железа 22-65 мг/неделю, что коррелируется с уровнем сывороточного ферритина (СФ) > 200 мг/л. Но вместе с тем, нет достаточных доказательств рутинно рекомендовать применение железосодержащих лекарственных средств (ЖСЛС), если СФ > 500 мг/л.

В рекомендациях KDIGO (2012) тоже не рекомендуется применять ЖСЛС, если у пациента СФ > 500 мг/л, а сатурация трансферрина (СТ) > 30%.

Таким образом, целевые уровни СФ и СТ у больных ХБП VД не установлены и на практике определяются конкретными клиническими задачами, которые необходимо решить: увеличить уровень гемоглобина без применения эритропоэзстимулирующих лекарственных средств или снизить дозу последнего, а это в свою очередь зависит от состояния обмена железа конкретного пациента (абсолютный или функциональный дефицит железа), периода его лечения, – додиализный, диализный и т.д.

Summary. Hemodialysis results in loss of 15-20 ml of blood or 5-7 mg of iron during each session or at least 1 g/year. Additional iron may be lost through the gastrointestinal tract and during the menstruation in women. Excluding others possible reasons (genitourinary issues, laboratory investigations iron losses can amount minimum 1.7g per year). Dietary iron intake (0.5 – 1.0 g/year) only partially offsets iron deficit.

According to KDOQI Anemia Guidelines (2006), "the average iv iron needed to maintain a stable serum ferritin (SF) level and in that way neutral iron balance, appears to be range 22-65 mg/week; this amount corresponds with SF > 200 mg/l at but the same time there is no sufficient evidence to recommend routine administration of iron if SF > 500 mg/l.

KDIGO Guidelines (2012) do not recommend routine use of iron supplementation in patients with transferrin saturation (TSAT) > 30% and SF > 500 mg/l.

Thereby the target SF and TSAT levels in CKD VД patients remain controversial and in practice are determined by specific clinical tasks requiring resolution: to increase hemoglobin level without erythropoiesis stimulating agents (ESA) administration, or to decrease ESA dose in its turn depends on specific patient's iron status (absolute or functional iron deficit) and treatment period, – predialysis or dialysis.

Гемодиализ сопровождается потерями крови и таким образом железа (15-20 мл крови или 5-7 мг железа каждую сессию). Через гастроинтестинальный тракт, а у женщин во время месячных, теряется

еще 400-800 мг железа. Без учета других возможных причин (лабораторные исследования, желудочно-кишечные проблемы и т.д.) потери железа могут достигать минимум 1,7 гр/год. Среднегодовое потребление железа составляет 0,5 – 1 гр. и только частично может компенсировать дефицит железа.

Таким образом, лечение больных ХБП V стадии методом гемодиализа создает условия для возникновения или усиления дефицита железа, что влечет за собой увеличение проявлений «анемии хронических заболеваний».

Колесник Николай Алексеевич
director@inephrology.kiev.ua

Согласно рекомендациям KDOQI (2006), нейтрального баланса железа можно достичь, обеспечив поступление железа 22-65 мг/неделю, что коррелирует с уровнем сывороточного ферритина (СФ) > 200 мг/л. Но вместе с тем, нет достаточных доказательств рутинно рекомендовать применение железосодержащих лекарственных средств (ЖСЛС), если СФ > 500 мг/л.

В рекомендациях KDIGO (2012) тоже не рекомендуется применять ЖСЛС, если у пациента СФ > 500 мг/л, а сатурация трансферрина (СТ) > 30%.

Таким образом, целевые уровни СФ и СТ у больных ХБП ВД не установлены и на практике определяются конкретными клиническими задачами, которые необходимо решить: увеличить уровень гемоглобина без применения ЭСЛС или снизить дозу последнего, а это в свою очередь зависит от состояния обмена железа конкретного пациента (абсолютный или функциональный дефицит железа), периода его лечения, — додиализный, диализный и т.д.

Данные о том, что фармакологические дозы эритропоэстимулирующих лекарственных средств (ЭСЛС) сами по себе могут принести вред [3], а внутривенное применение ЖСЛС способно повысить уровни гемоглобина даже в отсутствие явного

дефицита железа [4], привело к рекомендации KDIGO провести исследования внутривенного применения ЖСЛС пациентов с ХБП, которые не получали ни ЭСЛС, ни ЖСЛС, с сатурацией трансферрина < 30% и концентрацией ферритина сыворотки ≤ 500 мкг/л [10].

В настоящее время известны результаты нескольких РКИ с небольшими размерами выборок пациентов с ХБП ВД [1, 2, 6, 7, 8, 12], которые были посвящены изучению эффективности ЖСЛС для коррекции анемии. Основным выводом этих исследований было: внутривенные ЖСЛС более эффективны, чем пероральные (для пополнения запасов железа, уменьшения анемии и снижения доз применяемых ЭСЛС. Кроме этого, было продемонстрировано, что новые препараты железа, такие как ферумокситол, карбоксимальтоза железа, изомальтозид железа, которые связывают железо, минимизируя высвобождения лабильного железа во время инфузий, обеспечивая лучшую переносимость лечения [7]. Однако остается выяснить, имеют ли эти ЖСЛС преимущества по сравнению с классическими энтеральными или парентеральными ЖСЛС с учетом отдаленных рисков и пользы (табл. 1).

