



# Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian journal of nephrology and dialysis

1 (45) '2015

## ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ СЛУЖБИ

- ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК У ДІТЕЙ ТА СТАН ЗАМІСНОЇ НИРКОВОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ**  
І. В. Багдасарова, С. П. Фомина ..... 3

## ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

- ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ,  
ПОЄДНАНЕ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ТА МЕТАБОЛІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ**  
Н.Г. Бичкова, С.А. Бичкова ..... 8

- ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ХРОНІЧНОГО  
ЗАПАЛЕННЯ З АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМИ ЗМІНАМИ СУДИН ТА ПОКАЗНИКАМИ  
ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХХН II-IV СТАДІЙ**  
О.М. Лобода, І.В. Красюк, В.В. Алексеєва, Л.В. Король,  
В.Є. Дріянська, І.О. Дудар ..... 13

- ЕКСПРЕСІЯ МОЛЕКУЛ МІЖКЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ (CD54+) НА ЛІМФОЦИТАХ  
ТА РІВЕНЬ ПРО- І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ**  
Ф.З. Гайсенюк ..... 21

- ПОРУШЕННЯ ВМІСТУ ВІСФАТИНУ В ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ХВОРИХ  
НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ**  
І.І. Топчій, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська, Н.В. Єфімова ..... 25

- УШКОДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК ТА ДИНАМІКА ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ  
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З НЕДОСТАТНЬОЮ КОМПЕНСАЦІЄЮ ГЛІКЕМІЇ  
ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРІВ  
АНГІОТЕНЗИНУ II**  
Н.О. Перцева ..... 30

- ОСОБЛИВОСТІ ТОПІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ  
ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ, СПРИЧИНЕНИХ CHLAMYDIA TRACHOMATIS**  
М. О. Щербак ..... 36

## ШКОЛА НЕФРОЛОГА

- КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПОНАТРІЄМІЇ:**  
М. Колесник, І. Дудар, А. Шимова ..... 41

- ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: НЕФРОЛОГИЯ.  
ТИПЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ**  
Н. А. Колесник, С. П. Фомина, В. Н. Непомнящий ..... 54

- PRUNE BELLY СИНДРОМ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК**  
М.І. Солодкий, К.А. Джума, Р.В. Жежера, О.Ю. Вилков ..... 65

## РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

- ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ** ..... 70



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

## УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (45) 2015

Заснований 04.2004.

**ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК**

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

**Редакційна колегія** –  
W. Couser  
R. Kredt  
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 № 8629 від 13.04.2004 р.

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

**Журнал реферується та індексується у міжнародних наукометричних базах даних:**

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

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

**Рекомендовано до друку** Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 2 від 27.02.2015 р.)

**Наклад** 500 прим.

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

**Здано в набір** 09.02.2015. **Підписано до друку** 19.02.2015  
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 190215

**Друк ТОВ «Поліграф плюс»**

**Свідоцтво** про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи  
№ 2148 (серія ДК) від 07.04.2005 р.  
03062, вул. Туполева, 8, Київ, тел./факс: (044) 502-39-78  
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

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

За достовірність та орфографію рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

SI "Institute of nephrology NAMS of Ukraine"  
National kidney foundation of Ukraine

# UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 1 (45) 2015

founded in 04.2004

**PUBLISHED 4 TIMES A YEAR**

**Editor-in-chief** – M. Kolesnyk

**Deputy Editor** – N. Stepanova

**Editorial Board** –

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

**Editorial Council** –

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

**Founders** – State Institution «Institute of nephrology NAMSU», National Kidney foundation of Ukraine

**Certificate of registration:** KB 8629 from 13.04.2004

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

**Abstracting systems and journal databases:**

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

**Published** by scientific support of State Institution «Institute of nephrology NAMSU»

**Recommended for publication** by Academic Council SI "Institute of nephrology NAMS of Ukraine" (protocol № 2 from 27.02.2015).

**Edition** 500 copies

**Adress:**

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

**Put in a set** 29.01.2015. **Signed to print** 19.02.2015.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 9,75. Order № 190215

**Print Ltd «Poligraf plus»**

**Certificate** of registration in the state register of subjects of publishing

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

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

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

Editorial office not always agrees with the authors.

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

© Багдасарова І. В., Фоміна С. П., 2015

УДК 616.61-036.12-053.2:616.61-085(477)

І. В. БАГДАСАРОВА, С. П. ФОМІНА

**ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК У ДІТЕЙ ТА СТАН  
НИРКОВОЇ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ**

I. V. BAGDASAROVA, S. P. FOMINA

**CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN AND RENAL  
REPLACEMENT THERAPY IN UKRAINE**ДУ «Інститут нефрології НАМН України»  
SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"**Ключові слова:** епідеміологія, реєстр, поширеність, діаліз, трансплантація нирки.**Key words:** epidemiology, register, prevalence, dialysis, kidney transplantation.

**Резюме.** Проведено співставлення класифікації хронічної хвороби нирок та стадій хронічної ниркової недостатності у дітей і представлено адаптовану формулу Шварца для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації. Розглянуто поширеність хвороб сечостатевої системи у дітей в Україні, вперше систематизовано дані щодо хронічної хвороби нирок у дітей та стану замісної ниркової терапії за період 2009–2014 роки.

**Summary.** Classification of Chronic Kidney Disease and stages of Chronic Renal Failure in children were compared. There was presented adapted Schwartz formula for estimated Glomerular Filtration Rate. Prevalence of the genitourinary system diseases in Ukrainian children was considered. There was first time systematized data on Chronic Kidney Disease in children and renal replacement therapy in the years 2009-2014.

У 2011 році експерти ООН назвали хвороби нирок найбільш важливими неінфекційними захворюваннями сучасності [15]. Тільки за офіційними даними не менш ніж 10% населення мають патологію нирок. З 1990 по 2010 роки смертність від хронічної хвороби нирок (ХХН – *Chronic Kidney Disease, CKD*) у світі зросла приблизно на 82%, це – третє місце за швидкістю приросту летальності серед 25 основних причин смерті (після ВІЛ/СНІД – 396%, та діабету – 93%) [8].

**Народження 12 років тому концепції ХХН** було обумовлено потребою уніфікувати поняття прогресування ниркової патології на етапі, коли причина ниркової недостатності втрачає свою актуальність, і хворий потребує не патогенетичного, а синдромного лікування, підготовки до замісної ниркової терапії (НЗТ) [11]. Діагноз ХХН виставляють за наявності морфологічних, функціональних, клінічних чи лабораторних ознак

ураження нирок понад 3 місяці; або при уповільненні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup> (де 1.73 м<sup>2</sup> – стандартна поверхня тіла). Дитячі нефрологи поки що широко використовують традиційний термін – хронічна ниркова недостатність (ХНН – залежно від стадії в англійській літературі відповідно: Chronic Renal Insuficiency, Chronic Renal Failure, End Stage Renal Disease), однак адаптація педіатричних класифікацій до актуального ХХН – питання найближчого часу. Зазначені діагнози близькі, але при зверненні до ХНН ми посилаємося на рівень креатиніну сироватки, ХХН – на ШКФ, що дозволяє більш комплексно оцінювати стан ниркових функцій у конкретного індивіда (з урахуванням креатинінемії, віку, м'язової маси тощо). В таблиці 1 представлено співвідношення стадій ХХН (з доповненням щодо вірогідної частки збережених нефронів) і ХНН у дітей [3].

Таблиця 1

Стадії ХХН та ХНН

Стадія ХХН	ШКФ (мл/хв/1.73 м <sup>2</sup> )	Частка збережених нефронів (%)	Стадія ХНН	Креатинінемія (ммоль/л)
1	≥90	більше 50	0	
2	89-60	25-50	I (тубулярна)	≤0.104
3	59-30	до 30	II (компенсована)	0.105-0.176
4	29-15	до 10	III (субкомпенсована)	0.177-0.351
5 (діаліз: 5D)	< 15 або діаліз	до 5	IV (некомпенсована)	0.352-0.440
			V (термінальна або замісної терапії)	>0.440

Окрему категорію складають діти до 2-х років – у них ШКФ нижча і становить на першому тижні життя 41±15 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>, до 8 тижнів - 66±25 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>, а старше - 96±22 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup> [4].

В клінічній практиці для визначення ШКФ використовують розрахункові (предиктивні, *estimate*) формули, які враховують певні параметри організму. У дорослих людей – це вік, стать, раса тощо.

У дітей для розрахунку застосовують адаптовану формулу Шварца (*Schwartz G. J.*), яка враховує рівень креатиніну сироватки, зріст, вік та м'язову масу дитини [3]:

$$\text{ШКФ} = \frac{\text{К} \times \text{зріст (в см)}}{\text{креатинін сироватки крові (в мкмоль/л)} \times 0.0113}$$

де 0.0113 - коефіцієнт перерахунку мкмоль/л в мг/дл, а К – константа, пов'язана з м'язовою масою дитини (таблиця 2).

Таблиця 2  
**Значення константи К для розрахунку ШКФ в формулі Шварца**

Група	К
Діти першого року життя	0.45
Недоношені діти першого року життя	0.33
Хлопчики >13 років	0.70
Інші	0.55

Електронні калькулятори для визначення ШКФ у дітей за формулою Шварца можна знайти за адресами: <http://nkdep.nih.gov/lab-evaluation/gfr-calculators/children-SI-units.asp> або [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculatorPed.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed.cfm).

За даними МОЗ України кількість пацієнтів у віці до 18-ти років з захворюваннями сечостатевої системи в 2012 році становила близько 400 тис. осіб (431 698), захворюваність – 229 211 дітей [2]. Оскільки на 31 грудня 2012 року в Україні зареє-

стровано 7 971 638 осіб віком до 18 років, то відповідно хворими в країні визнано 54 150 осіб на кожний 1 млн. дітей та підлітків. Слід нагадати, що до хвороб сечостатевої системи за МКХ-10 віднесено коди N00-N99, а це – не тільки гломерулярні (N00-N08) чи ниркові тубулоінтерстиціальні хвороби (N10-N16), ниркова недостатність (N17-N19), сечокам'яна хвороба (N20-N23), інші ураження (N25-N29), хвороби (N30-N39) чи порушення сечостатевої системи (N99), а й хвороби чоловічих і жіночих статевих органів (N40-N54 та N70-N98, відповідно), молочної залози (N60-N64). За цими кодами кількість дітей інвалідів в 2012 році склала 0.25 на 1000 дитячого населення України (з них вперше стали на облік: 0.05) [2].

Порівняння динаміки захворюваності та поширеності хвороб сечостатевої системи за даними МОЗ в 2009 і 2012 роках оптимістичне як в цілому (рис.1), так і по основним нозологічним групам (таблиця 3).

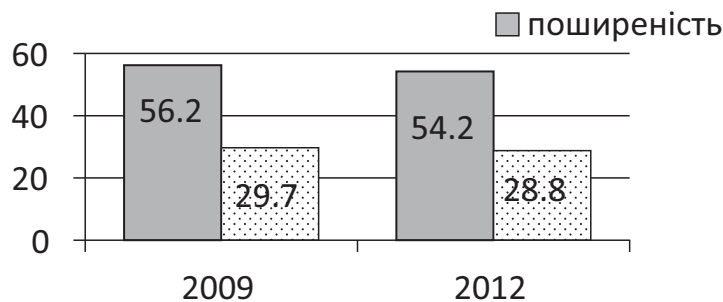


Рис. 1. Поширеність та захворюваність хвороб сечостатевої системи у дітей та підлітків (на 1000 дітей відповідного віку)

Таблиця 3

**Хвороби сечостатевої системи у пацієнтів до 18 років за даними МОЗ України (на 1000 дітей відповідного віку)**

Нозологія	Захворюваність		Поширеність	
	2009	2012	2009	2012
Інфекція нирок	3.00	2.96	10.30	10.00
Хронічний пієлонефрит	0.84	0.77	6.05	5.65
Хронічний гломерулонефрит	0.04	0.04	0.42	0.35

Частина серед дітей з хворобою сечостатевої системи має документовану істинну ХХН, але вивчення її поширеності в Україні не проводилося. Загалом у світі за даними міжнародних експертів ХХН діагностують у 28-190 осіб з 1 млн. дитячого населення [6, 7, 9]. В тому числі ХХН 4-5 ст. (термінальну ХНН) що-

року вперше визначають у 1-7 дітей з 1 млн. Якщо провести розрахунок згідно цих даних, то кількість пацієнтів з ХХН віком до 18-ти років в Україні має становити від 225 до 1500, з щорічним збільшенням кількості пацієнтів з ХХН 4-5 ст. на 8-56 осіб.

Ми провели узагальнення даних щодо дітей та підлітків, хворих на ХХН, наведених у звітах обласних спеціалістів – дитячих нефрологів за 2013 рік, головних позаштатних спеціалістів з дитячої нефрології м. Києва та м. Севастополя (по АРК та м. Севастополю використано звіти за 2012 рік, але без тих хворих, які вибули за віком в 2013 році), доповнили їх відомостями з Українського центру дитячої токсикології, інтенсивної та еферентної терапії (НДСЛ «Охматдит» МОЗ України), Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України та ДУ «Інститут нефрології НАМН України». За списком, створеним на основі цієї інформації, на кінець 2013 року в Україні зареєстровано 943 дитини з ХХН 1-5 ст., в тому числі ХХН 4-5 ст. документована у 203 осіб, а у 204 пацієнтів стадія захворювання не вказана. При перерахунку на відповідне населення поширеність ХХН складала 118 осіб на 1 млн., а ХХН 4-5 ст. – 25 випадки на 1 млн.

Прогресивне зростання кількості хворих з патологією нирок останнім часом оцінюється світовою спільнотою як пандемія [14]. Незалежно від рівню розвитку інфраструктури суспільства і масштабу ренопротекції, значна кількість хворих з ХНН (більше 1.4 млн.) потребують замісної ниркової терапії (НЗТ), темп збільшення їх кількості щороку становить 8% [10]. Але сьогодні слова відомого британського нефролога сера Cyril Chantler на початку педіатричного діалізу («Ми не можемо уникнути питання, чи треба дітей з термінальною нирковою недостатністю лікувати або допомогти їм померти мирно» [13]) вже не актуальні - завдяки НЗТ у пацієнтів з ХХН 4-5 ст. (в тому числі – дітей) є майбутнє.

В останньому аналізі стану НЗТ в країнах, включених в *ERA-EDTA Registry* (за 2011 рік, виконаний в 2014 році), Україні присвячена фраза: «Поширеність замісної ниркової терапії ... низька і становить 131 випадки на 1 млн. населення» (мається на увазі вся популяція – без вікового розподілу) [12]. Порівняння структури НЗТ в окремих країнах свідчить, що в Україні частіше використовують перитонеальний діаліз, існує відставання по трансплантації (рис. 2).

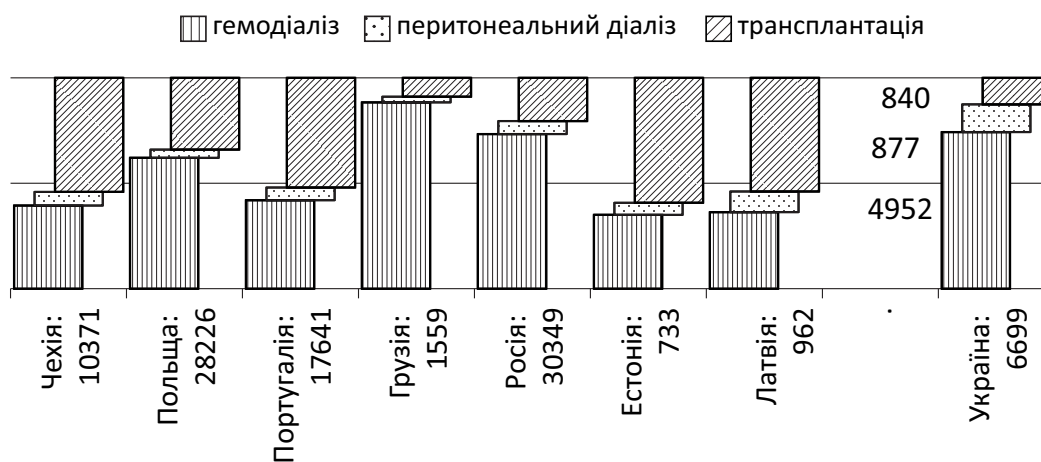


Рис. 2. Структура НЗТ за *ERA-EDTA Registry* 2011 року в окремих країнах (дані представлено в абсолютних цифрах)

В попередньому *ERA-EDTA Registry* (за 2010 рік, охоплював стан НЗТ в 34-х країнах Європи та Туреччини) було виділено окремий педіатричний фрагмент [5]. Слід наголосити, що структура термінальної ХНН (ХХН 4-5 ст.) у дітей суттєво відрізняється: перше місце (до третини спостережень) впевнено займають вроджені вади розвитку сечової системи (в тому числі - аплазія, гіпо- та дисплазія нирок, обструктивні уropатії, рефлюкс-нефропатія); приблизно 13-20% випадків обумовлені гломерулопатіями (фокально-сегментарним гломерулосклерозом, гемолітико-уремічним синдромом, гломерулонефритом, IgA-нефропатією, системними захворюваннями та іншими), 10-19% - мета-

болічними та генетичними порушеннями (нефронофтизом, гіпероксалуриєю, полікістозною хворобою нирок, вродженим нефротичним синдромом, спадковим нефритом, цистинозом тощо) [9, 12]. Згідно згаданого *ERA-EDTA Registry* в 2010 році НЗТ отримувала 31 дитина з 1 млн. дитячого населення і дані значно відрізнялися в країнах-учасниках проекту. Зокрема в Республіці Беларусь – це 10 пацієнтів на 1 млн., в Росії – 20, Фінляндії – 81. Для України була оприлюднена цифра 4 особи на 1 млн. (рис. 3) або 27 хворих загалом (в тому числі - трансплантовано: n=6; гемодіаліз: n=20; перитонеальний діаліз: n=1), кількість нових випадків НЗТ за 2010 рік - 6 дітей.

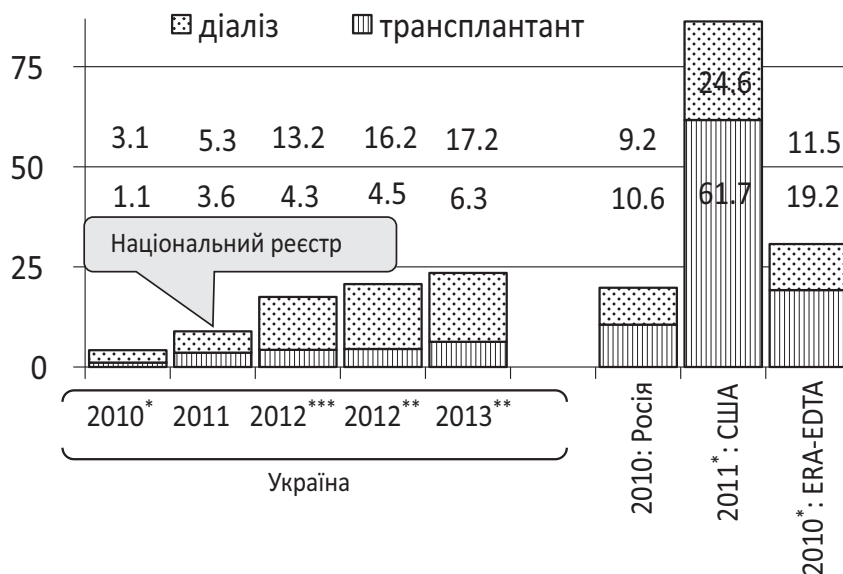


Рис. 3. Структура НЗТ у дітей і підлітків (випадків на 1 млн. відповідного населення).

Примітки. 1. \*діти до 15 років;  
2. \*\*власні дані.

На той період в Україні почав удосконалюватися Національний реєстр хворих на ХХН [1], і за звітами обласних спеціалістів з дитячої нефрології, спискам, представленим з центрів діалізу, та ін-

формації від колег в Республіці Білорусь було створено попередній список дітей з ХХН, які отримували НЗТ. Визначено, що на 2010 рік таких пацієнтів було не 27, а 135 осіб (рис. 4).

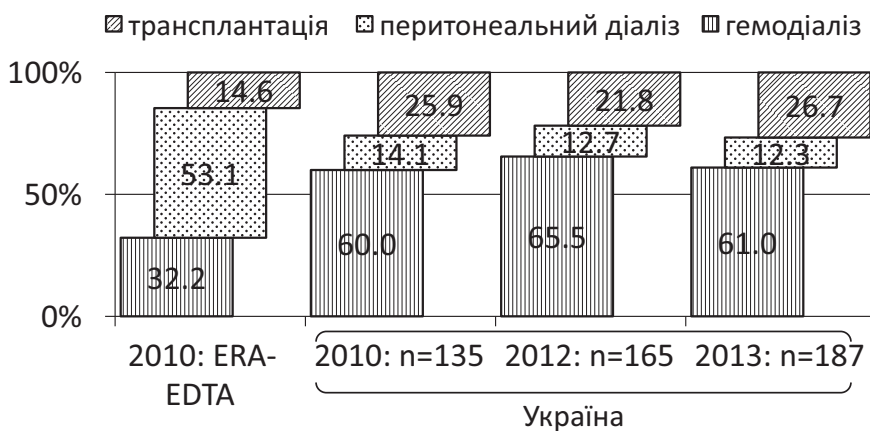


Рис. 4. Структура НЗТ у дітей в Україні: 2010-2013 роки.

Надалі кількість педіатричних хворих на НЗТ зросла, в 2012 році на 1 млн. населення відповідного віку припадала 21 особа (в тому числі віком до 15 років: 17), а на 2013 рік – 24 дитини (див. рис. 3). Ці дані, отримані в співпраці з дитячими нефрологами країни, ми оприлюднюємо вперше. Крім того, визначено, що станом на середину 2014 року 59 наших співвітчизників молодше 18-ти років мали трансплантовану нирку. Дві третини серед цих хворих не досягли віку 15 років (44/74.6%). В більшості випадків трансплантацію виконано від живих донорів (посмертні трансплантати: 15/25.4%, всі – в Республіці Білорусь), половину прооперовано за останні два роки (рис. 5) і в Україні (Київ: 23/39.9%; Запоріжжя: 10/17.0%).

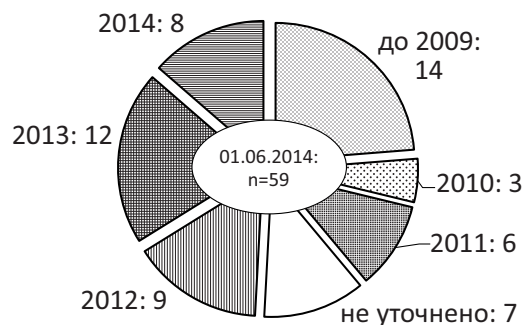


Рис. 5. Пацієнти з трансплантованою ниркою в Україні у віці до 18-ти років: рік трансплантації.

Представлена інформація щодо НЗТ у дітей і підлітків України ретельно вивірена та систематизована. Однак ми впевнені, що враховані далеко не всі пацієнти до 18-ти років, що пояснюються обмеженими державними ресурсами, особливостями взаємодії клініцистів та спеціалістів із статистики, недостатньою координованістю роботи нефрологів з урологами, педіатрами, трансплантологами, недосконалістю проєкції класифікації ХХН на дитячу популяцію та труднощами етапу становлення НЗТ в країні в цілому. ХХН не є вузько специфічною медичною проблемою, це – проблема суспільства, яка включає соціальні, професійні, державні і політичні аспекти. Нагальними питаннями дитячої нефрології, як і системи охорони здоров'я України, залишаються підвищення інформованості населення та популяризація знань щодо захворювань нирок, донорства, трансплантації; функціонування Національного реєстру хворих на ХХН; розширення та удосконалення системи НЗТ; забезпечення етапності надання медичної допомоги нефрологічним хворим. Саме тому девізом наступного Дня нирки (в 2015 році) вибрано: «Давайте разом просвіщати широкі маси населення і підтримувати уряди країн в прийнятті попереджувальних заходів» (<http://www.worldkidneyday.org/materials/2015-campaign-materials>).

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок за 2010 рік / Укладачі Козлюк Н. І., Владзієвська Г. С., Кулизький М. В. ; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України» ; гол. ред. М. О. Колесник. – К., [б.в.]; 2011. – 89 с.
2. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2012-2013 роки: Довідник / ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». – К., [б.в.]; 2014. – 295 с.
3. Хронічна ниркова недостатність у дітей: дієтотерапія (посібник) / Укладачі Багдасарова І. В., Фоміна С. П., Лавренчук О. В., Сусллова Г. Д. - К., [б.в.]; 2012. – 40 с.
4. Boer D. P. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age / D. P. Boer, Y. B. de Rijke, W. C. Hop [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 2107-2113.
5. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2012. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2014. – 136 p. – [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.era-edta-reg.org/files/annual-reports/pdf/AnnRep2012.pdf>.
6. Fine R. N. Chronic renal failure / R. N. Fine, J.-P. Guignard / in: *Practical algorithms in paediatric nephrology*. Eds I. Zelkovic, I. Eisenstein. – Karger ; 2008. – P. 112-113.
7. Glasscock R. J. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? / R. J. Glasscock, C. Winearls // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1117–1121.
8. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 2095–2128.
9. Hiep T. T. M. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3–5 chronic kidney disease / T. T. M. Hiep, K. Ismaili, F. Collart [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 935–940.
10. How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy? / S. L. White, S. J. Chadban, S. Jan [et al.] // *Bull. World Health Organ.* – 2008. – Vol. 86. – P. 229–237.
11. National Kidney Foundation. KDOQI. Clinical practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39. – S. 1–266.
12. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2011 ERA–EDTA Registry Annual Report / M. Noordzij, A. Kramer, J. M. A. Diez [et al.] // *Clin. Kidney J.* – 2014. – Vol. 7. – P. 227–238.
13. Schärer K. Paediatric Dialysis / K. Schärer, C. Chantler, R. A. Donckerwolcke *Replacement of Renal Function by Dialysis: a textbook of dialysis* / Edited by W. Drukker, F. M. Parsons, J. F. Maher. – Kluwer Academic Publishers ; 1978. – P. 444-461.
14. Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts / J. Radhakrishnan, G. Remuzzi, R. Saran [et al.] // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 86. – P. 246-250.
15. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases / W. G. Couser, G. Remuzzi, S. Mendis, M. Tonelli // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80 (12). – P. 1258-1270.

Надійшла до редакції 09.01.2015

Прийнята до друку 26.01.2015



© Бичкова Н.Г., Бичкова С.А., 2015

УДК: 616.233-002.2+616.24-007.63]:616.61-036.12:616-008.9:612.017.1

Н.Г. БИЧКОВА<sup>1</sup>, С.А. БИЧКОВА<sup>2</sup>

## ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ТА МЕТАБОЛІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

N.G. BYCHKOVA<sup>1</sup>, S.A. BYCHKOVA<sup>2</sup>

### IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, ACCOMPANIED WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND METABOLIC DISTURBANCES

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

<sup>2</sup>Українська військово-медична академія

<sup>1</sup>National medical university named after O.Bogomolets

<sup>2</sup>Ukrainian medical military academy

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, хронічна хвороба нирок, метаболічний синдром, імунітет, цитокіни.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, metabolic syndrome., immune, cytokines.

**Резюме.** У больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) III стадии, сочетанной с метаболическим синдромом (МС), часто выявляется хроническая болезнь почек (ХБП) I-II стадии, обусловленная как артериальной гипертензией, так и нарушениями углеводного обмена.

**Материалы и методы.** Было обследовано 52 больных ХОБЛ III стадии, сочетанной с МС, средний возраст которых составил 51,3±4,2 года, среди них 23 больных с сочетанием ХОБЛ, МС и ХБП I-II стадии. Группу сравнения составили 29 пациентов с ХОБЛ и МС. Всем больным было проведено комплексное иммунологическое обследование с изучением показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы, цитокинового статуса.

**Результаты и обсуждение.** Показатели функции внешнего дыхания, длительности артериальной гипертензии и степени повышения артериального давления в обеих группах больных не имели достоверных отличий. Скорость клубочковой фильтрации у всех больных составила не менее 60 мл/мин.х1,73м<sup>2</sup>. В иммунном статусе больных основной группы наблюдалось снижение показателей Т-клеточного звена иммунной системы с преимущественным угнетением Т-цитотоксических лимфоцитов/супрессоров, достоверное повышение относительного числа Т-лимфоцитов с ранним маркером активации, экспрессирующих молекулу адгезии ICAM-1 и FAS-рецептор на фоне аутоиммунных проявлений и воспалительных изменений в периферической крови.

**Выводы.** Наличие ХБП у больных ХОБЛ, сочетанной с МС, проявляется более выраженной активностью системного воспаления при атеросклерозе как морфологическом субстрате МС.

**Summary.** The chronic kidney disease (CKD) is often accompanied to the chronic pulmonary disease (COPD) III stage and metabolic syndrome, (MS) which is because to the persistence of arterial hypertension and disturbances in hydrocarbon metabolism.

**Materials and methods.** There were examined the 52 patients with III stage COPD, combined with MS, aged 51,3±4,2 years old, among them 23 with COPD, combined with MS and CKD I-II stage (the main group). The compared group was included the 29 patients with COPD, combined with MS, without signs CKD. The all persons were examined by immunology investigation with the detection of cell and humoral immunity indexes and cytokine level.

**Results and discussion.** The breath function data's, the arterial hypertention stage and level did not have the significant differences. All the patients had the creatinine clearance not less than 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

The detection of immune status shows the decrease of T-cell amount, especially the T-cytotoxic lymphocytes/suppressors, the significantly increase level of activated T cells with early activated markers, those, which expressed adhesion molecule ICAM-1 and FAS- receptor, autoimmune and inflammatory changes in blood serum.

**Conclusions.** The available of CKD in patients COPD, combined with MS, initiated the more high activity of system immune inflammation in atherosclerosis manifestation as the morphological substrate of MS.

**ВСТУП.** За останні десятиліття у світі спостерігається значне збільшення кількості ниркових захворювань, які через несприятливий прогноз та високу вартість лікування є значною проблемою для системи охорони здоров'я. Найбільш частими причинами виникнення таких станів у сучасному світі є артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет.

Бичкова Світлана Анатоліївна  
svetlana\_bichkova@yahoo.com

Підвищений артеріальний тиск є як причиною, так і наслідком хронічної хвороби нирок (ХХН). Експерти Американської національної ниркової фундації рекомендують розглядати ХХН, як незалежний фактор виникнення серцево-судинних ускладнень та кардіальної смерті [11].

За останні роки в світовій літературі накопичено велику кількість даних щодо процесів хронічного запалення низької інтенсивності та його ролі у розвитку багатьох хронічних захворювань внутрішніх органів: від атеросклерозу та цукрового діабету 2 типу до пухлинних процесів та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). При хронічному запаленні низької інтенсивності спостерігається розвиток особливого стану, основними маркерами якого є інсулінорезистентність та ендотеліальна дисфункція [9]. Артеріальна гіпертензія, різноманітні порушення ліпідного обміну, порушена толерантність до глюкози або цукровий діабет 2 типу, які поєднуються із надлишковою масою тіла або ожирінням являють собою компоненти метаболічного синдрому, патогенетичною основою якого є саме інсулінорезистентність. Атеросклероз, інсулінорезистентність та дисфункція ендотелію виступають єдиним патогенетичним ланцюгом, який пов'язує між собою такі захворювання серцево-судинної системи, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, а також інші соматичні захворювання: ожиріння, дисліпідемія, неалкогольну жирову хворобу печінки, поєднання яких із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) вірогідно підвищує рівень смертності як від серцево-судинних захворювань, так і від розвитку дихальної недостатності [1,7]. Поєднання ж даних «хвороб цивілізації» із ХХН призводить до більш несприятливого прогнозу перебігу коморбідної патології.

**МЕТА РОБОТИ:** визначити особливості клітинної та гуморальної ланок імунної системи у хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС та ХХН I-II стадії.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 52 хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС, середній вік яких становив  $51,3 \pm 4,2$  роки. Основну групу склали 23 особи із поєднанням ХОЗЛ та МС, які мали ХХН I-II стадії. У групу порівняння ввійшли 29 пацієнтів із ХОЗЛ та МС без ХХН. Пацієнти із ХОЗЛ обстежені у фазу ремісії захворювання.

Контрольну групу склали 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю. Діагноз ХОЗЛ та його стадію встановлювали згідно до Наказу №128 МОЗ України [7]. Діагноз МС встановлювався за рекомендаціями Міжнародної Діабетологічної Федерації (IDF), 2005 [2]. Діагноз та стадію ХХН встановлювали згідно Наказу МОЗ України №593 від 02.12.2004р [8]. Для виявлення ХХН проводили визначення рівня креатиніну у сироватці крові та швидкості клубочкової фільтрації за формулою Cockcroft-Gault. У всіх 23 хворих основної групи нозологічною основою ХХН I-II стадії була гіпертензивна нефропатія.

Імунологічне обстеження включало визначення основних та активованих популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної активності, фагоцитарної та метаболічної активності нейтрофілів, циркулюючих імунних комплексів різної молекулярної маси та рівня про- та протизапальних цитокінів імуноферментним методом згідно методики виробника «Pro Con» (Росія) [6].

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP «Excel», а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ.** Аналіз структурно-функціональних змін бронхо-легеневої системи не виявив вірогідних змін між групами пацієнтів у показниках функції зовнішнього дихання. Також не мали достовірних відмінностей показники тривалості АГ, ступеня підвищення артеріального тиску (в обох групах – АГ II стадії із 1-2 ступенем підвищення артеріального тиску). Тривалість артеріальної гіпертензії в основній групі хворих складала  $12,6 \pm 1,8$  років, а в групі порівняння –  $11,9 \pm 1,4$  років. Швидкість клубочкової фільтрації складала в усіх хворих не менше 60 мл/хв. $\times 1,73\text{м}^2$ . Метаболічний синдром проявлявся збільшенням обсягу талії понад 88 см, наявністю АГ, а також підвищеним рівнем тригліцеридів та зниженим вмістом ліпопротеїдів високої щільності у сироватці крові, наявністю в основній групі у 7 хворих порушення толерантності до вуглеводів, у 5 пацієнтів – цукрового діабету 2 типу, компенсованого.

Основні показники клітинної ланки імунної системи у хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС та ХХН, представлені в табл. 1.

Таблиця 1

**Рівень основних та активованих субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС та ХХН ( $M \pm m$ )**

Імунологічні показники	Основна група (n=23)	Група порівняння (n=29)	Контрольна група (n=35)
CD3+ лімфоцити, %	$51,6 \pm 1,24^*$	$50,4 \pm 1,28^*$	$65,85 \pm 6,55$
CD4+ лімфоцити, %	$32,1 \pm 1,61$	$33,8 \pm 1,72$	$33,23 \pm 3,90$
CD8+ лімфоцити, %	$11,8 \pm 1,02^*$	$12,6 \pm 1,03^*$	$21,50 \pm 2,01$

*Продовження табл. 1*

Імунологічні показники	Основна група (n=23)	Група порівняння (n=29)	Контрольна група (n=35)
CD4+/CD8+	2,72±0,12*	2,68±0,15*	1,55 ± 0,29
CD22+ лімфоцити,%	42,6±1,44 *	40,2±1,65*	24,03 ± 1,50
CD16+ лімфоцити,%	16,9 ± 1,48	17,8±1,41	18,85 ± 2,30
CD25+ лімфоцити,%	26,7±1,05 *	18,3±1,02* x	8,96±0,39
HLA-DR+ лімфоцити,%	22,7±1,05 *	23,8±1,01*	12,3±1,27
CD95+ лімфоцити,%	17,21±0,32 *	9,77±0,23* x	3,04±0,09
CD54+ лімфоцити,%	26,2±1,03 *	18,4±1,05 * x	11,07±1,65

Примітки: \* – вірогідність різниці показника з контрольною групою (p<0,05);  
x – вірогідність різниці показника між групами (p<0,05);  
n – кількість хворих.

