



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian journal of nephrology and dialysis

2 (46) 2015

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

- EVALUATION OF RENAL REPLACEMENT THERAPY QUALITY
IN UKRAINE: TIME FOR ACTIONS**
Mykola Kolesnyk, Nadiya Kozlyuk 3
- АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ГРАМППОЗИТИВНОЇ
МІКРОФЛОРИ, ВИДІЛЕНОЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК УД СТАДІЇ:
ПОШИРЕНІСТЬ І НАСЛІДКИ**
І.М. Шіфріс, І.О. Дудар, В.Ф.Крот, В. Т. Кругліков, Н.Г. Алексєєва,
Т.М.Нечипорук, Є. М. Григор'єва 13
- ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НАТРІЮ НУКЛЕЇНАТУ У КОМПЛЕКСНОМУ
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІСЛОНЕФРИТ З РЕЦИДИВУЮЧИМ
ПЕРЕБІГОМ**
Н. Степанова, В. Дряньська, В. Кругліков, Л. Лебідь,
О. Корніліна, О. Романенко, М. Колесник 22
- ЯКІСТЬ СНУ У ПАЦІЄНТІВ З ХХН, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ**
Ю. І. Гончар 33
- ВПЛИВ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК
НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ**
І. В. Красюк 37
- АНТИОКСИДАНТНІ ЕФЕКТИ α -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ**
Л. Король, Н. Степанова, О. Аблогіна, Л. Мігаль 42

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

- ПРОБЛЕМЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ БИОЭТИЧЕСКОГО СОЗНАНИЯ
У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**
Ж.Д. Семидоцкая, И.А.Чернякова 49
- ГЕПАТИТИ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ**
Б.І. Паламар 55
- ГЕРПЕСВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ І ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ У ДІТЕЙ**
В. Т. Кругліков, І. В. Багдасарова, І. В. Круглікова, І. Г. Васильєва, О. І. Цюбко 62

ПОВІДОМЛЕННЯ

- ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ №1
ПРО ПРОВЕДЕННЯ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ** 70

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

- ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ** 73



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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (46) 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 24.04.2015 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 16.05.2015. **Підписано до друку** 18.05.2015
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 180515

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.

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

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 2 (46) 2015

founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief – M. Kolesnyk

Deputy Editor – N. Stepanova

Editorial Board –

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

Editorial Council –

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

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

Certificate of registration: KB 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 of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Recommended for publication by Academic Council SI “Institute of nephrology NAMS of Ukraine” (protocol № 2 from 24.04.2015).

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 16.05.2015. **Signed to print** 18.05.2015.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 9,75. Order № 180515

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@poligraf-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

© М. Kolesnyk, N. Kozlyuk, 2015

MYKOLA KOLESNYK, NADIYA KOZLYUK

EVALUATION OF RENAL REPLACEMENT THERAPY QUALITY IN UKRAINE: TIME FOR ACTIONS

М.О. КОЛЕСНИК, Н.І. КОЗЛЮК

ОЦІНКА ЯКОСТІ НИРКОВОЇ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ: ЧАС ДІЯТИSTATE INSTITUTION «INSTITUTE OF NEPHROLOGY OF NATIONAL ACADEMY
MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE», KIEV
UKRAINIAN RENAL REGISTRY

ДУ «ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»,

НАЦІОНАЛЬНИЙ РЕЄСТР ХВОРИХ НА ХХН

Keywords: end-stage renal disease, epidemiology, mortality, renal replacement therapy, Ukraine.**Ключові слова:** термінальна стадія хвороби нирок, епідеміологія, смертність, ниркова замісна терапія, Україна.**Abstract.** Background. Little is known about the status of renal replacement therapy (RRT) in the post-Soviet period of Ukraine. We therefore investigated the epidemiology and treatment outcomes of RRT in Ukrainian patients and put the results into an international perspective.**Methods.** Data from the Ukrainian National Renal Registry for patients on RRT between 1 January 2010 and 31 December 2012 were selected. We calculated the incidence and prevalence of RRT per million population (pmp) and the 3-, 12- and 24-month patient survival using the Kaplan–Meier method and Cox regression.**Results.** There were 5985 prevalent patients on RRT on 31 December 2012 (131,2 pmp). Mean age was $46,5 \pm 13,8$ years, 56% were men and 74% received haemodialysis (HD), while peritoneal dialysis and kidney transplantation both represented 13%. The most common cause of end-stage renal disease was glomerulonephritis (51%), while only 12% had diabetes. In 2012, 1129 patients started dialysis (incidence 24,8 pmp), with 80% on HD. Mean age was 48 ± 14 years, 58% were men and 20% had diabetes. Three-, 12- and 24-month patient survival on dialysis was 95,1%, 86,0% and 76,4%, respectively. The transplant rate in 2012 was 2,1 pmp.**Conclusions.** The incidence and prevalence of RRT and the transplantation rate in Ukraine are among the lowest in Europe, suggesting that the need for RRT is not being met. Strategies to reduce the RRT deficit include the development and improvement of transplantation and home-based dialysis programs. Further evaluation of the quality of Ukrainian RRT care is needed.**Резюме.** Небагато відомо про стан ниркової замісної терапії (НЗТ) у пост-радянських країнах. Ми дослідили епідеміологію та ефективність лікування НЗТ в українських пацієнтів та порівняли результати із міжнародними даними.**Методи.** Були відібрані дані із Українського Національного Ниркового Реєстру для пацієнтів на НЗТ між 1 січня 2010 та 31 грудня 2012. Ми розрахували розповсюдженість та частоту НЗТ на мільйон населення (ртр) та трьох-, 12- і 24-місячне виживання пацієнтів, застосувавши метод Kaplan–Meier та регресійний аналіз Cox.**Результати.** На НЗТ на 31 грудня 2012 року було 5985 пацієнтів (131,2 ртр). Середній вік складав $46,5 \pm 13,8$ років, з них 56% чоловіків і 74% отримували гемодіаліз (ГД), тоді як перитонеальний діаліз та трансплантацію нирки отримували по 13%. Найчастішою причиною термінальної стадії хвороби нирок був гломеруло-нефрит (51%), тільки 12% пацієнтів мали цукровий діабет. У 2012, 1129 пацієнтів почали отримувати діаліз (розповсюдженість 24,8 ртр), із 80% на ГД. Середній вік складав 48 ± 14 років, з них 58% чоловіків та 20% мали цукровий діабет. Трьох-, 12- та 24-місячне виживання пацієнтів на діалізі складало відповідно 95,1%, 86,0% та 76,4%. Частота трансплантації нирки у 2012 складала 2,1 ртр.**Висновки.** Розповсюдженість та частота НЗТ та трансплантації в Україні знаходяться серед найнижчих в Європі, що вказує на те, що потреба у НЗТ є надто високою. Стратегії для зменшення дефіциту НЗТ включають розвиток та поліпшення програм трансплантації та домашнього гемодіалізу. Необхідною є подальша оцінка якості НЗТ в Україні.**Mykola Kolesnyk**
director@inephrology.kiev.ua**BACKGROUND AND SIGNIFICANCE.** Burden of ESRD is increasing worldwide. In the developed countries population aging and increasing prevalence of diabetes mellitus and hypertension are responsible for this dynamics [13]. However, the magnitude of these and other predisposing factors substantially varies across countries reflecting in an enormous variation in

the incidence of ESRD [5, 22] for example, three times lower in Europe than in USA [4]. There is a wide variation in RRT practices and patients' outcomes, hence a dialysis care quality, also among the world's wealthiest countries [2, 11].