Таблица 1

Потенциальные риски и преимущества внутривенных ЖСЛС

Потенциальные риски применения внутривенных ЖСЛС	Преимущества внутривенных ЖСЛС
<ul style="list-style-type: none"> ● Воспаление ● Оксидативный стресс ● Цитотоксичность ● Дисфункция эндотелия ● Анафилаксия ● Гемосидероз ● Бактериальные инфекции ● Сердечно-сосудистые побочные реакции ● Смертность 	<ul style="list-style-type: none"> ● Лучшая биодоступность ● Быстрое достижение эффекта ● Нет проблем с комплаенсом ● Больше повышение гемоглобина ● Снижение потребности в ЭСА ● Снижение потребности в гемотрансфузиях

Более высокая частота сердечно-сосудистых событий и инфекций у пациентов с ХБП, получавших внутривенные ЖСЛС, не вызывает сомнений. Некоторые предшествовавшие обсервационные исследования свидетельствовали, что высокие внутривенные дозы ЖСЛС увеличивают риск сердечно-сосудистых событий и смертность, включая результаты анализа недавнего исследования Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [5], хотя превалировали конфликтующие результаты [4].

Какие могут быть объяснения этих противоречивых результатов? Прежде всего, обсервационные

исследования носят исключительно предположительный характер. Они не могут продемонстрировать причинную взаимосвязь. Доступные РКИ [1, 2, 6, 7, 8, 12] имеют небольшой размер выборки и часто небольшую длительность. Что касается коррекции анемии, мета-анализ 2012 выявил различия уровня гемоглобина в пользу внутривенных ЖСЛС [13]. Однако, одно исследование в том же мета-анализе, не продемонстрировало различий в достигнутых уровнях гемоглобина между группами. Авторы заключили, что наблюдался лучший ответ уровня гемоглобина на внутривенные ЖСЛС у пациентов на диализе, но этот эффект был зна-

чительно менее выражен у пациентов с ХБП, не получающих гемодиализ. Вместе с тем следует отметить, что в другом РКИ длительностью всего 3 месяца, где сравнивались эффективность внутри-

венных и пероральных ЖСЛС у больных ХБП V ГД были получены результаты, свидетельствующие о преимуществах внутривенного введения ЖСЛС (рис. 1) [8].

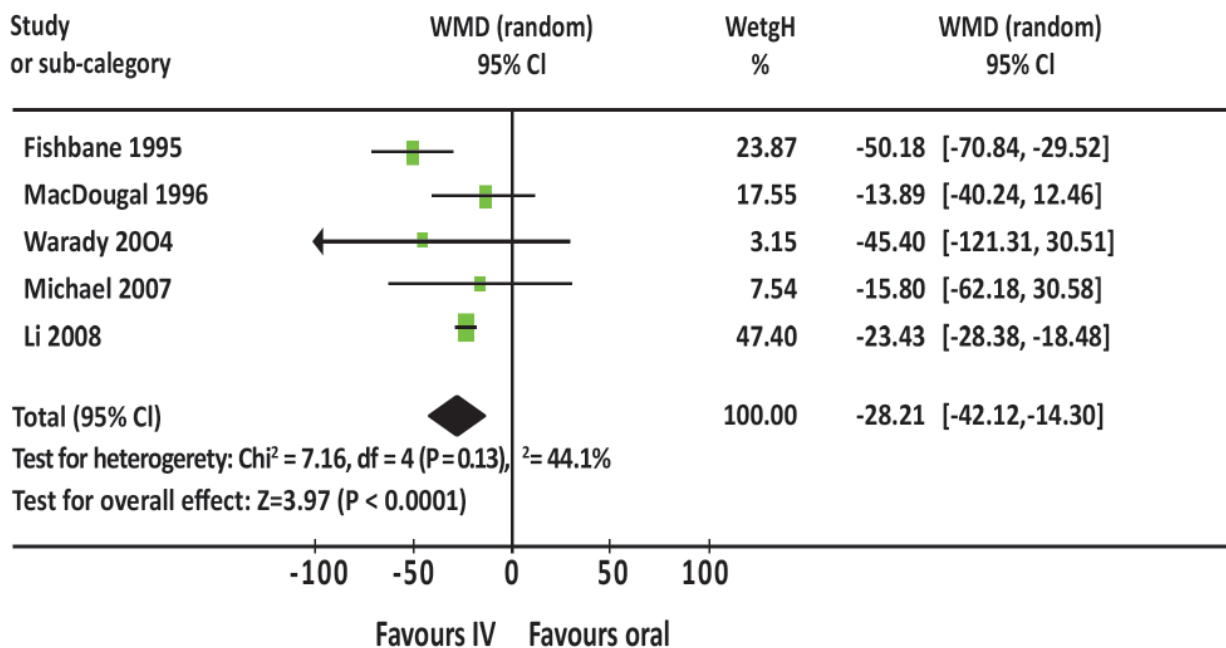


Рис. 1. Эффект применения в/в vs. пероральных ЖСЛС на содержание Hb у пациентов с ХБП V ГД [8].