Як видно із даних, представлених в табл.1, у хворих обох груп було виявлено вірогідно нижчий вміст CD3+ лімфоцитів порівняно із показником контрольної групи відповідно на 27,62% (p<0,05) та 30,65% (p<0,05), що обумовлено, в першу чергу, середньо-тяжким перебігом основного захворювання ХОЗЛ III стадії. Процентна кількість CD4+ лімфоцитів в периферичній крові не мала вірогідних відмінностей від даних контрольної групи, що обумовлено середньо-важким перебігом ХОЗЛ на тлі знижених показників імунної системи, наявністю аутоімунних порушень із активацією окремих ланцюгів імунної відповіді та притаманно для системного імунного запалення при МС. Внаслідок вищенаведених процесів було виявлено зниження відносної кількості CD8+ лімфоцитів в основній групі – на 82,20% (p<0,05), а в групі порівняння – на 70,49% (p<0,05), підвищення рівня В-лімфоцитів незалежно від наявності ХХН., та збережений в обох групах вміст НК-клітин (p>0,001). Суттєві відмінності було виявлено у відносній кількості активованих лімфоцитів із раннім маркером активації CD25+, які експресують α-ланцюг рецептора ІЛ-2, та молекулу адгезії ICAM-1. В основній групі відносна кількість CD25+лімфоцитів перевищувала відповідний показник групи порівняння на 45,91% (p<0,05), а процентний вміст CD54+лімфоцитів – відповідно на 42,39% (p<0,05). В той же час не

було виявлено вірогідних відмінностей у процентній кількості активованих HLA-DR+ лімфоцитів, що несуть пізній маркер активації. Це обумовлено, на нашу думку, тим, що у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та початковими стадіями ХХН спостерігаються більш виражені зміни у судинному руслі, в тому числі нирок, із розвитком ендотеліальної дисфункції та посиленням процесів адгезії між клітинами, маркерами чого з боку імунної системи виступають самі дані субпопуляції активованих лімфоцитів. Вірогідно вищий на 76,15% рівень CD95+ лімфоцитів у хворих основної групи порівняно із групою порівняння обумовлений більш високою сироватковою концентрацією ФНП-α.

Дослідження функціональної активності імунокомпетентних клітин у хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС та ХХН, (табл. 2) показало підвищення показників спонтанної проліферативної активності лімфоцитів відносно даних контрольної групи (p<0,05) та зниження стимульованої ФГА проліферативної активності лімфоцитів відповідно на 24,20% (p<0,05) та 18,93% (p<0,05), що свідчить про виснаження функціонального потенціалу лімфоцитів і обумовлено сумарним постійним впливом бактеріальних агентів, які є індукторами загострень ХОЗЛ, антигенів ушкодженого ендотелію судин та високим вмістом патогенних фракцій ліпідів.

Таблиця 2

**Показники функціональної активності імунокомпетентних клітин у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС та ХХН I-II ст (M±m)**

Імунологічні показники	Основна група (n=23)	Група порівняння (n=29)	Контрольна група (n=35)
РБТЛ спонтанна,%	3,27±0,12*	3,18±0,09*	1,76 ± 0,21
РБТЛ із ФГА, %	64,41±2,75 *	67,27±2,39 *	80,0 ± 4,70
Фагоцитарне число	3,52±0,13*	3,41±0,12*	6,50 ± 0,60
Фагоцитарний індекс, %	48,54±2,36 *	47,21±2,75*	69,80 ± 7,20
НСТ-тест, спонтанний,%	40,63±1,42*	39,20±2,5*	21,69±2,4

Примітки: \* – вірогідність різниці показника з контрольною групою (p<0,05);  
x – вірогідність різниці показника між групами (p<0,05);  
n – кількість хворих.

У хворих на ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС, незалежно від наявності ХХН спостерігалось значне зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, що вочевидь, є первинним патогенетичним дефектом, який саме і сприяє розвитку та прогресуванню ХОЗЛ і обумовлює наявність важких загострень бактеріальної природи. В основній групі пацієнтів показник фагоцитарного числа був нижчим в 1,84 рази ( $p < 0,05$ ) за значення у здорових, а фагоцитарного індексу – на 43,79% ( $p < 0,05$ ), в групі порівняння – відповідно у 1,91 рази ( $p < 0,05$ ) та на 32,37% ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів, хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, тривала персистенція та антигенна стимуляція грамнегативними та внутрішньоклітинними бактеріями призводила до значного посилення метаболічної активності нейтрофілів, при цьому показник НСТ-тесту перевищував значення контрольної групи відповідно в 1,87 рази ( $p < 0,05$ ) та в 1,81 рази ( $p < 0,05$ ).

Сироваткова концентрація основних класів імуноглобулінів представлена на рисунку 1.

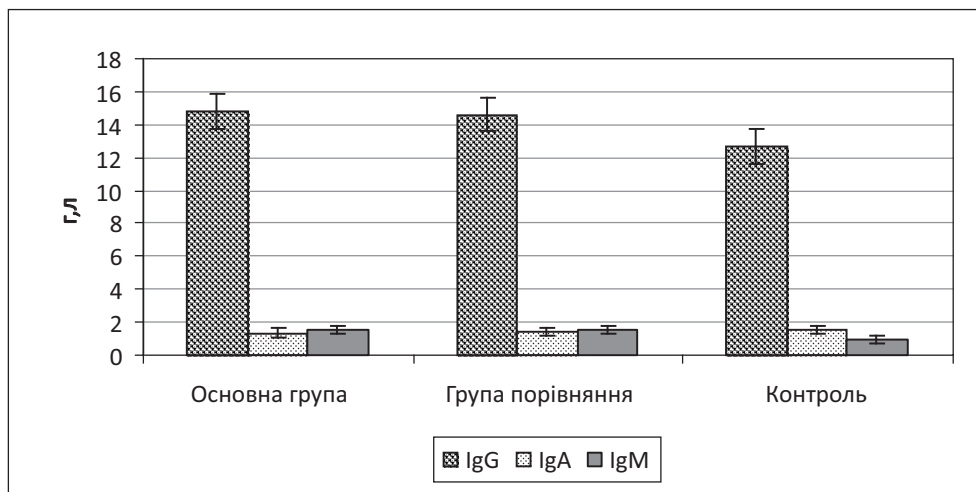


Рис. 1. Рівень основних класів імуноглобулінів у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС та ХХН.

Як видно із даних, представлених на рис. 1, достовірних відмінностей у сироватковій концентрації основних класів імуноглобулінів у хворих на

ХОЗЛ III стадії, поєднане із МС, залежно від наявності ХХН I-II стадії виявлено не було.

Сироваткова концентрація ЦІК у обстежених хворих представлена на рис. 2.

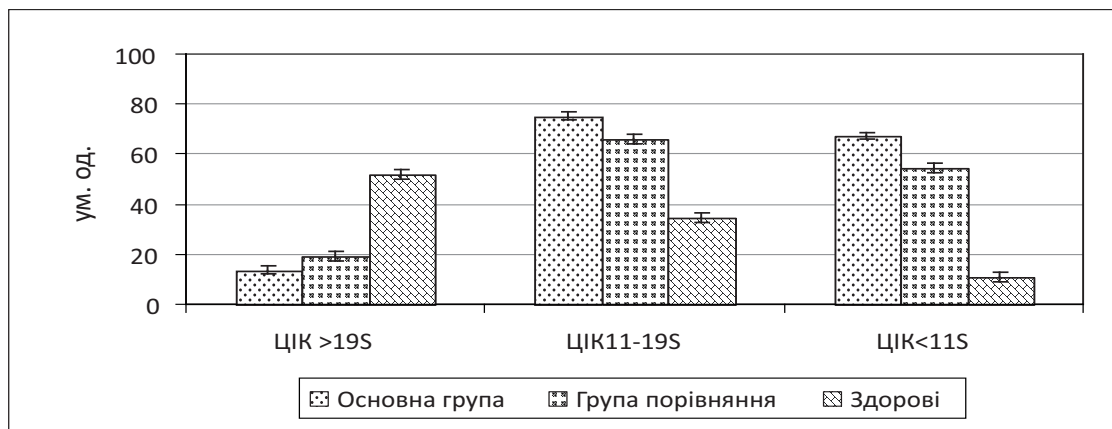


Рис. 2. Рівень ЦІК різного молекулярного розміру у обстежених хворих.

Нами встановлено, що наявність у пацієнтів основної групи ХХН I-II стадії призводить до надлишкового утворення патогенних ЦІК середнього та малого розміру при вірогідному зменшенні рівня фізіологічних ЦІК великого розміру. Так, вміст патогенних ЦІК малого розміру в групі порівняння вірогідно перевищував значення у здорових в 4,96 рази ( $p < 0,05$ ), а в основній групі – у

6,16 рази ( $p < 0,05$ ). Отже, надмірна антигенна стимуляція імунної системи проявляється вираженим дисбалансом сироваткової концентрації ЦІК, що є проявом аутоімунних реакцій та, безумовно, є показанням для призначення імунокоректорів даній групі хворих.

Як видно із даних, представлених у таблиці 3, у хворих основної групи в сироватці крові були

виявлені вірогідно вищі показники рівня ФНП- $\alpha$  на 28,67% ( $p < 0,05$ ) та ІЛ-6 відповідно – на 36,73% ( $p < 0,05$ ) порівняно із показниками групи порівняння.

Таблиця 3

**Сироватковий рівень цитокінів у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС та ХХН І-ІІ стадії (М $\pm$ м)**

Імунологічні показники	Основна група (n=23)	Група порівняння (n=29)	Контрольна група (n=35)
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	183,19 $\pm$ 7,5*	142,37 $\pm$ 6,1* х	42,3 $\pm$ 4,9
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	131,93 $\pm$ 8,2*	126,86 $\pm$ 5,2*	39,42 $\pm$ 4,5
ІЛ-6, пг/мл	84,92 $\pm$ 3,7*	62,11 $\pm$ 2,4*х	10,31 $\pm$ 2,3
ІЛ-4, пг/мл	12,96 $\pm$ 1,05*	12,61 $\pm$ 0,96*	25,42 $\pm$ 3,3
ІЛ-8, пг/мл	38,14 $\pm$ 1,6*	37,43 $\pm$ 1,1*	12,7 $\pm$ 1,5
ТФР- $\beta$ , пг/мл	95,6 $\pm$ 6,1*	72,8 $\pm$ 5,4*х	39,4 $\pm$ 4,1
sVCAM, пг/мл	96,8 $\pm$ 3,3*	81,1 $\pm$ 3,7*х	18,6 $\pm$ 1,9
sICAM-1, нг/мл	434,2 $\pm$ 9,3*	376,4 $\pm$ 8,7*х	275,5 $\pm$ 17,29

Примітки: \* – вірогідність різниці показника з контрольною групою ( $p < 0,05$ );  
х – вірогідність різниці показника між групами ( $p < 0,05$ );  
n – кількість хворих.

ФНП- $\alpha$  – найважливіший прозапальний цитокін, який відіграє провідну роль як у формуванні інсулінорезистентності (патогенетичної основи МС), так і запальних змін у бронхіальному дереві, сприяє SOCS-3-асоційованій продукції ІЛ-6, як наслідок – прогресуванню ожиріння та інсулінорезистентності [3,5,10]. ІЛ-6, в свою чергу, має як безпосередній зв'язок із ожирінням, оскільки продукується і жировими клітинами, так і є предиктором розвитку цукрового діабету 2 типу. ІЛ-6 пригнічує інсулінзалежну сигнальну трансдукцію в тканині печінки [3] Провідною причиною підвищеного рівня ФНП- $\alpha$  є гіперпродукція даного цитокіну абдомінально-вісцеральною жировою тканиною внаслідок наявності абдомінального ожиріння – однієї із головних ознак МС [2,5]. Висока сироваткова концентрація ІЛ-6 є наслідком як його надлишкового синтезу жировими клітинами великого сальника [5], так і пошкодження ендотелію судин внаслідок атеросклеротичного запалення, крім того саме критичне підвищення рівня ІЛ-6 є маркером розвитку дестабілізації атеросклеротичної бляшки та «фатальних подій» у коронарних судинах [1,10].

Також було виявлено вірогідно вищу на 31,32% ( $p < 0,05$ ) сироваткову концентрацію ТФР- $\beta$  в основній групі хворих, що пов'язано із ефектами даного цитокіну, який впливає на процеси ініціації проліферації фібробластів, синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, кооперацію клітин запалення. ТФР- $\beta$  посилює синтез білків міжклітинного матриксу, колагену, активує нейтрофіли, сприяє новоутворенню сполучної тканини та судин, а також може суттєво підвищуватися при гіперглікемії та цукровому діабеті [4]. Залежне від стадії ХОЗЛ підвищення рівня ТФР- $\beta$  відображає ключову роль даного цитокіну у формуванні патологічних змін у бронхіальному дереві. Саме ТФР- $\beta$  як фіброгенний цитокін стимулює морфологічні

зміни стінки бронха, розвиток його ремоделювання. Саме ця морфологічна перебудова бронха призводить до появи частково зворотної або незворотної бронхіальної обструкції, що лежить в основі патогенезу ХОЗЛ [4,7].

В той же час не було виявлено достовірних відмінностей у сироватковому рівні ІЛ-8 та ІЛ-1 $\beta$ . ІЛ-1 $\beta$  є головним цитокіном, який запускає запалення при дії вірусно-бактеріальних антигенів, так само як і продукція ІЛ-8 починається у відповідь на активацію клітин різними біологічно активними речовинами, що включають компоненти клітинних стінок бактерій, вірусів, що викликають заострення ХОЗЛ.

Одночасно нами було встановлено вірогідно вищі сироваткові концентрації розчинних молекул адгезії ICAM-1 та VCAM-1, які свідчать про активність запального процесу, особливо на ранніх етапах захворювання, і рівень яких перевищував показники групи порівняння відповідно на 15,45% ( $p < 0,05$ ) та 19,36% ( $p < 0,05$ ). Ключова патогенетична роль даних молекул у розвитку імунного запалення полягає в тому, що вони, експресуючись на одних клітинах, зв'язуються зі своїми контррецепторами та приєднуються одна до одної. Це призводить до локального накопичення клітин, розвитку стази та тромбозу у судинах [1,3].

**ВИСНОВКИ:**

1. Наявність ХХН у хворих на ХОЗЛ ІІІ стадії, поєднане із МС, проявляється наступними порушеннями в клітинній ланці імунної системи – дефіцитом Т-лімфоцитів, зокрема, переважно Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів, В-лімфоцитозом та підвищеним рівнем Т-лімфоцитів із раннім маркером активації та CD54+клітин, які експресують молекулу адгезії ICAM-1.

2. Наявність дисбалансу у сироватковому рівні про- та протизапальних цитокінів, поєднане із достовірно підвищеним рівнем патогенних ЦІК малого та середнього розміру, сприяє подальшому прогресуванню ураження нирок у хворих із поєднаною патологією.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Воспалительные реакции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими ожирением и сахарным диабетом 2 типа / И. И. Чукаева, Н. В. Орлова, В. А. Алешкин, А. Л. Пухальский, Е. Г. Алексеева, О. Н. Горина, Г. В. Шмарина, О. В. Захарова // Клиническая медицина. – 2008. - №1. – С. 27-30.
2. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцевосудинних захворювань: метод рекомендації / уклад. О.І. Мітченко, В.В. Корпачев; Національна академія медичних наук України, Державна установа «Національний науковий центр Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска». – К. – 2009. – 40 с.
3. Залесский В. Н. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекторная и терапия: Монография / Залесский В. Н., Гавриленко Т. И. – К.: «Віпол», 2008. – 592с.
4. Ильченко С. И. Диагностическая значимость уровня сывороточного трансформирующего фактора роста у детей с рецидивирующими и хроническими бронхитами / С. И. Ильченко // Журнал «Здоровье ребенка». – 2008. – № 6(15). – С. 28-36.
5. Коваленко В. Н. Возможности корригирующего влияния системной энзимотерапии на компоненты синдрома инсулинорезистентности / В. Н. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – №3. – С.70-77.
6. *Передерий В. Г.* Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова, В. М. Земсков. – К.: Здоров'я, 1995. – 211с.
7. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: Наказ МОЗ України від 19.03.2007р. за №128.- Київ – 2007. – 146 с.- Режим доступу: <http://medstandart.net/browse/2453>
8. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія»: Наказ МОЗ України від 02.12.2004р. за №593. – Режим доступу: <http://medstandart.net/browse/1653>
9. *Расин М. С.* Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии / М. С. Расин, И. П. Кайдашев // Український медичний часопис. – 2014. – №1. – С.17-21.
10. *Юбицкая Н. С.* Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н. С. Юбицкая, М. В. Антонюк, Л. В. Веремчук, К. К. Ходосова // Терапевтический архив. – 2009. – №11. – С. 59-63.
11. *Brunzell J.* Management in patients with cardiometabolic risk. Consensus statement from the American diabetes association and the American college of cardiology / J. Brunzell, M. Davidson, C. Furberg [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 811-822.

Надійшла до редакції 25.09.2014  
Прийнята до друку 23.11.2014

© Лобода О.М., Красюк І.В., Алексеева В.В., Король Л.В., Дріянська В.Є., Дудар І.О., 2015

УДК 616.61-008.64-071:611.018.74

**О.М. ЛОБОДА<sup>1</sup>, І.В. КРАСЮК<sup>2</sup>, В.В. АЛЕКСЕЄВА<sup>3</sup>, Л.В. КОРОЛЬ<sup>1</sup>, В.Є. ДРІЯНСЬКА<sup>1</sup>, І.О. ДУДАР<sup>1</sup>**

### **ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ З АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМИ ЗМІНАМИ СУДИН ТА ПОКАЗНИКАМИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХХН II-IV СТАДІЙ**

*О.М. LOBODA<sup>1</sup>, I.V. KRASYUK<sup>2</sup>, V.V. ALEXEEVA<sup>3</sup>, L.V. KOROL<sup>1</sup>, V.Y. DRIYANSKA<sup>1</sup>, I.O. DUDAR<sup>1</sup>*

### **RELATIONSHIP OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND CHRONIC INFLAMMATION WITH ATHEROSCLEROTIC VASCULAR CHANGES AND INDICATORS ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CKD STAGES II-IV**

<sup>1</sup>Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», Київ

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

<sup>3</sup>Київська міська клінічна лікарня №3, Київ

<sup>1</sup>State Institution «Institute of Nephrology of National Academy Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>3</sup>Kyiv City Clinical Hospital №3, Kyiv

**Лобода Олена Миколаївна**  
**doctor\_yelena@ukr.net**

**Ключові слова:** *хронічна хвороба нирок, перекисне окиснення ліпідів, хронічне запалення, атеросклероз, ендотеліальна дисфункція.*

**Key words:** *chronic kidney disease, lipid peroxidation, chronic inflammation, atherosclerosis, endothelial dysfunction.*

**Резюме.** Целью нашей работы было определение взаимосвязей процессов атерогенеза и показателей эндотелиальной дисфункции с процессами активизации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и хронического воспаления у больных ХБП II-IV стадий.

**Материал и методы.** У 90 больных ХБП II-IV стадии (30 - ХБП II стадии, 31 больных ХБП III стадии и 29 больных ХБП IV стадии) и 30 здоровых лиц (группа контроля) определяли уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, показатели ПОЛ, толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Проведен корреляционный анализ для выявления возможной связи между полученными показателями атеросклеротического поражения сосудов и эндотелиальной дисфункции и показателями ПОЛ и про- и противовоспалительных цитокинов.

**Результаты.** Среднее содержание интерферон- $\gamma$ , интерлейкин (ИЛ)- $1\beta$  и ИЛ-10 у больных ХБП II-IV ст. было достоверно повышено по сравнению с соответствующими значениями в группе контроля. Среднее содержание малонового диальдегида (МДА) сыворотки и МДА эритроцитов у больных ХБП было достоверно повышено по сравнению с соответствующими значениями в группе контроля, а показатели антиоксидантной защиты – общая пероксидазная защита эритроцитов и содержание сульфгидрильных групп в сыворотке крови были достоверно снижены относительно соответствующих значений в группе контроля. Среди 90 больных ХБП II-IV ст. у 39 (43%) регистрировались атеросклеротические изменения сонных артерий. Среди них утолщение КИМ (от 0,91 до 1,29 мм) определили у 22 (56%) больных и наличие атеросклеротических бляшек (КИМ  $\geq$  1,3 мм) у 17 (44%) больных. Двустороннее атеросклеротическое поражение сонных артерий наблюдалось у 14 (36%) больных ХБП II-IV ст. Эндотелиальная дисфункция наблюдалась у 71 (79%) больных ХБП II-IV ст. Обнаружена статистически значимая связь между показателями хронического воспаления, ПОЛ и показателями атеросклеротического поражения сосудов и эндотелиальной дисфункции.

**Заключение.** Патологические процессы активации ПОЛ, хронического воспаления тесно связаны между собой и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов при ХБП.

**Summary.** The aim of our study was to determine the relationship of processes of atherogenesis and indicators of endothelial dysfunction with the processes of activation of lipid peroxidation (LPO) and chronic inflammation in patients with CKD stages II-IV.

**Material and methods.** Levels of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, indicators of lipid peroxidation, the thickness of the intima-media (IMT) of the carotid artery, ankle-brachial index (ABI) were measured in 90 patients with CKD stage II-IV (30 - CKD st. II, 31 patients with CKD st. III and 29 st. IV CKD patients) and 30 healthy subjects (control group). The correlation analysis was performed to identify the possible association between the obtained parameters of atherosclerotic vascular lesions and endothelial dysfunction and indices of lipid peroxidation and pro- and anti-inflammatory cytokines.

**Results.** The average levels of interferon- $\gamma$ , interleukin (IL) - $1\beta$  and IL-10 in patients with CKD II-IV Art. were significantly increased compared with the corresponding values in the control group. The average levels of malondialdehyde (MDA) of serum and MDA of erythrocyte in CKD patients was significantly increased compared with the corresponding values in the control group, and the antioxidant system indices - total peroxidase activity of erythrocytes and serum levels of the sulfhydryl groups was significantly reduced relative to the corresponding values in the group control. 39 (43%) patients with CKD st. II-IV were recorded carotid atherosclerotic changes. The IMT (from 0.91 to 1.29 mm) defined in 22 (56%) patients and atherosclerotic plaques (IMT  $\geq$  1,3 mm) defined in 17 (44%) patients. Bilateral carotid atherosclerotic lesions was observed in 14 (36%) patients with CKD st. II-IV. Endothelial dysfunction was observed in 71 (79%) patients with CKD st. II-IV. There was a statistically significant association between indicators of chronic inflammation, lipid peroxidation and indicators of atherosclerotic vascular lesions and endothelial dysfunction.

**Conclusion.** Pathological processes of LPO activation, chronic inflammation are closely linked between themselves and progression of atherosclerotic vascular lesions in CKD.

**ВСТУП.** Кількість хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) в Україні, як і в усьому світі, постійно збільшується [3]. Кардіоваскулярні захворювання залишається основною причиною смерті не тільки здорових людей, а і тим паче хворих на хронічну хворобу нирок [9]. Враховуючи те, що атеросклероз починається на ранньому етапі життя і може приховано прогресувати протягом десятиліть, з'явилась потреба виявляти індивідів без наявних симптомів, проте із високим ризиком, допоки не стався сам напад, який може мати фатальні наслідки. Вдалось виявити, що зміни у товщині комплексу інтима-медіа сонної артерії (ТКІМСА) пов'язані із змінами у кількості атеросклеротичних бляшок [6]. Окрім того, результати декількох паралельних

спостережень виявили, що товщина шару інтима-медіа являє собою незалежний фактор ризику для появи латентних ССЗ, гострого інфаркту міокарда та інсульту [14, 16, 17]. Саме у зв'язку із цим, задля вимірювання ТКІМСА і було запропоновано використовувати В-режим ультразвукової діагностики, як неінвазійну, високочутливу методику, яка б визначила та кількісно відобразила ранні симптоми судинного захворювання, а також ризик появи ССЗ.

Процеси атерогенезу тісно пов'язані з процесами порушення ліпідного обміну, активацією процесів ПОЛ, toll-подібними рецепторами, які провокують нову хвилю запальної реакції, у якій беруть участь цитокіни, хемокіни, протеази, а та-

кож вільні радикали. Попередні наші дослідження показали, що при ХХН відбувається активація процесів ПОЛ та хронічного запалення, крім того було показано, що прогресування ХХН позитивно корелює із цими процесами [4, 5].

**Метою** нашої роботи було визначення взаємозв'язків процесів атерогенезу та показників ендотеліальної дисфункції з процесами активації ПОЛ та хронічного запалення у хворих на ХХН II-IV стадіями.

**МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ.** Спостереження, представлені в роботі, проведені у Київському міському науково-практичному центрі нефрології

та гемодіалізу, що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології АМН України». Обстежено 90 осіб, що перебували на стаціонарному та/або амбулаторному лікуванні. При проведенні клініко-діагностичних та лікувальних заходів спиралися на протоколи діагностики та лікування, затверджені наказом МОЗ та НАМН України від 11.05.2011 р. № 280/44, на рекомендації KDOQI та KDIGO з діагностики та лікування ХХН.

Усі хворі дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Характеристика обстежених осіб за статтю та віком представлена у табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл обстежених осіб за віком і статтю

Стать	Вікові групи	
	45-59 років	60-74 роки
Чоловіки (n=40)	23 (25%)	16 (18%)
Жінки (n=50)	29 (33%)	22 (24%)
Всього (n=90)	52 (58%)	38 (42%)

Примітка: дані представлені у вигляді n (%)

За основу поділу за віком були прийняті якісні вікові періоди, рекомендовані ВООЗ: середній (45 – 59 років) та похилий (60 – 74 роки). Осіб молодого (16 – 29 років), зрілого (30 – 44 роки), старечого (75 – 89 років) віку та довгожителів (90 років і старше) серед обстежених не було. Переважали особи середнього віку.

Стадію ХХН визначали згідно класифікації, прийнятої II національним з'їздом нефрологів України (2005) [2].

Характеристика даних хворих представлена у табл. 2.

Хворим визначали показники ПОЛ/АОС, показники хронічного запалення: про-та протизапальні цитокіни (ІН- $\gamma$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10).

Усі суб'єкти підлягали ехокардіографічному (ЕхоКГ) дослідженню з визначенням комплексу інтим-медіа (КІМ) сонної артерії на ультразвуковій системі «Aloka SSD 2000» (Японія) за допомогою датчика з частотою 7,5 МГц згідно з рекомендаціями Американського ЕхоКГ-товариства.

Наявність атеросклеротичного ураження підтверджується при потовщенні КІМ (>0,9 мм), критерієм наявності атеросклеротичної бляшки (АТБ) є значення КІМ рівний 1,3 мм. За АТБ приймається локальне чи пролонговане потовщення стінки артерії з боку її просвіту >1,3 мм або стенозу >20% від діаметру артерії [1, 8]. При їх аналізі враховуються розмір, локалізація, форма, структура та ехогенність.

Таблиця 2

Клініко-лабораторна характеристика хворих залежно від стадії ХХН

Показник	Група хворих		
	II ст.	III ст.	IV ст.
Стать: чоловіки жінки	15 15	16 15	14 15
Вік, роки	58 $\pm$ 8,7	59 $\pm$ 9,5	57 $\pm$ 10,2
САТ, мм рт. ст.	130 (130;145)	130 (130;140)	135 (130;145)
ДАТ мм рт. ст.	80 (80;90)	80 (80;90)	80 (80;95)
Протеїнурія, г/добу	1,44 $\pm$ 0,81	1,58 $\pm$ 0,75	1,49 $\pm$ 0,80
Гемоглобін, г/л	112,6 $\pm$ 7,4	106,1 $\pm$ 5,6	96,4 $\pm$ 5,1
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	72,9 $\pm$ 6,2	41,1 $\pm$ 6,5	24,5 $\pm$ 4,4

Примітка: дані представлені у вигляді M $\pm$ SD при нормальному розподілі або як медіана (25 перцентиль;75 перцентиль) при іншому.



Для оцінки атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок застосовували вимірювання регіонального АТ в артеріях нижніх кінцівок з оцінкою гомілково-плечовий індекс (ГПІ), який розраховується як співвідношення АТ на гомілці та АТ на плечі і визначається за допомогою ультразвукового дослідження. В загально прийнятій методиці використовується манжета сфігмоманометру, котра розміщується одразу над гомілками, та доплерівський датчик, який використовують для вимірювання систолічного АТ на задній великогомілкової артерії та артерії тилу стопи кожної ноги. Після цього цифри АТ співвідносяться з АТ на плечі кожної руки, що дозволяє розрахувати ГПІ. Кінцівка ГПІ зазвичай визначається як кінцівка з самим низьким ГПІ. У здорових людей ГПІ коливається в межах від 1,0 до 1,3. При зниженні цього показника менш ніж 0,9 слід вважати, що має місце гемодинамічно значуща патологія артерій нижніх кінцівок [12]. В останні роки в літературі з'явилися данні, що ГПІ <0,9 є незалежним фактором ризику розвитку КВЗ (нестабільної стенокардії, не фатального інфаркту міокарда, «раптові» смерті). Початковий ступінь атеросклерозу ПА діагностується при ГПІ від 0,7 до 0,9; помірний – при ГПІ від 0,4 до 0,7 та високий – при ГПІ менш ніж 0,4. Чутливість цього методу для діагностики атеросклерозу плечової артерії згідно літературних даних становить 97%, специфічність – 100% [7].

Всім хворим також визначали функціональний стан ендотелію судин шляхом вимірювання ендотелій залежної вазодилатації (ЕЗВД) за методикою, яку описав D. Celermajer [13].

Дослідження виконані із дотриманням положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації останнього перегляду та рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм statistica (StatSoft, USA, v6.0). Застосовували методи непараметричної статистики – U-критерій Манна-Уїтні для порівняння показників у двох групах, рангові кореляції Спірмена для встановлення наявності та сили зв'язку між досліджуваними показниками. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . При описуванні кількісних ознак було наведено середні значення та їх стандартні відхилення ( $M \pm SD$ ). Отримані в результаті досліджень цифрові дані оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0.

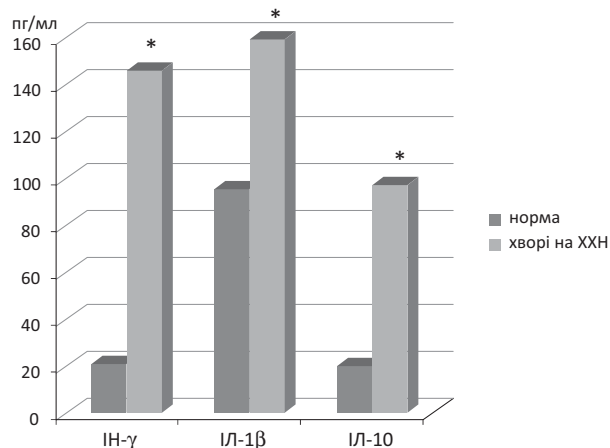
**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** У 90 хворих на ХХН II-IV стадії (30 – на ХХН II стадії, 31 хворих на ХХН III стадії та 29 хворих на ХХН IV стадії) та 30 здоровим особам (група контролю) визначали рівні прозапальних та протизапальних цитокінів.

Вміст ІН- $\gamma$  в сироватці крові у всіх досліджуваних (100%) хворих був підвищеним. Коливання

значень активності ІН- $\gamma$  було від 101,8 пг/мл до 187,2 пг/мл.

Рівні ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у сироватці крові також були підвищеними у всіх досліджуваних (100%) хворих. Коливання значень активності ІЛ-1 $\beta$  сироватці крові були від 110,4 пг/мл до 174 пг/мл та ІЛ-10 від 31 пг/мл до 116,9 пг/мл.

Середній вміст ІН- $\gamma$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у хворих на ХХН II-IV ст. був достовірно підвищений від відповідних значень в групі контролю – див. рис. 1.



\* - різниця з нормою достовірна ( $p < 0,001$ )

Рис. 1. Рівень цитокінів у крові хворих на ХХН II-IV ст.

Достовірно підвищений рівень ІЛ-1 $\beta$  та ІН- $\gamma$  в сироватці крові –  $159,5 \pm 21,8$  та  $146,1 \pm 24,1$  пг/мл проти  $94,9 \pm 2,8$  та  $20,2 \pm 2,2$  пг/мл відповідно ( $p < 0,001$  для обох цитокінів) свідчить про високу активність клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-хелперів 1 типу у досліджуваних хворих. Такі рівні прозапальних цитокінів можуть не тільки ініціювати, але і підтримувати процес хронічного запалення та до того ж, можуть бути додатковим фактором розвитку апоптозу клітин [10, 11, 15].

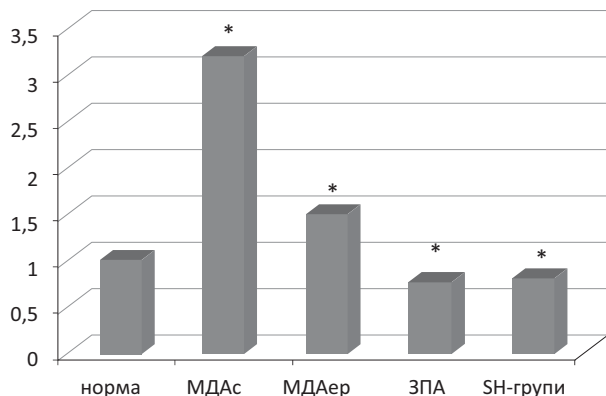
Оцінка показників перекісного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на хронічну хворобу нирок II-IV стадії показала, що вміст МДА в сироватці крові був підвищеним у 80 (89%) хворих та у 10 (11%) пацієнтів не відрізнялася від нормальних значень. Коливання показників активності МДА сироватки було від 64,3 мкмоль/л до 707,3 мкмоль/л.

Вміст МДА еритроцитів був підвищеним у 60 (67%) хворих та у 30 (33%) не відрізнялася від нормальних значень. Коливання показників активності МДА еритроцитів було від 450,1 мкмоль/л до 1414,6 мкмоль/л.

ЗПА еритроцитів була зниженою у 70 (78%) та у 20 (22%) не відрізнялася від нормальних значень. Коливання значень активності ЗПА було від 159,9 мкмоль/хв. на 1 г Нв до 489,7 мкмоль/хв. на 1 г Нв.

Вміст SH-груп у сироватці крові був зниженим у 80 (89%) та у 10 (11%) не відрізнявся від нормальних значень. Коливання значень рівнів SH-груп в сироватці крові було від 1,1 ммоль/л до 2,34 ммоль/л.

Середній вміст МДА сироватки та МДА еритроцитів у хворих на ХХН був достовірно підвищений в порівнянні з відповідними значеннями в групі контролю, а показники АОС – ЗПА еритроцитів та вміст SH-груп в сироватці крові були достовірно знижені від відповідних значень в групі контролю – див. рис. 2.



\* - різниця з нормою достовірна (p<0,001)

Рис. 2. Показники ПОЛ та АОС в крові хворих на ХХН II-IV ст.