Literature reports about the negative association between the high health care expenditure and mortality on dialysis [20]. Therefore the countries with poorer health care budgets need to identify the realistic key targets to deliver good quality of dialysis care and efficiently prioritize their funds.

Since its independence in 1992 Ukraine remains in a transitional state, which has consequences for the availability and quality of RRT [6]. In 2002, the Ukrainian National Renal Registry was established to obtain countrywide information on patients with chronic kidney disease (CKD) stages I–V, with the aim to inform regional and national authorities on the state of their nephrological care and where possible to influence their decisions regarding its organization.

This study reports on the epidemiology and treatment outcomes of RRT in Ukrainian patients and puts the results into an international perspective using information from European and global studies in the same patient group. A goal to deliver a better quality of care to the patients treated with dialysis is of a great importance. When aiming for the care improvement on a national level the awareness of existing shortcomings is essential.

MATERIALS AND METHODS. Data collection and follow-up. Each nephrological centre in Ukraine is obliged by the Ministry of Health to register every new patient with diagnosed CKD. For patients on RRT, the registration form contains the date of starting dialysis or transplantation, type of vascular access, therapy complications and changes, type of donor kidney and status of graft function as well as selected clinical and medication data. By the end of each calendar year the patient's information is updated by his or her nephrologist and the data are sent to the national registry in Kiev via the regional centre for nephrology and dialysis. Currently, the registry contains data of 500 000 patients with CKD Stages I–V. The most extensive data are available for the patients on RRT, as they are best monitored.

Out of the National Renal Registry database we therefore selected all patients treated with RRT, as reported by renal centers from all 27 Ukrainian regions between 1 January 2010 and 31 December 2012.

Data on Ukrainian demography were collected from the official website of the Ukrainian State statistical committee (www.ukrstat.gov.ua). Data on life expectancy at 60 years (the number of years an individual aged 60 years would be expected to live) was derived from www.ec.europa.eu/eurostat. In addition, the following macroeconomic indicators were collected:

- Gross domestic product (GDP) per capita purchasing power parity (ppp). This measure of national wealth is expressed in US dollars and adjusted for ppp, which eliminates the differences

in price levels between the countries. Data were derived from the databases of the World Bank NHP Stats (www.data.worldbank.org).

- Health care expenditure, as percentage of GDP (percentage of gross domestic product spent on health care), expressed in US dollars. These data were derived from the World Health Organization HFA database (www.who.int).
- Human development index (HDI) was created by United Nations, combines indicators of life expectancy, education and income to validate the state of a nation's development. Collected from www.hdr.undp.org.

Clinical data. The glomerular filtration rate (GFR) at the start of dialysis was estimated by the modification of diet in renal disease formula. Data on serum calcium, phosphorus, albumin and haemoglobin were collected by the end of 2012 or by the end of a follow-up in the case of drop-out.

Statistical analysis. We calculated the prevalence and incidence of RRT per million population (pmp) for 2012. Standard descriptive statistics like Student's t-tests and 2 tests were used to compare characteristics between patient groups. In order to calculate survival on dialysis we selected patients incident on dialysis between 1 January 2010 and 31 December 2012. We used the Kaplan–Meier method and Cox regression models and analysed 3-, 12- and 24-month survival from Day 1 of dialysis. In addition, we calculated 1 and 2-year survival from Day 91 for the patients who were still on dialysis after the first 90 days.

The event of interest was death from all causes while follow-up time was censored at the time of transplantation, loss to follow-up and at the end of the observation period (31 December 2012). We compared patient survival between age categories, males and females, primary causes of renal failure and between haemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) treatment. We performed univariate and multivariate Cox regression analyses to calculate crude and adjusted hazard ratios (HRs) for 2- year patient survival, both from Day 1 and from Day 91. The multivariate model included the variables age, sex, primary kidney disease and dialysis modality.

All statistical analyses were performed using SPSS statistical software, version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). P-values <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS. Country characteristics. General information about Ukrainian demography and macroeconomics is presented in Table 1. It shows that Ukraine is a large country with almost 46 million inhabitants with a GDP of 6620 US dollars per capita and 7.7% of GDP spent on health care.

Table 1

Selected data on Ukrainian demography and macroeconomic indicators derived from the World Bank NHP Stats, World Health Organization (WHO), UN data and Ukrainian state statistical committee

Population (2011)	45.598200
Territorial area	603.500 km ²
% City/rural	70/30
Administrative regions, number	27
GDP per capita, ppp (US\$) (2009/2010)	6620/4043
Health expenditure, total (%GDP) (2010)	7,7
Health expenditure per capita (\$US\$) (2010)	234,4
Human development index (HDI)	0,73
Life expectancy at birth, female/male (years)	76/65
Life expectancy at 60 years (years)	18

Prevalent RRT patients. The 5985 patients reported to be alive on RRT by 31 December 2012 were included into the current analysis (Table 2). Among them, 4406 received HD, 787 received PD treatment and 792 patients were reported as living on a functioning renal graft. The RRT prevalence was 131,2 pmp. More than 90% of all prevalent patients were aged 20–64 years, while the oldest age group of 75 years and

older accounted for only 1%. Traditionally, the leading role in Ukrainian RRT is played by HD: in 2012, 74% of prevalent RRT patients were treated with this modality (96,6 pmp), while PD and kidney transplantation both represented 13% of patients. This predominance of HD existed in all age groups. Whereas the majority of dialysis patients were between 45 and 64 years old, most transplant recipients were aged 20–44 years.

Table 2

Demographical and clinical characteristics of prevalent RRT patients (on 31 December 2012)

	All	HD	PD	Tx
N (%)	5985 (100)	4406 (74)	787 (13)	792 (13)
Age, mean (SD)	46,5 (13,8)	47,8 (13,4)	47,4 (13,9)	38,6 (13,1)
Age categories, %				
0–19 years	2	1	2	5
20–44 years	42	38	39	65
45–64 years	49	52	50	27
65–74 years	7	8	7	2
75+ years	1	1	2	1
Sex, % men	56	57*	50	58
Residence, % city inhabitants	67	66	67	71
Primary renal disease, %				
Diabetes mellitus	12	12*	23	4
Glomerulonephritis	51	49*	42	71
Hypertension	3	4	3	0.4
Pyelonephritis	14	14	16	9

Continue table 2

	All	HD	PD	Tx
Polycystic kidney disease	10	11*	7	4
Other	10	10	9	11
eGFR at the start of dialysis, mL/min, mean (SD)	10,3 (3,5)	10,3 (3,4)*	9,7 (4,1)	n/a
EPO use (%)	62	63*	54	n/a
Haemoglobin, g/L, mean (SD)	98,7 (18,2)	98,5(18,3)*	99,9 (17,5)	n/a
Iron medication (%)	90	91	86	n/a
Serum albumin, g/La, mean (SD)	39,0 (5,7)	39,0 (5,7)	38,8 (5,8)	n/a
Serum Ca, mmol/La, mean (SD)	2,2 (0,3)	2,3 (0,3)	2,2 (0,3)	n/a
Serum P, mmol/La, mean (SD)	1,75 (0,6)	1,75 (0,6)	1,76 (0,6)	n/a
P-binders, % of use	90	91	87	n/a
Vit. D, % of use	81	81	80	n/a