Исследователи FIND-CKD [7] сообщали о среднем повышении уровня гемоглобина от исходного в течение 52 недель на 1,0 г/дл в группе перорального железа и на 0,9 г/дл в группе более низкого целевого уровня ферритина; и на 1,4 г/дл в группе более высокого целевого уровня ферритина. Хотя различия в средних уровнях гемоглобина между пероральным железом и группой высокого целевого уровня ферритина были достоверны, разница была очень небольшой. Более того, доза перорального сульфата железа составляла всего 100 мг дважды в сутки, значительно ниже, чем доза сульфата железа 325 мг трижды в сутки, которая применялась в исследовании REVOKE. Недавно было высказано предположение, что применение цитрата железа может привести к лучшему всасыванию железа в кишечнике, чем применение стандартных солей железа, в дополнение к его свойствам фосфатбиндера. Однако, отдаленные результаты по безопасности еще предстоит оценить [11].

Различия в исходах пациентов исследований REVOKE и FIND-CKD могут быть обусловлены несколькими причинами, как подробно обсуждалось R. Agarwal et al. [2]. Они включали различные критерии включения и исключения больных, модальности лечения, время экспозиции ЖСЛС, рапортирование побочных реакций. Интересно

отметить, что в исследовании FAIR-HF пациентов в ХБП 2-3 стадий коррекция дефицита железа приводила к улучшению симптомов сердечной недостаточности. Возможно, что внутривенное применение препаратов железа может быть полезным или пагубным в зависимости от степени тяжести ХБП и предшествующих сопутствующих заболеваний [12].

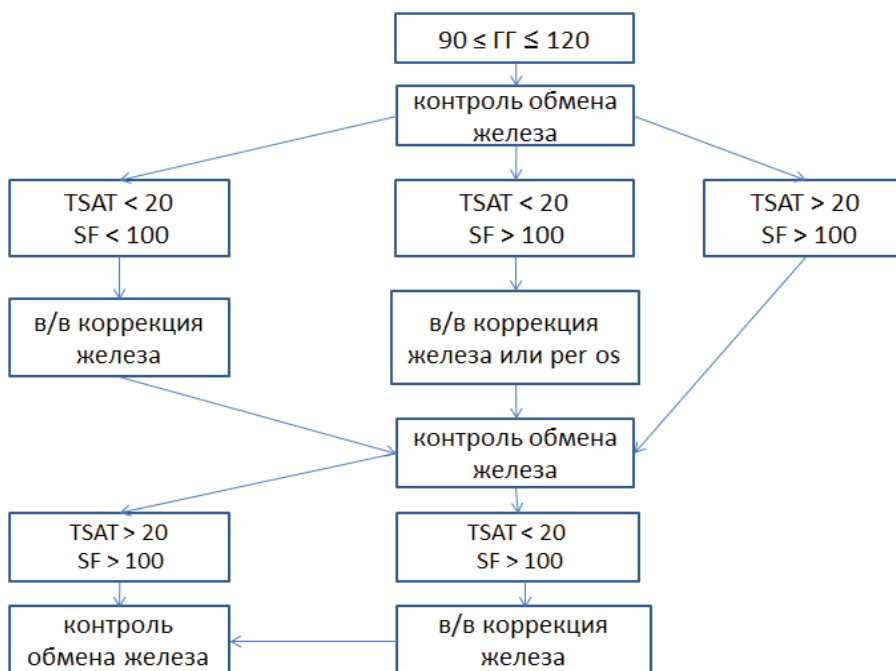
В связи со значительной противоречивостью имеющихся данных для определения применимых в практике рекомендаций коррекции железодефицита, в 2014 году состоялась конференция «KDIGO Controversies Conference on Iron Management in Chronic Kidney Disease». Далее приводим основные выводы конференции.

Нет достаточных данных для пересмотра «KDIGO Anemia Management Guideline».

Решением конференции подтверждена важность использования клиницистами рекомендаций KDIGO 2012 [11] в повседневной клинической практике.

Адаптированные KDIGO рекомендации касательно коррекции железодефицита у больных ХБП V ГД представлены на рис. 3.

Коррекция дефицита железа у больных ХБП V ГД без ЭСЛС



Коррекция дефицита железа у больных ХБП V ГД, получающих ЭСЛС

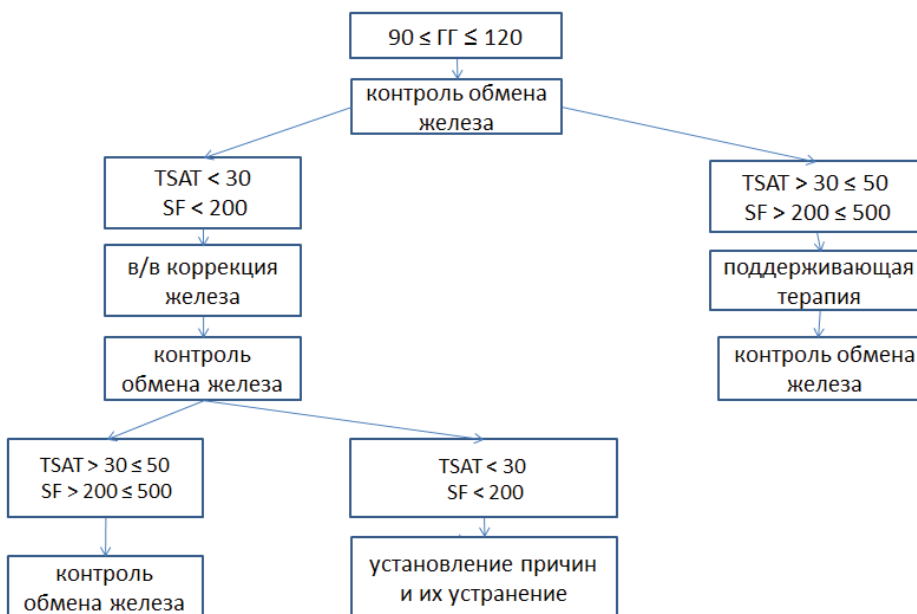


Рис. 3. Адаптированные KDIGO рекомендации касательно коррекции железодефицита у больных ХБП V ГД.