Серед обстежених 90 хворих на ХХН II-IV ст. у 39 (43%) реєструвались атеросклеротичні зміни сонних артерій. Серед них потовщення КІМ (від 0,91 до 1,29 мм) визначили у 22 (56%) хворих та наявність АТБ (КІМ ≥ 1,3 мм) у 17 (44%) хворих. Двобічне атеросклеротичне ураження сонних артерій спостерігалось у 14 (36%) хворих на ХХН II-IV ст. Показник КІМ у хворих на ХХН II-IV ст. склав 0,93 (0,78;1,30) мм. КІМ характеризувалась гіперехогеністю, гетерогенністю та звивистістю ходу загальних сонних артерій з обох сторін. Гемодинамічні порушення та стенози були відсутні в усіх хворих.

Вивчаючи рівень КІМ у хворих на ХХН II-IV ст. у віковому аспекті виявлено, що при збільшенні віку достовірно підвищується рівень КІМ (p=0,03). При цьому рівень КІМ складав: у віці до 45-55 років - 0,90 (0,80;1,07) мм; від 55 до 65 років - 0,85 (0,70;1,20) мм та у віці від 65 років - 1,25 (0,95;1,65) мм. (рис. 3).

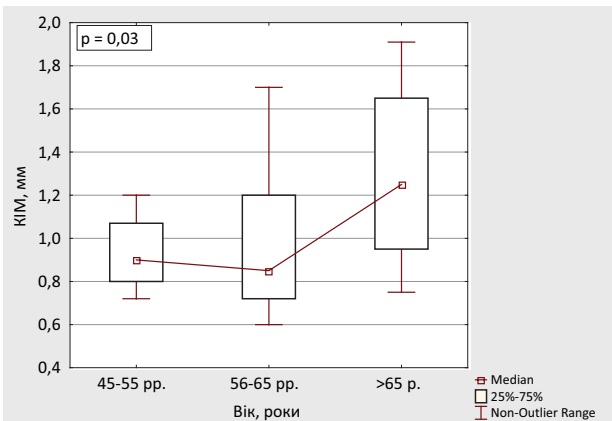


Рис. 3. Рівень КІМ залежно від віку хворих на ХХН II-IV ст.

При вимірюванні регіонального АТ в артеріях нижніх кінцівок з оцінкою ГПІ у 49 (40,8%) хворих на ХХН II-IV ст. був зареєстрований початковий ступінь атеросклерозу периферичних артерій (ГПІ від 0,9 до 0,7). Показник ГПІ хворих на ХХН III-IV ст. склав 0,92 (0,88;1,00) та статистично відрізнявся від показника ГПІ у хворих на ХХН II ст. - 1,02 (1,00;1,20) (p=0,0007) та групи здорових осіб - 1,19 (1,08;1,20) (p<0,0001) (рис.4).

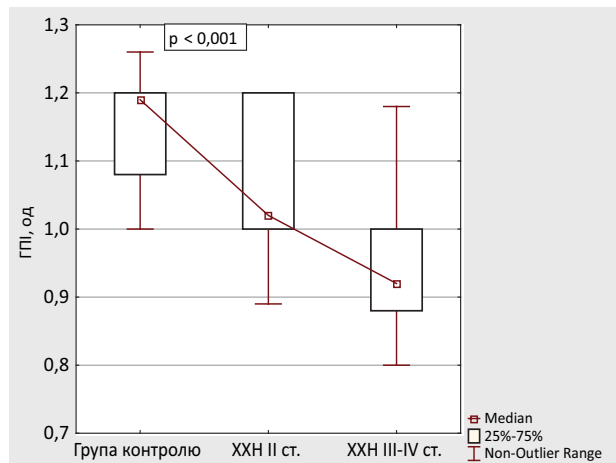


Рис. 4. Показник ГПІ у хворих на ХХН II-IV ст. у порівнянні з контрольною групою.

Ендотеліальна дисфункція за показником ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) спостерігалась у 71 (79%) хворих на ХХН II-IV ст. З числа хворих на ХХН II-IV ст. із порушеною вазодилатаційною відповіддю у 12 (17%) осіб відмічалась парадоксальна вазоконстрикція (ЕЗВД<0), у інших 12 (17%) – була відсутня динаміка показників ЕЗВД під час проби з реактивною гіперемією (ЕЗВД=0) та у 47 (66%) – неадекватна вазодилатація (ЕЗВД <10%). Показник ЕЗВД (8,1 (5,2;10,8) %) у хворих на ХХН III і IV ст. достовірно відрізнявся від хворих на ХХН II ст. (11,4 (10,0;14,3)%) (p=0,03), а також від показника ЕЗВД здорових (p=0,002) (рис. 5).

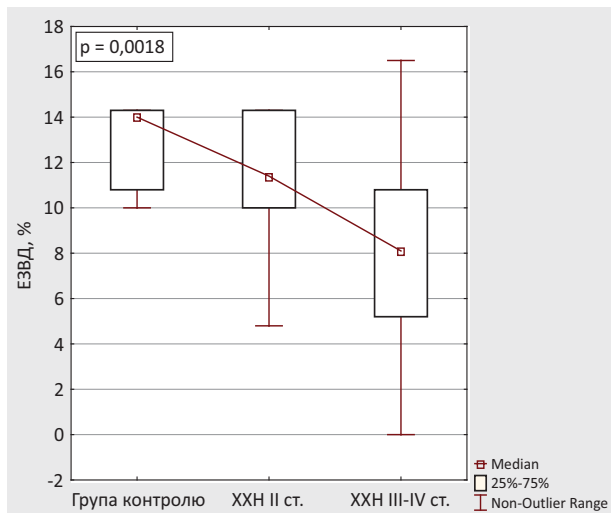


Рис. 5. Показник ЕЗВД у хворих на ХХН II-IV ст. у порівнянні з контрольною групою.

Нами був проведений кореляційний аналіз для виявлення можливого зв'язку між отриманими показниками атеросклеротичного ураження судин та ендотеліальної дисфункції та показниками ПОЛ/АОС і про-та протизапальних цитокінів.

При цьому виявлений статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем МДА сироватки з одного боку, та показником КІМ з іншого ( $r = 0,5, p < 0,001$ ) (рис. 6).

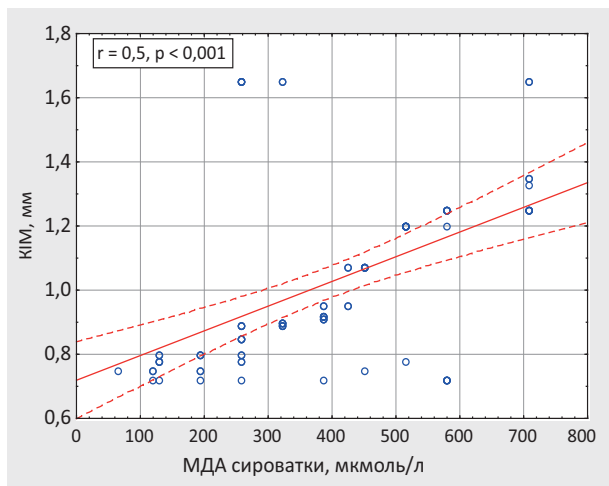


Рис. 6. Кореляційний зв'язок між рівнем МДА сироватки та показником КІМ.

Також виявлений статистично значущий негативний кореляційний зв'язок між рівнем SH-груп з одного боку, та показником КІМ, з іншого ( $r = -0,56, p < 0,001$ ) – рис. 7.

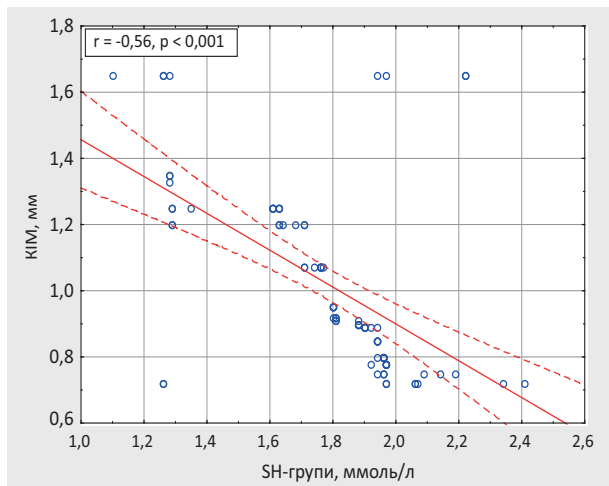


Рис. 7. Кореляційний зв'язок між рівнем SH-груп та показником КІМ.

Виявлений статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-1 $\beta$  з одного боку, та показником КІМ з іншого ( $r = 0,57, p < 0,001$ ) (рис. 8).

Також виявлений статистично значущий негативний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-10 з одного боку, та показником КІМ, з іншого ( $r = -0,76, p < 0,001$ ) – рис. 9.

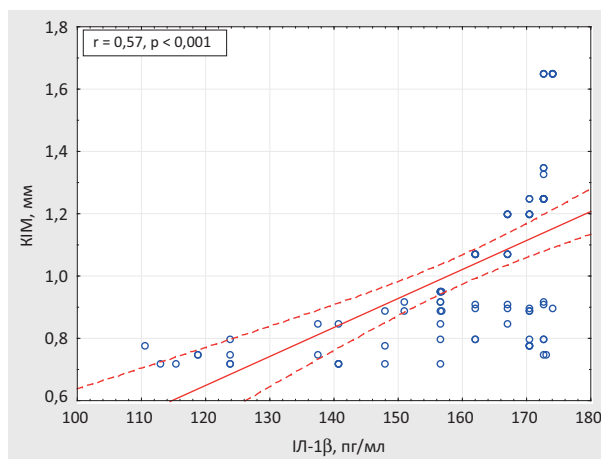


Рис. 8. Кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-1 $\beta$  та показником КІМ.

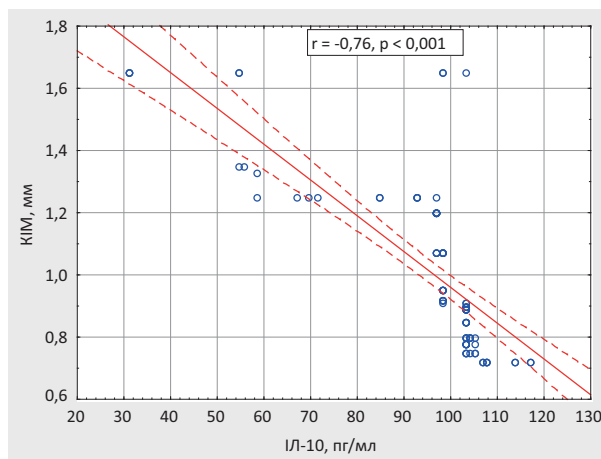


Рис. 9. Кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-10 та показником КІМ.

Виявлений статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЗПА еритроцитів з одного боку, та показником ГПІ з іншого ( $r = 0,34, p = 0,001$ ) (рис. 10).

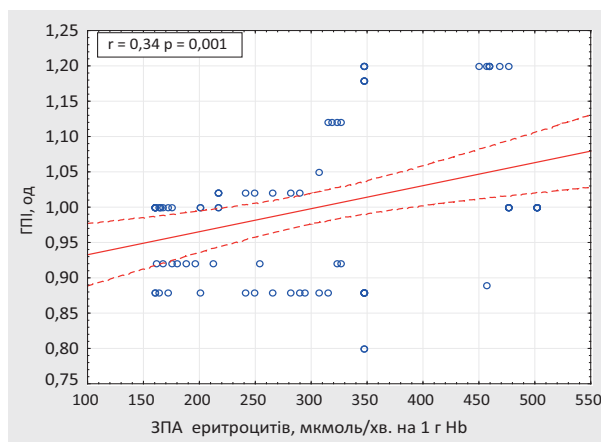


Рис. 10. Кореляційний зв'язок між рівнем ЗПА еритроцитів та показником ГПІ.

Також виявлений статистично значущий негативний кореляційний зв'язок між рівнем МДА еритроцитів з одного боку, та показником ГПІ, з іншого ( $r = -0,8, p < 0,001$ ) (рис. 11).

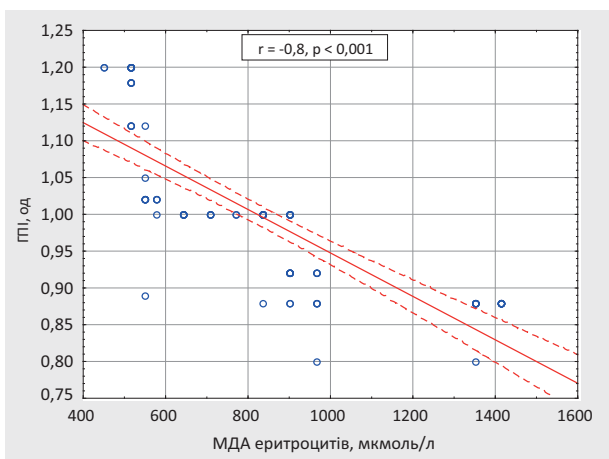


Рис. 11. Кореляційний зв'язок між рівнем МДА еритроцитів та показником ГПІ.

Також виявлений статистично значущий негативний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл з одного боку, та показником ГПІ, з іншого ( $r = -0,7, p < 0,001$ ) (рис. 12).

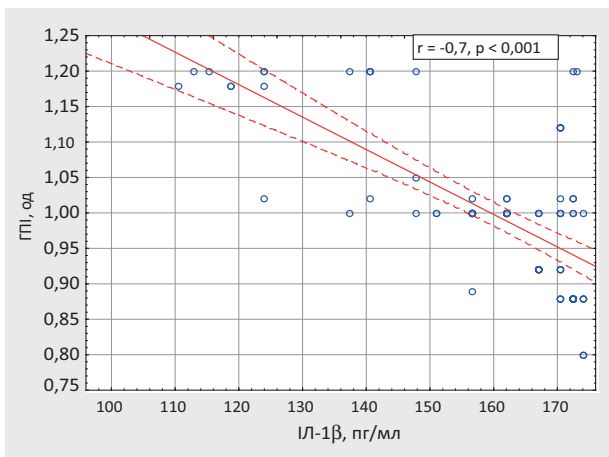


Рис. 12. Кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-1 $\beta$  еритроцитів та показником ГПІ.

Виявлений статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЗПА еритроцитів з одного боку, та показником ЕЗВД з іншого ( $r = 0,25, p = 0,016$ ) (рис. 13).

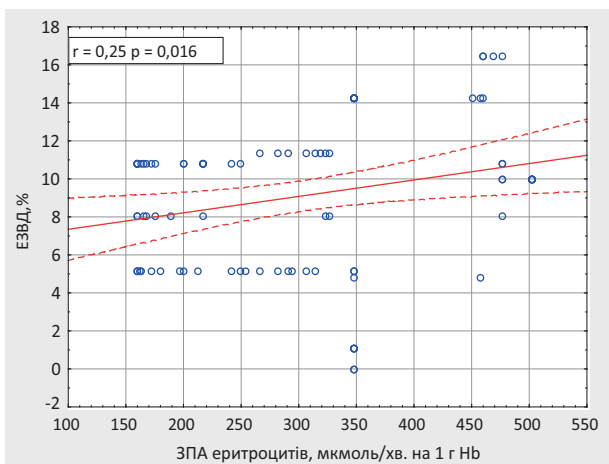


Рис. 13. Кореляційний зв'язок між рівнем ЗПА еритроцитів та показником ЕЗВД.

Також виявлений статистично значущий негативний кореляційний зв'язок між рівнем МДА сироватки з одного боку, та показником ЕЗВД, з іншого ( $r = -0,42, p < 0,001$ ) (рис. 14).

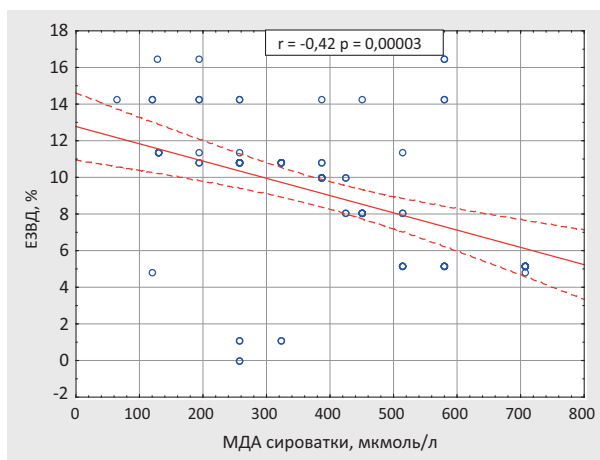


Рис. 14. Кореляційний зв'язок між рівнем МДА сироватки та показником ЕЗВД.

Також виявлений статистично значущий негативний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-1 з одного боку, та показником ЕЗВД, з іншого ( $r = -0,67, p < 0,001$ ) (рис. 15).

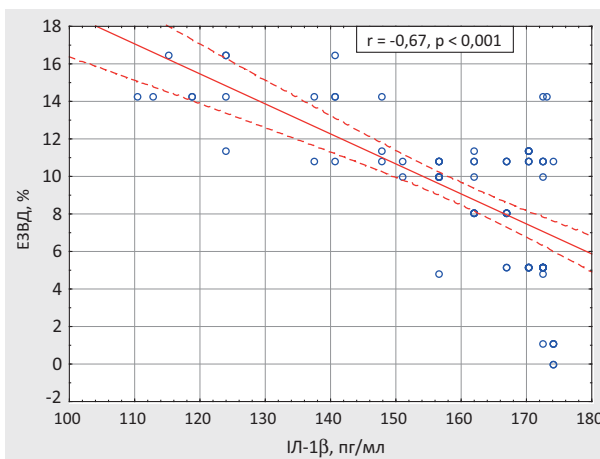


Рис. 15. Кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-1 сироватки та показником ЕЗВД.

**ВИСНОВКИ.** Патологічні процеси активації ПОЛ та виснаження АОС, хронічного запалення тісно пов'язані між собою та причетні до прогресування атеросклеротичного ураження судин.

1. Наявність атеросклеротичних процесів констатовано у більшості пацієнтів з ХХН: потовщення КІМ у 56,41% хворих та наявність АТБ у 43,59% хворих. Двобічне атеросклеротичне ураження сонних артерій спостерігалось у 35,90% хворих на ХХН II-IV ст. Атеросклеротичні процеси констатовані як у сонних артерій, так і в артеріях нижніх кінцівок (за оцінкою ГПІ).
2. Встановлено, що атеросклеротичні процеси (КІМ) помірно позитивно корелювали з рівнем показників ПОЛ (МДА плазми), зворотньо - з

показниками АОС (рівнем SH-груп). ГПІ, навпаки, зворотно корелював з показниками ПОЛ та помірно позитивно із показниками АОС.

3. Встановлено, що атеросклеротичні процеси (КІМ) помірно позитивно корелювали з рівнем прозапальних цитокінів та зворотно - з показниками протизапальних). ГПІ, навпаки, зворотно корелював з показниками ПОЛ та помірно позитивно із показниками АОС.
4. Ендотеліальна дисфункція (за показниками ЕЗВД) встановлена у 79% хворих на ХХН II-IV ст.: у 16,9% осіб констатована парадоксальна вазоконстрикція (ЕЗВД<0), у 16,9% – була відсутня динаміка показників ЕЗВД під час проби з реактивною гіперемією та у 66,2% – неадекватна вазодилатація. Ендотеліальна дисфункція у хворих на ХХН III і IV ст. (8,1 [5,2;10,8] %) достовірно відрізнявся від хворих на ХХН II ст. (11,4 [10,0;14,3]%) (p=0,03), а також від показника ЕЗВД здорових (p=0,002).
5. Показники ЕЗВД зворотно корелювали з показниками ПОЛ та прозапальними цитокінами, та позитивно з показниками АОС та протизапальними цитокінами. Отримані дані свідчать, що розвиток ендотеліальної дисфункції тісно пов'язаний з активацією ПОЛ та хронічним запаленням.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. *Бабак О. Я.* Морфологічні зміни судинної стінки сонних артерій у хворих на хронічний гломерулонефрит / *О. Я. Бабак, Г. В. Лісова* // Медицина сьогодні і завтра. – 2011. – № 4 (53). – С. 45-48.
2. Класифікація хвороб сечової системи для нефрологічної практики : матеріали II з'їзду нефрологів України, (Харків, 24 вересня 2005 р.) / Український журнал нефрології та діалізу. – 2005. – № 4 (7). – С. 2–14.
3. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок : 2013 рік / уклад. . *Н. І. Козлюк, С. С. Ніколаєнко, М. В. Кулизький*; Державна установа „Інститут нефрології НАМН України”; гол. ред. *М. О. Колесник*. – К., 2014. – 89 с.
4. Прогресування хронічної хвороби нирок: роль оксидативного стресу та хронічного запалення / *І.О. Дудар, О. М. Лобода, І.В. Красюк, В.В. Алексеєва, В.Є. Дріанська, Л. В. Король* // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. – 2013. - №3 (42). – С. 171-176.
5. Прогресування хронічної хвороби нирок : стан оксидативного стресу на різних стадіях ХХН / *І. О. Дудар, О. М. Лобода, Л. В. Король, В. В. Алексеєва* // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – № 2 (34). – С. 18-23.
6. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study / *J. J. Cao, A. M. Arnold, T. A. Manolio [et al.]* // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 32–38.
7. Ballantyne common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / *V. Nambi, L. Chambless, M. He [et al.]* // *Eur. Heart J.* – 2011. – V. 33 (2). – P. 183–190.
8. Carotid ultrasound identifies high risk subclinical atherosclerosis in adults with low Framingham risk scores / *M. F. Eleid, S. J. Lester, T. L. Wiedenbeck [et al.]* // *J. of the American Society of Echocardiography*. – 2010. – V. 23, № 8. – P. 802–808.
9. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / *A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan [et al.]* // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1296–1305.
10. Creagh E. M. Caspase-activation pathways in apoptosis and immunity / *E. M. Creagh, H. Conroy, J. Martin Seamus* // *Immunological Reviews*. – 2003. - Vol. 193 (1). - P. 10.
11. Hajjar K. A. New concepts in fibrinolysis and angiogenesis / *K. A. Hajjar, A. Deora* // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2000. – Vol. 2. – P. 417-421.
12. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review / *S. A. E. Peters, H. M. den Ruijter, M. L. Bots, K. G. M. Moons* // *Heart*. – 2011. – № 98 (3). – P. 177–184.
13. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / *P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.]* // *Circulation*. – 1986. – V. 74. – P. 1399–1406.
14. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) / *M. W. Lorenz, C. Schaefer, H. Steinmetz [et al.]* // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2041–2048.
15. Landray M. J. Inflammation, endothelial dysfunction and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) Study / *M. J. Landray, D. C. Wheeler* // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – № 43 (2). – P. 244-253.
16. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / *M. W. Lorenz, H. S. Markus, M. L. Bots [et al.]* // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 459–467.
17. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment / *J. H. Stein, M. C. Fraizer, S. E. Aeschlimann [et al.]* // *Clin Cardiol*. – 2004. – Vol. 27. – P. 388–392.

Надійшла до редакції 11.01.2015  
Прийнята до друку 26.01.2015

© Гайсенюк Ф.З., 2015

УДК 616.6-002.2-036-097

ГАЙСЕНЮК Ф.З.

**ЕКСПРЕСІЯ МОЛЕКУЛ МІЖКЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ (CD54+) НА ЛІМФОЦИТАХ ТА РІВЕНЬ ПРО- І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ПІЄЛОНЕФРИТ**

GAYSENYUK F.Z.

**EXPRESSION OF INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE (ICAM-1) ON LYMPHOCYTES AND THE LEVELS OF PRO- AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH PYELONEPHRITIS**КНМАПО ім. Шупика, кафедра урології;  
ДУ «Інститут нефрології НАМНУ», м. Київ*National Medical Academy of Postgraduate Education name P. L. Shupyk,  
SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine"***Ключевые слова:** CD54+-лимфоциты, цитокины, острый и хронический пиелонефрит.**Key words:** CD54+-lymphocytes, cytokines, acute and chronic pyelonephritis.**Резюме.** Цель работы – исследование уровней моноклеарных клеток, экспрессирующих молекулы межклеточной адгезии (CD54+), а также про- и противовоспалительных цитокинов крови у больных пиелонефритом (ПН), установить особенности при остром и хроническом его течении.**Материалы и методы.** Уровень цитокинов изучали с помощью иммуноферментного метода ELISA и соответствующих тест-систем ("Diaclone", "DRG"), а CD54+-клеток – иммунофлуоресцентного с использованием "Coltage" (США).**Результаты.** У больных острым и хроническим пиелонефритом выявлено достоверное повышение числа CD54+-клеток крови на фоне высоких уровней ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-4 и ТФР-β в сыворотке крови. Больные ХПН характеризовались наиболее высокой экспрессией молекул CD54 и уровня ТФР-β.**Заключение.** Высокие показатели цитокинов и CD54+-лимфоцитов подтверждают их важную роль в иммуногенезе пиелонефрита, особый интерес представляет обнаруженная взаимосвязь между уровнями CD54+-клеток и ТФР-β при хроническом процессе.**Summary.** The aim of this work is to investigate the level of mononuclear cells, expressing intercellular adhesion molecule (CD54+), pro- (IL-1, TNF-α) and antiinflammatory (IL-4, TGF-β) blood cytokines in the patients with pyelonephritis PN, to determine the peculiarities in acute and chronic its course.**Materials and methods.** The immuno-enzymic method ELISA and the corresponding test-systems ("Diaclone", "DRG") were used to study the levels of blood cytokines and immuno-fluorescent with "Coltage" (USA) – the level of CD54+-cells.**Results.** It has been demonstrated that CD54+-lymphocytes, IL-1, TNF-α, IL-4 and TGF-β in blood were increased in patients with acute and chronic pyelonephritis, compared with healthies. The number of lymphocytes expressing CD54 and the level of TGF-β were higher in patients with chronic pyelonephritis.**Conclusion.** The high level of cytokines and CD54+-lymphocytes in blood of patients confirm their important role in immunogenesis of pyelonephritis, the interrelation is especially interesting between CD54+-cells and TGF-β in chronic process.

**ВСТУП.** По частоті пієлонефрит займає друге місце серед інфекційних захворювань людини, поступаючись лише запальним захворюванням органів дихання. Тяжкість гострого пієлонефриту (ГПН) посилюється його ускладненнями, такими як: уросепсис, бактеріємічний шок, гостра ниркова недостатність, токсичний гепатит. У ряді випадків ГПН переходить у хронічну форму, яка характеризується довгим перебігом з частими рецидивами та неефективним лікуванням. Такі хворі часто звертаються до лікувальних закладів зі зниженням працездатності.

Втрата працездатності, порушення функції нирок, необхідність у нирковій замісній терапії характеризує соціально-економічний та медичний аспекти необхідності вдосконалення методів лікування гострого та хронічного пієлонефриту (ХПН). Але це можливо лише з урахуванням подальшого визначення механізмів імуногенезу цієї патології.

В останні роки в імунології розвивається напрямок вивчення ролі цитокинів, що грають роль медіаторів кооперації, а також рецепторів міжклітинної взаємодії, серед яких нас зацікавили молекули міжклітинної адгезії ICAM (intercellular adhesion molecule), привертають увагу дослідження щодо їх ролі в нормі та при розвитку патології.

**Гайсенюк Федір Зиновійович**  
urolog2004@mail.ru

Проблема прямого переносу інформації в процесі безпосереднього контакту між клітинами вирішується за допомогою специфічних рецепторів, які представлені майже на всіх клітинах організму і забезпечують взаємодію клітин між собою і з компонентами екстраклітинного матриксу. Ці молекули відносяться до групи рецепторів контактної взаємодії (cell contact adhesion molecules) або молекул адгезії [3, 10].

За функціональними якостями всі відомі рецептори адгезії відносяться до груп: 1) молекули міжклітинної взаємодії; 2) молекули, що забезпечують взаємодію з компонентами екстраклітинного матриксу і факторів сироватки. Але на даний час основою для класифікації молекул контактної взаємодії є їх структурна схожість з сімействами білкових молекул. За структурними характеристиками виділено 7 сімейств рецепторів адгезії: 1) суперсімейство імуноглобулінів (Ig); 2) сімейство інтегринів (In); 3) сімейство селектинів (Sl); 4) сімейство муцинів (Mc); 5) сімейство кадхеринів (Cd); 6) сімейство молекул, аналогічних рецепторам фактора некроза пухлин і фактора росту нервів (TNF/NGF-R); 7) сімейство мембраноасоційованих екстроферментів і компонентів екстраклітинного матриксу (Lf-link family).

Нашу увагу привертають представники другої групи – суперсімейство імуноглобулінів, основною характеристикою яких є наявність в екстраклітинній частині молекул Ig-доменів розміром від 70 до 110 амінокислот. Ряд цих рецепторів характеризуються стабільною експресією (антигени головного комплексу гістосумісності класа I, LFA 2 і 3, CD 59, ICAM 2 і 3, PECAM-1, Thy-1), зміни якої відбуваються тільки при змінах стадії диференцировки клітин або у разі пухлинної трансформації. Навпаки, експресія інших рецепторів адгезії (CD4, CD8, CD19, CD22, CD28, антигени головного комплексу гістосумісності класа II, ICAM-1 та інших) прямо залежить від активуючого впливу на клітину. В якості індукторів експресії цих рецепторів можуть виступати мітогени, прозапальні цитокіни, внутрішньоклітинний сигнал з інших рецепторів контактної взаємодії [3, 10].

Зменшення концентрації імуноглобулінових рецепторів на мембранах клітин відбувається шляхом їх інтерналізації або злушчування. Перший шлях підтверджується тісним взаємозв'язком цитоплазматичної частини деяких рецепторів з компонентами цитоскелету клітин та їх здатності до кепінгу. Зворотня регуляція рецепторів за рахунок злушчування підтверджується знаходженням у ряда рецепторів (CD4, CD8, CD19, LFA-2, ICAM-1, VCAM-1, Thy-1 та ін.) розчинних форм, максимальна концентрація яких виявляється в сироватці при патологічних станах, що супроводжуються тривалою активацією клітин [16].

Найбільш цікавими для нас є ICAM, які являються рецепторами інтегринів з суперсімейства імуноглобулінів та сприяють причепленню клітин

для виконання ними їх функцій в процесі розвитку запалення. Експресія цих молекул індукується під час активації клітин; їх присутність має значення для спрямування міграції імунокомпетентних клітин в необхідний регіон та подолання бар'єрів між кров'ю та тканинами. Встановлено ряд таких молекул – ICAM-1 (CD54), -2 (CD 101), -3 (CD 50) та VCAM (CD 106). Особливий інтерес представляє вивчення ролі ICAM-1, що експресуються на поверхні клітин імунної системи та ендотелію та представлені на лімфоцитах як маркер CD54, або можуть бути присутні в невеликій кількості в розчиненому вигляді в плазмі крові.

Дослідження ряда авторів продемонстрували високу експресію ICAM-1 (CD54) при вивченні периферичної крові у хворих з септичним шоком, при алергічних захворюваннях, ендометріозі, гемолітичному синдромі [12, 17]. Показано, що підвищення рівня молекул адгезії як на лейкоцитах, так і у розчинній формі у сироватці або плазмі крові є фактором ризику розвитку нефро- та ретинопатій у хворих на цукровий діабет [4]. Високий рівень цих молекул виявлений при ревматоїдному артриті [7].

Показано важливе значення визначення рівня ICAM-1 для прогнозування активності розсіяного склерозу [5]. Виявлено роль молекул клітинної адгезії в регуляції міжклітинних взаємодій при атеросклерозі – показано, що атеросклеротичне ураження судинної стінки характеризується високим рівнем розчинних молекул адгезії та високою кореляцією із рівнем цитокінів ІЛ-1 та ІЛ-6 у сироватці. Дослідженнями показано, що рівень розчинних молекул ICAM значно вищий у хворих на ішемічну хворобу серця, особливо при нестабільній стенокардії [13].

Деякими авторами описаний вплив лікарських препаратів на молекули адгезії. Так, в роботі Tsutamoto T. et al. [15] використання кандесартана у хворих з хронічною серцевою недостатністю призводило до зниження рівня молекул адгезії ICAM-1 та VCAM-1. Інші автори продемонстрували можливість підвищення експресії цих молекул – тималін у хворих на хронічний тонзиліт підвищував знижений рівень CD54+ клітин від 7 до 13% (на відміну від інших досліджених препаратів) [6]. Отримані дані свідчать про те, що експресія молекул адгезії у хворих з хронічними захворюваннями може мати свої особливості та проявляти різну чутливість до препаратів.

Відомий вагомий внесок цитокінів в представництво молекул адгезії на поверхні клітин, але дані дослідників не завжди однозначні. Так, їх експресію можуть підвищувати ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ , гама-ІФН, інгібувати – ІЛ-4, але він же разом з ІФН посилює вплив ФНП- $\alpha$  в тому числі на експресію ICAM-1 [2, 8, 9, 11]. Інші автори в експерименті підтверджують стимуляцію адгезивної активності через прозапальні ІЛ-1, ІЛ-2, інгібіцію – через ІЛ-4, ІЛ-10 та гама-ІФН, а ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$ , за їх даними, не впливають на адгезію лімфоцитів [1, 14].

Таким чином, одним з сучасних напрямків досліджень імуногенезу ПН є вивчення механізмів порушень міжклітинної кооперації імунної системи - рецепторів міжклітинної адгезії та продукції цитокінів, які можуть впливати на їх експресію.

**Метою** роботи було визначення особливостей факторів міжклітинної кооперації - експресії ICAM-1 на лімфоцитах та продукції цитокінів у хворих на гострий та хронічний пієлонефрит для уявлення про механізми захворювання та можливості використання цих показників як прогностичних маркерів перебігу.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Обстежено 25 хворих на гострий та 38 – хронічний пієлонефрит в порівнянні з 25 здоровими донорами. Постановка діагнозу «гострий/хронічний пієлонефрит» базувалась на традиційних критеріях та передбачала у кожному випадку збір загального та спеціального анамнезу, дослідження клінічної симптоматики, застосування лабораторних, ендоскопічних, рентгенрадіонуклідних, ультразвукових, мікробіологічних методів дослідження.

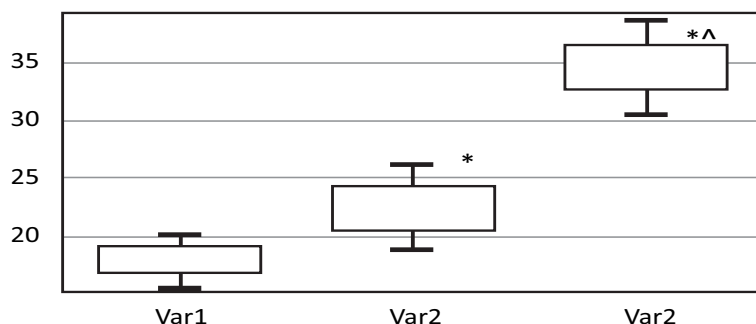
Визначення експресії ICAM-1 на клітинах виконували з використанням флуоресціюючих моноклональних антитіл (CD54) („Медбіоспектр”, Росія) та люмінесцентної мікроскопії. За допомогою ІФА на аналізаторі Stat Fax 303 Plus визначали рівень в сироватці крові про- (ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ ) та протизапальних (ІЛ-4, ТФР- $\beta$ ) цитокінів, тест-системи «Вектор Бест» (РФ), «Diaclone» (Франція) і DRG (Німеччина).

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм “SPSS for Windows. Версія 11” та “MedStat”. Математична обробка одержаних результатів проводилася з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критеріїв Колмогорова-Смірнова та  $\chi^2$ -квдрат. Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики - тест Ст'юдента або непараметричний – критерій Уїлкоксона. Достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Дослідження експресії рецепторів адгезії виявило достовірне підвищення клітин, що несуть на мембрані відповідні антигени (CD54+ лімфоцити) у хворих як на гострий ( $p = 0,036$ ), так і хронічний пієлонефрит ( $p < 0,001$ ), в порівнянні з нормою у здорових (рис. 1). Рівень ICAM-1+ лімфоцитів периферичної крові при ХП достовірно перевищував такий при гострому процесі в нирках – відповідно,  $34,6 \pm 1,9$  в порівнянні з  $22,4 \pm 1,7\%$  ( $p < 0,001$ ).