Most patients started RRT for ESRD due to glomerulonephritis, whereas diabetes mellitus was the cause of ESRD in only 12%. Patients started on dialysis on average at a GFR of 10,3 mL/min. Mean haemoglobin in dialysis patients was 98,7 g/L with use of erythropoietin (EPO) in 62% of patients and iron medications in 90% of patients, predominantly orally (68%). Mean serum albumin was 39 g/L with 13% of patients with levels <35 g/L. Mean values for serum calcium and phosphate were 2,20 and 1,75 mmol/L, respectively. Phosphate binders were used by 90% of patients and 82% of these medications were calcium based. Eighty-one percent of the patients used vitamin D medications, predominantly orally. At the end of 2012, there were only two private dialysis centres from a total of 85; the majority of HD patients were treated in public, in-patient dialysis centres. The average \pm standard deviation (SD) weekly time on HD was 12,6 \pm 2,8 h (range 8–24 h). In 71% of the patients, a lowflux dialysis membrane was used. Virtually all HD patients (98%) had an arteriovenous fistula as vascular access.

Utilization of PD in Ukraine started in 2001. Although the registry does not collect technical data on PD, the classic continuous ambulatory peritoneal dialysis schedule with four times 2 l exchanges is known to be predominating, mostly using a twin-bag system with conventional PD solutions.

Fifty-three percent of transplant recipients lived with a kidney from a living-related donor and 2% on a spouse kidney. Forty-two percent had a graft from a deceased donor and for 3% the type of donor was unknown. Five patients lived on a second graft.

Incident RRT patients in 2012 In 2012, a number of 1129 patients started RRT (24,8mpmp). All of them started on dialysis, 228 of whom (20%) on PD. The mean age was 48 \pm 14 years; 58% were men; and 66% were city inhabitants. Patients starting RRT on HD or PD did not differ in age, but PD patients more often had diabetes mellitus as cause of renal failure than HD patients (Table 3).

Table 3

Comparison of the baseline characteristics of incident dialysis patients who started HD or PD treatment between 1 January 2010 and 31 December 2012

	All	HD	PD
Patients, n (%)	3094	2515 (81)	579 (19)
Age, mean \pm SD	48,2 (14,3)	48,3 (14,2)	47,9 (14,6)
Age categories, %a			
0–19 years	2	2	2
20–44 years	35	34	38
45–64 years	52	53	48
65–74 years	10	10	11
75+ years	1	1	2
Sex, % men	56	57*	52
Residence, % city inhabitants	65	65	64

Continue table 3

	All	HD	PD
Primary renal disease, %			
Diabetes mellitus	20	18*	27
Glomerulonephritis	38	38	37
Hypertension	5	6	5
Pyelonephritis	16	16	16
Polycystic kidney disease	9	10*	5
Other	12	12	11
eGFR at the start of dialysis, mL/min	10,4 (3,4)	10,5*(3,4)	9,7 (3,8)

View it in a separate window

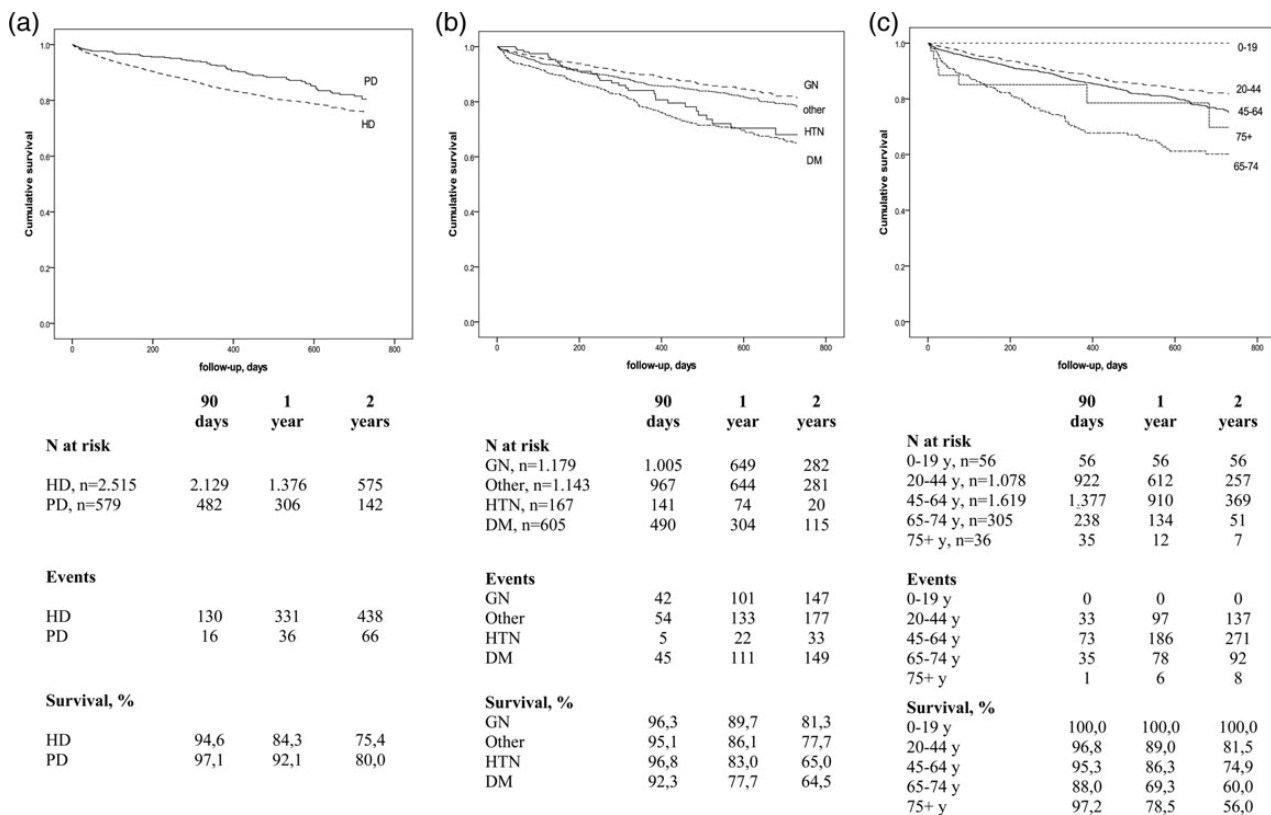
HD, haemodialysis; PD, peritoneal dialysis; SD, standard deviation; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

^aThe column percentage is % of patients of certain age category per RRT modality.

*P < 0.05 HD versus PD patients.

Patient survival on dialysis. For the 3094 patients who started dialysis over the period 2010–12, we analysed patient survival. Within 2 years after the start of dialysis there were 438 deaths among those who started on HD and 66 deaths among those who started on PD. Three, 12- and 24-month patient survival from Day 1 on dialysis were 95,1%, 86,0% and 76,4%, respectively. Unadjusted patient survival on HD was lower

than on PD, P = 0,001 (Figure 1a). When comparing the different causes of renal failure, patients with glomerulonephritis had the best survival probability while diabetic patients had the worst outcome (Figure 1b). In the youngest age group, none of the patients died (Figure 1c). Two-year survival was not different between men and women: 76 versus 77% (P=0.38).