Для устранения существующих противоречий необходимо осуществить РКИ с большим размером выборки, посвященному исследованию влияния внутривенного ЖСЛС на исходы у пациентов с ХБП VД. Такое исследование, PIVOTAL, в настоящее время продолжается в Объединенном Королевстве (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013%20002267%2025/GB>).

Первичным исходом в этом исследовании яв-

ляется время наступления летального исхода от всех причин или сочетание нефатальных сердечно-сосудистых событий. Будут также исследованы несколько вторичных конечных точек.

Надеемся, что это исследование позволит определить границу между полезными и пагубными дозами внутривенных ЖСЛС, целевыми уровнями ферритина сыворотки и сатурации трансферрина у больных на ХБП VГД.

ЛИТЕРАТУРА:

1. A Randomized Comparison of Ferumoxytol and Iron Sucrose for Treating Iron Deficiency Anemia in Patients with CKD/ Macdougall I., Strauss W., McLaughlin J., [et al.] // CJASN. – 2014. - V 9. – P.705 - 712.
2. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease/ Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK.// Kidney Int. – 2015. – V. 88.
3. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease / Pfeffer M. A., Burdmann E. A., Chen C. Y., [et al.] // N Engl J Med. – 2009. – V. 361. – P. 2019-2032.
4. Considerations and challenges in defining optimal iron utilization in hemodialysis / Charytan D.M., Pai A.B., Chan C.T., [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2015. – V. 26. – P. 1238-1247.
5. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality/ Bailie G.R., Larkina M., Goodkin D.A., [et al.] // Kidney Int. – 2015. – V. 87. – P. 162-168.
6. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial / Pisani A., Riccio E., Sabbatini M., [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2015. – V. 30. – P. 645-652.
7. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia/ Macdougall I.C., Bock A.H., Carrera F., [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2014. – V. 29. – P. 2075-2084.
8. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis/ Rozen-Zvi B., Gafer-Gvili A., Paul M., [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2008. – V. 52. – P. 897-906.
9. Iron supplementation associates with low mortality in pre-dialyzed advanced chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: a nationwide database analysis/ Kuo K.L., Hung S.C., Liu J.S., [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2015. – Vol. 30, - P. 1518-1525
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease// KI. – 2012. – V. 2. – P. 279-335.
11. Oral or intravenous iron for anemia correction in chronic Kidney disease/ Drüeke T.B., Massy Z.A.// KI. – 2015. – V. 88. – P. 673-676
12. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study/ Ponikowski P., Filippatos G., Colet J.C., [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2015. – V. 17. – P. 329-339.
13. Parenteral versus oral iron for adults and children with chronic Kidney disease (Review). Abromki J., Hodson E.M., Craig J.C., Webster A.C. The Cochrane Library 2012, issue 1.

Надійшла до редакції 19.02.2016

Прийнята до друку 23.02.2016

ТАРАС ДЕНИСОВИЧ НИКУЛА**(до 80-річчя від дня народження)**

5 січня 2016 р. виповнилось 80 років від дня народження професора кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Никули Тараса Денисовича, доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки, дійсного члена Української та Нью-Йоркської академій наук, старшого члена Європейських асоціацій – ниркової, діалізу і трансплантації, академіка Академії наук вищої освіти України, почесного академіка Української медичної стоматологічної академії, члена Дослідницької академії Міжнародного біографічного центру (Кембридж, Англія).

Народився він у селі Банилів Вижницького району Чернівецької області в хліборобській родині. Дитинство пройшло в умовах румунської окупації, воєнного лихоліття, евакуації, голодомору (1946-1947 рр.), багаторічної відсутності тата (через румунські тюрми, фронт, госпіталі, ГУЛАГ). Попри все це і тяжку тривалу хворобу матері Тарас Денисович постійно вчився на «відмінно», закінчив Банилівську неповно-середню та Вижницьку середню школи, а в 1960 р. з відзнакою – лікувальний факультет Чернівецького державного медичного інституту (тепер – Буковинський державний медичний університет).

Замість запропонованої кафедрами госпітальної терапії та загальної гігієни аспірантури по-

просив направити його на роботу в рідний район. П'ятирічна праця на Буковині практичним лікарем на різних посадах у Нижньостанівецькій сільській та Вашківецькій районній лікарнях (звідувач терапевтичного відділення, головний лікар), виконання відповідальних профспілкових функцій районного і обласного рівня, викладання терапії в медичному училищі навчили багатьом важливим речам, залишили глибокий слід у становленні Тараса Денисовича як лікаря, педагога, вченого і керівника.