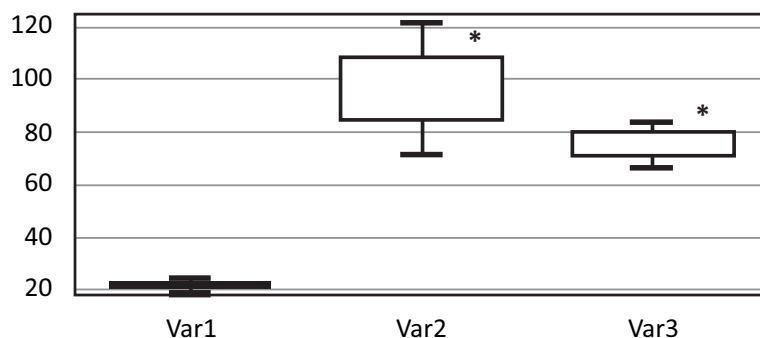
Аналіз рівнів цитокінів продемонстрував достовірне підвищення рівнів прозапальних (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1) цитокінів в сироватці крові хворих на пієлонефрит (рис. 2-3). Так, відмічено підвищення ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 як у разі ГПН ( $p < 0,001$  та  $p = 0,016$ ), так і ХПН ( $p < 0,001$  для обох монокінів), але різниці між цими групами не виявлено - відповідно,  $p = 0,117$  та  $p = 0,119$ .



\* - різниця з нормою достовірна

^ - різниця між групами 1 (var 2) і 2 (var 3) достовірна

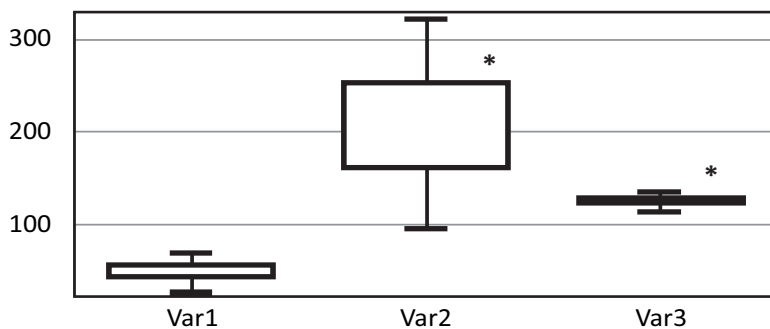
Рис. 1. Відносний рівень CD54+-лімфоцитів у хворих на гострий (2) і хронічний (3) пієлонефрит у порівнянні зі здоровими донорами (1).



\* - різниця з нормою достовірна

Рис. 2. Рівень ФНП- $\alpha$  у хворих на гострий (2) і хронічний (3) пієлонефрит у порівнянні зі здоровими донорами (1).



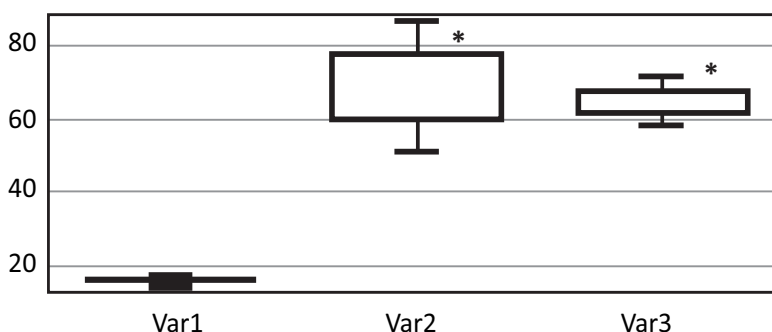


\* - різниця з нормою достовірна

Рис. 3. Рівень ІЛ-1 у хворих на гострий (2) і хронічний (3) пієлонефрит в порівнянні з здоровими донорами (1).

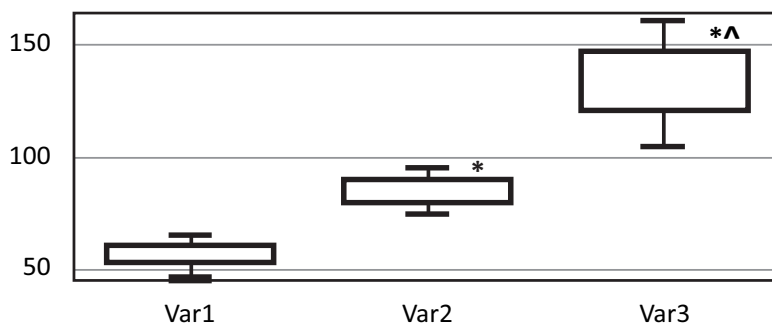
Рівень протизапальних лімфокінів був також підвищеним при пієлонефриті (рис. 4-5). Але якщо високий рівень ІЛ-4 ( $p < 0,001$  при обох формах ПН) не відрізнявся при порівнянні груп між со-

бою ( $p = 0,635$ ), то ТФР- $\beta$  ( $p < 0,001$  при обох формах ПН) був більш високим у пацієнтів з тривалим перебігом пієлонефриту – відповідно,  $133,2 \pm 13,1$  в порівнянні з  $85,0 \pm 5,0$  пг/мл ( $p = 0,002$ ).



\* - різниця з нормою достовірна

Рис. 4. Рівень ІЛ-4 у хворих на гострий (2) і хронічний (3) пієлонефрит у порівнянні зі здоровими донорами (1).



\* - різниця з нормою достовірна

^ - різниця між групами 1 (var 2) і 2 (var 3) достовірна

Рис. 5. Рівень ТФР- $\beta$  у хворих на гострий (2) і хронічний (3) пієлонефрит у порівнянні зі здоровими донорами (1).

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, у хворих на гострий та хронічний пієлонефрит спостерігається високий рівень експресії молекул адгезії ICAM-1 на імункомпетентних клітинах за даними відносного рівня CD54+-лімфоцитів, що корелювало з підвищенням рівнів в крові прозапальних ІЛ-1, ФНП- $\alpha$  та протизапальних ІЛ-4, ТФР- $\beta$  при обох формах захворювання. Але якщо рівень клітин, що експресують адгезивні молекули, був достовірно вище у хворих на ХПН, ніж за ГПН, то достовірної різниці рівнів цитокінів у групах не виявлено, за винятком ТФР- $\beta$ , рівень якого у крові пацієнтів з ХПН перевищував показники хворих

на ГП. Можна вважати, що високий рівень цього протизапального, але просклеротичного лімфокіну асоціюється з високою адгезивною спроможністю клітин крові та ендотелію. Підвищення продукції ТФР- $\beta$  у хворих є негативним фактором, тому що цей цитокін може як пригнічувати імунну відповідь, так і сприяти проліферації сполученої тканини та фіброзу нирок, погіршуючи прогноз ХПН на фоні виявленої високої експресії молекул міжклітинної адгезії ICAM-1; високі рівні цих обох показників у разі часто рецидивування ХПН можуть виступати предикторами погіршення функції нирок.

**ЛІТЕРАТУРА:**

1. *Александров А. В.* Анализ механизма модуляции межклеточных молекул адгезии ICAM / А. В. Александров, А. М. Джексон, А. Г. Румянцев // Иммунология. – 1997. - № 1. – С. 4-13.
2. *Васильева Г. И.* Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами / Г. И. Васильева, И. А. Иванова, С. Ю. Тюкавкина // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 11-17.
3. *Козлов И.Г.* Рецепторы контактного взаимодействия / И. Г. Козлов, Н. К. Горлина, А. Н. Череев // Иммунология. – 1995. - № 4. – С. 14-24.
4. *Кочемасова Т. В.* Состояние эндотелия и адгезия лейкоцитов при сахарном диабете / Т. В. Кочемасова // Сахарный диабет. – 2000. - № 3. – С. 17-21.
5. *Ларина И. В.* Клиническое и прогностическое значение различных иммунологических показателей при рассеянном склерозе / И. В. Ларина [и др. ] / Мат. Х конф. «Нейроиммунология». – 2003. - Российский биомедицинский журнал. – С. 20-21.
6. *Мельников О. Ф.* Влияние иммуномодуляторов in vitro на экспрессию CD-антигенов на лимфоцитах периферической крови больных хроническим тонзиллитом / О. Ф. Мельников, В. В. Олейник, М.Б. Самбур[и др.]//Имунологіятаалергологія. –2004. - № 3. – С. 7-10.
7. *Насонов Е. Л.* Растворимые молекулы адгезии (P-селектин, ICAM-1 и ICAM-3) при ревматоидном артрите / Насонов Е. Л., Самсонов М. Ю., Тилз Г. П. [и др. ] // Тер. архив. – 1999. - № 5. – С. 17-20.
8. *Серебрянникова С. Н., Семинский И. Ж.* Влияние цитокинов на клетки очага воспаления / С. Н. Серебрянникова, И. Ж. Семинский // «Проблемы и перспективы современной науки». – 2009. - Том 2, вып. 1. – С. 21-24.
9. *Старикова Э. А.* Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов// Медицинская иммунология / Э. А. Старикова [и др. ] – 2003. – Том 5, № 1-2. – с. 39-48.
10. *Черный В. И.* Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики / В. И. Черный, А. Н. Нестеренко // Внутренняя медицина». – 2007. - № 3. – С. 14-19.
11. *George Cr.* From Fahrenheit to cytokines : fever, inflammation and the kidney / Cr. George // J. Nephrol. – 2006. – Suppl 10. – P. 88-97.
12. *Inamura H.* Expression of adhesion molecules on cord-blood-derived, cultured human mast cells and effect of dexamethasone on intercellular adhesion molecule-1 expression on the mast cells by phorbol myristate acetate / H. Inamura [et al. ] // Allergy. – 2001. – Vol. 56. – P. 672-678.
13. *Malik I. S.* Soluble adhesion molecules in ischaemic heart disease / I. S. Malik, D. O. Hascard // Europ. Heart J. – 1999. – Vol. 20, N 14. – P. 990-991.
14. *Sigal A.* The LFA-1 integrin supports rolling adhesion on ICAM-1 under physiological shear flow in a permissive cellular environment / A. Sigal [et al. ] // J. Immunology. – 2000. – Vol. 165. – P. 442-452.
15. *Tsujimoto Y., Shimizu S.* Bcl-2 Family : life-or-death switch / Y. Tsujimoto, S. Shimizu // FEBS. – 2000. – Vol. 466., N 1. – P. 6-10.
16. *Uchio E.* Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and interleukin-2 receptor in patients with vernal keratoconjunctivitis / E. Uchio, S. Ono, Z. Ikezawa // Allergy. – 1999. – Vol. 54. – P.135-141.
17. *Wu M.* Expression of ICAM-1 in patients with endometriosis / M. Wu // Fertility and Sterility. – 1998. – Vol. 70, N 6. – P. 1139-1142.

Надійшла до редакції 19.01.2015

Прийнята до друку 26.01.2015

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

УДК:616.61:616.379-008.64-092

**І.І. ТОПЧІЙ, П.С. СЕМЕНОВИХ, В.Ю. ГАЛЬЧІНСЬКА, Н.В. ЄФІМОВА**  
**ПОРУШЕННЯ ВМІСТУ ВІСФАТИНУ В ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ХВОРИХ**  
**НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ**

**I.I.TOPCHII, P.S. SEMENOVYKH, V.YU. GALCHINSKAYA, N.V. YEFIMOVA**  
**VISFATIN LEVEL DISTURBANCES IN PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS**  
**WITH DIABETIC NEPHROPATHY**

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України», м. Харків  
 SI «National Institute of Therapy named after L. Malaya of NAMS of Ukraine», Kharkov

**Топчій Іван Іванович**  
**itopchiy@yandex.ua**

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, вісфатин, індекс маси тіла.

**Key words:** diabetic nephropathy, visfatin, body mass index.

**Резюме.** Введение. Последние исследования доказали, что висфатин участвует в патогенезе сосудистых осложнений диабета, в частности диабетической нефропатии (ДН). Цель исследования - определение уровня висфатина в периферической крови больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа в зависимости от нарушения функции почек и индекса массы тела (ИМТ).

**Материалы и методы.** Обследовано 94 больных СД 2-го типа с разными стадиями ДН и 10 практически здоровых лиц (контрольная группа). Концентрацию висфатина в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** У больных ДН имеет место существенное повышение уровня висфатина в плазме крови уже на начальных стадиях болезни. Прогрессирование заболевания сопровождается более выраженным ростом концентрации висфатина. У больных с повышенным и высоким ИМТ отмечается значительное повышение уровня висфатина в плазме крови по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ. Установлено прямую корреляционную связь концентрации висфатина с уровнями альбумина мочи и креатинина крови и обратной корреляционная связь со скоростью клубочковой фильтрации.

**Выводы:** Выявленные связи свидетельствуют, что уровень висфатина отображает функциональное состояние почек и может быть использован как дополнение к традиционным методам обследования больных.

**Summary.** Introduction. Recent studies suggest that visfatin participates in pathogenesis of vascular diabetic complications, in particular diabetic nephropathy (DN). The aim of the present research - definition of visfatin level in peripheral blood of type 2 diabetic patients taking to account renal function disturbances and body mass index (BMI).

**Materials and methods.** 94 type 2 diabetic patients with different stages of DN and 10 healthy subjects (control group) were observed. Visfatin concentration in blood plasma was determined using immunoassay kit.

**Results.** An essential increase of visfatin level in blood plasma took place already in initial stages of the DN. Progressing of the disease was accompanied by more expressed growth of visfatin concentration. In patients with high BMI substantial increase of visfatin level when compared with those with normal IMT was determined. We established strong correlations between visfatin concentrations, urinary albumin levels and blood creatinine concentrations and negative correlations with glomerular filtration rate.

**Conclusions:** Our findings testify that visfatin level displays a functional kidney state and may be used as addition to traditional methods of patients examination.

**ВСТУП.** Рання діагностика та лікування ураження нирок мають принципове значення для покращення прогнозу у хворих на ДН. У зв'язку з цим продовжується пошук нових діагностичних та прогностичних маркерів, що відображали б найбільш ранні стадії даного ускладнення цукрового діабету. В останні роки активно досліджують адгезивні, ангіогенні, тромбогенні фактори, а також медіатори запалення, до яких, зокрема, відносять вісфатин. Вісфатин (колоніестимулюючий фактор пре-клітин) – адипокін, що продукується вісцеральними адипоцитами, клітинами печінки, кісткового мозку та м'язів [10]. Донедавна вісфатин розглядався як фактор, що асоціюється з метаболічним синдромом, ожирінням та інсулінорезистентністю [2].

В експериментальних роботах показано, що вісфатин суттєво й дозозалежно підвищує експресію генів і продукцію ростових факторів та металопротеїназ [9]. Вісфатин відіграє значну роль і як цитокін, що продукується екстрацелюлярно у відповідь на запальні стимули (LPS, TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6), та як модулятор реакцій імунітету при наявності системного запалення [10]. Дослідження *in vitro* показали, що розчинний вісфатин людини активує моноцити, індукує секрецію прозапальних цитокінів і, у той же час, підсилює поверхневу експресію таких молекул-маркерів запалення, як CD54 та CD40 [8]. W-J. Lee і співавтори досліджували вплив вісфатину на експресію молекул адгезії й цитокінів в культурі ендотеліальних клітин. Вісфатин значно підвищував експресію генів IL-6, IL-8, ICAM-1,

VCAM-1 і E-селектина. Преінкубація з вісфатином стимулювала адгезію моноцитів [14]. Враховуючи такий потужний вплив вісфатину на основні ланки запальних процесів, безумовно, слід очікувати на участь даного медіатора в формуванні запальних, склеротичних та фібротичних змін в нирковій тканині при ЦД. Проте, дослідження ролі вісфатину в формуванні ниркових уражень у хворих з коморбідною патологією, зокрема при поєднанні діабету та ожиріння, неоднорідні та суперечливі.

В зв'язку з вищевказаним в даному фрагменті науково-дослідної роботи ми вивчали вміст вісфатину в периферичній крові хворих на ЦД 2-го типу з урахуванням ІМТ та порушення функції нирок.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Дослідження проводилося у клініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України». Лабораторні дослідження виконані на базі лабораторії клінічної і експериментальної морфології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Під спостереженням знаходилося 94 хворих на ЦД 2-го типу з різними стадіями ДН. Хворі перебували на обстеженні та лікуванні у відділі нефрології. Серед обстежених було 45 чоловіків і 49 жінок, середній вік пацієнтів – (53,9 $\pm$ 1,8) роки.

Діагноз і стадію ДН було встановлено відповідно до класифікації Mogensen С.Е. (1983 р.) на підставі загальноклінічних методів обстеження (клінічні аналізи крові і сечі, глікемічний профіль, визначення мікроальбумінурії, протеїнурії, визначення рівня креатиніну і сечовини в крові і сечі,

ультразвукове дослідження паренхіми нирок, вимірювання артеріального тиску).

Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за формулою:

$$I = \frac{m}{h^2}, \quad (1.1)$$

де:  $m$  — маса тіла в кілограмах,  $h$  — зріст в метрах.

Хворі були розподілені на групи в залежності від ступеня ураження нирок. Так, в першу групу включили 58 осіб з початковими доклінічними стадіями захворювання — ДН I-III стадій за Mogensen. Друга група складалася з 36 хворих з вираженими клінічними проявами ураження нирок: протеїнурією та порушенням азотовидільної функції - ДН IV-V стадій.

За ІМТ хворі були розподілені наступним чином: 32 обстежених мали нормальні значення ІМТ і 62 особи — підвищений ІМТ.

Контрольна група складалась з 10 практично здорових осіб.

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

Дослідження мікроальбумінурії проводили з використанням тест-смужок „Мікроальбуфан” (Pliva-Lachema Diagnostika, Чехія). Визначення протеїнурії проводили методом Робертса-Стольнікова.

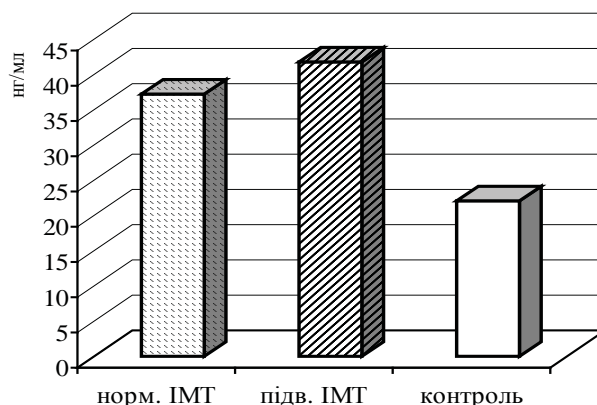
Функцію нирок оцінювали з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації, яку обчислювали за формулою MDRD.

Концентрацію вісфатину визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва «RayBiotech, Inc.» (США). В якості індикаторного ферменту застосовували пероксидазу хрому. Діапазон концентрацій, що вимірюються становив від 0,1 до 1000 нг/мл.

Статистичну обробку проводили за допомогою комп'ютерних програм „SPSS 13”, „Microsoft Excel 2000”. Статистичні гіпотези про різницю середніх перевіряли, використовуючи непараметричний критерій Манна-Уїтні. Вірогідними вважали розходження при  $p < 0,05$ . Дані представлені як середнє значень, що вимірювали у двох паралельних пробах ( $M$ ), і стандартна помилка ( $m$ ).

Для оцінки міри залежності між вибірками також використовували непараметричні методи статистики (коефіцієнт рангової кореляції Спірмену).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Згідно отриманих даних, у хворих на ДН з нормальною вагою рівень вісфатину перевищував контрольні значення у 1,7 рази та становив ( $37,2 \pm 3,5$ ) нг/мл (рис. 1).



Примітка. \* - вірогідно у порівнянні з контролем (здорові донори),  $p < 0,05$ .

Рис. 1. Рівні вісфатину в плазмі крові хворих з нормальною та підвищеним ІМТ.

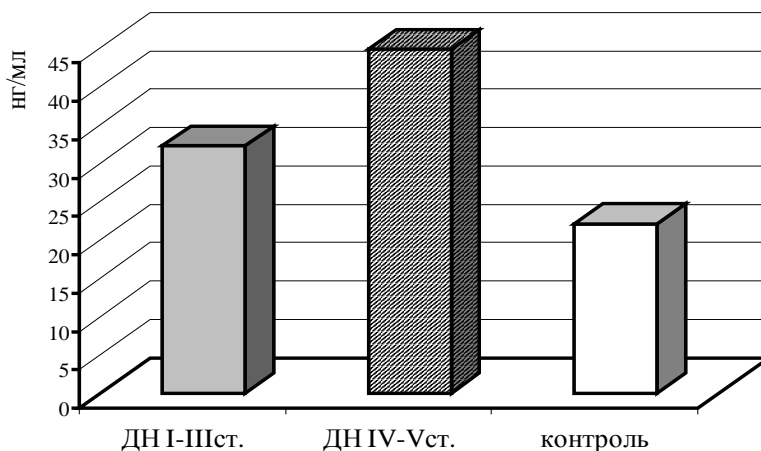
У пацієнтів зі збільшеною масою тіла було виявлено більш виразне зростання показника — майже в 2 рази в порівнянні зі здоровими донорами. В цій групі рівень вісфатину в плазмі крові становив ( $41,8 \pm 4,6$ ) нг/мл.

Слід зазначити, жирова тканина більше не розглядається тільки як енергетичне депо, її роль виходить далеко за рамки енергетичного обміну. Нові дані представляють її як ендокринний і паракринний орган, здатний впливати на інші органи й системи. Ці властивості жирової тканини відрізняються залежно від морфології самих адипоцитів та їх локалізації. Вісцеральний жир (мезентеріальні адипоцити) значно активніший в ендокринологічному плані, ніж підшкірний. При надлишковій масі тіла відбувається не тільки проліферація й гіпертрофія адипоцитів, але й їх інфільтрація макрофагами з наступним розвитком запальних реакцій, внаслідок чого змінюється метаболічна активність жирової тканини [4]. Саме тому ряд вчених вважають патологічне ожиріння хронічним системним запальним процесом. Зокрема, L.M. Verstein звернув увагу на здатність компонентів жирової тканини бути мішенню для відповідних аутоантитіл [1] і розглядав це як доказ продукції гормонів і гормоноподібних субстанцій адипоцитами та можливості імунологічного регуляторного й терапевтичного впливу на функції жирової тканини.

Крім того, у сучасних публікаціях більшість дослідників характеризують абдомінальне ожиріння як незалежний фактор розвитку та прогресування хронічної хвороби нирок та зниження ШКФ. Результати клінічних та фундаментальних досліджень вказують, що гіпертонія, гіперглікемія та дисліпідемія, які є обов'язковими складовими метаболічного синдрому, в значній мірі сприяють розвитку та прогресуванню ДН. Ймовірно системне запалення та надмірна продукція адипоцитокінів, зокрема вісфатину, є ключовими медіаторами даних процесів.

При вивченні концентрації вісфатину у хворих в залежності від стадії ДН, нами були отримані наступні результати: рівень останнього в плазмі крові

суттєво підвищується вже на початкових етапах захворювання (рис. 2).



Примітка. \* - вірогідно у порівнянні з контролем (здорові донори),  $p < 0,05$ .

Рис. 2. Рівні вісфатину у плазмі крові хворих та здорових донорів.

Так у пацієнтів з доклінічними стадіями ДН (I-III ст. за класифікацією Mogensen) рівень вісфатину в крові становив  $(32,4 \pm 3,8)$  нг/мл, контроль –  $(22,5 \pm 1,9)$  нг/мл. Подальший розвиток захворювання супроводжувався більш значним зростанням показника у хворих з вираженими клінічними проявами ураження нирок – протеїнурією та нирковою недостатністю. Зокрема, в групі обстежених з ДН IV-V стадій концентрація вісфатину в плазмі крові становила  $(44,9 \pm 5,2)$  нг/мл.

Таке суттєве збільшення вісфатину в залежності від стадії ДН свідчить про те, що порушення вмісту останнього при ЦД 2-го типу певною мірою пов'язане з ураженням нирок.

В наших попередніх дослідженнях та в роботах інших науковців була встановлена важлива роль інгібітору активатора плазміногена 1 типу (РАІ-1) як найбільш значимого молекулярного медіатора фіброзу, який сприяє ремоделюванню туболоінтерстиція при нирковій патології. Показано, що в той час, як рівень РАІ-1 практично не визначається в нормальних нирках, РНК РАІ-1 або сам білок можуть суттєво підвищуватися при хворобах нирок, асоційованих з фіброзом [5]. Крім того, на даний час не викликає сумніву принципова роль моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1 типу (МХП-1) як ключового медіатора запалення в формуванні діабетичного ураження нирок [11]. Підвищені рівні РАІ-1 та МХП-1 відзначаються при інсулінорезистентних станах, асоційованих з ожирінням, гіпертензією і діабетом [4, 11]. Дослідження даних маркерів при патології нирок визначають їх ключову роль у реакціях запалення, фіброзу й прогресування ренальної дисфункції.

В нашій роботі було виявлено взаємозв'язок вісфатину з РАІ-1 та МХП-1 при проведенні кореляційного аналізу (табл. 1). Зокрема, встановлено, що підвищення вмісту РАІ-1 й МХП-1 в плаз-

мі крові хворих на ДН асоціюється зі зростанням концентрації вісфатину. Такі кореляції дозволяють зв'язати його функцію з системним запаленням та фіброзом як елементами патогенезу ДН.

Таблиця 1

**Взаємозв'язок рівня вісфатину з маркерами запалення і фіброзу та основними показниками функціонального стану нирок у хворих на ДН**

	коефіцієнт кореляції, r	вірогідність, p
РАІ-1, пг/мл	+ 0,57	< 0,05
МХП-1, нг/мл	+ 0,68	< 0,02
протеїнурія, г/л	+ 0,63	< 0,05
креатинін, мкмоль/л	+ 0,70	< 0,01
ШКФ, мл/хв./1,73м <sup>2</sup>	- 0,58	< 0,05

При вивченні взаємозв'язку вісфатину з найбільш важливими показниками функції нирок отримано наступні результати: виявлено достовірні асоціації між ступенем протеїнурії, креатиніном крові та рівнем вісфатину в плазмі хворих на ДН (див. табл. 1). Крім того, встановлено зворотній кореляційний зв'язок швидкості клубочкової фільтрації з концентрацією вісфатину. Високі показники кореляції свідчать, що рівень останнього в певній мірі відображає функціональний стан нирок та може бути використаний як доповнення до традиційних методів обстеження хворих.

Отримані нами результати узгоджуються з даними Yilmaz et al., які показали, що рівень вісфатину корелює зі ступенем альбумінурії у хворих на ЦД 2-го типу. Автори роботи припускають, що розвиток ендотеліальної дисфункції на ранніх стадіях

ДН асоціюється саме з підвищеною концентрацією вісфатину в плазмі крові [15].

Bessa S. та співавтори в Єгипетському дослідженні (Egyptian study) виявили зв'язок вісфатину з прозапальними цитокінами, адгезивними молекулами та ендотеліальною дисфункцією у пацієнтів з ХХН. На основі отриманих даних, автори роботи розцінюють вісфатин, як важливий біомаркер системного запалення та ендотеліальної дисфункції при захворюваннях нирок [3]. Разом з тим Mahmood N. Та співавтори вважають, що підвищені рівні вісфатину асоціюються зі зниженням ШКФ при ХХН, але не залежать від запалення та інсулінорезистентності [7].

На особливу увагу заслуговує той факт, що високі рівні вісфатину виявляють у хворих, які знаходяться на лікуванні як перитонеальним діалізом, так і програмним гемодіалізом. Встановлено позитивну кореляцію рівнів даного медіатора з усіма стадіями хронічної хвороби нирок [12].

Ключова роль вісфатину в патогенезі судинних ускладнень ЦД доведена в дослідженнях на експериментальних тваринах. Зокрема, Kang Y.S. та співавтори вивчали особливості продукції вісфатину на генетичній моделі ЦД 2-го типу. Автори встановили, що клітини гломерул та тубулоінтерстицій щурів з генетично детермінованим діабетом експресують підвищені рівні даного медіатора у порівнянні з контролем. Ці зміни супроводжуються зростанням рівня останнього в плазмі крові [6].

Значний інтерес викликають дослідження вісфатину *in vitro*. На клітинних культурах показано, що високі рівні глюкози стимулюють секрецію вісфатину мезангіальними клітинами. Важливо, що й вісфатин при додаванні в культуральне середовище суттєво підвищує продукцію таких профібротичних молекул, як фактори росту, колаген та PAI-1, мезангіальними клітинами [13].

Доведено, що секреція вісфатину здійснюється не тільки адипоцитами, але й макрофагами жирової тканини. Відзначено дозозалежний вплив вісфатину на продукцію прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- $\beta$  та ін.). Ця обставина, а також позитивна кореляція між вісфатином і С-реактивним білком, дозволяють зв'язати його функцію з системним запаленням як елементом патогенезу ниркових ускладнень у хворих на ЦД та ожиріння.

Таким чином, в прогресуванні патології нирок при ожирінні й діабеті має значення цілий комплекс метаболічних, судинних і гормональних порушень. Не викликає сумніву, що ушкодження структур нирок тісно пов'язане з впливом біологічно активних речовин, які продукуються адипоцитами та макрофагами жирової тканини. Ці порушення запускають цілий каскад запальних, проліферативних і гемодинамічних змін у нирках, кінцевим результатом якого є розвиток гломерулосклерозу й тубулоінтерстиціального фіброзу.

Зміна рівнів медіаторів запалення та фіброзу є важливою ланкою в патогенезі таких коморбід-

них станів, як ожиріння та діабет. Отримані нами результати свідчать, що прозапальний адипокін вісфатин відіграє принципову роль в формуванні судинних ускладнень діабету, зокрема ДН.

Для встановлення причинно-наслідкових зв'язків вісфатину з іншими патогенетичними факторами потрібні подальші дослідження в цьому напрямку, але вже зараз очевидно, що вісфатин має принципове значення в процесах патогенезу ДН, а підвищення його рівню сприяє прогресуванню захворювання. Блокада медіаторів запалення й фіброзу є важливим підходом у пошуку нових методів лікування ниркових ускладнень при ЦД та ожирінні.

### ВИСНОВКИ:

1. У плазмі крові хворих на ДН виявлено суттєве підвищення рівня вісфатину у порівнянні з контролем вже на початкових стадіях хвороби. Прогресування захворювання супроводжується більш вираженим зростанням вмісту вісфатину.
2. У хворих з підвищеним та високим ІМТ відзначається суттєве збільшення вмісту вісфатину плазми крові у порівнянні з пацієнтами з нормальним ІМТ.
3. Встановлено прямий кореляційний зв'язок концентрації вісфатину з рівнями альбуміну сечі й креатиніну крові та зворотній кореляційний зв'язок зі ШКФ. Виявлена залежність свідчить про можливість відображення функціонального стану нирок за рівнем вісфатину, який може бути використаний у якості діагностичного маркера.

### ЛІТЕРАТУРА:

1. Берштейн Л.М. Гормони жирової ткани (адипоцитокіни) / Берштейн Л.М. // Успехи геронтології. – 2005. – №16. – С. 51-64.
2. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions / Adeghate E. // *Curr Med Chem*. – 2008. – vol. 15. – P. 1851-1862.
3. Bessa S. S. Serum visfatin as a non-traditional biomarker of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: an Egyptian study / S. S. Bessa, S. M. Hamdy, R. G. El-Sheikh // *Eur J Intern Med*. – 2010. – vol. 21(6). – P. 530-535.
4. Guzik T. J. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function. / T. J. Guzik, D. Mangalat, R. J. Korbut // *Physiol Pharmacol*. – 2006. – vol. 57. – P. 505-528.
5. Huang Y. PAI-1 as a target in kidney disease. / Huang Y., Noble N.A. // *Curr Drug Targets*. 2007 – Vol. 8, № 9. – P.1007-1015.
6. Kang Y.S. Visfatin is upregulated in type-2 diabetic rats and targets renal cells / Y. S. Kang, H. K. Song, M. H. Lee // *Kidney Int*. – 2010. – vol.78. – P.170-181.
7. Mahmood N. Association of visfatin with chronic kidney disease in a cohort of patients with and without diabetes / N. Mahmood, A. M. Junejo, Q. Jamal // *J Pak Med Assoc*. – 2010. – vol. 60. – P. 922-926.

8. *Moschen A. R.* Visfatin, an adipocytokine with pro-inflammatory and immunomodulating properties / A. R. Moschen, A. Kaser, B. Enrich // *J Immunol.* – 2007. – vol. 178(3). – P. 1748-1758.
9. Nuclear factor-kappaB induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation / R. Adya, B. K. Tan, J. Chen [et al] // *Diabetes Care.* – 2008. – vol. 31(4). – P.758-760.
10. *Sonoli S. S.* Visfatin--a review / S. S. Sonoli, S. Shivprasad, C. V. Prasad [et al] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2011. – vol. 15(1). – P. 9-14.
11. *Tesch G. H.* MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy / Tesch G. H. // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2008. - Vol.294. – P.697–701.
12. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure / J. Malyszko, J. S. Malyszko, K. Pawlak [et al] // *Adv Med Sci.* – 2008. – vol. 53(1). – P. 32-36.
13. Visfatin: a new player in mesangial cell physiology and diabetic nephropathy / H. K. Song, M.H. Lee, B.K. Kim [et al] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2008. – vol. 295. – P. 1485-1494.
14. Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF-kappaB pathway / W. J Lee, C. S. Wu, H. Lin [et al] // *Int J Obes (Lond).* – 2009. – vol. 33(4). – P. 465-472.
15. *Yilmaz M. I.* Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin / M. I. Yilmaz, M. Saglam, A. R. Qureshi // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – vol.23. – P.1621-1627.

Надійшла до редакції 24.06.2014

Прийнята до друку 12.12.2014

УДК 616.155.1-008.64:616.1-06

Н.О. ПЕРЦЕВА

## УШКОДЖЕННЯ ФУНКЦІЇ НИРОК ТА ДИНАМІКА ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З НЕДОСТАТНЬОЮ КОМПЕНСАЦІЄЮ ГЛІКЕМІЇ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТОНІЇ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II

N.O. PERTSEVA

### *DAMAGE OF RENAL FUNCTION AND DYNAMICS OF DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH INSUFFICIENT GLYCEMIC COMPENSATION UNDER CONDITION OF CORRECTION OF HYPERTENSION WITH ANGIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS*

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, недостатня компенсація, артеріальна гіпертензія, нефропатія, дисліпідемія, блокатори рецепторів ангіотензину II.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, insufficient compensation, arterial hypertension, nephropathic and dyslipidemic disorders, angiotensin II receptor antagonists.

**Резюме.** Повреждение функции почек и динамика дислипидемии у больных сахарным диабетом 2 типа с недостаточной компенсацией гликемии в условиях коррекции артериальной гипертензии блокаторами рецепторов ангиотензина II

*Введение.* Требуется изучения вопросы, связанные с динамикой нефропатических и дислипидемических нарушений на фоне длительного лечения артериальной гипертензии при использовании антагонистов рецепторов ангиотензина II у больных сахарным диабетом 2 типа.

*Материалы и методы.* Проведено лечение и обследование 87 больных сахарным диабетом 2 типа с недостаточной компенсацией гликемии и артериальной гипертензией. Изучена динамика нефропатических и дислипидемических нарушений на протяжении 1 года лечения.