External link. Please review our privacy policy.

Fig. 1. Kaplan–Meier curves for patient survival from Day 1, by dialysis modality (a), primary renal disease (b) and age category (c). HD, haemodialysis; PD, peritoneal dialysis; GN, glomerulonephritis; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; y, years.

Using a Cox regression model, the crude HR of death while being treated with HD when compared with PD treatment was 1,48 [95% confidence interval (CI): 1.15–1.89]. Also after adjustment for age, sex and primary kidney disease, HD patients had a higher risk of death [HR: 1,54 (95% CI: 1,20–1,97)] when compared

with PD patients. To facilitate comparison with international studies, we also performed survival analysis from Day 91 onwards. Of 2615 patients who were alive on dialysis after 90 days of treatment, 85,2% were alive after the first year and 75,8% survived the second year on dialysis (Table 4).

Table 4

One- and 2-year survival probabilities, (from Day 91 to 1- and 2-years +90 days, by age, gender and primary renal disease)

	N	1-Year survival (%)	2-Year survival (%)
All	2615	85,2	75,8
Age categories			
0–19 years	51	100,0	100,0
20–44 years	922	87,3	80,4
45–64 years	1378	85,0	74,2
65–74 years	239	73,0	59,4
75+ years	25	92,3	82,0
Sex			
Men	1416	87,9	77,2
Women	1154	86,8	78,1
Treatment modality			
HD	2132	84,3	75,2
PD	483	88,1	77,6
Primary renal disease			
Diabetes	491	76,1	60,0
Glomerulonephritis	1009	88,5	81,1
Hypertension	145	72,2	61,8
Other	970	87,3	78,3

HD, haemodialysis; PD, peritoneal dialysis.

An additional analysis was performed for younger patients and those older than 65 years: the 2-year survival was 80% for younger patients and 64% for older ones. Difference in unadjusted 2-year survival between HD and PD patients was borderline significant (75,2 versus 77,6%; $P = 0,07$). The unadjusted HR of death while being

treated with HD when compared with PD treatment was 1,28 (95% CI: 0,97–1,68). After adjustment for age, sex and primary kidney disease, HD patients had a 35% higher risk of death [HR: 1,35 (95% CI: 1,02–1,78)] in comparison with patients on PD.

Transplant activity in 2012. There were 98 transplants performed in 2012 (2,1 pmp). Mean age at transplantation was $32,4 \pm 13$ years, with the oldest patients (15,3%) being between 45 and 64 years old; 62% were men and only 7% of the patients had diabetes. Seventy-one percent of patients received a kidney from a living-related donor; 1% got a graft from a spouse and 25% were transplanted with a cadaveric kidney. Finally, in 3% the type of donor was unknown.

DISCUSSION. Treatment of end stage renal disease (ESRD) requires renal replacement therapy (RRT), which includes transplantation and dialysis. Health expenditure on RRT may reach up to 3% of national health care budgets and therefore economic

factors influence the quality of care provided. But this relationship is not always linear: recently an association between macroeconomic factors and dialysis survival outcome has been studied and the result did not favor the countries with the highest health expenditure. This indicates that more money spent does not necessarily mean a better quality of care. Though not directly measurable, quality of care is known to be strongly associated with a certain accepted practice patterns and reflects in patients' outcomes. Therefore for countries with an emerging health care system a question about the optimal care quality on dialysis remains partially unanswered – which targets are essential?

In the current article, we report about the epidemiology, treatment characteristics and patient survival in Ukrainian RRT patients. We found that the prevalence and incidence of RRT in 2012 in Ukraine were 131,2 and 24,8 pmp, respectively, among the lowest in European countries reporting their data to the ERA-EDTA Registry. The (unadjusted) 1- and 2-year patient survival on dialysis was 86,0 and 76,4%, which is somewhat higher compared with other countries in Europe. In the following we discuss potential explanations for our findings by making international comparisons using information from European and global studies in the same patient group.

The number of patients starting on RRT substantially varies around the globe [20], and also within Europe there is a wide variation in RRT incidence. The majority of the European countries providing data to the ERA-EDTA Registry have an RRT incidence ranging between 100 and 150 pmp [8]. The highest incidence of RRT has been reported for Turkey (238 pmp) and Portugal (226 pmp), whereas Ukraine with 24,8 pmp closed the ranks after Montenegro (25,8 pmp) and Russia (42,9 pmp). Being <10% of that in Portugal, the prevalence of RRT in Ukraine (131,2 pmp) is the lowest in Europe [6]. Ukrainian RRT patients are on average 10 years younger than those in other European countries where mean ages range from 58–65 years for incident and 55–60 years for prevalent patients [12]. This is in line with the relatively large share of chronic glomerulonephritis as the primary renal disease, which accounted for >50% in prevalent and 38% in incident Ukrainian patients. However, it can be speculated that in Ukraine, the percentage of glomerulonephritis was overestimated as such a diagnosis is seldom confirmed by biopsy and is often assumed to be the primary cause of renal failure when no other cause is found. The percentages of patients starting RRT for ESRD due to diabetes mellitus or hypertension/renal vascular renal disease and the percentage of other and unknown causes were generally lower in Ukraine than that in other countries (diabetes between 13% and 49% and hypertension/renal vascular renal disease between 2 and 32% [6]).

With regard to RRT modalities, Ukraine follows the pattern of Eastern and many of South European countries—predominantly using HD in >70% of prevalent patients, while the share of HD in Western European countries just reaches 50% by actively increasing transplantation rates. In contrast, in Ukraine the percentage of PD utilization is relatively high [8], although this may also reflect the underdeveloped renal transplantation with the lowest yearly rate in Europe. The latter is a result of an underdeveloped living donor program together with a virtually absent transplantation of cadaveric kidneys. With regard to HD dose, 63% of Ukrainian patients received a 12 h per week regimen, which is similar to the other European countries where this on average was 59,3% [3]. An arteriovenous fistula as vascular access was used in 98% of Ukrainian patients which is much higher than reported in the literature [3, 17]. When comparing the two dialysis modalities, we found that HD and PD patients were similar in age and that PD patients were more often female and more often had diabetes than those on HD. This is in contrast with other studies in which PD patients are usually younger [14, 21, 24] and less often have diabetes [14, 21]. In Ukraine, however, only 11% of dialysis patients is >65 years of age explaining a more even age distribution across modalities. In general, where access to RRT is limited, dialysis modality choice is dictated rather by actual availability of HD stations than by well-considered modality selection.

When comparing clinical characteristics, serum albumin levels were somewhat higher (39 g/L) in Ukraine

than those in patients from other European countries participating in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) (36 g/L) [18, 19]. In contrast, mean haemoglobin levels were much lower (98,5 g/L) than reported for DOPPS patients (≥ 110 g/L) [15, 15]. This may in part be due to less frequent prescription of intravenous iron injections (35 versus 43–71%) and EPO (62 versus 63–84%) than in DOPPS [15]. Calcium and phosphorus levels as well as the prescription of phosphate binders (91%) were similar to those described in the literature [18]. Nevertheless, the type of phosphate binders differed: whereas 82% of Ukrainian patients used calcium-based phosphate binders, in DOPPS this was 73%. Synthetics like sevelamer were used by only 6 versus up to 17% in DOPPS [18]. These findings suggest that the more expensive treatments like EPO and sevelamer are prescribed less frequently in Ukraine than in countries with higher health expenditures.