З 1965 р. дотепер (понад 45 років) він – у stolичному Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця, де під керівництвом професора А.П. Пелешука пройшов шлях від клінічного ординатора терапевтичної кафедри до професора. З 1988 р. до 29 січня 2014 р. Т.Д. Никула завідував кафедрою пропедевтики внутрішньої медицини №2 (раніше – терапії санітарно-гігієнічного факультету, терапії медико-профілактичного факультету). У 1986-1997 рр. він одночасно виконував обов'язки проректора чи заступника проректора Київського медичного інституту з навчальної та наукової роботи.

Серед 55 наукових напрямків Т.Д. Никули пріоритетним є нефрологія. Вивченню теоретичних і практичних аспектів клінічної нефрології присвятив 50 років, працюючи з 1965 р. досі на терапевтичних кафедрах Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на посадах від асистента до професора, завідувача кафедри.

У понад 3,5 сотнях (із загальної кількості – більше 950) наукових публікацій висвітлив різні актуальні проблеми нефрології, які охоплюють етіологію, патогенез, епідеміологію, клінічне значення пошкодження геному, патоморфологію, клініку, класифікацію, діагностику, профілактику, медикаментозне і немедикаментозне лікування, прогнозування перебігу і кінця численних захворювань нирок, а також після пересадки нирки.

Уперше в світі комплексно вивчив у різних нефрологічних хворих (гострі та хронічні нефропатії від початку до кінця захворювання під впливом дієти, медикаментозного лікування, гемодіалізу, пересадки нирки) порушення амінокислотно-

го обміну: аміний азот у співставленні із небілковим азотом, амінокислоти вільні, пептидно- і білковозв'язані в плазмі та еритроцитах крові, сечі, слині, жовчі, асцитичній і діалізуювальній рідині, їх клубочкову фільтрацію та канальцеву реабсорбцію тощо. Отримані пріоритетні результати цитувалися зарубіжними нефрологами, дали підставу запропонувати нові критерії об'єктивізації виділення якісно різних етапів в еволюції захворювань нирок, розпізнавання початку хронічної ниркової недостатності та всіх стадій хронічної хвороби нирок, що переважає вітчизняні та зарубіжні аналоги.

За допомогою апробованого на багатьох міжнародних фахових форумах створеного ним методу біометричної візуалізації та сучасних кібернетичних програм уперше в світі встановив можливість візуалізації та кількісного вимірювання інтегральної різниці між клінічно значущими суміжними етапами еволюції ниркових захворювань, виділення об'єктивно існуючих «природних» етапів еволюції хронічної хвороби нирок, хронічного гломерулонефриту та хронічної ниркової недостатності, опрацювання алгоритмів безмашинної та комп'ютерної їх діагностики.

Дав патогенетичне обґрунтування основних методів лікування та вторинної профілактики ниркової патології, запропонував шляхи покращення проведення медико-соціальної експертизи.

Розробив і впровадив нові пристрої і способи діагностики, профілактики, прогнозування, медикаментозного і немедикаментозного лікування та реабілітації хвороб нирок, нові методи проведення у нефрологічних хворих диференціальної діагностики нефрогенних і первинних артеріальних гіпертензій, уражень серця та органів травлення.

Отримав патенти і авторські свідоцтва на винаходи та корисні моделі на пробовідбірник діалізату з апарата «штучна нирка», способи діагностики стадій хронічної ниркової недостатності, прогнозування її перебігу, лікування запального процесу, артеріальної гіпертензії, корекції мікроелементних і амінокислотних порушень у хворих з нирковою патологією.

Уперше в світі розробив методику програмної дієтотерапії для кожної клінічної групи хворих з використанням нових оригінальних варіантів малобілкових дієт, модифікованих і адаптованих національних страв, організував випікання в місті

Києві сортів безбілкового хліба для хворих з нирковою недостатністю та доставку його в нефрологічні стаціонари столиці України.

Був ініціатором створення і багаторічним науковим керівником міського нефрологічного центру в Києві. Вніс низку пропозицій щодо впорядкування нефрологічної термінології, впровадження законів і принципів логіки в нефрологію, висвітлив науковий поступ української нефрології упродовж сторіч, систематично інформував вітчизняних нефрологів про роботу Всесвітніх та Європейських конгресів нефрологів, з'їздів і науково-практичних конференцій нефрологів України.

Від часу заснування він – член правління Української асоціації нефрологів, створив свою нефрологічну школу, підготувавши трьох докторів, 21 кандидата наук і 8 магістрів медицини. Один із засновників бальнеологічного курорту в селі Брусниця на Буковині, тривалий час був заступником голови Державної наукової санаторно-курортної комісії з нефрології, головним терапевтом Української ради по управлінню курортами профспілок.

Ним опубліковано 778 наукових праць, у т.ч. видано 59 книг (монографій, навчальних та навчально-методичних посібників, словників, довідників, щорічників), 17 методичних рекомендацій. Він – автор 49 винаходів і корисних моделей з нових пристроїв і способів діагностики, профілактики, лікування та реабілітації, 19 раціоналізаторських пропозицій галузевого і локального рівня, створив і впровадив оригінальні комп'ютерні програми навчання та контролю знань студентів з пропедевтичної терапії.