*Результаты и их обсуждение.* На фоне стандартного лечения артериальной гипертензии происходят регрессия микроальбуминурии у 32,3% больных, а также нормализация концентраций холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов через 1 год лечения. Антигипертензивная терапия с применением блокаторов рецепторов ангиотензина II существенно превышает по своей эффективности стандартную лечебную тактику по влиянию на развитие дислипидемии.

*Выводы.* После 6 месяцев лечения на фоне нормализации нефропатических и дислипидемических нарушений использование блокаторов рецепторов ангиотензина II сопровождается регрессией микроальбуминурии у 54,7% больных.

**Перцева Наталія Олегівна**  
**E-mail: npertseva@dsm.dp.ua**

**Summary.** Damage of renal function and dynamics of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glyceemic compensation under condition of correction of hypertension with angiotensin II receptor antagonists

*Introduction. Need to be studied issues related to the dynamics of nephropathic and dyslipidemic disorders on the background of long-term treatment of hypertension with using angiotensin II receptor antagonists in patients with type 2 diabetes mellitus. Materials and methods. The treatment and examination of 87 patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic compensation and hypertension. The dynamics of nephropathic and dyslipidemic disorders during 1 year of treatment was studied. Results and discussion. On the background of the standard treatment of hypertension occur regression of microalbuminuria in 32.3% of patients, as well as normalization of concentrations of low density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels after 1 year of treatment. Antihypertensive therapy with the use of angiotensin II receptor antagonists significantly more effective than standard treatment policy to influence the development of dyslipidemia.*

*Conclusion. After 6 months of treatment on the background of normalization dyslipidemic disorders and nephropathic disorders use of angiotensin II receptor antagonists followed by regression of microalbuminuria in 54.7% of patients.*

**ВСТУП.** Розвиток серцево-судинних і ниркових ускладнень, який є характерним при поєднанні цукрового діабету (ЦД) 2 типу та артеріальної гіпертензії (АГ), обумовлює необхідність активного пошуку оптимальних способів їх корекції [3, 4]. За умов прогнозованого зростання числа хворих даного контингенту пошук оптимальних методів контролю АГ та супутніх станів представляється особливо актуальним. У сучасних умовах профілактика мікро- і макросудинних ускладнень у цих хворих полягає в інтенсивному контролі за багатьма показниками, в тому числі пов'язаними з розладами функції ендотелію, нирок, дисліпідемією [2, 9, 10].

Корекція ендотеліальної дисфункції багато в чому визначає ефективність попередження органних уражень, поліпшення серцево-судинного та ниркового прогнозу. Серед препаратів, які використовуються з цією метою, особливе місце посідають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), що усувають надмірну активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [7]. У декількох крупних рандомізованих дослідженнях доведено клінічну ефективність БРА II у хворих на ЦД 2 типу з АГ. Зокрема, у міжнародному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні RENAAL було показано, що застосування лозартану у порівнянні з плацебо викликає зниження протеїнурії на 35%, частоти збільшення більш ніж удвічі, рівня сироваткового креатиніну на 25% і на 28% ризику розвитку термінальної ниркової недостатності протягом 3,4 років [7].

Проте, сучасні уявлення про патогенез формування та розвитку ендотеліальної дисфункції носять фрагментарний характер і стосуються впливу окремих факторів: гіперхолестеринемії, гіперглікемії, високої напруги гемодинамічного зсуву [6, 8]. Крім того, потребують вивчення питання, пов'язані зі станом нефропатичних і дисліпідемічних розладів протягом тривалого лікування АГ із залученням БРА II у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією глікемії.

**Мета** даного дослідження полягає у визначенні динаміки змін ступеня нефропатичних і дисліпідемічних розладів у хворих з недостатньою компенсацією ЦД 2 типу і АГ при корекції артеріального тиску із залученням БРА II протягом 1 року.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено лікування і обстеження 87 хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією глікемії з АГ (жінок – 73, чоловіків – 14) протягом 1 року. Пацієнти були розподілені на основну групу і групу порівняння. Обидві клінічні групи були співставними за віком, статтю, індексом маси тіла, тривалістю АГ і ЦД. В обох групах лікування АГ проводили із застосуванням тiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, антагоністів кальцію, що призначалися індивідуалізовано у необхідних дозах. До основної групи увійшли 37 пацієнтів, у яких до антигіпертензивної терапії був залучений антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан (Лозап®, Zentiva). У контрольній групі (28 волонтерів – практично здорових осіб) вік та індекс маси тіла також не відрізнялися статистично вагомо від показників у хворих досліджуваних клінічних груп.

Крім загальноклінічного обстеження і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), проводили дослідження рівня альбумінурії, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрацій сечовини і креатиніну, а також визначення ліпідемічного спектру – рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності (ЛПВЩ і ЛПНЩ), тригліцеридів. Клініко-лабораторні дослідження проводили на початку дослідження, через 3, 6, 9 і 12 місяців лікування у відповідності з рекомендаціями фірм-виробників діагностичних тест-систем на ґрунті сучасних принципів лабораторних технологій [1].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Statistica 6.1 і SPSS 13.0. Визначення вірогідності розходжень між вибірками проводили з урахуванням парного t-критерію Стьюдента, а також непараметричного критерію Вілкоксона у разі відсутності нормального статистичного розподілу. Дисперсійний аналіз ортогональних комплексів проводили на основі обчислення F-критерію Фішера з подальшою оцінкою сили впливу фактора проведеної терапії за методом Снедекора [5]. Згідно з процедурою ANOVA, проводили послідовне обчислення допоміжних параметрів (девят, ступенів свободи, дисперсій). Нульову гіпотезу відкидали, якщо емпірично розрахована величина F перевищувала відповідні значення для рівня значущості 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** На початку дослідження у 69,7% хворих на ЦД 2 типу



з недостатньою компенсацією гіперглікемії і АГ рівень альбумінурії перевищував 20 мг/л, але протягом тривалої терапії спостерігалися суттєві зміни, що залежали від виду застосованої корекції АГ (рис. 1). Зокрема, у хворих, що отримували стандартну терапію, впродовж 6 місяців терапії спостерігалися незначні коливання альбумінурії, але у пацієнтів основної групи лікування із залученням БРА II супроводжувалось достовірним зниженням середнього рівня альбумінурії через 6 місяців на 25,4%, причому у цей період вдавалося досягти регресії МАУ у 27,5% хворих.

(рис. 1). Зокрема, у хворих, що отримували стандартну терапію, впродовж 6 місяців терапії спостерігалися незначні коливання альбумінурії, але у пацієнтів основної групи лікування із залученням БРА II супроводжувалось достовірним зниженням середнього рівня альбумінурії через 6 місяців на 25,4%, причому у цей період вдавалося досягти регресії МАУ у 27,5% хворих.

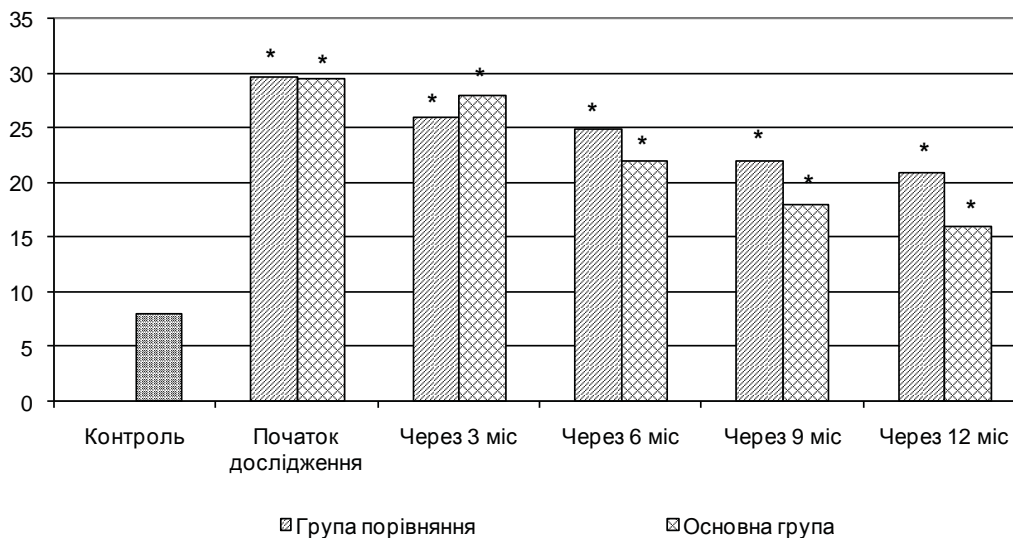


Рис. 1. Динаміка змін рівня альбумінурії (мг/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Через 9 місяців рівень альбумінурії у пацієнтів основної групи продовжував достовірно перевищувати показник контрольної групи, проте у порівнянні з початковими значеннями знижувався в середньому на 39,0% ( $p < 0,05$ ), через 12 місяців – на 45,8% ( $p < 0,05$ ). Наприкінці дослідження регресія МАУ спостерігалась у 54,7%. У групі порівняння динаміка змін альбумінурії після 6 місяців стандартного лікування АГ також була позитив-

ною, проте більш стриманою. Після 1 року терапії у даних хворих вдалося викликати регресію МАУ у 32,3% спостережень. Після лікування макроальбумінурія не виявлялася в жодного з хворих.

Визначення ШКФ і концентрації сечовини, які на початку дослідження в основній групі й у групі порівняння не відрізнялись від контрольних величин, не виявило будь-яких істотних змін параметрів протягом всього періоду спостережень, коливаючись у межах від 60 мл/хв до 89 мл/хв і відповідаючи незначно зниженому рівню. Концентрації сечовини і креатиніну, широко варіюючи, у більшості хворих не перевищували верхньої

межі референсного інтервалу і суттєво не відрізнялись від контролю, а також від величин параметрів на початку лікування в обох клінічних групах (рис. 2, 3).

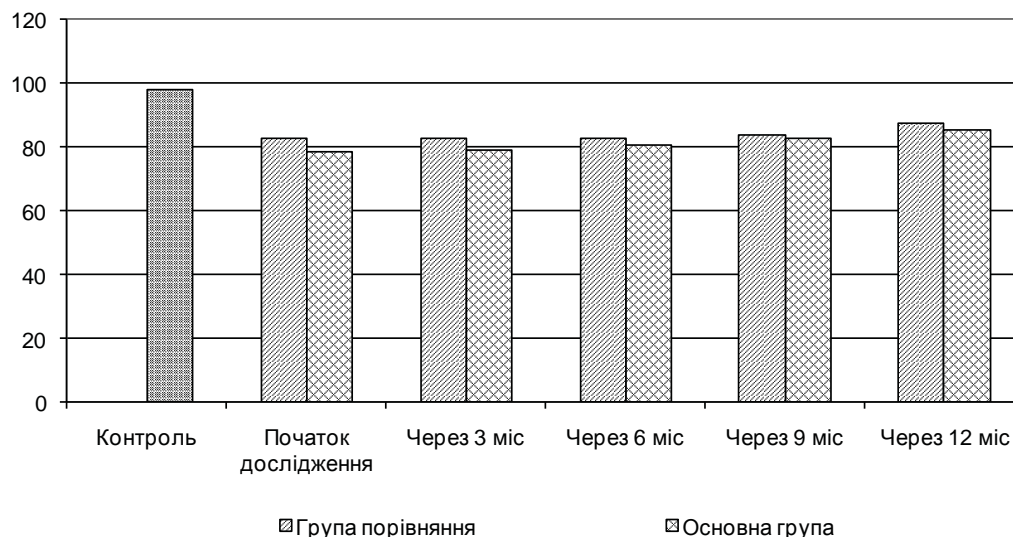


Рис. 2. Динаміка змін ШКФ (мл/хв) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ.

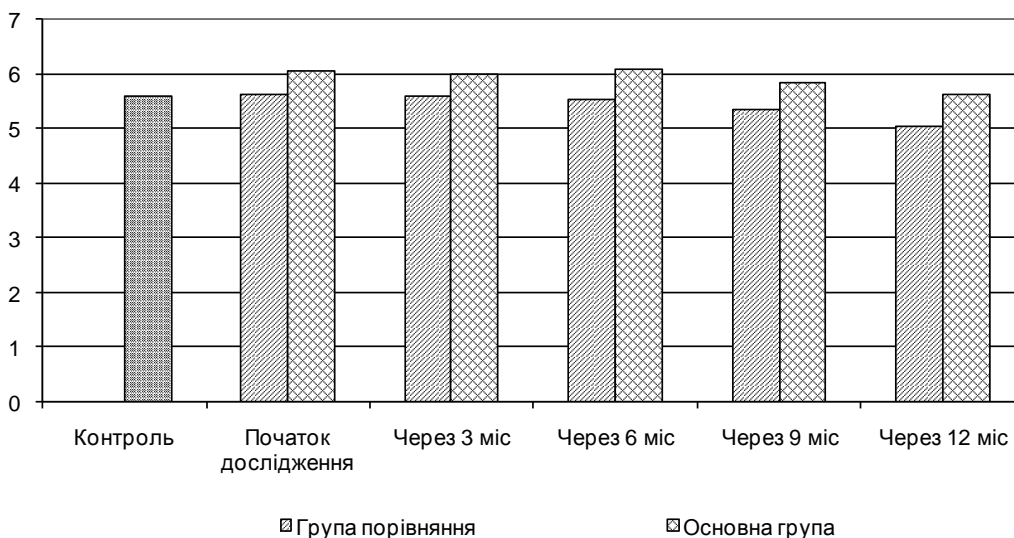


Рис. 3. Динаміка змін концентрації сечовини (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ.

При визначенні концентрації креатиніну в обох досліджуваних клінічних групах спостерігався дещо підвищений рівень показника як на рівень креатиніну не виходив за межі референсної норми.

початку лікування, так і впродовж 1 року спостереження, проте за рахунок широкого варіювання величин різниця з контрольним рівнем не сягала статистичної значущості (рис. 4). Слід відзначити, що в жодного хворого досліджуваних груп рівень

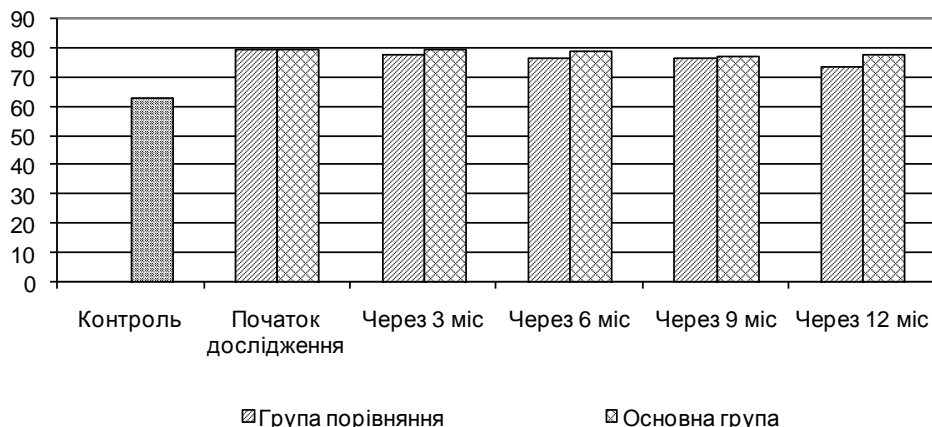


Рис. 4. Динаміка змін концентрації креатиніну (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ.

Результати дисперсійного аналізу ANOVA показали, що фактор проведеної терапії протягом 1 року надзвичайно сильно впливав на динаміку варіювання рівня альбумінурії (83,5%;  $p < 0,01$ ),

проте не визначав коливань інших досліджуваних показників функції нирок. На динаміку МАУ сила впливу терапії із залученням БРА II була вищою, ніж у клінічній групі із застосуванням стандартного лікування АГ (табл. 1), що узгоджується з даними про відсутність достовірних змін ШКФ, концентрацій сечовини і креатиніну як на початковому етапі дослідження, так і протягом 1 року лікування хворих з недостатньою компенсацією гіперглікемії.

Таблиця 1

**Вплив терапії протягом 1 року на варіювання клініко-лабораторних параметрів у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ за даними дисперсійного аналізу з кількісною оцінкою за критерієм Снедекора (%)**

Параметр	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
Рівень альбумінурії	74,6 *	83,5 **
ШКФ	41,5	27,4

Продовження табл. 1

Параметр	Стандартна терапія	Терапія з БРА II
Сечовина	8,1	30,8
Креатинін	22,4	25,3
Загальний холестерин	70,3 *	78,1 **
Холестерин ЛПВЩ	29,2	33,5
Холестерин ЛПНЩ	77,6 **	85,7 **
Тригліцериди	79,0 **	82,6 **

Примітка. \* - статистична достовірність сили впливу при рівні значущості 0,05; \*\* - статистична достовірність при рівні значущості 0,01.

Визначення концентрацій загального холестерину (рис. 5) і холестерину ЛПВЩ (рис. 6) не виявило достовірних відрізень у крові пацієнтів

з ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією гіперглікемії і АГ від середніх значень контрольної групи як на початку лікування, так і протягом 1 року досліджень. У більшості пацієнтів обох клінічних груп рівень загального холестерину перевищував 4,5 ммоль/л, проте наприкінці лікування цільових значень вдалося досягти у 71,1% хворих основної групи і 59,5% пацієнтів групи порівняння.

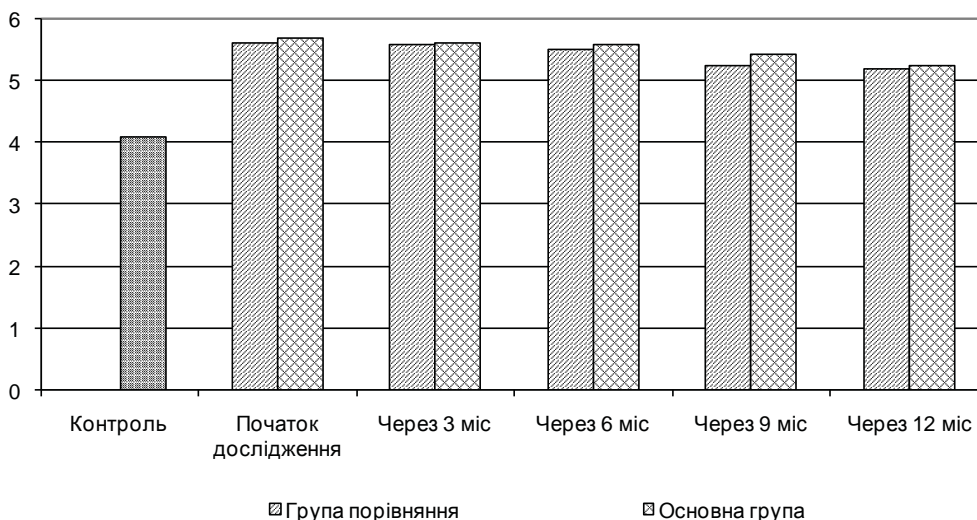


Рис. 5. Динаміка змін концентрації загального холестерину (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ.

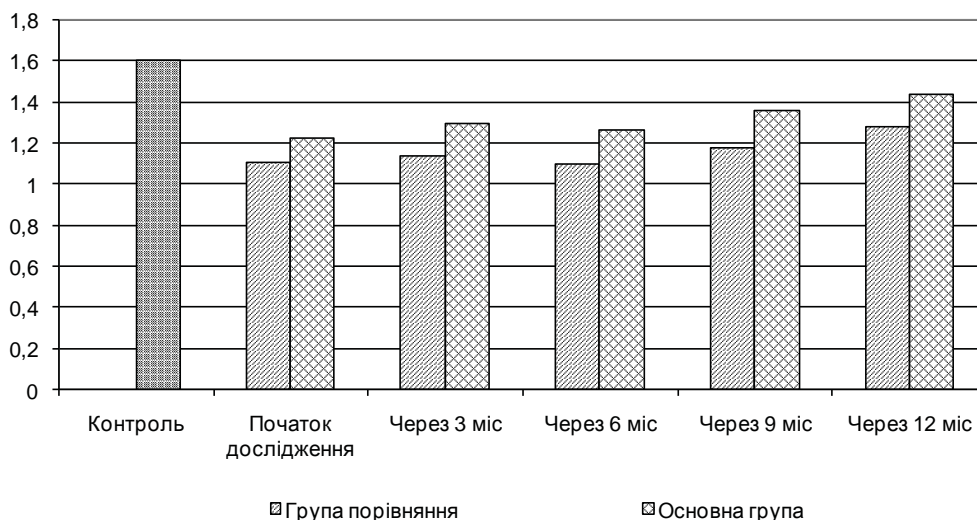


Рис. 6. Динаміка змін концентрації ЛПВЩ (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу

з недостатньою компенсацією і АГ.

Високий і статистично вагомий початковий рівень холестерину ЛПНЩ (на 63,8%-68,6% у порівнянні з контролем) втрачав достовірно підви-

щені значення у групі порівняння починаючи з 9-го місяця лікування, в основній клінічній групі, де корекція АГ включала застосування БРА II, – починаючи з 6-го місяця терапії (рис. 7).

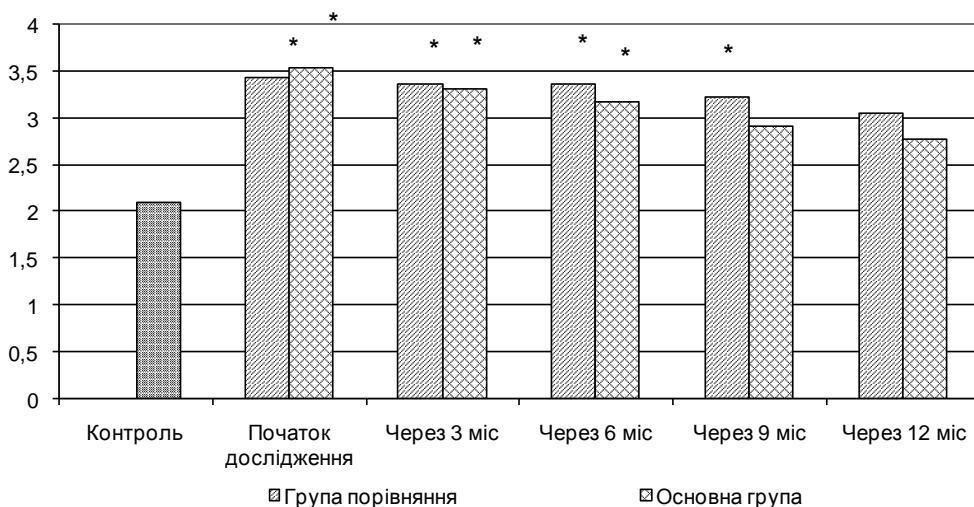


Рис. 7. Динаміка змін концентрації ЛПНЩ (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю (p<0,05).

У більшості хворих з недостатньою компенсацією ЦД 2 типу і АГ визначалась гіпертригліцеридемія. Середній рівень тригліцеридів у групі порівняння на 79,9% (p<0,05) перевищував контрольні значення, в основній групі хворих – на 71,2% (p<0,05). Протягом стандартного лікування АГ концентрація тригліцеридів залишалась достовірно підвищеною включно до 9-го місяця спостережень. Лише наприкінці лікування у даних пацієнтів ступінь гіпертригліцеридемії

втрачав вірогідність у порівнянні з контрольним значенням. Навпроти, в основній клінічній групі нормалізація параметра спостерігалася вже на 6-му місяці лікування (рис. 8). Через 12 місяців дослідження рівень тригліцеридів на 25,2% (p<0,05) поступався початковому значенню. Слід зазначити, що наприкінці спостережень у 83,3% хворих групи порівняння і 88,9% пацієнтів основної групи концентрація тригліцеридів не перевищувала 1,7 ммоль/л.

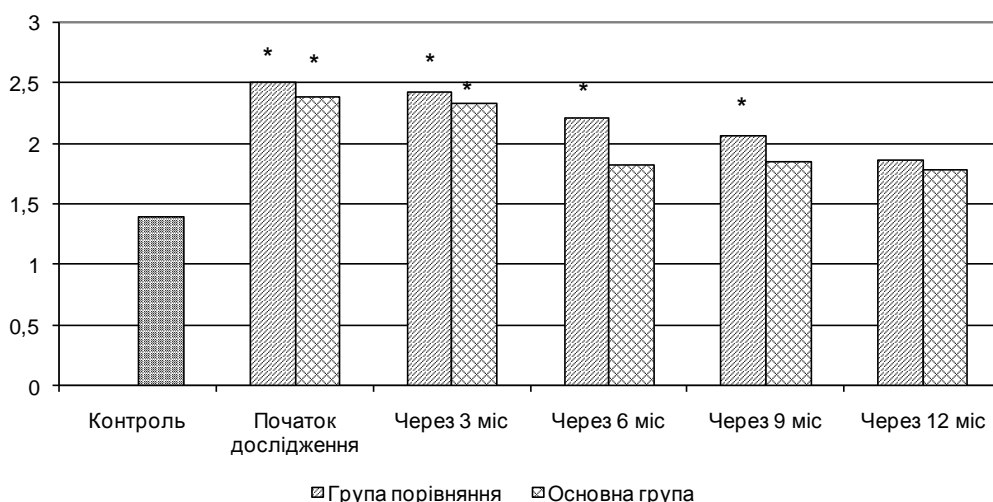


Рис. 8. Динаміка змін концентрації тригліцеридів (ммоль/л) у хворих на ЦД 2 типу з недостатньою компенсацією і АГ. Позначки «\*» вказують на достовірну відмінність від групи контролю (p<0,05).

Залежність суттєвої динаміки показників атерогенної тріади дисліпідемії від ефективності тривалої антигіпертензивної терапії підтверджувалась результатами дисперсійного аналізу. За його дани-

ми, найбільший вплив на варіювання і редукцію початково підвищеного холестерину ЛПНЩ виявляло лікування АГ із залученням БРА II (85,7%; p<0,01), хоча проведення стандартної терапії та-

кож визначало позитивну динаміку параметра, хоча і меншою мірою (77,6%;  $p < 0,01$ ). Подібний за структурою і силою вплив спостерігався також у відношенні рівнів загального холестерину (78,1% в основній групі і 70,3% у групі порівняння), також концентрації тригліцеридів (82,6% в основній групі і 79,0% у групі порівняння).

#### ВИСНОВКИ:

1. У хворих на ЦД 2 типу і АГ з недостатньою компенсацією гіперглікемії на тлі стандартного лікування АГ відбуваються регресія мікроальбумінурії у 32,3% хворих, а також нормалізація концентрацій холестерину ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів через 1 рік лікування.
2. Антигіпертензивна терапія хворих з недостатньою компенсацією гіперглікемії із застосуванням блокаторів рецепторів ангіотензину II істотно перевищує за своєю ефективністю стандартну лікувальну тактику за впливом на розвиток дисліпідемічних проявів.
3. Після 6 місяців лікування на тлі нормалізації нефропатичних і дисліпідемічних порушень застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II супроводжується регресією мікроальбумінурії у 54,7% хворих.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. *Алексеев В.В.* Медицинские лабораторные технологии. Руководство по клинической лабораторной диагностике [В 2-х томах] / В.В. Алексеев, А.И. Карпищенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 472 с.
2. *Аметов А.С.* Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / А.С. Аметов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.

3. *Зимин Ю.В.* Артериальная гипертония при сахарном диабете: особенности патогенеза и лечения (обзор) / Ю.В. Зимин // Тер. архив. – 1999. – № 10. – С. 15-20.
4. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2011. – 480 с.
5. *Снедекор Д.У.* Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии / Снедекор Д.У.; [пер. с англ.]. – М. : Мир, 1961. – 262 с.
6. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications / P. Martin-Gallan, A. Carrascosa, M. Gussinye, C. Dominguez // Free Rad. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34, № 12. – P. 1563-1574.
7. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, D. Zeeuw [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 861-869.
8. *Mathewkutty S.* Platelet perturbations in diabetes: implications for cardiovascular disease risk and treatment / S. Mathewkutty, D.K. McGuire // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 7, № 5. – P. 541-549.
9. *Torimoto K.* Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus / K. Torimoto, Y. Okada, H. Mori, Y. Tanaka // Cardiovasc. Diabetol. – 2013. – Vol. 13. – P. 18-24.
10. *Xu J.* Molecular insights and therapeutic targets for diabetic endothelial dysfunction / J. Xu, M.N. Zou // Circulation. – 2009. – Vol. 13. – P. 1266-1286.

Надійшла до редакції 24.06.2014

Прийнята до друку 12.12.2014

© Щербак М.О., 2015

УДК: 618.1-002.2-02:579.853)-07-08-037

ЩЕРБАК М. О.

### ОСОБЛИВОСТІ ТОПІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ, СПРИЧИНЕНИХ CHLAMYDIA TRACHOMATIS

SHCHERBAK M.O.

### FEATURES TOPICAL DIAGNOSIS OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF THE PELVIC ORGANS CAUSED CHLAMYDIA TRACHOMATIS

ДУ “Інститут урології НАМН України”, м. Київ

**Ключові слова:** *хронічні запальні захворювання геніталій хламідійної етіології, діагностика Chlamydia trachomatis*

**Щербак Марія Олександрівна**  
**maschasa@rambler.ru**

**Keywords:** *chronic inflammatory diseases of genitalia chlamydial etiology, diagnosis Chlamydia trachomatis*

**Резюме.** *Цель: провести анализ информативности топической диагностики Chlamydia trachomatis в сравнительном аспекте с учетом возможных очагов поражения.*

*Матеріали і методи:* В статті проведена оцінка результатів топическої діагностики у 142 жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу (ХВЗОМТ) хламідійної етіології с різних участків забору біоматеріала (цервікального каналу, уретри, мигдалин, прямої кишки, кон'юнктиви ока) методом ПЦР.

*Результати:* у всіх жінок с ХВЗОМТ - *C. trachomatis* було констатовано при дослідженні біоматеріала методом ПЦР із цервікального каналу, у 62,0% із уретри, у 38,7% із прямої кишки, у 37,3 із мигдалин і у 17,6% кон'юнктиви ока.

*Висновки:* проведений клініко-мікробіологічний аналіз розвитку ХВЗОМТ хламідійної етіології с урахуванням особливостей топическої діагностики показав інформативність розширеного клініко-параклініческого аналізу досліджуваної патології.

**Summary:** *To analyze the information content of the topical diagnostic C.trachomatis in a comparative perspective in view of possible lesions.*

*Materials and methods:* In this paper the results of an assessment of topical diagnosis in 142 women with Chlamydia infection HPID from different parts of the fence biomaterial (cervix, urethra, tonsils, colon, and conjunctiva of the eye) by PCR.

*Results:* The majority of women with HPID - *C.trachomatis* postulation were the study of the biological material by PCR from the cervices, at 62.0% of the urethra, at 38.7% of the rectum, at 37.3 from the tonsils 17.6 and % of the conjunctiva of the eye.

*Conclusions:* conducting clinical and microbiological analysis of Chlamydia infection HPID allowing for the topical diagnosis revealed informative clinical extended analysis of the study pathology.

**ВСТУП.** Хронічні запальні захворювання органів малого тазу (ХЗЗОМТ) залишаються актуальною соціально-медичною проблемою, що потребує вирішення в умовах сьогодення (ВООЗ, 2011) [1]. Очевидно, що серед найбільш актуальних факторів ХЗЗОМТ хламідійна інфекція залишається пріоритетною, визначаючи спектр порушень репродуктивного здоров'я сім'ї [2].

За останні роки розширилося уявлення про етіологічну роль хламідій при цілому ряді захворювань. Загальновідомо, що *Chlamydia trachomatis* властивий тропізм до клітин циліндричного епітелію та його перехідних форм, що вистилає органи сечостатевої системи, пряму кишку, мигдалини, кон'юнктиву та синовіальну оболонку суглобів [3].

В умовах сьогодення існує потреба у вдосконаленні та переоцінці методологічних підходів в діагностики та лікуванні хронічних запальних захворювань геніталій (ХЗЗГ), спричинених хламідійною інфекцією. Так існують поодинокі повідомлення, стосовно комплексного виявлення *C.trachomatis* у структурах тропних до цього мікроорганізму [4].

Вдосконалення діагностичних підходів за умови виявлення ХЗЗГ хламідійної етіології важливо і тому, що саме в 90% захворювання перебігає латентно. З цього приводу виділення клініко-параклінічних орієнтирів при ХЗЗГ, спричинених хламідійною інфекцією заслуговує на особливу увагу, в тому числі, з урахуванням стану органів та систем всього організму [5].

Потребують переоцінки підходи до терапії ХЗЗОМТ спричинених хламідійною інфекцією, з визначенням диференційованих критеріїв, щодо вибору тактики лікування відповідно до клінічної ситуації та з профілактикою і реабілітацією можливих репродуктивних ускладнень, а також адекватною оцінкою ефективності проведеного лікування.

**МЕТА:** провести аналіз інформативності топическої діагностики *C. trachomatis* у порівняльному аспекті з урахуванням можливих вогнищ уражень.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Всього було обстежено 601 жінку з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу (ХЗЗОМТ), серед яких виділено 142 жінки з ХЗЗОМТ хламідійної етіології. Саме серед цих пацієнток проведено дослідження на наявність *C.trachomatis* з урахуванням можливих вогнищ ушкодження (урогеніталій, мигдалин, прямої кишки, кон'юнктиви ока).

В процесі досліджень проводилось вивчення анамнезу життя та соматичного стану обстежених, особливостей менструальної функції та стану репродуктивного здоров'я.

При вивченні даних анамнезу було встановлено причини виникнення та передумови формування запальних процесів з боку органів малого тазу. Проаналізовано характер і термін клінічного перебігу запалення, частоту загострень даного захворювання впродовж спостереження.

Комплексне мікробіологічне дослідження щодо визначення етіологічної природи запалення органів малого тазу проводилось у всіх обстежених в динаміці спостереження.

Матеріалом для дослідження у жінок були зіскоби із цервікального каналу, уретри, мигдалин, прямої кишки, кон'юнктиви ока.

Оскільки, відповідно до Європейських рекомендацій та аналогічних рекомендацій США метод ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК) вважається основним у виборі за умови діагностики хламідійної інфекції, а саме метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ми вважали пріоритетним за таких умов [7].

В даній роботі реалізовано протокол SSP для геному мікроорганізмів, використано видоспецифічні праймери *C.trachomatis* фірми «ДНК-Технологія» (Москва, Росія) [6].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Так, нами було обстежено 142 жінки з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу хламідійної етіології віком від 18 до 42 років, з тривалістю захворювання від 2 до 11 років.

Вивчення анамнезу показало, що серед обстежених соматична патологія спостерігалась в 13,7% випадків.

При аналізі анамнестичних даних встановлено, що менархе серед обстежених спостерігалось з  $13,5 \pm 0,7$  років. Переважно (22,2%) порушення менструальної функції за типом вторинної альгодисменореї встановлено з початку статевих стосунків.

Більшість жінок мали ранній початок статевого життя до 16 років: 46,5%, з чисельними статевими партнерами. Як відомо, ранні статеві стосунки з чисельними статевими партнерами пов'язані з високим психологічним та гінекологічним ризиком, а також з подальшим формуванням змін репродуктивного та сексуального здоров'я.

При гінекологічному обстеженні виявлено суттєві анатомо-функціональні зміни з боку органів малого тазу, не зважаючи на латентний перебіг захворювання.

Ми переконались, що хронічні запальні хвороби органів малого тазу, хламідійної етіології у обстежених жінок мали схильністю до латентного, однак рецидивуючого перебігу, який манифестував на тлі соматичних ускладнень (14,1%), супроводжуючись при цьому помірними виділеннями зі статевих шляхів (48,6%), незначними больовими відчуттями в нижніх ділянках живота (25,4%), контактними кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів (20,4%), диспаревнією (43,7%) та дізурічними ускладненнями (22,5%).