Finally, vitamin D was prescribed more often, 81 versus 33–66% in the countries participating in DOPPS [18, 19]. It has been shown that prevalence of RRT is associated with GDP per capita [8]. Incidence of RRT is associated with other macroeconomic factors, such as gross national income per capita [5, 8], health care system and renal service organization [10], as well as general population demographics, its health status [1] and the prevalence of diabetes [19]. Furthermore, results of the EVEREST study showed that factors such as GDP per capita, health expenditure as proportion of GDP and HDI were positively associated with the number of patients starting RRT in a country [5]. Caskey et al. found that every 1% increase in GDP spent on health care was associated with an 11% increase in RRT incidence. Furthermore, other studies showed that the country's overall spending for ESRD correlates with per capita healthcare spending [5].

These macroeconomic indicators are lower for Ukraine in comparison with all developed European countries participating in the EVEREST study [11]. However, compared with the neighbouring country Romania, that has similar health expenditures, Ukraine still has a five-time lower incidence of RRT [11, 12]. This suggests that in addition to the level of health expenditures also other factors like healthcare organization and financial prioritizing might play a role in admission of patients to RRT and other factors affecting RRT incidence. For instance, the share of for-profit dialysis facilities—another factor that is positively associated with RRT incidence—is very low in Ukraine (2.3%), while in Romania already in 2003 this sector accounted for 20% [11]. The very low incidence and prevalence of RRT in a large country with a low GDP may indicate that the need for RRT is not being met. In addition, the low mean age together with the relatively low share of diabetes suggests a highly selected RRT population, which most likely leaves the older and sicker patients untreated. The latter may be due to various reasons such as late or non-referral to a nephrologist or patient delay. It is, however, difficult to approximate the need for RRT in Ukraine

because of the low life expectancy. The life expectancy for men is 65 years which equals the mean age of the incident dialysis population in many European countries. In Ukraine many patients may therefore die before they even reach ESRD. The overall unadjusted 2-year patient survival on dialysis in Ukraine is better than that of European patients in general: 76,4 versus 69,9% (from Day 1) and 75,8 versus 71,6% (from Day 91) [6]. Comparison of survival for the separate age categories, however, reveals that from both Day 1 and Day 91, the 2-year survival was generally worse than in the European countries providing data on patient survival to the ERA-EDTA Registry. In contrast, the survival of the youngest (<20 years) and oldest (≥75 years) patients in Ukraine was better potentially indicating an even stricter patient selection in those age categories. In addition, the better 2-year survival on PD versus HD is in line with other publications [7, 9, 14, 24].

Although the data provided by the Ukrainian National Renal Registry give valuable and relatively extensive epidemiological information about RRT in the country, some limitations should be mentioned. The majority of clinical and medication data only reflect the last available data in a calendar year while data recorded at the start of dialysis is not available. Furthermore, the registry does not include data on comorbidity, which hampers adjustment for resulting case-mix differences in (survival) analyses. Adjustment for age and primary renal disease, however, has been shown to largely solve this problem [23].

Despite the differences in patients' characteristics, comparisons in two-year survival delivered ambiguous and controversial results: it is unclear why generally much younger patients would have an inferior survival. Is it only explained by insufficient anaemia management? Are patients' co-morbidity characteristics significantly different? Was there different pre-dialysis care? Are other dialysis practices different? Large international studies showed a significant impact of certain hemodialysis practices (e.g. erythropoietin and iron use, type of vascular access used, *etc.*) on patients' mortality and morbidity outcomes [3, 12]. We were able to report on a limited number of a dialysis care quality indicators, but such data is not sufficient to draw a conclusion⁸. Additionally such an important issues as patients' morbidity, quality of a pre-dialysis care, long-term patients' and dialysis technique survival outcomes need further investigation.

For better understanding of causes of differences between Ukrainian data and data from European countries and to make parallels between the care quality indicators and patients' mortality we propose to study patients' survival outcomes on dialysis, compare survival between hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) patients in Ukraine and one of the richest European countries – Netherlands. The 5-year survival will be studied by using data of both Ukrainian and Dutch National renal registries.

To improve the level of estimation of RRT we propose to compare patient and dialysis-center level

factors that are known to be associated with morbidity and mortality. Facility-level indicators include data on dialysis modality, technique, regime, dose, management of anemia and vascular/peritoneal access, serum albumin, mineral metabolism, as well as data on facility characteristics (size, staffing practices and pre - ESRD practices). Patient – level indicators include data on demographics, co-morbidity and morbidity (hospitalizations), dialysis technique failure and mortality. We intend to conduct an international multicentre observational cohort study involving a representative sample of dialysis patients prevalent at the point of enrollment at chosen study centers. The study is for 3 years and will include three parts to address our main purposes. We aim to collect data from the prevalent patients treated with hemodialysis (HD) and/or peritoneal dialysis (PD) at 18-20 medium to large centers of nephrology and dialysis in different geographical areas in Ukraine and Netherlands. The choice of the participating dialysis centers will be based on their patients to be representative for the country's general dialysis population, hence have the same age range, gender proportion and primary renal disease structure. This will be assessed with the data available from the National renal registries of the country, which also contain data on the dialysis center. All adult dialysis patients (18+y.o.), prevalent at the point of enrollment at the chosen dialysis centers are expected to be included. In each center data will be gathered from the patients' charts or/and electronic dossiers by a research nurse. The following baseline data will be collected cross-sectionally from the dialysis patients prevalent at the point of enrollment at each study center: demographical data, including ethnicity, marital status, education level, employment status; detailed information about the primary renal disease, time of referral/ duration of an established contact with nephrologist before the start of dialysis, nutritional measures and extensive comorbidity data. Further the following facility-level data will be gathered: facility characteristics, staffing practices, hospital and outpatient practices; dietician, nurse/technician and physician practices. Further data regarding the actual dialysis treatment will be collected longitudinally: at the start of dialysis, after 3, 6, 12, 18, 24, 30 and 36 months of treatment. These include: type of vascular access, dialyzer membrane, number of dialysis sessions, type of HD/PD technique, changes in modality and its duration, weekly Kt/V, *etc.*; for the patients on PD - the data on dialysis regime and type of solutions used, weekly Kt/V, type of peritoneal transport, net ultrafiltration (by the PET test), *etc.* Furthermore for both HD and PD patients' data on diuresis and an estimated GFR, blood pressure, blood parameters (hemoglobin, creatinine, electrolytes albumin, iron, *etc.*). Data on medications used, including anemia and iron treatment, mineral metabolism disorders and antihypertensive medication together with doses and compliance indication will be collected. Further the following patient-level data will be gathered: information on patients' morbidity (hospitalization date, reason); data on changes in the dialysis

techniques (type, date, reason); data on mortality and any other event of study drop-out (departure from the study center, transplantation).

We intend to compare long-term dialysis patients' survival outcomes between the cohorts of all incident dialysis patients in Ukraine and Netherlands. We will analyze the 5-year mortality on dialysis by performing crude and adjusted survival analysis, using the data from the two registers. By using the registries' data for this purpose we will get a sufficient power to obtain conclusive results, while if only using the mortality data from the study centers the total number of events will not be enough.