Лекції і навчальні посібники Тараса Денисовича відзначаються чіткістю, образністю, дохідливістю, насичені прикладами з різнобічного практичного досвіду.

Т.Д. Никула – член Комісії з медицини науково-методичної ради Міністерства освіти і науки України, член Президії правління наукового товариства терапевтів України, Української асоціації нефрологів, член спеціалізованої ради з внутрішніх хвороб (раніше – клінічної фармакології, ревматології, гастроентерології). Призначався заступником голови Державної наукової санаторно-курортної комісії з нефрології, членом Міжвідомчої координаційної комісії Академії наук і МОЗ України.

Тарас Денисович започаткував і є відпові-

дальним редактором першого в нашій державі періодичного нефрологічного видання – щорічника "Актуальні проблеми нефрології", на сторінках якого публікуються роботи не тільки українських, але й зарубіжних (Німеччина, Росія, Словаччина, Узбекистан) авторів, а всі його випуски розміщуються на сайтах в Інтернеті в Україні та в США.

Науковий редактор відділу гастроентерології журналу «Лікарська справа. Врачебное дело», а також член редколегій і редакційних рад низки інших медичних журналів. Веде просвітницьку роботу на телебаченні, бере участь в організації та проведенні науково-практичних конференцій, з'їздів нефрологів і терапевтів України.

Т.Д. Никула регулярно і гідно представляє науку нашої держави на міжнародних конгресах і симпозіумах у понад 30 країнах на чотирьох континентах. Керував Центром міжнародних багаточентрових клінічних досліджень. Важливим свідченням його великого міжнародного авторитету є призначення консультативним редактором Американського біографічного інституту (США), заступником генерального директора по Європі Міжнародного біографічного центру, членом Дослідницької академії в Кембриджі (Англія). Його творча біографія щорічно публікується багатьма провідними біографічними центрами світу («International Leaders in Achievement», «International Who'sWho of Intellectuals», «Dictionary of International Biography», «Who'sWho in America», «The Contemporary Who's Who of Professionals», «Who'sWho in the Science and Engineering», «Who'sWho in the World»), України («Імена України», «Хто є хто в Україні», «Кияни. Біографічний словник», «Довідник членів Української академії наук», «Академіки академії наук вищої школи України: Довідник», «Буковина. Імена славних сучасників», «Серцем з Буковиною» тощо).

Тарас Денисович – лауреат десятків міжнародних і українських нагород високого рівня за здобутки в медицині, науці і техніці. Серед вітчизняних – почесне звання заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки, лауреата премії Української академії наук та премії Академії наук вищої школи

України, відзнака столичного Голови «Знак Пошани», медалі Ярослава Мудрого, Платона, Стражеска тощо. Серед міжнародних – «Міжнародний орден достоїнства», «Міжнародний Орден Визнання», «Орден Міжнародних Послів», медалі Марії Кюрі, «2000 видатних людей ХХ століття», «2000 видатних вчених ХХІ століття», «2000 видатних інтелектуалів ХХІ століття», «Міжнародний вчений року», «Людина року» (США, Англія) та ін.

Здоров'я, творчої наснаги та невичерпної енергії в усіх сферах багатогранної і плідної діяльності бажають ювіляру співробітники, учні, колеги та редакційна колегія «Актуальних проблем нефрології».

SUMMARY

TARAS DENYSOVICH NYKULA (ABOUT THE 80TH ANNIVERSARY)

T.D. Nykula was born in Banyliv village of Chernivtsy region in 1936 (5 of January), completed his medical studies in Chernivtsy medical institute in 1960. From 1965 all his career (from clinical physician to professor, doctor of medical sciences and academician of 3 Academies, head of therapy chair, vice-rector) was based at different therapy chairs of the Bohomolets National Medical University (Kyiv). He created the own school of nephrologists and therapists, published 59 books and more than 775 other scientific works from 55 divisions of medicine. His main scientific contribution include 49 inventions, clinical studies dealing with diagnostic and therapeutic aspects of renal failure, cronic glomerulonephritis, hypertension. He is the fundator and editor of nephrological year-book "ACTUAL PROBLEMS OF NEPHROLOGY" (the collection of scientific works of Bohomolets National Medical University). He is the excellent teacher, physician and manager. Supervisor of 17 candidates and 3 doctors of medical sciences. T.D. Nykula is the honoured scientist and technician of Ukraine, is awarded of the State premium of Ukraine in the field of science and engineering, the winner of the Jaroslav Mudryj, Strazhesko and Platon awards, medal «Leaders for the new century» of institute «Who's who» (USA), diploma and medal «2000 Outstanding People of the 20th Century» of the International biographic centre of Cambridge (Great Britain) and many other Ukrainian and International awards for achievements in the field of a science and engineering.



3 85 – РІЧНИМ ЮВІЛЕЄМ!

1 березня 2016 року наукова громадськість та інтелігенція з щирим почуттям гордості відзначила видатну подію – 85-річний ювілей з дня народження академіка Національної Академії медичних наук, член-кореспондента Національної академії наук України, Заслуженого діяча науки і техніки, лауреата Державної премії в галузі науки і техніки України
ПИРОГА ЛЮБОМИРА АНТОНОВИЧА.