Ми звернули увагу, що за умови поєднання *S. trachomatis* з *M. hominis* (13,4%) та *U. urealyticum*

(23,9%) запальні зміни з боку геніталій формуються з розвитком порушень з боку сечовидільної системи.

Серед обстежених у 22,4% жінок спостерігалось первинне безпліддя, у 25,4%- вторинне безпліддя, у 8,5% - невиношування вагітності.

У всіх 142 (100,0%) жінок основної групи методом ПЦР були виявленні у зіскобі з цервікального каналу – *S. trachomatis*.

За результатами проведеного мікробіологічного дослідження встановлено, що хламідії в монокультурі мали місце у 10 (7,0%), а у 132 (93,0%) в асоціаціях з іншими мікробними та вірусними чинниками.

Значну питому вагу склали *E.coli* у 12,0% та гриби роду *Candida* у 11,3% жінок, які зустрічались вірогідно частіше в порівнянні з іншими мікроорганізмами переважно з критичним та високим мікробним числом.

Дослідження виділень з піхви показало, що у 12,7% жінок не спостерігалось лейкоцитарної реакції, у 62,7% вона була незначна (до 30 лейкоцитів в полі зору) та лише у 24,6% встановлено виражений лейкоцитоз, що свідчить про особливості перебігу ХЗЗОМТ даної етіології. Більшість з обстежених 61,2% пацієнток раніше звертались з приводу запальних змін з боку геніталій за спеціалізованою гінекологічною допомогою, однак отримували несистемну терапію, без урахування всіх вогнищ ураження. Тому ми визначали ймовірність ушкодження усіх можливих вогнищ в своєму дослідженні.

Як видно з табл.1 у всіх жінок *S. trachomatis* було діагностовано у біоматеріалі з цервікального каналу, у 88(62,0%) – з уретри, у 55(38,7%) – з прямої кишки, у 53(37,3%) – з ротової порожнини та у 25(17,6%) – з кон'юнктиви ока.

Таблиця 1

**Частота ідентифікації *S. trachomatis* методом ПЛР залежно від локалізації, абс.ч. (%)**

Область визначення <i>S. trachomatis</i> (n=142)	Позитивний результат абс.ч.,(%)
Цервікальний канал	142(100,0%)
Уретра	88(62,0%)
Пряма кишка	55(38,7%)
Ротова порожнина	53(37,3%)
Кон'юнктива ока	25(17,6%)

Співставлення даних відносно збігу результатів, щодо виявлення *S. trachomatis* з різних ділянок отриманого біоматеріалу методом ПЛР представлено у табл. 2.

Таблиця 2

Співставлення виділення *S. trachomatis* у різному біоматеріалі жінок з ХЗЗОМТ, абс.ч.(%)

Ділянки забору	Цервікальний канал	Уретра	Пряма кишка	Ротова порожнина	Кон'юнктива
8 / 5,6%	+	+	+	+	+
14 / 9,9%	+	+	+	+	–
4 / 2,8%	+	+	+	–	+
3 / 2,1%	+	+	–	+	+
2 / 1,4%	+	–	+	+	+
15 / 10,6%	+	+	+	–	–
12 / 8,4%	+	+	–	–	+
7 / 4,9%	+	–	+	+	–
4 / 2,8%	+	+	–	–	+
2 / 1,4%	+	+	–	+	+
1 / 0,7%	+	–	+	–	+
28 / 19,7%	+	+	–	–	–
4 / 2,8%	+	–	+	–	–
5 / 3,5%	+	–	–	+	–
1 / 0,7%	+	–	–	–	+
32 / 22,5%	+	–	–	–	–

Кількість позитивних результатів (n= 142/100%)

Як видно з табл. 2, збіг результатів виявлення *S. trachomatis* у всіх 5 ділянках дослідження встановлено у 8 (5,6%) жінок, в 4 ділянках - у 23 (16,2%), в 3 ділянках – 41 (28,9%), в 2 ділянках - у 38 (26,8%) та виявлення лише у цервікальному каналі - у 32 (22,5%).

Співставлення отриманих даних з клінічними характеристиками розвитку захворювання показало, що саме у 8 (5,6%) жінок констатовано *S. trachomatis* методом ПЛР з 5 ділянок досліджуваного біоматеріалу встановлено суттєві анатомо-функціональні зміни з боку органів малого тазу, з ускладненим репродуктивним анамнезом та невдалими спробами ДРТ.

Аналогічно, при виявленні *S. trachomatis* з 4 ділянок дослідження у 23 (16,2%) хворих тривалість запального процесу була в межах від 3 до 5 років із суттєвими порушеннями стану репродуктивного здоров'я сім'ї.

При констатації хламідійної інфекції у 3 та 2 ділянках дослідження біоматеріалу 28,9% та 26,8% тривалість запального процесу не перевищувала 4 років, клінічні ознаки не маніфестували, у 4,9% жінок встановлено ускладнений гінекологічний анамнез.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, проведений клініко-мікробіологічний аналіз розвитку ХЗЗОМТ хламідійної етіології з урахуванням особливостей



топічної діагностики показав інформативність за умови розширення такого дослідження з урахуванням усіх можливих джерел інфікування. Саме, відсутність виражених маніфестних ознак запалення при хламідійній інфекції ускладнює своєчасну діагностику запального процесу даної етіології і потребує більш ретельного обстеження з урахуванням всіх можливих джерел та вогнищ інфікування.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Дубчак А. Е. Комплексне лікування хронічного сальпінгофориту у жінок з трубно перитонеальною неплідністю / А. Є. Дубчак, Л. В. Галазюк, О. В. Мілевський // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 4 (29). – С. 179–182.
2. Pelvic inflammatory disease : Green-top guideline 32 [online]. London, UK : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists ; 17 November 2008 [cited 7 February 2010]. Available from: URL link).
3. Ross J. United Kingdom national guideline for the management of pelvic inflammatory disease [online]. London: British Association for Sexual Health and HIV; 14 February 2005 [cited 2 March 2011]. Available from: URL link.
4. Характеристика репродуктивного здоров'я населення України / О. О. Дудіна, Н. Г. Гойда, Р. О. Моїсеєнко [та ін.] // Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. 2010 рік : монографія / [за ред. О. В. Аніщенко]. – К., 2011. – С. 54–66.
5. Crossman S. H. The challenge of pelvic inflammatory disease. Am Fam Physician. Mar 1 2006 ; 73 (5) : 859-64 [Medline].
6. Макаров О. В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О. В. Макарова, В. А. Алешина, Т. Н. Савченко. – М. : медпресс – информ, 2007. – 464 с.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 2005. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2006. CDC. 2006.

Надійшла до редакції 03.02.2015

Прийнята до друку 05.02.2015

# КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПОНАТРІЄМІЇ

*За підтримки Української Асоціації нефрологів*

**Редактори:**

**чл.-кор. НАМН України, проф. М. КОЛЕСНИК,**

**проф. І. ДУДАР**

**Переклад: А. ШИМОВА.**

## ЗМІСТ

<b>Головна група з розробки практикуму</b> .....	42
<b>1. Вступ та методологія</b> .....	43
<b>2. Діагностика гіпонатріємії</b> .....	43
2.1. Класифікація гіпонатріємії .....	43
2.1.1. Визначення гіпонатріємії на основі біохімічних показників .....	43
2.1.2. Визначення гіпонатріємії на основі часу виникнення .....	43
2.1.3. Визначення гіпонатріємії на основі симптомів .....	43
2.2. Підтвердження гіпотонічної та виключення негіпотонічної гіпонатріємії .....	44
2.3. Які показники використовуються для диференціації причин гіпотонічної гіпонатріємії ? ...	44
<b>3. Лікування гіпотонічної гіпонатріємії</b> .....	45
3.1. Гіпонатріємія з тяжкими симптомами .....	45
3.1.1. Рекомендації впродовж першої години не залежать від того, гіпонатріємія гостра або хронічна. ....	45
3.1.2. Алгоритм подальших дій у випадку поліпшення симптоматики після підвищення концентрації натрію в крові на 5 ммоль/л в першу годину не залежать від того, гіпонатріємія гостра або хронічна. ....	45
3.1.3. Алгоритм подальших дій у випадку відсутності поліпшення симптоматики після підвищення концентрації натрію в крові на 5 ммоль/л в першу годину не залежать від того, гіпонатріємія гостра або хронічна. ....	45
3.2. Гіпонатріємія з симптомами середньої тяжкості .....	46
3.3. Гостра гіпонатріємія без тяжких або з середньою тяжкістю симптомів .....	46
3.4. Хронічна гіпонатріємія без тяжких або середньої тяжкості симптомів .....	46
3.4.1. Загальні рекомендації .....	46
3.4.2. Пацієнти з надмірною кількістю позаклітинної рідини .....	47
3.4.3. Пацієнти зі СНАД (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону) .....	47
3.4.4. Пацієнти зі зниженим циркулюючим об'ємом .....	47
3.5. Що робити, якщо гіпонатріємія коригується надто швидко? .....	47
<b>ТАБЛИЦІ</b> .....	48
<b>РИСУНКИ</b> .....	52

## ГОЛОВНА ГРУПА З РОЗРОБКИ ПРАКТИКУМУ

---

<b>Goce Spasovski</b>	Консультант нефролог лікарні державного університету Скоп'є, Македонія
<b>Raymond Vanholder</b>	Консультант нефролог університетської лікарні Гента, Бельгія.

## РОБОЧА ГРУПА

---

<b>Bruno Allolio</b>	Консультант ендокринолог університетської клініки Вюрцбург, Німеччина.
<b>Djillali Annane</b>	Консультант реаніматолог університет "Saint Quentin", Париж, Франція.
<b>Steve Ball</b>	Консультант ендокринолог університету Ньюкасла, Великобританія
<b>Daniel Bichet</b>	Консультант нефролог лікарні Монреаль, Канада.
<b>Guy Decaux</b>	Консультант з внутрішньої медицини "Erasmus University Hospital", Брюссель, Бельгія.
<b>Wiebke Fenske</b>	Консультант ендокринолог в університетській клініці Вюрцбург, Німеччина.
<b>Ewout Hoorn</b>	Консультант нефролог "Erasmus Medical Centre", Роттердам, Нідерланди.
<b>Carole Ichai</b>	Консультант реаніматолог університетського госпіталю, Ніцца, Франція.
<b>Michael Joannidis</b>	Консультант реаніматолог університетського госпіталю, Інсбрук, Австрія.
<b>Alain Soupart</b>	Консультант з внутрішньої медицини "Erasmus University Hospital" Брюссель, Бельгія.
<b>Robert Zietse</b>	Консультант нефролог "Erasmus Medical Centre" Роттердам, Нідерланди.

## ГРУПА РЕДАКТОРІВ

---

<b>Maria Haller</b>	Спеціаліст – реєстратор з нефрології, КН Elisabethinen Лінц, Австрія.
<b>Evi Nagler</b>	Спеціаліст- реєстратор з нефрології університетська лікарня Гента, Бельгія.
<b>Vim Van Biesen</b>	Консультант нефролог, кафедра ERBP, університетська лікарня Гента, Бельгія.
<b>Sabine van der Veer</b>	Фахівець з впровадження, медичний центр в Амстердамі, Нідерланди.

## ВСТУП І МЕТОДОЛОГІЯ

Гіпонатріємія – визначається як концентрація натрію крові менше 135 ммоль/л і є найчастішим порушенням водно-електролітного балансу у клінічній практиці. Гіпонатріємія констатується у 15 – 20% пацієнтів, які звертаються за невідкладною допомогою і до 20% критично хворих. Вона може призвести до широкого спектру різноманітних симптомів, від незначних до серйозних та навіть загрожуючих життю станів і асоціюється з підвищенням смертності, захворюваності та тривалості перебування у стаціонарі. Незважаючи на те, що спостерігається гіпонатріємія дуже часто, лікування її все одно залишається проблематичним. Розповсюдженість гіпонатріємії відрізняється при станах і, в зв'язку з цим, лікарі багатьох спеціальностей повинні знати підходи до діагностики та лікування гіпонатріємії.

## 2. ДІАГНОСТИКА ГІПОНАТРІЄМІЇ

### 2.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ГІПОНАТРІЄМІЇ

#### 2.1.1. Визначення гіпонатріємії на основі біохімічних показників

Ми визначаємо легку гіпонатріємію у разі концентрації натрію сироватки між 130 і 135 ммоль/л при вимірюванні методом іон-специфічного електроду.

Ми визначаємо помірну гіпонатріємію у разі концентрації натрію сироватки між 125 і 129 ммоль/л при вимірюванні методом іон-специфічного електроду.

Ми визначаємо виражену гіпонатріємію у разі концентрації натрію сироватки < 125 ммоль/л при вимірюванні методом іон-специфічного електроду.

#### 2.1.2. Визначення гіпонатріємії на основі часу виникнення

Ми визначаємо гостру гіпонатріємію у разі її задокументованої тривалості < 48 годин. Ми визначаємо хронічну гіпонатріємію у разі її задокументованої тривалості понад 48 годин.

Якщо гіпонатріємія не може бути класифікована, ми кваліфікуємо її як хронічну, якщо немає клінічних або анамнестичних суперечливих даних (таблиця 1, 2).

#### 2.1.3. Визначення гіпонатріємії на основі симптомів

Ми визначаємо помірну гіпонатріємію, як будь-який ступінь біохімічної гіпонатріємії за наявності симптомів помірної тяжкості (таблиця 1).

Ми визначаємо тяжку гіпонатріємію, як будь-який ступінь біохімічної гіпонатріємії за наявності тяжких симптомів гіпонатріємії (таблиця 1).

У зв'язку з цим ERBP разом з Європейською Асоціацією медицини невідкладних станів, Європейською Асоціацією Ендокринологів і Європейською Асоціацією нефрологів – Європейською Асоціацією Діалізу і Трансплантації розробили клінічні настанови щодо діагностики та лікування гіпонатріємії, як спільний алгоритм дій лікарів тих спеціальностей, що найчастіше зустрічаються з гіпонатріємією. Автори практикуму зацікавлені перш за все в тому, щоб даний клінічний протокол використовувався лікарями у повсякденній практиці.

Даний практикум вміщує основні підходи з діагностики та лікування гіпонатріємії, більш детальну інформацію можна знайти на сайтах:

[http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/suppl\\_2/i1.full.pdf+html](http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/suppl_2/i1.full.pdf+html)

<http://european-renal-best-practice.org/content/clinical-practice-guideline-diagnosis-and-treatment-hyponatraemia>

Гіпонатріємія може бути класифікована на основі багатьох критеріїв, таких як концентрація натрію в крові, швидкості розвитку, вираженості симптомів, осмолярності крові та водного статусу. Але, так чи інакше, стратегія лікування не може бути повною, якщо взяти до уваги лише один з критеріїв. Отже, тактика лікування має базуватися на сукупності цих показників.

Опубліковані дослідження рекомендують використовувати термін у 48 годин, щоб відмежувати «гостру» і «хронічну» гіпонатріємію, оскільки загроза набряку мозку більш вірогідна при тривалості гіпонатріємії < 48 годин. Експериментальні дослідження також свідчать, що мозок потребує близько 48 годин для адаптації до гіпотонічного середовища. Впродовж цього часу, існує загроза набряку мозку внаслідок низької позаклітинної осмолярності, що сприяє надходженню рідини в клітини мозку. З іншого боку, коли період адаптації досягнуто, клітини мозку все одно можуть пошкоджуватись, якщо рівень натрію в крові підвищується надто швидко. Розрив мієлінової оболонки, що вкриває кожен окремий нейрон може стати причиною синдрому осмотичної демієлінізації. Ось чому дуже важливо диференціювати гостру і хронічну гіпонатріємію. Це дає можливість передбачити схильність пацієнта або до набряку мозку, або до синдрому осмотичної демієлінізації. У клінічній практиці розрізнити гостру і хронічну гіпонатріємію достатньо важко, особливо у пацієнтів, які поступають в приймальне відділення без первинної документації та анамнезу хвороби.

Класифікація, що базується на симптоматичних проявах, має на меті підтвердити, що є загроза набряку мозку і потрібно швидко починати лікування. Чим важчі прояви гіпонатріємії, тим ширшою і серйознішою має бути терапія. Однак, класифікація, що базується лише на клінічних про-

явах, має ряд недоліків, адже стан пацієнта може погіршитись за досить короткий проміжок часу. До того ж, симптоми гіпонатріємії неспецифічні і клініцистам бажано відокремити первинну гіпонатріємію від іншої хвороби, що має подібну симптоматику. Про вторинну гіпонатріємію може свідчити стан з симптомами помірного ступеня тяжкості або навіть тяжкого, в той час як біохімічні показники рівня натрію в крові відповідають помірному ступеню гіпонатріємії.

Пацієнти з гіпонатріємією можуть бути гіповолемічні, еуволемічні та гіперволемічні. Діагностичний алгоритм починають з оцінки водного статусу. Недооцінка водного статусу може супроводжуватися помилками у лікуванні пацієнта.

## 2.2. ПІДТВЕРДЖЕННЯ ГІПОТОНІЧНОЇ І ВИКЛЮЧЕННЯ НЕГІПОТОНІЧНОЇ ГІПОНАТРІЄМІЇ

Ми рекомендуємо виключати гіперглікемічну гіпонатріємію шляхом вимірювання концентрації глюкози в сироватці крові та корекції встановленої концентрації натрію сироватки до концентрації глюкози в сироватці, якщо остання збільшена (1D).

Гіпонатріємія з осмолярністю < 275 мосм/кг завжди відображає гіпотонічну гіпонатріємію (не оцінюється).

Якщо відсутні причини, подані у табл. 3, що свідчать за негіпотонічну гіпонатріємію, то вважайте таку гіпонатріємію гіпотонічною (не оцінюється).

Оцінити концентрації натрію в сироватці крові з поправкою на рівень гіперглікемії можна за допомогою наступної формули :

$$\text{Корегований [Na+]} = \frac{\text{визначений [Na+]} + 2,4 \times [\text{Gl mmol/L} - 5,5 \text{ mmol/L}]}{5,5 \text{ mmol/L}}$$

або

$$\text{Корегований [Na+]} = \frac{\text{визначений [Na+]} + 2,4 \times [\text{Gl mg/dL} - 100 \text{ mg/dL}]}{100 \text{ mg/dL}}$$

De [Na+] – концентрація натрію сироватки

[Gl] – концентрація глюкози сироватки

Це означає підвищення рівня Na сироватки на 2,4 ммоль/л при кожному підвищенні концентрації глюкози сироватки на 5,5 ммоль/л (100 mg/dL) вище стандартної концентрації глюкози - 5,5 ммоль/л (100 mg/dL)

## 2.3. ЯКІ ПОКАЗНИКИ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ПРИЧИН ГІПОТОНІЧНОЇ ГІПОНАТРІЄМІЇ? (ДІАГРАМА 1)

Ми рекомендуємо в першу чергу визначати осмолярність зразка сечі (1D).

Якщо осмолярність сечі становить ≤ 100 мосм/кг, ми рекомендуємо вважати причиною гіпо-

нічної гіпонатріємії відносно зайве споживання води (1D).

Якщо осмолярність сечі становить > 100 мосм/кг, ми рекомендуємо оцінити концентрацію натрію зразка сечі, взятого одночасно зі зразком крові (1D).

Якщо концентрація натрію сечі ≤ 30 ммоль/л, ми пропонуємо вважати причиною гіпотонічної гіпонатріємії низький ефективний артеріальний об'єм (2D).

Якщо концентрація натрію сечі > 30 ммоль/л, ми пропонуємо оцінювати позаклітинний об'єм рідини та вживання діуретиків для подальшого диференціювання ймовірних причин гіпонатріємії (2D).

Ми пропонуємо не визначати концентрацію вазопресину для підтвердження діагнозу СНАДГ (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону- SIADH) (2D).

## ПОРАДИ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Адекватна оцінка даних лабораторних досліджень потребують правильного збору зразків крові та сечі.

З практичних міркувань визначати рівень осмолярності сечі і концентрацію натрію потрібно в одному зразку.

Якщо клінічна оцінка вказує, що об'єм позаклітинної рідини не надмірно збільшений, а рівень натрію сечі >30ммоль/л, необхідно виключити інші причини гіпотонічної гіпонатріємії до того, як пов'язати її з синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH або SAID). Розгляньте можливість використання діагностичних критеріїв, що перераховані у табл.4, та скористайтесь пошуком відомих причин SAID (табл.5,6)

Виключіть первинну та вторинну наднирникову недостатність, як основну причину гіпотонічної гіпонатріємії.

Захворювання нирок завжди ускладнює диференційну діагностику гіпонатріємії, крім того, може саме спричиняти гіпонатріємію, внаслідок зменшення здатності нирок регулювати осмолярність сечі та екскрецію натрію, як і при застосуванні діуретиків. Таким чином, при хворобах нирок показники осмолярності сечі та рівня натрію у сечі не можуть свідчити про стан регуляторних гормональних механізмів водного та натрієвого гомеостазу, а діагностичний алгоритм гіпонатріємії повинен використовуватися обережно у цих пацієнтів.

Тест з водним навантаження не є інформативним при встановленні діагнозу гіпотонічна гіпонатріємія і в окремих випадках може бути шкідливим.

### 3. ЛІКУВАННЯ ГІПОТОНІЧНОЇ ГІПОНАТРІЄМІЇ

#### **ЯК ЗАСТОСОВУВАТИ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ЛІКУВАННЯ.**

Окремі рекомендації і положення діагностики та лікування гіпонатріємії подані в алгоритмі (рис.2). Автори рекомендацій наголошують, що при помірній та тяжкій гіпонатріємії гострий ризик розвитку набряку мозку, перевищує ризик синдрому осмотичної демієлінізації.

Вони підкреслюють, що при ризику набряку мозку доцільно почати термінове лікування незалежно від біохімічного ступеня гіпонатріємії або часу її виникнення (гостра чи хронічна).

З іншого боку, автори рекомендацій вважають, що відсутність тяжких або помірно тяжких симптомів, дає час для подовження діагностичної оцінки та вибору найбільш ефективного лікування.

Дуже важливо зрозуміти, що для правильної оцінки симптомів - «тяжкі» або «помірно тяжкі» - повинно бути достатньо даних, щоб пов'язати їх з гіпонатріємією. Якщо рівень натрію в крові у межах легкої гіпонатріємії, а симптоми тяжкі або помірно тяжкі, автори рекомендацій радять обережно оцінювати гіпонатріємію як першопричину цих симптомів. Отже, глави 3.1, 3.2, 3.3 не застосовуються при легкій гіпонатріємії (див. глави 7.1, 7.2 та 7.3. повної публікації).

#### 3.1. ГІПОНАТРІЄМІЯ З ТЯЖКИМИ СИМПТОМАМИ

##### **3.1.1. Рекомендації впродовж першої години не залежать від того, гіпонатріємія гостра або хронічна.**

Ми рекомендуємо швидке внутрішньовенне вливання 150 мл 3% гіпертонічного розчину або еквіваленту протягом 20 хвилин (1D).

Ми пропонуємо перевіряти концентрацію натрію в сироватці крові через 20 хв, повторюючи вливання 150 мл 3% гіпертонічного розчину або еквіваленту протягом наступних 20 хвилин (2D).

Ми пропонуємо повторювати вищезазначені терапевтичні рекомендації двічі або до збільшення концентрації натрію в сироватці крові на 5 ммоль/л (2D).

Надавайте допомогу пацієнтам із тяжкими симптомами гіпонатріємії в умовах, де може бути забезпечений біохімічний і клінічний моніторинг (не оцінюється).

##### **3.1.2. Алгоритм подальших дій у випадку поліпшення симптоматики після підвищення концентрації натрію в крові на 5 ммоль/л в першу годину не залежать від того, гіпонатріємія гостра або хронічна.**

Ми рекомендуємо зупинити інфузію гіпертонічного розчину (1D).

Ми рекомендуємо зберегти внутрішньовенний доступ, вливаючи мінімальний об'єм 0,9% розчину хлориду натрію, до призначення причинно-специфічного лікування. (1D).

Ми рекомендуємо почати діагностику і специфічне лікування, спрямоване хоча б на стабілізацію концентрації натрію (1D).

Ми рекомендуємо обмежити збільшення концентрації натрію в сироватці крові в цілому до 10 ммоль/л протягом перших 24 год і додатково до 8 ммоль/л протягом кожних наступних 24 годин,

доки концентрація сироваткового натрію не досягне 130 ммоль/л (1D).

Ми пропонуємо перевіряти концентрацію натрію в сироватці крові через 6 і 12 год і потім щодня, поки концентрація натрію сироватки не стабілізується при постійному лікуванні (2D).

##### **3.1.3. Алгоритм подальших дій у випадку відсутності поліпшення симптоматики після підвищення концентрації натрію в крові на 5 ммоль/л в першу годину не залежать від того, гіпонатріємія гостра або хронічна.**

Ми рекомендуємо продовжувати внутрішньовенне введення 3% гіпертонічного розчину або його еквіваленту, маючи за мету додаткове збільшення концентрації сироваткового натрію на 1 ммоль/л за годину (1D).

Ми рекомендуємо припинення інфузії 3% гіпертонічного розчину або його еквіваленту, коли симптоматика поліпшиться, концентрація сироваткового натрію збільшиться на 10 ммоль/л/24 години або концентрація сироваткового натрію досягне 130 ммоль/л, що настає раніше (1D).

Ми рекомендуємо додаткові діагностичні заходи для пошуку інших причин наявних симптомів, крім гіпонатріємії (1D).

Ми пропонуємо перевіряти концентрацію натрію в сироватці крові кожні 4 год весь час протягом внутрішньовенної інфузії 3% гіпертонічного розчину або його еквіваленту (2D).

#### **ПОРАДИ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ**

Швидка інфузія гіпертонічного розчину може врятувати життя. Але в той же час приготування 3% гіпертонічного розчину може зайняти додатковий час і не виключені помилки у розрахунку необ-

хідної дози хлориду натрію. Тому, більш доцільно проводити інфузію 150 мл 3% гіпертонічного розчину, що продається готовим в аптеках або заготовлений заздалегідь. До того ж, він виготовлений у стерильних умовах і доступний для інфузії.

Можливим є використання формули з урахуванням маси тіла 2мл/кг ваги, а не фіксованого об'єму 150 мл 3 % гіпертонічного розчину.

Не очікуйте у пацієнта з тяжкими симптомами повного швидкого відновлення, так як для нормалізації мозкової діяльності потрібний час. Відомо, що інколи неможливо оцінити поліпшення симптомів, так як хворий може бути інтубованим або знаходитись під дією седативних препаратів. В цих випадках слідуйте рекомендаціям 3.1.2.

Приймайте до уваги, що при наявності гіпокаліємії, її корекція також може спричинити підвищення рівня натрію сироватки крові.

Щоб збільшити рівень натрію на кожний 1 ммоль/л, можна застосувати формулу:

$$\text{Змінений рівень [Na+]} = \frac{\text{інфузійний [Na+]} - \text{сироватковий [Na+]}}{\text{загальна кількість води в організмі} + 1}$$

або

$$\text{Змінений рівень [Na+]} = \frac{\text{інфузійний [Na+]} + \text{інфузійний [K+]} - \text{сироватковий [Na+]}}{\text{загальна кількість води в організмі} + 1}$$

Де [Na+] – концентрація натрію в сироватці крові

[K+] - концентрація калію в сироватці крові

Чисельник у формулі 1 є спрощеним виразом чисельнику формули 2. Загальна кількість води (у літрах) розраховується як частка маси тіла : 0,6 у чоловіків непохилого віку, 0,5 – у жінок непохилого віку; 0,5 і 0,45 у чоловіків і жінок похилого віку. Зазвичай позаклітинний і внутрішньоклітинний об'єм рідини становить 40 % та 60 % від загальної кількості води організму відповідно.

### 3.2. ГІПОНАТРІЄМІЯ З СИМПТОМАМИ СЕРЕДНЬОЇ ТЯЖКОСТІ

Ми рекомендуємо почати негайну діагностичну оцінку (1D).

Припиніть, якщо це можливо, прийом ліків та дію інших факторів, що можуть спричиняти або поглиблювати гіпонатріємію (не оцінюється).

Ми рекомендуємо призначення причинно-специфічного лікування (1D).

Ми пропонуємо негайне однократне внутрішньовенне введення 150 мл 3% гіпертонічного розчину або його еквіваленту протягом 20 хв (2D).

Ми пропонуємо досягнути збільшення концентрації сироваткового натрію на 5 ммоль/л за 24 години (2D).

Ми пропонуємо обмежити збільшення концентрації натрію в сироватці крові на 10 ммоль/л у перші 24 год і на 8 ммоль/л протягом кожних 24 год в подальшому, поки концентрація сироваткового натрію не досягне 130 ммоль/л (2D).

Ми пропонуємо перевіряти концентрацію натрію в сироватці крові через 1, 6 і 12 год (2D).

Ми пропонуємо проводити додаткову діагностику інших причин симптомів, особливо якщо симптоматика не покращується зі збільшенням концентрації натрію в сироватці (2D).

Ми пропонуємо застосовувати алгоритм лікування гіпонатріємії з тяжкими симптомами, якщо концентрація натрію сироватки і надалі зменшується, незважаючи на лікування основного захворювання (2D).

### 3.3. ГОСТРА ГІПОНАТРІЄМІЯ БЕЗ ТЯЖКИХ АБО З СЕРЕДНЬОЮ ТЯЖКОСТЮ СИМПТОМІВ

Переконайтеся, що концентрація натрію сироватки була визначена за тим же методом, що й попереднього разу, і що жодних помилок із пробами не допущено (не оцінюється).

Якщо можливо, припиніть введення рідини, ліків та дію інших факторів, що можуть сприяти або спровокувати гіпонатріємію (не оцінюється).

Ми рекомендуємо почати швидку діагностичну оцінку (1D).

Ми рекомендуємо причинно-специфічне лікування (1D).

Якщо гостре зниження концентрації натрію в сироватці крові перевищує 10 ммоль/л, ми пропонуємо одноразову внутрішньовенну інфузію 150 мл 3% гіпертонічного розчину або його еквіваленту протягом 20 хв (2D).

Ми пропонуємо перевіряти концентрацію натрію в сироватці крові через 4 год, використовуючи ту ж методику, що і при попередньому вимірюванні (2D).

### 3.4. ХРОНІЧНА ГІПОНАТРІЄМІЯ БЕЗ ТЯЖКИХ АБО СЕРЕДНЬОЇ ТЯЖКОСТІ СИМПТОМІВ

#### 3.4.1. Загальні рекомендації

Припиніть несуттєві введення рідин, ліків та дію інших факторів, що можуть сприяти або спровокувати розвиток гіпонатріємії (не оцінюється).

Ми рекомендуємо причинно-специфічне лікування (1D).

При легкій гіпонатріємії ми не рекомендуємо медикаментозне лікування, направлене на збільшення концентрації натрію в сироватці крові (2C).

При помірній або вираженій гіпонатріємії ми рекомендуємо уникати збільшення концентрації натрію > 10 ммоль/л протягом перших 24 год і > 8 ммоль/л протягом кожних наступних 24 годин (1D).

При помірній або вираженій гіпонатріємії ми пропонуємо визначати концентрацію натрію кожні 6 годин, доки концентрація його не стабілізується на тлі постійного лікування (2D).

У разі неможливості скоригувати гіпонатріємію перегляньте алгоритм діагностики і призначте консультації спеціалістів (не оцінюється).

#### **3.4.2. Пацієнти з надмірною кількістю позаклітинної рідини**

Ми не рекомендуємо лікування з єдиною метою підвищення концентрації натрію сироватки при легкій або помірній гіпонатріємії (1C).

Ми пропонуємо обмежити вживання рідини, щоб запобігти подальшому перевантаженню рідиною (2D).

Ми не рекомендуємо антагоністи рецепторів до вазопресину (1C).

Ми не рекомендуємо демеклоциклін (1D).

#### **3.4.3. Пацієнти зі СНАД (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону)**

При помірній або вираженій гіпонатріємії ми пропонуємо обмеження споживання рідини як терапії першого ряду (2D).

При помірній або вираженій гіпонатріємії ми пропонуємо лікування другого ряду: збільшення споживання розчиненої сечовини 0,25–0,50 г/кг / добу або її комбінації з низькими дозами петльових діуретиків і перорального хлориду натрію (2D).

При помірній або вираженій гіпонатріємії ми не рекомендуємо літій або демеклоциклін (1D).

При помірній гіпонатріємії ми не рекомендуємо антагоністи рецепторів до вазопресину (1C).

При вираженій гіпонатріємії ми не рекомендуємо антагоністи рецепторів до вазопресину (1C).

#### **3.4.4. ПАЦІЄНТИ ЗІ ЗНИЖЕНИМ ЦИРКУЛЮЮЧИМ ОБ'ЄМОМ**

Ми рекомендуємо відновити позаклітинний об'єм шляхом внутрішньовенного введення 0,9% фізіологічного розчину або збалансованого розчину кристалоїдів із розрахунку 0,5–1,0 мл/кг / годину (1b).

Лікуйте пацієнтів із нестабільною гемодинамією в умовах, де може бути забезпечений біохімічний і клінічний моніторинг (не оцінюється).

У разі нестабільної гемодинаміки швидка інфузійна терапія усуває ризик надмірно швидкого росту концентрації натрію в сироватці крові (не оцінюється).

### **ПОРАДИ ДО КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ**

Різка збільшення діурезу до > 100 мл / год сигналізує про підвищений ризик надмірно швидкого зростання концентрації натрію в сироватці крові. Якщо активність вазопресину різко падає, як це відбувається при гіповолемії, кліренс вільної рідини може суттєво зрости, в результаті чого концентрація натрію в сироватці крові зростає швидше, ніж очікувалося. Якщо діурез різко зростає, ми б порадили вимірювання концентрації натрію сироватки крові кожні дві години, поки вона не стабілізується. Контроль діурезу може проводитися самим пацієнтом. Потрібно збирати добову сечу, не обов'язково використовувати сечовий катетер.

Для підвищення вживання розчинів ми рекомендуємо щоденне призначення від 0,25 – до 0,5 г/кг сечовини. Покращити смакові характеристики гіркої сечовини, може комбінація із солодкими смаковими добавками. Фармацевт має запропонувати наступну суміш: сечовина 10 г + NaHCO<sub>3</sub> 2 г + лимона кислота 1, 5 г + сахароза 200 мг для розчину у 50 – 100 мг води.

#### **3.5. ЩО РОБИТИ, ЯКЩО ГІПОНАТРІЄМІЯ КОРИГУЄТЬСЯ НАДТО ШВИДКО?**

Ми рекомендуємо екстрені дії для повторного зниження концентрації сироваткового натрію, якщо він збільшується > 10 ммоль/л протягом перших 24 год або > 8 ммоль/л за будь-які наступні 24 години (1D).

Ми рекомендуємо припинення активного лікування (1D).

Ми рекомендуємо проконсультуватися з експертом, щоб обговорити, якщо це доцільно, вливання 10 мл/кг маси тіла безелектролітного розчину води (наприклад, розчинів глюкози) протягом 1 год під строгим моніторингом діурезу і балансу рідини (1D).

Ми рекомендуємо проконсультуватися з експертом, щоб обговорити доцільність внутрішньовенного введення десмопресину 2 мкг, повторні введення можливі не частіше, ніж кожні 8 год (1D).