We are expecting to recruit 10-15 medium-to-large size dialysis centers in all countries' regions/ geographical areas to obtain data from at least 1000-1200 patients. To analyze the cross-sectional/ baseline data to characterize study patients' population such as prevalence of patients conditions, their characteristics, etc, or description of facility practices the descriptive statistics will be used (mean, variance, proportion). Cross-sectional associations at patients- and facility - level will be studied with linear and logistic regression models that will also account for differences among patients and facilities. Associations between clinical outcomes (morbidity, switch of dialysis technique) and practice patterns are analyzed using Poisson, logistic, proportional hazards, log-linear or linear regression models, as appropriate, that control for patient demographic and comorbidity differences.

Longitudinal follow-up data will be used to study prospective associations (baseline condition predict future event, e.g. laboratory values, GFR decline rate). These analyses will be performed with Cox regression (time to event with censoring) and repeated measures models. The 5 - year survival analyses will be performed using Kaplan-Meier method together with a crude and an adjusted Cox proportional hazard models. The survival analyses stratified for dialysis techniques will also be performed and the results will be compared between the countries.

CONCLUSIONS. In conclusion, our findings allowed the status and outcomes of Ukrainian RRT to be put into a European perspective.

The low incidence and prevalence of RRT in the country suggest that the need for RRT is not being met. Considering the very low transplantation rate and the much younger dialysis population than in the rest of Europe, strategies to reduce the RRT deficit in Ukraine should be the development and improvement of transplantation and home-based dialysis programmes.

Comparison of the available indicators of RRT quality in Ukraine to other European countries provided equivocal results. Further investigation is needed to evaluate the quality of Ukrainian RRT care. It will be great to make attempt to make the cross-national comparison to examine to which extend greater resource investment enhances quality of care delivered to dialysis patients. Such a comparison will identify essential targets for reforming Ukrainian health care services in-

involved in treatment of ESRD and will help to identify potential pitfalls national care system.

ACKNOWLEDGEMENTS. This work has been made possible by the collection of data by main regional coordinators of Ukrainian National Renal Registry.

REFERENCES:

1. *Caskey F. J.* Exploring the differences in epidemiology of treated ESRD between Germany and England and Wales / H. J. Schober-Halstenberg, P. J. Roderick [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 47. – P. 445-454.
2. *Caskey F. J.* Global variation in renal replacement therapy for end-stage renal disease / A. Kramer, R. F. Elliott [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 2604-2610.
3. *Couchoud C.* From registry data collection to international comparisons: examples of haemodialysis duration and frequency / J. Kooman, P. Finne [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 217-224.
4. *De Vecchi A. F.* Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies – an international review: costs and reimbursement/funding of ESRD therapies / M. Dratwa, M. E. Wiedemann // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14, Suppl 16. – P. 31-41.
5. *Dor A.* End-stage renal disease and economic incentives: the International Study of Health Care Organization and Financing (ISHCOF) / M. V. Pauly, M. A. Eichleay [et al.] // *Int. J. Health. Care Finance Econ.* – 2007. – Vol. 7. – P. 73-111.
6. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2011. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics. Amsterdam, The Netherlands, 2013.
7. *Fenton S. S.* Hemodialysis versus peritoneal dialysis: a comparison of adjusted mortality rates / D. E. Schaubel, M. Desmeules [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol 30. – P. 334-342.
8. *Grassmann A.* ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends / S. Gioberge, S. Moeller [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2587-2593.
9. *Heaf J. G.* Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis / H. Lokkegaard, M. Madsen // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol. 17. – P. 112-117.
10. *Horl W. H.* Healthcare systems and end-stage renal disease (ESRD) therapies—an international review: access to ESRD treatments / F. de Alvaro, P. F. Williams // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14, Suppl 6. – P. 10-15.
11. *Kramer A.* Exploring the association between macroeconomic indicators and dialysis mortality / V. S. Stel, F. J. Caskey [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 1655-1663.
12. *Kramer A.* Renal replacement therapy in Europe—a summary of the 2010 ERA-EDTA Registry Annual Report / V. S. Stel, J. M. Abad Diez [et al.] // *Clin. Kidney J.* – 2013. – Vol. 6. – P. 105-115.
13. *Levey A. S.* Chronic kidney disease: common, harmful, and treatable—World Kidney Day 200 / S. P. Andreoli, T. DuBose [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 401-405.

14. *Liem Y. S.* Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in The Netherlands / *J. B. Wong, M. G. Hunink [et al.]* // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71. – P. 153-158.
15. *Locatelli F.* Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / *R. L. Pisoni, C. Combe [et al.]* // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 121-132.
16. *Muntner P.* The contribution of increased diabetes prevalence and improved myocardial infarction and stroke survival to the increase in treated end-stage renal disease / *J. Coresh, N. R. Powe [et al.]* // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1568-1577.
17. *Port F. K.* Improving outcomes for dialysis patients in the international Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study / *R. L. Pisoni, J. Bommer [et al.]* // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 246-255.
18. *Tentori F.* Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / *M. J. Blayney, J. M. Albert [et al.]* // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 52. – P. 519-530.
19. *Tentori F.* The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study / *J.M. Albert, E. W. Young [et al.]* // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 963-972.
20. U.S. Renal Data System, *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.* Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2010.
21. *Van de Luitgaarden M. W. M.* Factors influencing the decision to start renal replacement therapy: results of a survey among European nephrologists / *M. Noordzij, C. Tomson [et al.]* // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60. – P. 940-948.
22. *Van Dijk P. C.* Effect of general population mortality on the north-south mortality gradient in patients on replacement therapy in Europe / *A. H. Zwinderman, F. W. Dekker [et al.]* // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71. – P. 53–59.
23. *Van Manen J. G.* Confounding effect of comorbidity in survival studies in patients on renal replacement therapy / *P. C. van Dijk, V. S. Stel [et al.]* // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22. – P. 187-195.
24. *Vonesh E. F.* The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis / *J. J. Snyder, R. N. Foley [et al.]* // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66. – P. 2389-2401.

Надійшла до редакції 15.02.2015

Прийнята до друку 19.03.2015

© Шіфріс І.М., Дудар І.О., Крот В.Ф., Кругліков В. Т., Алексєєва Н.Г.,
Нечипорук Т.М., Григор'єва Є. М., 2015

УДК: 616.61–036.12.616.157-078]-039.1-036.8

І.М. ШІФРІС¹, І.О. ДУДАР¹, В.Ф. КРОТ¹, В. Т. КРУГЛІКОВ¹, Н.Г. АЛЕКСЄЄВА²,
Т.М. НЕЧИПОРУК², Є. М. ГРИГОР'ЄВА²

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ГРАМПозитивної МІКРОФЛОРИ, ВИДІЛЕНОЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК VД СТАДІЇ: ПОШИРЕНІСТЬ І НАСЛІДКИ

I.M. SHIFRIS¹, I.O. DUDAR¹, V.F. KROT¹, V.T. KRUGLIKOV¹, N.G.ALEKSIEVA²,
T.N. NECHYPORUK², E. M. GRIGORJEVA²

ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF GRAM POSITIVE BACTERIA ISOLATED IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASES STAGE 5 D: PREVALENCE AND OUTCOMES

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

²Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

¹SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Scientific and Practical Center of Nephrology and Dialysis

Ключові слова: гемодіаліз, перитонеальний діаліз, нирково-замісна терапія, пацієнти, резистентність, колонізації, антибіотики, бактеріальні інфекції, штами.