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

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

У 1962-1973 роках працював асистентом, доцентом кафедри терапії Київського державного медичного інституту ім. акад. О.О. Богомольця, з 1973 до 2002 року – керував роботою відділу терапевтичної нефрології Київського інституту захворювань нирок урології та нефрології АМН України (у 1971 - 1990 роках, крім цього, є заступником директора інституту з наукової роботи). У 1978 році

Л.А. Пиріг успішно захищає дисертацію на тему: «Еволюція гострого та хронічного гломерулонофриту» і отримує ступінь доктора медичних наук.

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

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

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

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

Любомир Антонович Пиріг проводить значну організаційну роботу серед лікарської громадськості. Як головний нефролог Міністерства охорони здоров'я (1979 - 1993) він заклав основи організації та розвитку нефрологічної допомоги в Україні, став ініціатором створення та президентом Української асоціації нефрологів (1982 - 2007),

а з 2007 року є її почесним президентом. Під його керівництвом організовані і проведені ряд семінарів для терапевтів та нефрологів усіх областей України, 13 всеукраїнських науково-практичних конференцій з питань нефрології, перших двох з'їздів нефрологів України.

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

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

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

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

Він - автор понад 150 публікацій, численних виставкових експозицій з філателістичної україніки, близько 25 років був членом редакційно-художньої ради Державного Комітету зв'язку, членом редколегії журналу «Філателія України».

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

КОЛЕКТИВ ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ
НАМН УКРАЇНИ», ПРЕЗИДІЯ УКРАЇНСЬКОЇ
АСОЦІАЦІЇ НЕФРОЛОГІВ, РЕДАКЦІЯ
«УКРАЇНСЬКОГО ЖУРНАЛУ НЕФРОЛОГІЇ
ТА ДІАЛІЗУ» ЩИРО ВІТАЮТЬ ЮВІЛЯРІВ

З ДНЕМ НАРОДЖЕННЯ!!!!

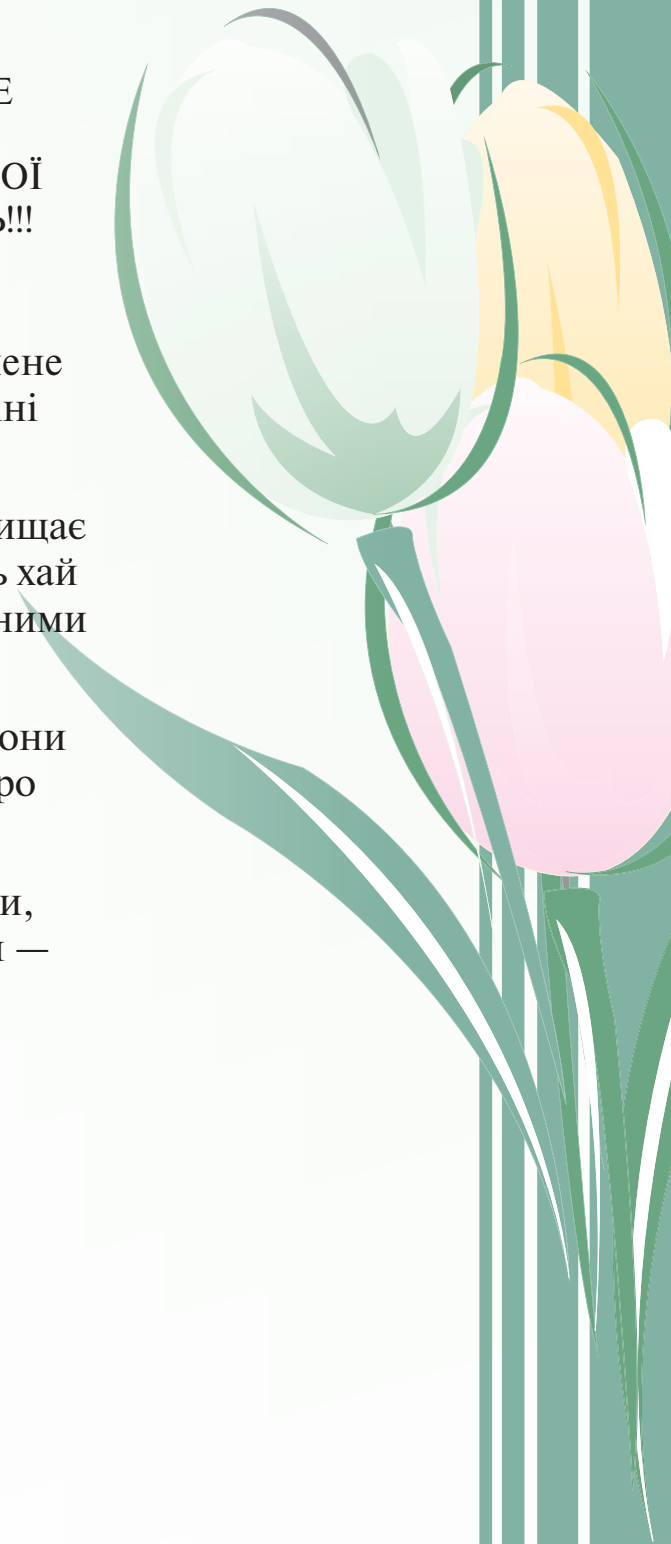
БАЖАЄМО ДОВГИХ РОКІВ ЖИТТЯ
У ЗДОРОВ'І ТА РАДОСТІ, НІКОЛИ НЕ
ВТРАЧАЙТЕ СВОЄЇ ЕНЕРГІЙНОСТІ
ТА ОПТИМІЗМУ, ПОДАЛЬШОЇ ТВОРЧОЇ
НАСНАГИ ТА НАУКОВИХ ЗВЕРШЕНЬ!!!