**ТАБЛИЦІ**

**Таблиця 1** (таблиця 5 повного видання).

**Класифікація симптомів гіпонатріємії**

Тяжкість	Симптом
Помірно тяжкі	Нудота без блювання
	Головний біль
Тяжкі	Блювота
	Кардіореспіраторний дистрес
	Аномальна і глибока сонливість
	Судоми
	Кома (оцінка за шкалою Глазго $\leq 8$ )

Автори практикуму хочуть наголосити, що дані симптоми можуть бути наслідком інших причин. Клініко-анамнестичні дані, повинні бути прийняті до уваги при оцінці причинно-спадкових зв'язків між гіпонатріємією і певною ознакою (для визначення первинної / вторинної гіпонатріємії). Чим менш вираженою є гіпонатріємія, тим більш сумнівний висновок, що гіпонатріємія є первинною причиною симптомів. Цей список симптомів не є вичерпним, і всі симптоми набряку головного мозку слід розглядати як тяжкі або помірно тяжкі, які можуть бути викликані гіпонатріємією.

**Таблиця 2** (Таблиця 8 повного практикуму).

**Ліки і стани, пов'язані з гострою гіпонатріємією (тривалість менше 48 годин)**

Ліки і стани, пов'язані з гострою гіпонатріємією (< 48 год)
Післяопераційний період
Період після резекції передміхурової залози, після ендоскопічної резекції матки
Полідипсія
Фізичні вправи
Прийом тіазидних діуретиків
Прийом наркотичних засобів («Екстазі»)
Підготовка до колоноскопії
Внутрішньовенне введення циклофосфаміду
Прийом окситоцину
Нещодавне призначення терапії десмопресином
Нещодавне призначення терапії терліпресином, вазопресином

Таблиця 3 (Таблиця 10 повного практикуму).

## Причини негіпотонічної гіпонатріємії

Причина	Осмотичний тиск сироватки	Приклад
Наявність «ефективного осмосу, який підвищує осмолярність крові і може спричинити гіпонатріємію	Ізотонічний Гіпертонічний	Глюкоза Манітол Гліцин Гістидин-триптофан-КГ Гіперосмолярні рентгено-контрастні речовини Мальтоза
Наявність «неефективного» осмосу, що підвищує осмолярність сироватки, але не викликає гіпонатріємію	Ізотонічний Гіперосмолярний	Спирти Сечовина Етиленгліколь
Наявність ендогенних розчинів, що є причиною псевдогіпонатріємії (лабораторний артефакт)	Ізотонічний	Тригліцериди Холестерин. Білки В/в імуноглобуліни Моноклональні гаммапатії

Таблиця 4 (таблиця 6 повного документа).

## Діагностичні критерії синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону

## Основні критерії

Осмолярність сироватки &lt; 275 мОсм / кг

Осмолярність сечі &gt; 100 мОсм / кг

## Клінічна еуволемія

Концентрація натрію в сечі &gt; 30 ммоль / л при достатній кількості вживання солі і води

Відсутність надниркових залоз, щитоподібної залози, гіпофізарна або ниркова недостатність

Немає інформації щодо недавнього використання сечогінних засобів.

## Додаткові критерії

Рівень сечової кислоти &lt; 0,24 ммоль / л (&lt; 4 мг / дл)

Рівень сечовини &lt; 3,6 ммоль / л (&lt; 21,6 мг / дл)

Неможливість корекції гіпонатріємії інфузіями фізіологічного розчину

Фракційна екскреція натрію &gt; 0,5%

Фракційна екскреція сечовини &gt; 55%

Фракційна екскреція сечової кислоти &gt; 12%

Корекція гіпонатріємії шляхом обмеження рідини

Таблиця 5

Причини SIADH

Онкологічні захворювання	Захворювання легень	Захворювання нервової системи
Карцинома легень	Інфекційні пневмонії	Інфекційні захворювання
Глотки	Вірусні пневмонії	Менінгіт
ШКТ	Абсцес легень	Абсцес мозку
Шлунку	Туберкульоз	СНІД
Дванадцятипалої кишки	Аспергільоз	Субдуральна гематома
Підшлункової залози	Астма	Малярія
Сечостатевої системи	Фіброз сечового міхура	
Сечового міхура	Респіраторні пошкодження, пов'язані з ШВЛ	Субарахноїдальні крововиливи
Жовчного міхура		Інсульт
Простати		Пухлини мозку
Ендометрію		Травми голови
Ендокринна тимомма		Інше
Лімфома		Гідроцефаліт
Саркома		Тромбоз кавернозного синуса
Саркома Юінга		Гостра інтермітуюча порфірія
Нейробластома носу		
Ліки		Інші причини
Активация вазопресину		Спадковість
Антидепресанти		Гіпонатріємія, пов'язана з фізичним навантаженням
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну		Загальна анестезія
Протидіабетичні препарат		Нудота, блювання, біль, стрес
інгібітори моноаміноксидази - Венфалаксин - Протисудомні - Карбамазепін - Оксарбазепім - Вальпроат натрію - Ламотрігін		
нейролептики - Фенотіазиди - Бутирофенони		

Продовження табл. 5

Онкологічні захворювання	Захворювання легень	Захворювання нервової системи
протипухлинні препарати - Алкалоїди - Сполуки платини - Іфосфамід - Мелфалан - Циклофосфамід - Метотрексат - Пентостатин		
опіатні анальгетики 3,4 метілендіоксиметамфетамін		
Інші - Левомізол - Інтерферони - НПЗП - Клофібрат - Нікотин - Амідарон		
Інгібітори протонної помпи		
Аналоги вазопресину - Десмопресин - Окситоцин - Терліпресин		

Таблиця 6 (Таблиця 11 повного документа).

## Диференціація між SIADH і синдромом церебральної втрати солі (СЦВС)

	SIADH	СЦВС
Концентрація сечовини в сироватці крові	Нормальна - низька	Нормальна – висока
Концентрація сечової кислоти в сироватці крові	Низька	Низька
Діурез	Нормальний - знижений	Збільшений
Концентрація натрію в сечі, ммоль/л	> 30 ммоль/л	>> 30 ммоль/л
Артеріальний тиск	Нормальний	Нормальний, ортостатична гіпотензія
Центральний венозний тиск	Підвищений	Низький

Алгоритм діагностики гіпонатріємії

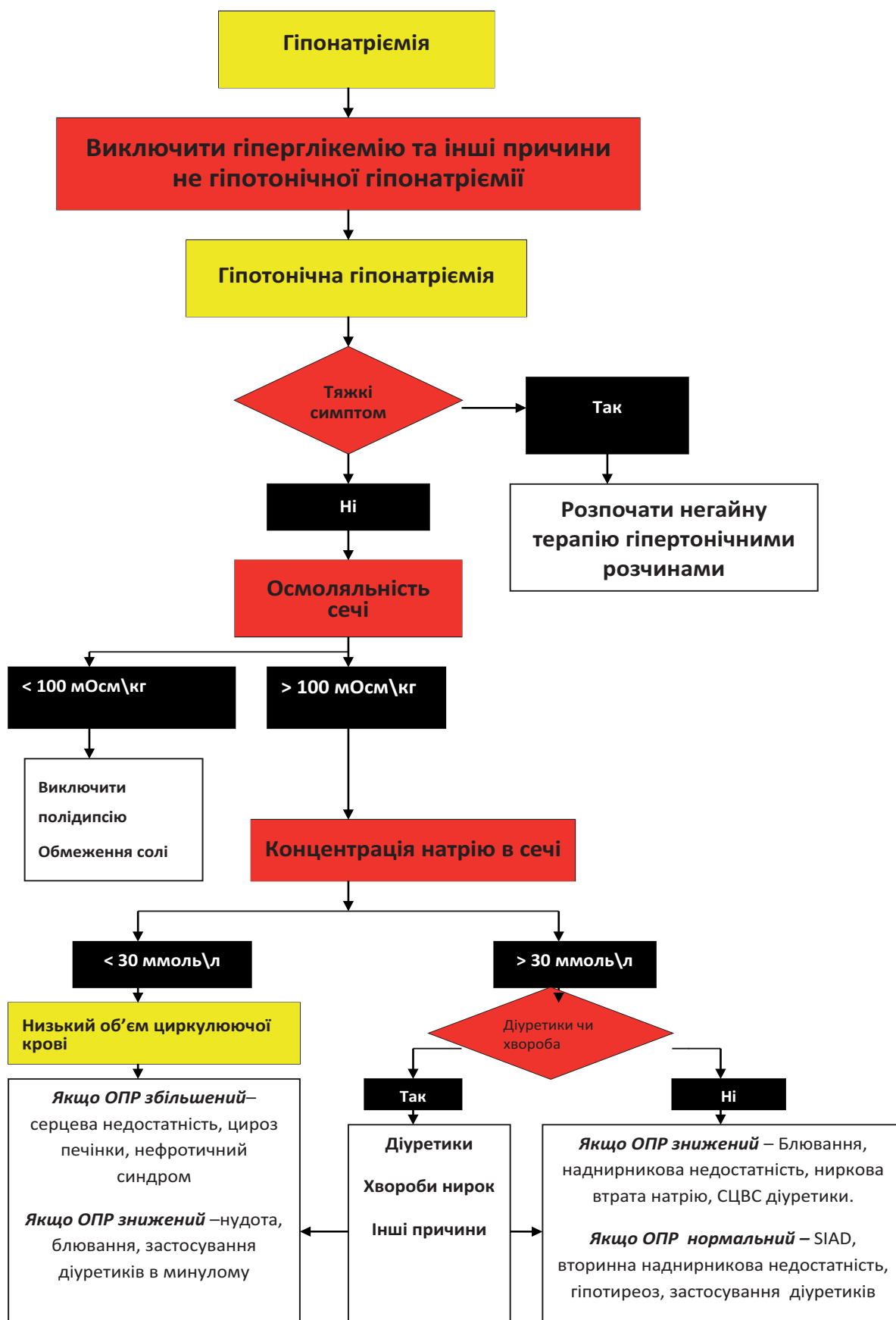
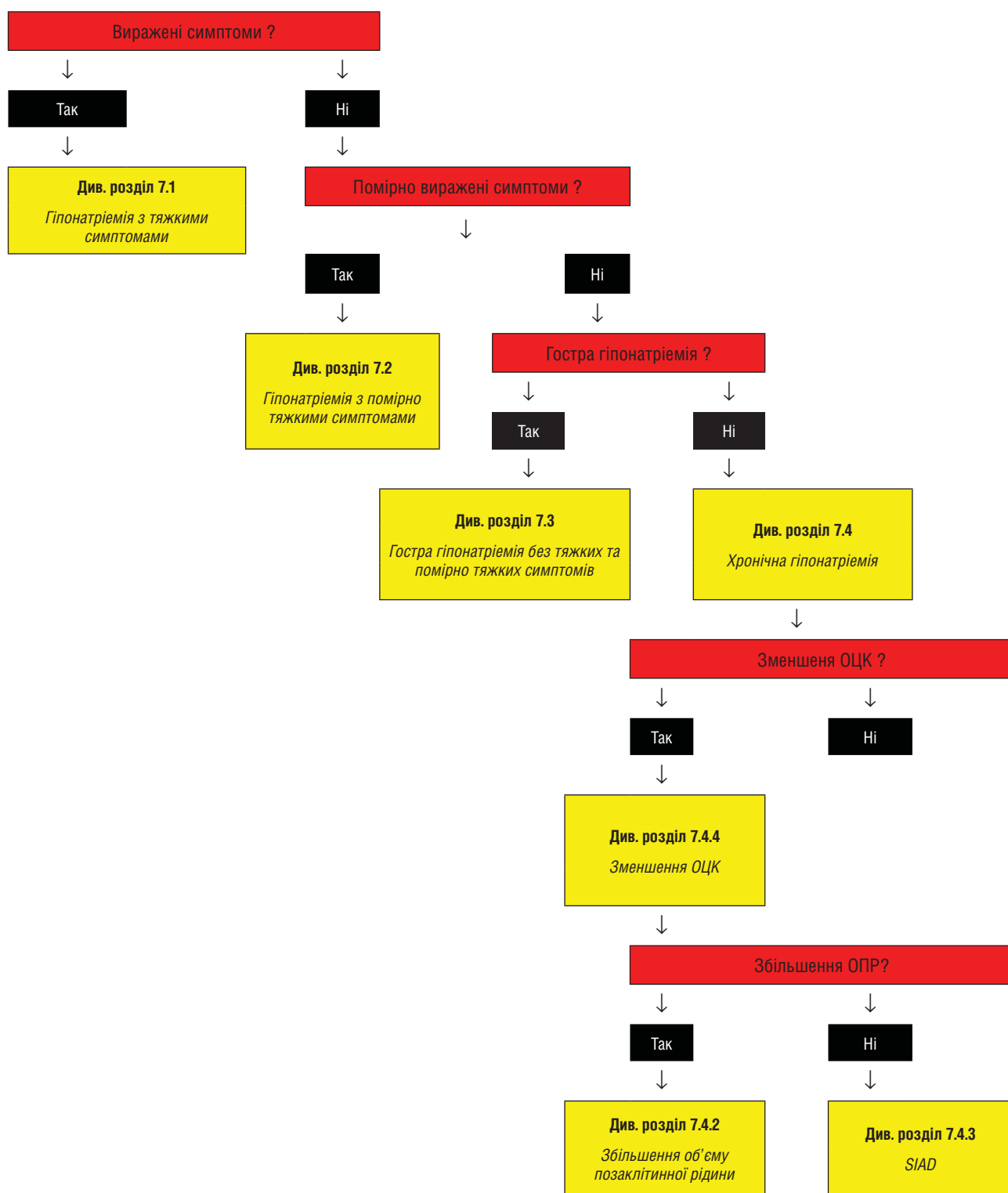


Рис.1. Діаграма 1 ( Діаграма 6 повного документа)

**Алгоритм ведення хворих з гіпотонічною гіпонатріємією\***



Примітка: інформація в жовтих прямокутниках з посиланнями на розділи 7.1-7.4 відноситься до повної онлайн-версії даного документа [http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/suppl\\_2/i1.full.pdf+html](http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/suppl_2/i1.full.pdf+html)  
<http://european-renal-best-practice.org/content/clinical-practice-guideline-diagnosis-and-treatment-hyponatraemia>

Рис 2. (Рис. 7 повного онлайн-документу).

© Колесник Н.А., Фомина С.П., Непомнящий В.Н., 2015

УДК 61:167/168:001]:616.61-053.2

**Н. А. КОЛЕСНИК, С. П. ФОМИНА, В. Н. НЕПОМНЯЩИЙ**  
**ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: НЕФРОЛОГИЯ.**  
**ТИПЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ**

**N. A. KOLESNYK, S. P. FOMINA, V. N. NEPOMNYASHCHY**  
**THEORY AND PRACTICE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE: NEPHROLOGY.**  
**TYPES OF STUDY AND EVIDENCE LEVELS**

ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», Киев

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

**Ключевые слова:** клинические исследования, доказательная база, хроническая болезнь почек.

**Key words:** clinical study, evidence base, chronic kidney disease.

**Резюме.** Рассмотрены базовые особенности разных типов клинических исследований и их иерархия с учетом достоверности доказательств. Приведены примеры оценки качества информации в медицине, варианты представления данных для формирования доказательной базы. Подчеркнута роль клинициста как участника доказательного процесса.

**Summary.** The basic features of different clinical studies types and their hierarchy considering strength of the evidence were considered. The quality assessment examples of information in medicine and data presentation options to form of evidence were presented. The role of a clinician as a participant in evidence process was underlined.

Критическая оценка медицинских знаний, накопившихся к концу XX века, привела к рождению концепции доказательной медицины [8, 9]. Сегодня существует много определений: доказательная медицина - это

- медицина, основанная на доказательствах (Evidence-based medicine, ЕВМ), предполагающих поиск, сравнение, обобщение информации и распространение ее в интересах пациента [16];
- совокупность методологических подходов к проведению клинических исследований, оценке и применению их результатов;
- медицинская практика применения для ведения пациента только тех методов, полезность которых доказана доброкачественными исследованиями;
- продуманное, строгое и последовательное применение достоверной информации, лучших доказательств эффективности медицинского вмешательства в процессе принятия клинических решений у конкретного больного;
- объединение клинического опыта, жизненных ценностей и предпочтений пациента с данными систематических исследований прошлого и настоящего.

Определения, как представленные, так и множество других, отличаются в частности, но сохраняют основной постулат: каждое решение клинициста должно основываться на достоверных научных данных.

Формально развитие доказательной медицины было инициировано потребностями клинической фармакологии [1, 3]. Но истинной причиной ее появления стал накопившийся объем медицинской информации, ускорение темпов накопления данных, неадекватность и запаздывание знаний из традиционных источников, разнообразие и неоднозначность клинических ситуаций. Клиницист обязан ориентироваться в информационных потоках, по возможности — управлять ими, рационально использовать часто ограниченные ресурсы здравоохранения. Доказательная медицина меняет мировоззрение, «превращая врачебную практику из искусства в науку» [3].

Критически оценить знания и принять решение, основанное на научных данных, призваны клинические исследования [4, 5, 10, 14, 15]. Любое исследование имеет свою структуру (дизайн), которая включает способы выбора участников, разделения на подгруппы, применение исследуемых вмешательств, учет дополнительных факторов влияния, сбор данных, их анализ, соблюдение этических норм. По дизайну выделяют наблюдательные наблюдения и интервенционные (экспериментальные) — клинические испытания.

Обсервационное исследование (*observational study*) — это исследование без преднамеренного вмешательства, проводящий его исследователь является наблюдателем: фиксирует информацию о пациентах, получавших или не получавших какой-

**Фомина Светлана Петровна**  
**sfomina@meta.ua**

либо вид терапии. Распределение больных в группы при этом зависит от предпочтений больного или врача.

Наиболее простой вариант обсервационного исследования – описание случая (case report/study) или серии случаев с одним типом вмешательства (case series). Этот дизайн позволяет изучить клиническую картину, он незаменим при редко встречающихся болезнях, заболеваниях с не типичными проявлениями, редкими нежелательными явлениями. Описание серии случаев помогает оценить результаты типичных (традиционных) вмешательств в ежедневной клинической практике. Отличием таких исследований является не планирование изучения действия какого-то фактора или эффективности вмешательства, а анализ уже имеющегося исхода заболевания. При таком типе исследования не используется группа сравнения, а множество вмешивающихся факторов ограничивают выводы о причинно-следственных связях между терапией и ее эффективностью.

Если описание серии случаев имеет популяционный характер, охватывая пациентов с данным заболеванием, проживающих на конкретной территории или наблюдавшихся в одном медицинском центре, то по дизайну такое исследование приближается к когортному.

*Популяционное исследование серии случаев:*  
**Национальный регистр смертности.**

Вариантами обсервационного являются экологические исследования (временные и географические - time trend и geographical studies). Их задача - изучить связь между воздействием и исходами, используя т.н. агрегированные данные (данные об одном регионе – стране, городе, климатической зоне; или данные за определенный промежуток времени; единица исследования - популяция). При таком дизайне часто используют данные, собранные для других целей (например, регистры пациентов по какой-либо нозологии), что ограничивает возможности анализа. Но это использование готовых баз (регистров) дает возможность получить быстрый результат, на его основе сгенерировать гипотезы (например, об изменении течения болезни, потери чувствительности к традиционной терапии) и инициировать дальнейшие исследования.

*Экологические исследования:*

Исследование среднего уровня артериального давления у женщин детородного возраста, проживающих в районах, прилегающих к ЧАЭС;  
Изучение особенностей течения хронической болезни почек 4 ст. в 2012-2014 годах у пациентов, придерживавшихся малобелковой диеты в течение 12-ти месяцев

Более сложным вариантом обсервационного исследования не описательного, а аналитического плана, является исследование с дизайном

случай-контроль (case control study). Такое исследование, как правило, имеет ретроспективный характер (сравнение двух групп по архивным данным, воспоминаниям или суждениям) или же для сравнения берутся данные, полученные раньше у пациентов со схожими исходными данными (исторический или непараллельный контроль - historical или nonconcurrent control). При анализе эффективности вмешательства отталкиваются от знания исхода, оценивая влияние изучаемых факторов (оценка индивидуального риска). Единицей исследования при этом дизайне является индивид. Такой тип исследования относительно прост в воплощении и пользуется популярностью благодаря множеству преимуществ:

- нет необходимости в большом количестве наблюдений для анализа;
- нет необходимости ждать клинической манифестации болезни или ее исхода – все уже произошло;
- можно изучать заболевания с длительным латентным периодом;
- можно изучать редко встречающиеся заболевания;
- можно изучать одновременно многие факторы и их влияние на исход.

Однако достоверность полученных таким образом результатов ограничена из-за риска систематических ошибок. Применяя его, как при любом ретроспективном исследовании, необходимо:

- жестко отбирать источники информации;
- установить строгие диагностические критерии, адаптировать принятые в разные периоды времени классификации, учитывать возможности диагностики в разные отрезки времени;
- учитывать вероятность разной оценки статуса пациента, результатов обследования исполнителями в разные годы – разный уровень профессиональной подготовки, знаний и информации;
- помнить о влиянии субъективизма при отборе пациентов;
- включать в исследование пациентов, про которых можно получить максимально полную информацию о заболевании и имевшемся воздействии.

При формировании групп сравнения учитывают не только стадию заболевания, на которой пациент включен в исследование, но и этап лечения (до начала или в процессе, повторный курс терапии, длительность болезни). Основная группа и группа сравнения не должны отличаться по критериям включения и исключения. Кроме того, группы должны быть репрезентативными - характеристики участников должны быть аналогичными социально-демографическим и клиническим характеристикам популяции, на которую планируют проецировать результаты исследования.



*Пример исследования случай-контроль:*

Эффективность лечения препарата ХХ сопоставлена с эффективностью применения препарата УУ (группа исторического контроля). Все пациенты принадлежали к одной этнической общности, анализированные клинические группы были схожими по половой структуре, возрасту манифестации болезни, длительностью наблюдения на момент включения в исследование (таблица).

Таблица

**Характеристика больных, включенных в исследование**

Показатель	Протокол терапии	
	«случай»	«контроль»
	ХХ	УУ
Количество пациентов	13	54
Мальчики/девочки	1.4	1.3
Возраст начала заболевания, годы	7/1;10	7/3;11
Длительность заболевания на момент включения в исследование, месяцы	14/7;30	16/9;40

- Примечания. 1. Различия между группами статистически не достоверны.  
2. Данные для количественных переменных представлены как медиана/25;75 перцентили.

Выше по уровню организации находится вторая большая группа наблюдательных аналитических исследований - когортное исследование (cohort study), в котором исходы заболевания, факторы, которые могут стать причиной конкретного клинического исхода, побочных реакций, осложнений, сравнивают у пациентов, получивших стандартное лечение, и тех, у кого применяли новый вид вмешательства. Единица такого исследования - индивид. Предварительного распределения на группы (рандомизации) в когортном исследовании не проводят, формируют клинические группы именно по наличию или отсутствию у них признаков, влияние которых будут анализировать, сравнивая возникновения затем событий (исходов) и оценивая причинно-следственные взаимоотношения. Эффективность такого исследования сомнительна в случае, если изучаемый исход встречается редко или необходим длительный период наблюдения.

Когорту пациентов формируют в настоящем и отслеживают в будущем (проспективное исследование - prospective study) в течение определенного периода времени (продольное исследование - longitudinal study) до наступления определенного исхода (события, служащего конечной точкой наблюдения). Обязательным условием качества когортного исследования является однородность изучаемых групп на момент включения. Группой сравнения может быть группа параллельного контроля (concurrent control) - ее создают одновременно с основной группой и по тем же правилам.

Когортное исследование может быть историческим (historical cohort study), когда когорта выделена по архивным документам и отслежена до настоящего времени. Такое исследование менее доказательно, чем проспективное, но оно уменьшает финансовые затраты и сокращает время, необходимое для анализа.

*Пример исторического когортного исследования:*

Течение заболевания сопоставлено у пациентов, лечившихся в клинике в разные интервалы времени - в 1980-2000 и 2001-2011 годах. Хотя выборки отличались по размерам, однако были гомогенны по своим характеристикам - все пациенты принадлежали к одной этнической общности, клинические группы были схожими по половой структуре, возрасту манифестации болезни, длительности наблюдения на момент включения в исследование (таблица).

Таблиця

**Характеристика больных, включенных в исследование**

Показатель	Интервал, годы	
	анализируемая группа	группа исторического контроля
	2001-2011	1980-2000
Количество пациентов	174	1162
Мальчики/девочки	1.3	1.4
Возраст начала заболевания, годы	6/3;11	6/4;10
Длительность заболевания на момент включения в исследование, месяцы	9/3;20	9/3;20

Примечания. 1. Различия между группами статистически не достоверны.  
2. Данные для количественных переменных представлены как медиана/25;75 перцентили.

К аналитическим обсервационным исследованиям относят и традиционные поперечные или одномоментные исследования (cross-sectional study/survey, исследование распространенности - prevalence study). Их проводят для оценки распространенности заболевания (prevalence – отношение числа индивидов с наличием болезни на момент обследования к числу всех индивидов в группе), его исходов, изучения течения болезни в определенный момент времени (однократно). При поперечном исследовании единицей исследования является индивид, а влияние изучаемого фактора и клинический исход заболевания определяют одновременно.

*Пример поперечного исследования:*

Исследование распространенности инфекции почек у женщин детородного возраста К-кой области в 2012 году с учетом микробиоценоза половой системы, кишечника, структурных особенностей почек как вероятных факторов хронизации патологического процесса

Такие исследования относительно простоты в проведении и дешевы (в том числе и за счет возможного использования данных из существующих регистров пациентов), их результаты полезны для планирования медицинской помощи. Однако они не позволяют выявить причинно-следственные связи, не подходят для проверки гипотез, и подвержены влиянию систематических ошибок. Ситуацию исправляют повторные «поперечные срезы» той же популяции - исследования до-после (before-after study). При таком дизайне заболевание описывают в одной группе больных, сравнивая состояние участников до и после лечения (вмешательства). Как правило, при этом исходят из спорного предположения, что любое изменение после лечения (вмешательства), обусловлено именно ним.

С внедрением в клиническую практику принципов доказательной медицины в противовес обсервационным наблюдениям все шире применяют спланированные экспериментальные исследования (experimental study, trial), в которых исследователь сознательно вмешивается в наблюдаемый процесс, манипулирует одним или несколькими изучаемыми факторами, оставляя неизменными другие. Это позволяет выявить результаты специфического воздействия на исследуемую группу и определить эффективность вмешательства (типа лечения, метода диагностики и т.д.).

Как правило, экспериментальные исследования проводят, сравнивая не менее двух групп (параллельное исследование, concurrent study), но часто используется и вариант до-после вмешательства внутри одной группы. В особых случаях такие исследования могут быть неконтролируемыми (без сравнения с уже известным вариантом терапии) – в них исследователь работает только с экспериментальной группой (experimental group или treatment group, intervention group), т. е. пациентами, к которым применялось вмешательство.

*Пример неконтролируемого исследования:*

- терапия неизлечимо больных с высокой вероятностью спасти жизнь или улучшить прогноз;
- изучение фармакокинетики и/или фармакодинамики новых препаратов на добровольцах или ограниченном количестве пациентов (клинические испытания 1 и 2 фазы)

Контролируемое исследование - сравнение исходов лечения между группой с изучаемым вариантом медицинского вмешательства (экспериментальная группа) и группой, получившей стандартное лечение (группа контроля или группа

сравнения, control group). Группа контроля может получать плацебо, что позволяет изучить естественное течение заболевания и неспецифический

эффект – изменение состояния пациента, связанное с фактом лечения, а не с действием препарата (плацебо-эффект - placebo effect, эффект Готорна).

*Пример контролируемого исследования:*

Эффективность терапии сопоставлена у пациентов с нефротическим синдромом и стероидочувствительностью, получавших селективные иммуносупрессанты: протокол ММФ и протокол ЦсА (таблица).

Таблица

**Характеристика больных с НС, включенных в исследование эффективности протоколов терапии селективными иммуносупрессантами**

Показатель	Протокол терапии	
	экспериментальная группа (ММФ)	группа сравнения (ЦсА)
Количество пациентов	20	17
Возраст начала заболевания, годы	4/2;8	3/2;5
Клиническая характеристика, %/n «классический» НС	95.0/19	94.1/16
НС с гематурией и гипертензией	5.0/1	5.9/1
Среднее количество предшествовавших рецидивов на пациента, n	2.8	2.6

Примечания. 1. НС – нефротический синдром.

2. Данные для количественных переменных представлены как медиана/25;75 перцентили.

Контролируемые исследования без рандомизации еще называют квази-экспериментальными (quasi-experimental survey) - в них участников распределяют в группы неслучайным образом.

*Пример квази-эксперимента:*

- исследование с историческим контролем (в группу сравнения включают ранее леченых пациентов, у которых не применялся исследуемый вид вмешательства);
- исследование с внешним контролем (группа сравнения формируется в другом лечебном учреждении);
- псевдо-рандомизация (распределение больных в группу сравнения по четному номеру истории болезни)

Краеугольным камнем доказательной медицины являются рандомизированные исследования (randomized trial) - экспериментальные контролируемые исследования. Эффективность медицинского вмешательства оценивают в основной (экспериментальной) группе, сравнивая с результатами в контрольной группе, пациенты которой могут не подвергаться воздействию либо получать традиционную терапию, или плацебо (плацебо-контролируемое). Распределение в группы проводят случайным образом (например, с помощью конвертов или генератора случайных цифр). Проведение

рандомизируемого контролируемого исследования (РКИ - randomized controlled trial, RCT) сложно, его результаты не всегда можно проецировать на другую популяцию пациентов, однако, хорошо спланированное, оно четко и ясно отвечает на вопросы о преимуществах и недостатках медицинского вмешательства. Условия проведения РКИ (отбор пациентов, разделение на группы, характер вмешательства, организация наблюдения и оценка результатов) направлены на уменьшение влияния систематических ошибок.

*РКИ:*

Оценка влияния длинноцепочечных полиненасыщенных кислот омега-3 на биомаркеры повреждения почек у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (исследование GOFISH). Участники случайным образом разделены на основную группу (получали омега-3 в дозе 4 г/с) и контрольную (плацебо).

Количество пациентов, включенных в исследование, должно быть достаточно большим, чтобы выявить статистически достоверное наличие или отсутствие положительного эффекта от вмешательства. К недостаткам РКИ относят их стоимость, длительность проведения, ограниченность оценки безопасности изучаемого вмешательства. Из-за этических аспектов эксперимента с привлечением людей для исключения умышленного вреда

пациенту оценку влияния факторов риска на развитие заболеваний или изучение прогностических факторов исходов в РКИ не проводят.

Наивысшей степенью доказательности обладают РКИ с дизайном двойного или тройного слепого исследования (double- или triple-blind trial). Более доказательным может быть исследование с перекрестным дизайном (cross-over design): при его проведении после оценки исходов, расчета рисков группы (основную и контрольную) меняют между собой, повторно применяют вмешательство и оцениваются риски.

Выделяют, также, кластерные РКИ, в которых рандомизируют не отдельных пациентов, а клиники или географические районы как кластеры, для оценки комплекса медицинских вмешательств.

*Кластерное РКИ:*

Оценка эффективности применения препарата XX у пациентов с диабетической нефропатией в разных регионах Украины

РКИ с большим количеством участников (10 000 и более), проводимые в нескольких центрах одновременно, называют мега-исследованиями.

Типом экспериментальных исследований, в которых участвуют люди, являются клинические

испытания (clinical trials, контролируемые клинические испытания, ККИ – controlled clinical trials, ССТ). ККИ позволяют получить достоверные результаты об эффективности и безопасности применения нового препарата или расширить показаний к использованию уже известного лекарственного средства благодаря четкому дизайну с использованием сравнительных исследований (comparative study), рандомизации (randomisation), ослепления (blinding masking) и продуманного плана статистического анализа (statistical analysis plan). В основе ККИ лежат:

- принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской организации [17];
- свод правил Качественной (Надлежащей) клинической практики (Good clinical practice, GCP), принятой Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации медикаментов, применяемых у людей [12].

ККИ проводят после получения достаточных аргументов в ходе доклинических исследований (исследованиях на биологических моделях и лабораторных животных) и включает четыре последовательные фазы, каждая из которых – отдельное клиническое исследование [5, 6].

<i>Фазы ККИ</i>		
Фаза	Цели и особенности	Объект
1	уточнение переносимости и безопасности препарата, фармакодинамики и фармакокинетики, терапевтического эффекта	20-100 человек: здоровые добровольцы, в отдельных случаях пациенты (онкопатология)
2	цель 1 фазы+уточнение оптимальной дозы, подтверждение переносимости и безопасности препарата; в группе сравнения пациенты получают плацебо или традиционную терапию; ранние испытания во 2-й фазе часто называют пробными испытаниями (pilot trials) - с их помощью определяют уровень безопасности лекарственного средства и разрабатывают оптимальное планирование следующей, более дорогостоящей, фазы	100-150 пациентов с конкретным заболеванием
3	цель 2 фазы+в отличающихся клинических группах (по возрасту, стадии заболевания, сопутствующей патологии и т.п.), при использовании новой лекарственной формы уже зарегистрированного препарата; дизайн РКИ; лежит в основе регистрационное досье препарата (средний срок от начала ККИ до регистрации препарата – 8-10 лет)	300-3000 пациентов с конкретным заболеванием
4	постмаркетинговое исследование (или пострегистрационное – post marketing trials), уточнение доз, форм препаратов, сроков применения, взаимодействия с другими средствами, побочных эффектов, отдаленных эффектов, экономической выгоды; изучение эффективности и безопасности зарегистрированных препаратов	≥100 пациентов с конкретным заболеванием

К специальным типам исследования относят скрининг (screening, screen - просеивать) - предварительную идентификацию нераспознанного (скрытого) заболевания или дефекта с использованием быстро выполнимого теста, обследования или процедуры. С помощью скрининговых тестов проводят массовое обследование людей, которые не считают себя больными. В последние годы к задачам скрининга относят, также, определение факторов риска развития заболеваний, генетической предрасположенности. Скрининг проводят, как правило, с помощью дешевых, простых, не инвазивных диагностических процедур с высокой чувствительностью, часто в ущерб специфичности. Он целесообразен в группах людей с повышенным риском развития заболевания, но положительный результат скринингового теста нуждается в обязательном подтверждении при более углубленном обследовании.

*Скрининговое обследование:*

- ультразвуковое исследование почек и печени у членов семьи пациента с поликистозной болезнью почек,
- исследование осадка мочи и проведение аудиометрии у детей, родственники которых болеют наследственным нефритом

Каким бы эффективным не был скрининговый тест, его проведение не всегда оправдано из-за вероятности возникновения эффекта ярлыка (labeling) – психологического воздействия результатов теста или диагноза на пациента.

*Эффект ярлыка:*

высокая вероятность развития злокачественных образований после 60-ти лет по данным скринингового теста, заставляет потенциального больного модернизировать образ жизни, проходить регулярное обследование (положительный эффект теста), но ожидание, растянутое на годы, провоцирует ипохондрию, депрессию, психосоматические осложнения (эффект ярлыка).

Часто единственным источником информации об эффективности и безопасности медицинского вмешательства является регистр пациентов – база унифицированных данных, в которую объединяют больных с каким-либо общим признаком

или признаками, конкретными диагнозами [3, 10]. Регистры являются ценным дополнением к любому типу клинических исследований, поскольку фиксируют реальные исходы медицинских вмешательств. В регистрах вероятность систематической ошибки выше, чем в экспериментальных исследованиях, но регистр позволяет систематизировать информацию по пациентам, которая накапливается, не зависимо от уровня вовлеченности в доказательный процесс курирующих клиницистов или их способности к аналитическому мышлению. С помощью регистров пациентов решают научные, социальные, политические задачи, но, главное, они помогают дать ответ на практические вопросы:

- оценить влияние определенных факторов на развитие и течение заболевания, его исходы, выявить факторы риска;
- оценить объем оказания медицинской помощи и сравнить ее качество в реальной жизни со стандартом;
- оценить качество жизни пациента;
- оценить необходимые экономические затраты.