Key words: hemodialysis, peritoneal dialysis, patients, renal replacement therapy, resistant, colonization, antibiotics, bacterial infection, strains.

Резюме. Бактеріальні інфекції у пацієнтів з хронічною захворюванням нирок V Д ст. (ХБП V Д ст.) асоціюються з високим ризиком госпіталізації та смерті.

Цель исследования: изучить спектр условно-патогенных бактерий, их антибиотикорезистентность, и связь носительства с показателями госпитализации и смертности взрослых пациентов с ХБП V Д ст.

Материал и методы. Нами проведено когортное проспективное открытое рандомизированное исследование, в которое было включено 146 пациентов с ХБП V Д ст. (118 ГД и 28 ПД пациентов). Исследование проведено в два этапа. На первом этапе было проведено микробиологическое скрининговое исследование. Материалом для исследования были мазки со слизистых оболочек носа и зева, а также влажные мазки с кожи в области доступа для диализа. На втором этапе исследования пациенты были рандомизированы на две группы: в первую (n=61) включены пациенты с идентифицированной колонизацией MRSA и VRE, вторую - составили больные, у которых констатирована колонизация другими условно-патогенными бактериями (n=85). Группы были репрезентативны по полу, возрасту, типу поражения почек, модальности почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Микробиологическое обследование проводилось путем посева материала на твердые питательные среды. Конечными точками были общее количество случаев госпитализации и смертности, которые оценивались на протяжении 24 месяцев с момента рандомизации.

Результаты. Колонизация того или иного биотопа условно-патогенными бактериями была констатирована у 100% пациентов. Всего выделено 347 штаммов грамположительных бактерий: 284 и 63 при обследовании ГД и ПД пациентов, соответственно. Без статистического отличия в зависимости от модальности диализа около 20% штаммов микроорганизмов были резистентными к 10 и более антибиотикам. MRSA колонизация была выявлена у 49 (33,6%) пациентов (37/31,4% и 12/42,9% ГД и ПД больных, соответственно; p=0,246). VRE колонизация констатирована у 12 пациентов (10/8,5% и 2/7,1% ГД и ПД пациентов, соответственно; p=0,81). За время мониторинга зарегистрировано 70 эпизодов госпитализации. Не зависимо от модальности ПЗТ, достоверно большее количество случаев имело место среди пациентов первой группы (39/64% против 31/36,5%; $\chi^2=10,733$, p=0,001). Удельный вес умерших среди пациентов первой группы в три раза превышал аналогичный показатель второй (9/14,8% против 4/4,7%; $\chi^2=4,42$, p=0,0355). Относительные риски госпитализации и смертности, при наличии колонизации MRSA/VRE, увеличивались в 1,75 (95% ДИ: 1,25-2,5) и 3,14 (95% ДИ: 1,01-9,7) раза.

Заключение. Установлено, что колонизация MRSA/VRE у взрослых пациентов с ХБП V Д стадии является маркером риска и предиктором отрицательного клинического прогноза. Констатировано, что в популяции пациентов с ХБП V Д стадии модальность ПЗТ не оказывает существенного влияния на частоту негативных последствий, в частности на частоту госпитализации и смертности.

Summary. Bacterial infections in chronic kidney disease stage V D (CKD V D st.) patients are associated with increased risk of hospitalization and death.

Шіфріс Ірина Михайлівна
shifris777@mail.ru

The aim was to study of opportunistic pathogenic bacteria spectrum, their antibacterial resistance and the correlation between carriage and hospitalization and mortality rate in adult patients with CKD V D st.

Materials and methods. This prospective cohort, open-label, randomized, two-phase study included 146 patients with CKD V D st., 118 of whom were treated by hemodialysis (HD) and 28 by peritoneal dialysis (PD). The microbiological screening was conducted in the first stage. The examined material was throat/nose swabs and wet smears from skin of dialysis access site. On the second stage all patients were randomized on two groups: the group 1 (n=61) included patients with identified MRSA / VRE colonization and group 2 (n=85) included patients with colonization of other strains of opportunistic pathogenic bacteria. The groups were representative according to gender, age, type of kidney affections and renal replacement therapy (RRT) modality. The microbiological examination consisted of inoculation of hard medium by examined material. The end points were total amount of hospitalization and death events evaluated for 24 months after randomization.

Results. The colonization of some biotype of opportunistic pathogenic bacteria was established in 100% of patients. In total were isolated 347 strains of gram-positive bacteria: 284 and 63 in HD and PD patients, respectively. Without statistical significance approximately 20% of microorganism strains were resistant to 10 and more antibiotics according to dialysis modality. The MRSA colonization was identified in 49 (33.6%) patients (37/31.4% and 12/42.9% of HD u PD patients, respectively; $p=0,246$). The VRE colonization was established in 12 patients (10/8.5% and 2/7.1% of HD and PD patients, respectively; $p=0.81$).

The 70 hospitalization episodes were recorded during monitoring period. The significant majority was established in group 1 of patients (39/64% vs. 31/36.5%; $\chi^2=10.733$, $p=0,001$) irrespective of RRT modality. The specific share of dead persons in group 1 was in three times more than such share in group 2 (9/14.8% vs. 4/4.7%; $\chi^2=4.42$, $p=0.0355$). The relative risks of hospitalization and death in the presence of MRSA/VRE colonization increased in 1.75 (95% CI: 1.25-2.5) and 3.14 (95% CI: 1.01-9.7) times.

Conclusion. In this study was demonstrated that MRSA/VRE colonization in adult patients with CKD V D st. is a risk marker and a predictor of negative clinical prognosis. The RRT modality hadn't significant effect on rate of negative consequences, particularly on rate of hospitalization and death in population of CKD V D st. patients.

ВСТУП. Інфекційні захворювання, зокрема інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПМД), залишаються однією з провідних причин смерті населення та значного споживання ресурсів. Складності оцінки фактичних збитків від ІПМД визначаються значним недообліком випадків за даними офіційної реєстрації та відсутністю достовірної інформації. Серед інших аспектів загально-визнаними є недостатньо високий рівень розвитку інфраструктури, обмеженість та труднощі лабораторної діагностики, брак кваліфікованих медичних кадрів. Економічний збиток, що заподіюється ІПМД, обчислюється в США - 4,9 млрд. доларів, в Великобританії - 1 млрд. фунтів стерлінгів щорічно. За іншими даними, ІПМД в США пов'язані з 99000 смертями та матеріальними затратами в 33 млрд. доларів щорічно [16, 17]. Вартість перебування в лікарні дорослого пацієнта з ІПМД приблизно на 43 000 доларів дорожче, ніж пацієнта без ІПМД (\$ 52096 проти \$ 9377). В країнах Європи щорічно понад 37000 випадків смерті асоціюються з ятрогенними інфекціями [10, 14, 17].