Від усього серця бажаємо, щоб усе зроблене
Вами було непідвладне плину часу і зміні
поколінь.

Хай тепло рідних та близьких надійно захищає
Вас від життєвих негараздів, а кожен день хай
наповнюється корисними справами і земними
радощами.

Зустрічайте весни ще багато років і хай вони
приносять Вам натхнення творити добро
на користь людям.

Хай ангели-охоронці відвернуть усі біди,
а Господь посилає мир — душі, здоров'я —
тілу і спокій — дому.



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

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

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

1. УДК;
2. Ініціали та прізвища авторів (мовою, якою написана стаття);
3. Назва статті (мовою, якою написана стаття);
4. Ініціали та прізвища авторів англійською мовою;
5. Назва статті англійською мовою;
6. Назва установи та організації, в якій працюють автори, місто;
7. Ключові слова (8-10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) мовою статті та англійською;
8. Резюме російською та англійською мовами.
Структура викладення резюме в оригінальних наукових роботах повинна відповідати структурі тексту

статті, тобто мати підрозділи: «Вступ», «Матеріали та методи», «Результати», «Обговорення» та «Висновки», в яких стисло подається суть роботи. **Об'єм реферату – до 250 слів (0,5 стор.).** Резюме до публікацій, що подаються в інші розділи журналу (1, 2, 4, 5) оформляється довільно.

9. Текст статті;

10. Список використаних джерел під назвою «Література», оформлений за ДСТУ ГОСТ 7.1:2006.

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

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

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

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати слідуєчі підрозділи.

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

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

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

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

Ілюстрації (фотографії, мікрофотографії, рисунки, схеми, діаграми) надсилаються в двох екземплярах, перший – розміщується за текстом статті, другий у окремому файлі. На звороті фото- і мікрофотографії, розміром 6×9 см або 5×8 см, обов'язково необхідно вказати її номер, прізвище авторів, помітку «верх», «низ». У підписах до мікрофотографій слід зазначити метод забарвлення та імпрегнації зрізів, збільшення. Фотографії повинні бути контрастними, на тонкому глянцевому папері, рисунки – чіткими, креслення і діаграми – виконані чорною тушшю. Графіки та схеми не повинні бути перевантажені текстовими надписами. Назва ілюстрації розміщується безпосередньо після рисунку та оформлюється: «Рис. 1....., Рис. 2.... і т.д.».

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

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

Усі позначення різних мір, одиниці фізичних величин, результати клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи (МС), усі терміни мають бути уніфіковані з урахуванням Міжнародної анатомічної та Міжнародної гістологічної номенклатури, назви захворювань – з урахувань міжна-

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

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

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

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

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

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

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

Статті, оформлені без 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

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ № 2**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

Просим Вас обратить внимание на изменение даты проведения
**IV КОНГРЕССА НЕФРОЛОГОВ НОВЫХ НЕЗАВИСИМЫХ
ГОСУДАРСТВ (ANNIS)**

С 22-23 сентября на 29-30 сентября 2016 года**Конгресс состоится в г. Минск (Беларусь)****«Мультидисциплинарность и дифференциация направлений
современной нефрологии»****Основные проблемы, которые будут обсуждаться:**

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

ПРИЕМ ТЕЗИСОВ ПРОДЛЕН ДО 01.05.2016 ГОДА.

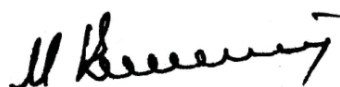
Работы просим направлять на E-mail:
congress.minsk2016@gmail.com до 01.02.2016 г.

Требования к тезисам:

1. Файл в формате Word. Объем тезисов не более 2 страниц А4, ориентация книжная, поля сверху, снизу, справа, слева 3см, шрифт Times New Roman 14, через 1 интервал, абзацные отступы отсутствуют, выравнивание по ширине, расстановка переносов автоматическая. Размещение таблиц допускается. Используются только международные названия препаратов.
2. В заглавии должны быть указаны название (заглавными буквами). С новой строки фамилия и инициалы авторов (через запятую, с новой строки учреждение, город, страна). Сокращения не допускаются.

3. Все тезисы должны содержать обязательные рубрики такие, как цель, методы исследования, полученные результаты и выводы.
4. Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице. Файл должен содержать: ФИО контактного лица (обычно первый автор или автор, представляющий работу), почтовый адрес, E-mail, контактный номер телефона.

Президент АНННГ



Н. Колесник

АНКЕТА УЧАСНИКА

Четвертого конгресса нефрологов новых независимых государств

(29 – 30 сентября 2016 г.) Минск

Фамилия	
Имя	
Отчество	
Ученая степень	
Ученое звание	
Место работы	
Должность	
Контактная информация	
Страна	
Почтовый индекс	
Край, область	
Город	
Адрес для корреспонденции	
Рабочий телефон	
Мобильный телефон	
Электронная почта	