Регистр формируют на основании плана (протокола), в котором указаны цель, задачи, критерии отбора, использованные классификации, термины, коды. Протокол уточняет методы сбора первичных данных (предназначенных именно для этого регистра) и источники вторичных (собранных для других целей, но пригодных для формируемого регистра), информацию о воздействии (лечении), методы выявления его результатов, оценки и анализа. Длительность наблюдения за пациентами, включенными в регистр, должна быть достаточной для получения предусмотренных протоколом результатов, но в большинстве случаев регистры создают для многолетнего наблюдения. Если данные о пациенте, включенном в регистр, перестают поступать, необходимо фиксировать сведения о причине такой «потери» (выздоровление, смерть, смена места жительства, отказ от контакта, др.).

Регистр должен соответствовать требованиям Закона Украины «Про захист персональних даних» (документ 2657-12, текущая редакция от 02.02.2014) и Закона Украины «Про інформацію» (документ 2297-17, текущая редакция от 30.05.2014) [2].

*Регистр пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в Украине.*

Цель – создание единой системы учета пациентов с ХБП, контроля, стандартизации и клинко-лабораторного мониторинга показателей диагностических и лечебных вмешательств у них **для улучшения качества оказания медицинской помощи;**

**ЗАДАЧИ:**

- **изучить** заболеваемость и распространенность ХБП, динамику эпидемиологической картины,
- **получить достоверную информацию о реальной клинической практике, оценить эффективность терапии и ее качество, использование стандартов лечения,**

- классификация - [http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_ckd](http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_ckd);
- критерии отбора – наличие ХБП, проживание на территории Украины;
- первичные данные – учетная форма №167/0 “Реєстраційна карта хворого з хронічною хворобою нирок (ХХН) або трансплантованою ниркою”;
- вторичные данные – архивный материал стационаров (истории болезни), отчеты главных областных специалистов, руководителей отделов заместительной почечной терапии, заведующих отделениями нефрологии.

Качество научных данных и достоверность информации о медицинском вмешательстве зависит от правильного выбора типа исследования, т. е. соответствия дизайна исследования его задачам (рис. 1).



Рис. 1 – Соответствие дизайна и задач исследований: примеры

Достоверность доказательств возрастает в четко определенной последовательности, составляя так называемую иерархию (рис. 2).

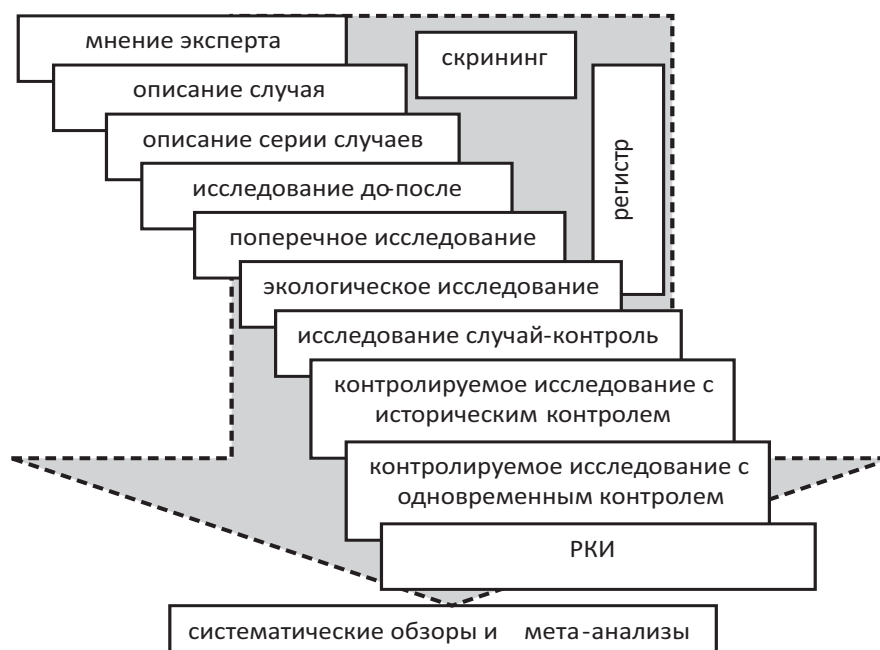


Рис. 2 – Иерархия клинических исследований с учетом достоверности доказательств

Наиболее убедительные по доказательствам исследования становятся основой руководств по медицинским вмешательствам. В шкале убедительности доказательств выделяют степени доказанности (или категории, классы доказательности) [6, 7].

<i>Классы доказательности.</i>		
<b>Степень доказанности: качество исследования</b>	<b>Определение полученного эффекта</b>	<b>Обоснование</b>
А: высокое качество - веские, убедительные доказательства	соответствует тому, что ожидался	несколько независимых исследований с однородными (совпадающими) результатами, обобщенные в систематических обзорах или $\geq 2$ исследований 1-го уровня* $\pm$ многочисленные устойчивые данные 2-4 уровня*, или мета-анализ
В: среднее качество - относительно (достаточно) убедительные доказательства	приближается к тому, что ожидался, но возможны отличия	результаты одного исследования высокого качества или нескольких независимых, но близких по целям исследований или одно исследование 1-го уровня* $\pm$ данные 2-4 уровня*, или систематический обзор когортных исследований или исследований случай-контроль
С: низкое качество - ограниченные доказательства (их недостаточно для создания рекомендации, но можно использовать при определенных условиях)	значительно отличается от того, что ожидался	результаты одного хорошо спланированного исследования или данные 2-4 уровня* неустойчивые (исследование случай-контроль, серия случаев, когортные исследования)
Д: очень низкое качество - отсутствие доказательств, основанных на научных данных (применение в определенной ситуации не рекомендуется)	далек от того, что ожидался	мнение экспертов или не менее одного исследования 3-4 уровня* $\pm$ эмпирические данные, основанные на патофизиологических принципах
Е: «отрицательное» качество – доказательство противоположного (негативного) эффекта	противоположен тому, что ожидался	исследования 1-5 уровня*

Примечание: \*уровни доказательности представлены ниже.

Сила рекомендаций определяет уровни доказательности, классическое определение которым дал [11].

<i>Уровни доказательности</i>	
<b>Уровень доказательности</b>	<b>Обоснование</b>
1	мета-анализ ККИ с рандомизацией
2	$\geq$ одно хорошо спланированное экспериментальное исследование, РКИ
3	нерандомизированные клинические испытания: когортные исследования, исследования с группой исторического контроля, случай-контроль
4	$\geq 2$ спланированных нерандомизированных клинических исследований, исследование случаев, описательные исследования, ретроспективные исследования, анализ архивных данных
5	описание случаев, серий случаев, мнение экспертов, исследования любого дизайна низкого методического качества

Обозначение уровня доказательности в формате 1-2-3-4-5 или I-II-III-IV-V, а качества доказательств А-В-С-Д-(Е) исторически зависело от точки приложения градаций (РКИ или клиническое руководство) и предпочтения авторов. Современные клинические руководства стремятся упростить указанные классификации доказательств, сохраняя общие принципы.

*Шкала силы рекомендаций:*

**Клиническое практическое руководство для гломерулонефрита  
(Clinical practice guideline for glomerulonephritis) KDIGO 2012 [13]**

Уровень	подразумевается, что		
	пациенты придерживаются их	клиницисты применяют их	главная линия поведения
1 рекомендуем	в большинстве		принять как план действия или в качестве критериев деятельности
2 предлагаем	в значительной части, но не все	у части пациентов с учетом индивидуальных особенностей, ценностей и предпочтений	обсуждение с заинтересованными сторонами перед принятием решения
не оценивается	носит декларативный характер, поскольку есть здравый смысл, но научных доказательств не достаточно		

Рядом с видом вмешательства в тексте руководств, как правило, указывают уровень доказательности.

**Рекомендации KDIGO 2012 по лечению первого эпизода стероидочувствительного нефротического синдрома у детей (болезнь минимальных изменений, подтвержденная или предполагаемая) (адаптировано [12])**

Глюкокортикостероиды	Применение			Уровень
	длительность	режим	доза	
Общая длительность	≥12 недель			1B
Основная терапия	4-6 недель			1B
		ежедневно		1C
			2 мг/кг (≤60 мг/с)	1D
Поддерживающая терапия		через день	1.5 мг/кг	1D
	от 2 до 5-ти месяцев	постепенное снижение		1B

На каждом из этапов изучения доказательств мы пропускаем имеющуюся информацию через фильтр здравого смысла, знаний, собственного опыта, интуиции (рис. 3).

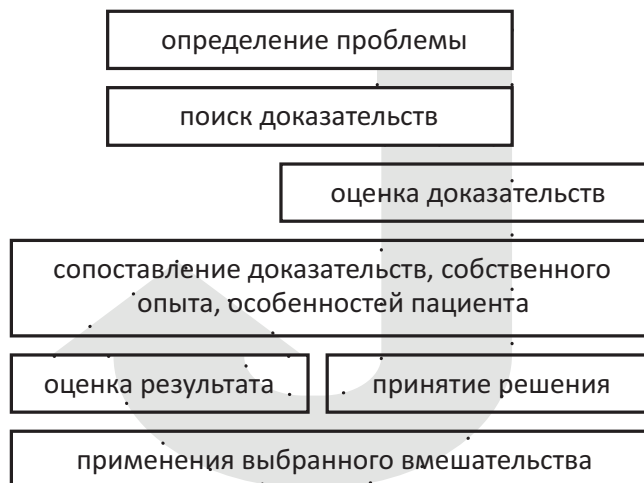


Рис. 3 - Формирование доказательной базы (адаптировано [11])



Высшим уровнем доказанности, бесспорно, обладают РКИ. Все большее значение приобретают и биомедицинские исследования по проверке гипотез, основанные на разработке сложных моделей, математическое моделирование — эти исследования тесно связаны с развитием теории. Но в ежедневной клинической практике непосредственный исполнитель РКИ (исследователь-клиницист) является ведомым, придерживаясь протокола исследования, созданного командой специалистов и менеджеров. В то же время нижние ступени иерархии клинических исследований, организатором и исполнителем которых может и должен стать врач — участник клинического процесса, имеют значение в процессе создания доказательной базы. И вопрос не только в том, что этические нормы общества часто отдают предпочтение именно наблюдательным наблюдениям, или традициям общества. Личный опыт каждого бесценен, но не умение или не желание оформить его в четко спланированное эмпирическое исследование, аналитическая инертность практического врача оставляет индивидуальные знания узкому кругу коллег, хотя может стать источником имеющихся доказательств, иногда — единственным. На уровне клинициста при правильной организации процесса можно и нужно получать качественные данные в исследованиях случаев и серии случаев, одномоментных исследованиях и исследованиях до-после, создавать регистры пациентов. При модернизации регистра легко спланировать когортные исследования и исследования случай-контроль, а при наличии навыков научной организации — провести контролируемые экспериментальные исследования в рамках утвержденных протоколов диагностики и лечения. Формирование базы для рекомендаций уровня 1 и 2 со степенью доказанности А и В начинается с уровней 5, 4, 3, степени С и D. Успех зависит от качества и достоверности собранной и проанализированной информации.

#### ЛИТЕРАТУРА<sup>^</sup>

1. *Гринхальк Т. Основы доказательной медицины* / Т. Гринхальк ; пер. с англ. - М. : Гэотар-мед, 2004. — 240 с.
2. Законодавство України [Електронний ресурс] / Верховна Рада України 1994-2014. - Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/>.
3. *Кельмансон И. А. Принципы доказательной медицины* / И. А. Кельмансон. — СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2004. — 240 с.
4. *Колесник Н. А. Теория и практика доказательной медицины* / Н. А. Колесник, В. Н. Непомнящий, Е. С. Самусева. — К. : Полиграфплюс, 2006. — 200 с.
5. *Мальцев В. И. Методология проведения клинических исследований* / В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, Д. Ю. Белоусов // Украинський медичний часопис. — 2001. - № 5 (25). — С. 49-80.
6. *Медицина, основанная на доказательствах* / Ш. Е. Страус, В. С. Ричардсон, П. Глацейло, Р. Б. Хейнс; пер. с англ. под ред. В. В. Власова, К. И. Сайткулова. — М. : ГЕОТАР-Медиа, 2010. — 320 с.
7. *Петров В. И. Медицина, основанная на доказательствах [учебное пособие]* / В. И. Петров, С. В. Недогода. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 144 с.
8. *Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины* / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер ; пер с англ. С. Е. Башинского, С. Ю. Варшавского. - М. : Медиа Сфера, 1998. - 352 с.
9. *Хенеган К. Доказательная медицина* / К. Хенеган, Д. Баденоч ; пер. с англ. под ред. В. И. Петрова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 128 с.
10. *Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины : [пособие]* / Е. А. Корнышева, Д. Ю. Платонов, А. А. Родионов, А. Е. Шабашов. — Тверь : [б. в.], 2009. - 80 с.
11. *Evidence-based medicine: How to practice & teach EBM* / D. L. Sackett, W. S., Richardson, W. Rosenberg, R. B. Haynes. - New York : Churchill Livingstone, 1997. - 250 p.
12. *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH-GCP [Электронный ресурс] / 2014 ICH. - Режим доступа : <http://www.ich.org>.*
13. *KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis* // *Kidney Int. Suppl.* — 2012. — Vol. 2 (S. 2). — P. 139-274.
14. *KT Clearinghouse [Электронный ресурс] / Canadian institute of health research, Centre for evidence-based medicine. — Toronto, 2000-2011. - Режим доступа: <http://ktclearinghouse.ca/cebmlpractise>.*
15. *Oxford Handbook of Epidemiology for Clinicians* / H. Ward, M. B. Toledano, G. Shaddick [et al.]. — Oxford University Press, 2012. — 388 p.
16. *Oxman A. D. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group* / A. D. Oxman, D. L. Sackett, G. H. Guyatt // *JAMA.* — 1993. — Vol. 270 (17). — P. 2093-2095.
17. *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Электронный ресурс] / 2014 World Medical Association, Inc. - Режим доступа : <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>*

Надійшла до редакції 20.11.2014

Прийнята до друку 28.11.2014

© СОЛОДКИЙ М.І., ДЖУМА К.А., ЖЕЖЕРА Р.В., ВИЛКОВ О.Ю., 2015

УДК 617.55-007-053.1-053.31

<sup>1</sup>М.І. СОЛОДКИЙ, <sup>2</sup>К.А. ДЖУМА, <sup>1</sup>Р.В. ЖЕЖЕРА, <sup>1</sup>О.Ю. ВИЛКОВ**PRUNE BELLY СИНДРОМ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК**<sup>1</sup>M.I. SOLODKIY, <sup>2</sup>K.A. DZHUMA, <sup>1</sup>R.V. ZHEZHERA, <sup>1</sup>O.J. VYLKOV**PRUNE BELLY SYNDROME: A CASE REPORT**<sup>1</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня ОХМАТДИТ, м. Київ<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ<sup>1</sup>National Specialized Childrens' Hospital, Kiev, Ukraine<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine**Ключові слова:** Prune belly синдром, мезенхімальна дисплазія, слабкість м'язів передньої черевної стінки, вади розвитку сечостатевої системи, ниркова гіпоплазія, мегауретер, крипторхізм, пренатальна діагностика,**Keywords:** Prune belly syndrome, mesenchymal dysplasia, abdominal muscle deficiency, urogenital defects, renal hypoplasia, megaureter, cryptorchidism, prenatal diagnosis**Резюме.** Проаналізований клінічний випадок ведення новонародженої дитини з Prune belly синдромом важкого ступеня, що є вродженою аномалією, яка частіше зустрічається серед осіб чоловічої статі, і, характеризується тріадою: слабкістю м'язів передньої черевної стінки, аномаліями розвитку сечової системи, крипторхізмом. У статті розглянуто сучасні погляди на етіопатогенез, клінічні прояви Prune belly синдрому, приділена увага проведенню диференційного діагнозу. Окремо розглянуті питання пренатальної діагностики та сучасні методи лікування цього захворювання**Summary.** Prune belly syndrome (PBS) is a rare congenital anomaly almost exclusive to males defined by the triad of abdominal muscle deficiency, severe urinary tract abnormality and cryptorchidism. The syndrome has a broad spectrum of affected anatomy with different levels of severity. We report a newborn boy with PBS. Diagnosis was confirmed by karyotyping, ultrasound investigation and intraoperative findings.**ВСТУП.** Prune Belly Syndrom (PBS) має декілька назв: Eagle-Barret синдром, Osler-Parker синдром, синдром мезенхімальної дисплазії, синдром тріади. Основними діагностичними критеріями є тріада симптомів: дефект м'язів передньої черевної стінки, аномалії сечовивідних шляхів, двобічний крипторхізм. Хлопчики страждають на цей синдром у порівнянні із дівчатками у співвідношенні 20:1. У популяції він зустрічається 1 на 35000 - 50000 живих новонароджених [1, 2, 5, 7]. Клінічно PBS проявляється ураженням передньої черевної стінки, від легкої гіпоплазії до агенезії м'язів, що і обумовлює назву синдрому «Prune Belly», що означає «живіт, зморщений, як чорнослив»; аномалії сечовивідних шляхів: дилатація сечоводу, його стеноз і атрезія зустрічаються в 25% випадків, гіпоплазія передміхурової залози, розширення сечового міхура, ектопія отворів сечоводів зустрічається у 70% пацієнтів, гідро- або мегауретер, міхурово-сечоводний рефлекс, гідронефроз, в деяких випадках приєднується уросепсис; двобічний крипторхізм. Крім того синдром характеризується поєднаними

симптомами ураження бронхолегеневої системи: гіпоплазією легень, пневмотораксом, ателектазами легень, пневмоніями. Ураження серцево-судинної системи зустрічається у 10% хворих: такі вроджені вади серця як дефекти перегородок, тетрада Фалло. Ураження шлунково-кишкового тракту – гастрошизис, неперфорований анус, порушення повороту кишківника зустрічаються рідше. Ураження опорно-рухового апарату відмічається у 20-50% хворих: еквіноварусні ступні, вроджений вивих стегна, вроджена деформація грудної клітки, інші: артрогрипоз, полідактилія, сколіоз, дефекти шкіри [1, 4, 6, 7, 9].

95% випадків синдрому спорадичні. Однак є не менше 10 сімейних випадків, коли описані уражені брати, двоюрідні брати, дискордантні гомозиготні брати-близнюки. Гіпотеза про аутосомно-домінантний тип успадкування з віддаленими мутаціями не завжди може пояснити усі відомі спостереження [7, 9].

Є дві гіпотези походження синдрому:

1. Усі вроджені вади, що виявляються при цьому синдромі, - наслідок одного первинного порушення розвитку мезодерми, особливо її латеральних відділів, з яких формується черевна стінка, уrogenітальний тракт і передміхурова залоза, що відбувається приблизно на 23-у добу розвитку.
2. В основі синдрому лежить недорозвиток м'язевих волокон в дистальній частині уrogenітального

Джума Крістіна Ахмадівна  
kristina.med@mail.ru

синуса з вторинною обструкцією сечовивідних шляхів і розвитком усіх інших симптомів [3, 5, 7].

За ступенем важкості виділяють три категорії хворих:

**Категорія I** (найважча), до якої відносять пацієнтів з олігогідрамніоном, гіпоплазією легень, клишоногістю, обличчям Поттера, вираженим гідронефрозом та гідроуретером, різким збільшенням сечового міхура, атрезією сечовивідного каналу.

**Категорія II** (середній тип важкості), пацієнти з гідронефрозом, гідроуретером, менш вираженим збільшенням сечового міхура, меншими диспластичними змінами в нирках, обличчя Поттера не спостерігається, безпосередньої загрози для життя немає, хоча іноді приєднується уросепсис.

**Категорія III** (найлегша), для якої зовнішні ознаки менш виражені, функція нирок не порушена, розумовий розвиток хворих нормальний [1, 5, 6, 8].

**КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК.** Новонароджений хлопчик поступив у клініку з пренатального центру на перший день життя з везікоамніотичним шун-

том, слабкістю передньої черевної стінки, двостороннім крипторхізмом і легким ступенем дихальної недостатності. На 19 тижні гестації на УЗД було встановлено мегауретер і мегацист. На 21 тижні гестації було проведено везікоамніотичне шунтування під УЗД контролем. Дитина народилась на 35 тижні вагітності від 37-річної матері з вагою 2660г природнім шляхом з тазовим передлежанням плоду. Було встановлено виражений ступінь олігогідрамніону. За шкалою Апгар на 1 та 5 хвилині дитина була оцінена в 7 балів. Концентрація креатиніну плазми становила 70 мкмоль/л, концентрація сечовини – 3,6 ммоль/л, концентрація натрію – 136 ммоль/л і калію – 5,3 ммоль/л. Діурез по везікоамніотичному шунту становив 1,7 мл/кг/год. УЗД після народження підтвердило двосторонній уретерогідронефроз і гіпоплазію нирок (рис. 1), а наростання показників креатиніну, сечовини, калію і знижене виділення сечі природнім шляхом стало показанням до оперативного втручання – накладання Т-подібних уретерокутанеостом з обох сторін.

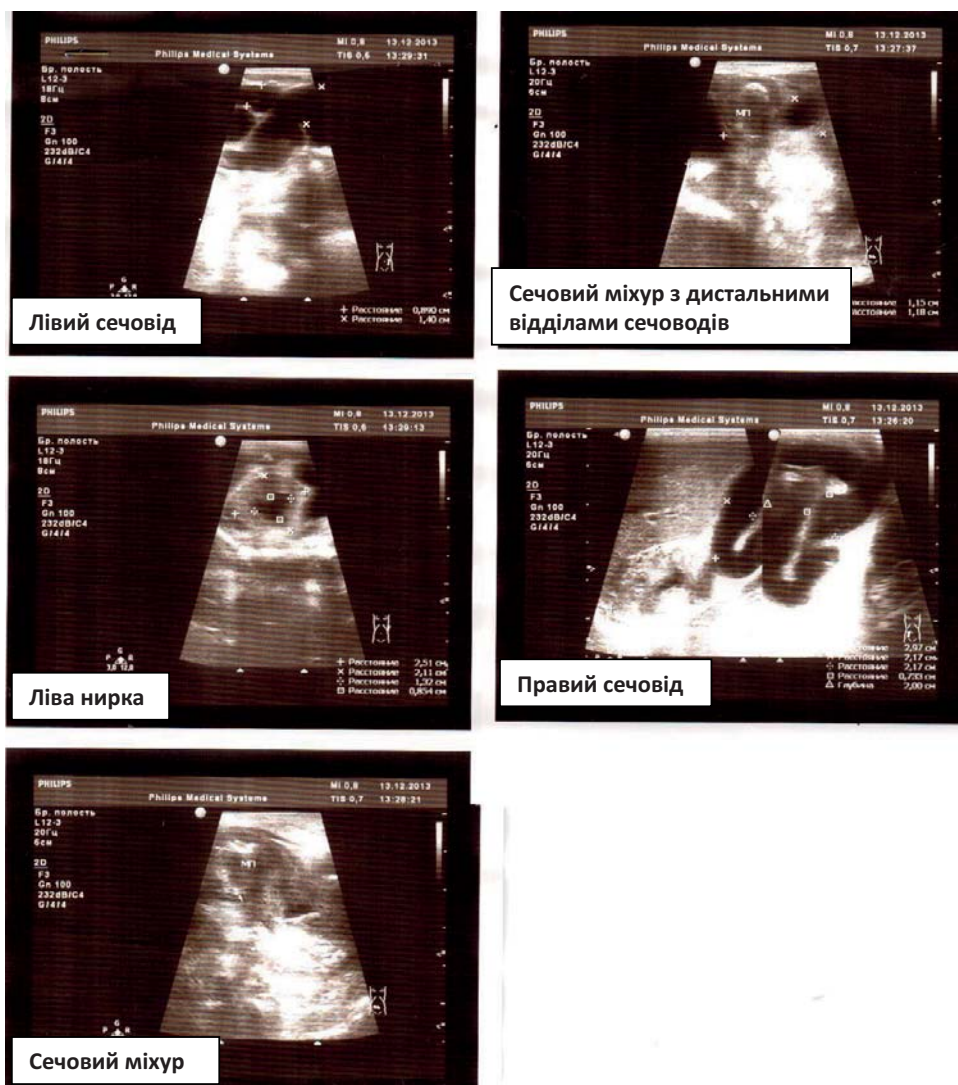


Рис. 1. Ультразвукове дослідження на другий день життя дитини.

Інтраопераційно був підтверджений двосторонній уретерогідронефроз, гіоплазія нирок, гіоплазія стінок сечоводів (рис. 2).



Рис. 2. Сечовід інтраопераційно.

Гістологічне дослідження тканин частини сечоводів показало аплазію їх м'язового шару. На УЗД через тиждень після операції права нирка 28x14 мм, ліва нирка 25x13 мм, паренхіма підвищеної ехогенності, без кортико-медулярної диференціації «білі нирки». Правий сечовід – 12

мм, лівий – 14 мм в дистальних відділах, сечоводи в нижній третині звивисті. В просвіті мисок знаходяться дренажі. Об'єм сечового міхура – 20 мл. Динаміка сироваткової концентрації креатиніну, сечовини, натрію і калію відображена на рис. 3 і 4.

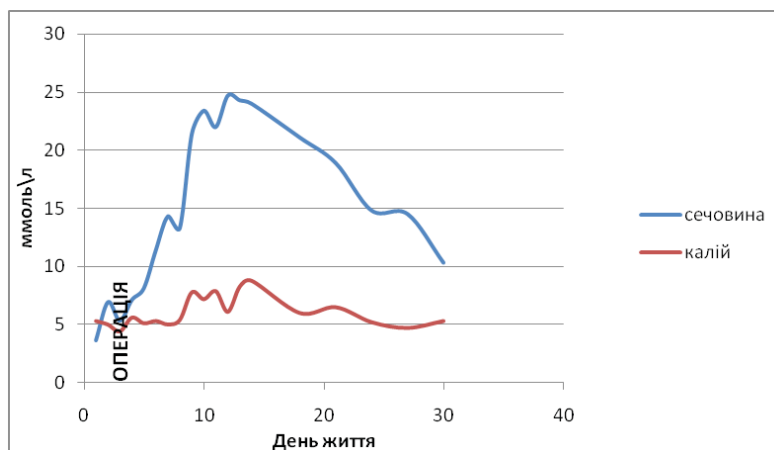


Рис. 3. Динаміка сироваткової концентрації сечовини та калію (ммоль\л).

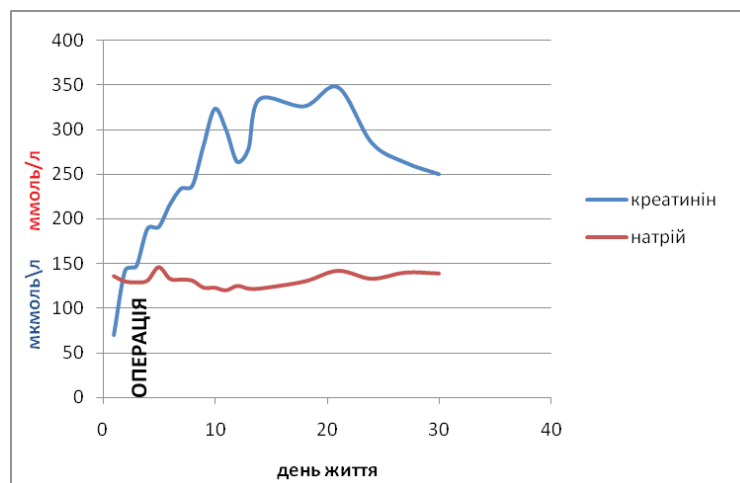


Рис. 4. Динаміка сироваткової концентрації креатиніну (мкмоль\л) і натрію (ммоль\л).

Післяопераційний діурез з правої і лівої уретерокутанеостоми продемонстровано на рис. 5.

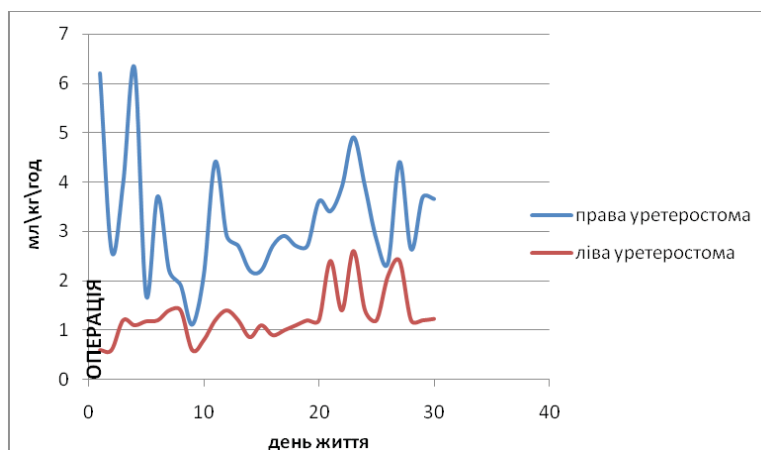


Рис. 5. Динаміка діурезу з правої та лівої уретерокутанеостом після операції.

У післяопераційному періоді дитина отримувала інфузійну, детоксикаційну, антибактеріальну і симптоматичну терапію. Дитина залишалася на штучній вентиляції легень в режимі SIMV до 2-х місячного віку у зв'язку з бронхолегеневою дисплазією, після чого успішно дезінтубована і переведена з реанімаційного відділення у відділення патології новонароджених з діагнозом: Prune belly синдром. Двосторонній гідроуретеронефроз. Гіпоплазія нирок. Гіпоплазія сечоводів. Дисплазія м'язів передньої черевної стінки. Двосторонній крипторхізм. Бронхолегенева дисплазія. Бронхомаліяція. Вивих кульшових суглобів. ХНН I ст. Важкість стану дитини обумовлена гіпоплазією нирок, що в свою чергу обумовлює ниркову недостатність. Подальша тактика залежатиме від можливості компенсувати ниркову недостатність за рахунок перитонеального або гемодіалізу, а також можливості трансплантації нирок.

**ОБГОВОРЕННЯ.** Питання ведення дітей з Prune belly синдромом залишається вкрай складним, адже залежить від пренатальної діагностики із застосуванням сучасних технологій фетальної хірургії та розробленої ефективної програми постнатального лікування таких пацієнтів, за умови ефективної взаємодії акушер-гінекологів, генетиків, дитячих урологів, фетальних хірургів.

Показання до проведення везікоамніотичного шунтування були описані Jonson et al., які розробили програму обстеження матері та плоду, завдяки чому згідно об'єктивних критеріїв є можливість визначити плоди з хорошим та поганим прогнозом. За думкою авторів, внутрішньоутробна декомпресія буде найбільш ефективною та буде збільшувати виживаність плодів у випадках повної інфравезикальної обструкції (клапани задньої уретри, атрезія уретри та ін.), вираженим олігогідрамніомом або зменшеним об'ємом амніотичної рідини, з нормальним вмістом електролітів і білку у сечі плоду, а також у разі відсутності інших поєднаних та хромосомних аномалій, котрі можуть вплинути на кінцевий результат. Таким чином, основними критеріями

ми до проведення везікоамніотичного шунтування слід вважати тяжку ступінь олігогідрамніому і збережену функцію нирок плоду. Однак, у клінічній практиці складно пренатально віддиференціювати плоди з PBS та з первинним міхурові-сечовидним рефлексом або клапаном задньої уретри, особливо враховуючи, що PBS може бути без обструктивних змін на рівні уретри. В таких випадках проведення везікоамніотичного шунтування не є виправданим, як це і доповідають Walsh et al. про 26 випадків, коли шунтування не мало доведеного позитивного ефекту на функцію нирок постнатально [7].

Тактика ведення дітей в неонатальному періоді залежить від категорії, до якої відноситься пацієнт. У I категорії пацієнтів рівень креатиніну може бути нормальним після народження, і поступово наростатиме, як це і було у нашого пацієнта. Якщо ці діти не помирають в ранньому періоді від легеневої гіпоплазії, то в подальшому їх фатальний кінець обумовлений нирковою недостатністю. Всі дренажні операції, такі як везікостоми, уретеростоми, нефростоми, лише полегшують відтік розведеної сечі. Діти, що відносяться до II категорії мають уретерогідронефроз і, як правило, збережену функцію хоча би однієї нирки, що покращує прогноз для життя. Таких дітей потрібно госпіталізувати до спеціалізованих закладів, для вирішення питання проведення реконструктивних урологічних операцій. Діти III категорії з хірургічних втручань потребують низведення яєчок у мошонку, уропатії можуть лікуватись консервативно. Всі діти потребують ретельної профілактики інфекції сечовивідних шляхом антибактеріальної терапії, а також деякі автори рекомендують висічення крайньої плоті [3, 4]. Не дивлячись на всі зусилля, близько у 30% хворих розвивається хронічна ниркова недостатність. Для таких пацієнтів рекомендується трансплантація нирок як єдиний шлях забезпечення нормального розвитку дитини.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, описаний клінічний випадок є прикладом класичного Prune Belly синдрому тяжкого ступеню. Діагноз PBS має вста-

новлюватись пренатально, подальша тактика ведення вагітності має визначатись на основі ступеня порушення функції нирок та наявності поєднаної патології. Новонароджені діти з PBS мають госпіталізуватись у спеціалізовані установи і проходити лікування у дитячих урологів, що займаються веденням вроджених вад розвитку уrogenітального тракту. Не менш важливим є аспект генетичного консультування батьків, щодо прогнозів та виживаності дітей з Prune Belly синдромом та показань для переривання вагітності. Вагітні жінки мають проходити регулярне антенатальне обстеження, у разі виявлення вад розвитку сечостатевої системи плоду, жінку мають консультувати генетики, фетальні хірурги, дитячі урологи.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. *Adenoyokunna A.A.* Prune belly syndrome in two siblings and a first cousin / A.A. Adenoyokunna, J.B. Familusi // *Am J Dis Child.* – 2001. - №2. – P.16:23.
2. *Burbige K.A.* Prune belly syndrome -35 yrs of experience / K.A. Burbige, J.Amodio, W.E.Berdon, T.W.Hensle // *J Urol.*- 1987. - №137. – P.86-90.
3. *Deklerk D.P.* Prostatic maldevelopment in the Prune Belly Syndrome, a defect in prostatic stromal epithelial interaction / D.P.Deklerk, W.W. Scott // *J. Urol.* – 1998. - №120. –P.341-4.
4. *John R.A.* Campbell's urology vol III, 8thEdn / R.A.John // Saunders, 2002. – P.2117- 24.
5. *Felix Y.I.P.* Pediatric Urology 3rd ed / Felix Y.I.P., Richard M. // Butterworth Heinemann, 1997:618-20.
6. *Peterson D.S.* Twins with congenital deficiency of abdominal musculature / D.S. Peterson, L.Fish, A.S. Cass // *J Urol.* – 1992. - №107. –P.670-3.
7. *Rabinowitz R.* Prune belly syndrome in the female subject / R.Rabinowitz, J.F. Schillinger // *J. Urol.* – 1997. – P.118. – P.454-6.
8. *Saddler T.W.* Langman's Medical Embryology. In: Muscular system. 11th ed. / T.W.Saddler // Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins. – 2009. – P.152.
9. *Schultz J.R.* Timing of elective hypospadias repair in children / J.R.Schultz, W.M.Klykylo, J.Wacksman // *Journal of College of Medical Sciences.* – 2011. – №7. (3). – P.36-8.

Надійшла до редакції 12.11.2014

Прийнята до друку 25.11.2014

## 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 нау-**

**кових 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 слідувачі 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 но-

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

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

У тексті загальноприйняті і ті, що часто зустрічаються терміни слід подавати 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