Щорічне зростання цієї категорії інфекцій є неминучим наслідком прогресу та актуальною проблемою охорони здоров'я усіх країн світу. Фактори ризику виникнення ІПМД мають часткові відмінності в залежності від рівня життя населення. Відповідно до результатів проведених досліджень незалежними факторами ризику ІПМД є: вік понад 65 років, перебування в відділеннях інтенсивної терапії, госпіталізація терміном понад 7 діб, використання інвазивних пристроїв (центрального венозного катетера (ЦВК), сечового катетера, ін-

тубаційних та трахеостомічних трубок). Колонізація умовно-патогенною або резистентною флорою значно підвищує ризик інфекцій при проведенні інвазивних лікувальних та діагностичних процедур. Доведеними факторами ризику є і наступні стани: імуносупресія; важкі коморбідні захворювання; нейтропенія; застосування антацидів, що знижують бар'єрну функцію шлунка; застосування антибіотиків (пригнічення власної флори і зниження колонізаційної резистентності); повторні гемотрансфузії.

Додатковими факторами, що впливають на поширеність ІПМД в країнах з середнім та низьким рівнями доходів, відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, є: низька вага при народженні, парентеральне харчування, наявність двох або більше захворювань [10,17].

Однією з найважливіших особливостей ІПМД є збудники, які відрізняються своєю стійкістю до антибактеріальних препаратів, що традиційно застосовуються для лікування бактеріальних інфекцій. За останні роки ріст резистентності мікроорганізмів і усвідомлення несприятливих медичних та економічних наслідків цього факту істотно змінилися, що знаходить відображення в більшості національних та міжнародних керівництв з антимікробної терапії. Проблема посилюється й браком принципово нових АБ препаратів, здатних подолати зростання резистентності.

Інфекції, викликані резистентними штамми мікроорганізмів (МО), супроводжуються підвищенням смертності. Більша частина наявних даних щодо частоти інфекцій, викликаних резис-

тентними МО, стосується країн з високим рівнем доходу. За даними дослідження Центру по контролю та профілактиці захворювань США інфекції, викликані антибіотикорезистентними бактеріями, щорічно виникають майже у 2 мільйонів пацієнтів. Принаймні 23 000 смертей безпосередньо обумовлені цією категорією інфекцій. В країнах Європи наслідком бактеріальних інфекцій спричинених полірезистентними збудниками є понад 25 тис. летальних випадків щорічно [9, 10, 19].

Поширеність полірезистентної флори суттєво різниться в залежності від типу лікувального закладу, профілю відділення та контингенту хворих. Полірезистентні МО найбільш часто виділяються від пацієнтів з важкою соматичною хронічною патологією. Результати багаточисельних досліджень демонструють значно вищий відсоток інфекційних ускладнень, викликаних резистентними штамми МО, в популяції пацієнтів з ХХН ВД стадії, ніж у загальній. Зокрема, на долю ГД пацієнтів США припадає понад 15% інвазивних інфекцій, обумовлених метицилін-резистентним *S. aureus* (MRSA). Результати моніторингу Центру по контролю та профілактиці захворювань США свідчать, що ризик виникнення MRSA інфекції у ГД хворих є в 100 разів вищим, ніж в загальній популяції [9, 11]. Результати нещодавно опублікованого мета-аналізу 38 досліджень ще раз продемонстрували роль колонізації резистентними МО в розвитку інфекційних ускладнень в ГД популяції. Частота останніх складала 19% серед колонізованих MRSA проти 2% серед не колонізованих [24]. Не менш актуальною проблемою в популяції пацієнтів з ХХН ВД стадії, як і в загальній, є збільшення питомої ваги носійства ванкоміцинрезистентних штамів ентерококів (VRE), других за частотою збудників бактеріальних ускладнень. Частота колонізації VRE, за даними популяційних досліджень, значно варіює, та становить 4% - 22% [7,18].

Значна розповсюдженість колонізації та інфекційної коморбідності, спричиненої резистентними штамми, зокрема MRSA та VRE в популяції хворих на ХХН ВД стадії асоціюється з попередньою госпіталізацією, високою частотою використання катетерів, не раціональним використанням антибіотиків, не дотриманням правил асептики, анамнезом (цукровий діабет, попередня імуносупресія, важкі коморбідні стани, використання антацидів, анемія, повторні гемотрансфузії) [6, 7, 8]. Підвищена смертність від інфекцій, обумовлених бактеріями з множинною медикаментозною стійкістю викликає велике занепокоєння, тому що розповсюдженість колонізації зазначеними МО є однією з найвищих в діалізній популяції. Висока поширеність МО з множинною медикаментозною стійкістю серед хворих на ХХН ВД стадії сприяє їх трансмісії і у загальній популяції та, відповідно, збільшенню питомої ваги цієї категорії інфекцій.

Вплив АБ препаратів є одним з основних факторів ризику виникнення та поширення штамів

МО з множинною стійкістю до ліків [15, 20]. З іншого боку, зростання резистентності МО є найважливішою проблемою на шляху до ефективного клінічного застосування АБ препаратів. Складність збереження рівноваги між необхідністю проведення адекватної АБ терапії і обмеженням зростання резистентності флори диктують необхідність пошуку нових підходів до стратегії застосування антибіотиків. Проте, результати досліджень констатують наявність нераціонального використання АБ препаратів, як в загальній, так і в популяції пацієнтів з ХХН ВД стадії. Так за результатами обсерваційного дослідження, проведеного в двох відділеннях амбулаторного ГД Бостона, рівень призначення парентеральних АБ препаратів, за даними ретроспективного аналізу, становив 32,9 дози / 100 пацієнто-місяців. Протягом 12 місячного проспективного спостереження, в цілому, 278 ГД пацієнтами було отримано 1003 дози АБ препаратів. 32% пацієнтів отримали хоча б одну дозу, середня кількість АБ доз отриманих на одного лікуваного пацієнта становила 11,3. Найбільш часто призначуваним препаратом був ванкоміцин. Біля 30% доз були класифіковані експертами як неприпустимі. Парентеральне застосування АБ препаратів при відсутності критеріїв інфекції та нераціональне амбулаторне емпіричне призначення ванкоміцину та цефалоспоринів третього або четвертого покоління – визначені в цьому дослідженні, як найбільш поширені помилки лікувальної тактики [21].

Завдання, що стоїть перед клініцистом, полягає у виборі АБ препарату за принципом мінімальної достатності, тобто з мінімально широким спектром антимікробної активності, щоб не сприяти розвитку стійкості збудника, з одного боку, але і не піддати хворого ризику неадекватної, недостатньої терапії, з іншого. Враховуючи об'єктивні складності лікування ятрогенних інфекцій (важкість стану пацієнтів, коморбідність, часто полімікробний характер інфекції, можливість виділення збудників з множинною стійкістю до антибактеріальних засобів), необхідним є дотримання принципів раціонального застосування АБ препаратів:

- АБ терапію слід розпочинати невідкладно при документуванні інфекції до отримання результатів бактеріологічного дослідження;
- вибір стартового емпіричного режиму терапії повинен бути програмованим з урахуванням ймовірного спектра збудників (залежно від вірогідної локалізації вогнища інфекції) та їх прогнозованої стійкості (дані локального моніторингу АБ резистентності в лікувальному закладі);
- враховувати фармакокінетику антибіотиків, тобто здатність проникати і накопичуватися в різних тканинах і рідинах організму;
- через 48 - 72 години від початку антибіотикотерапії необхідною є оцінка її ефективності на підставі клінічних і мікробіологічних даних з метою подальшого призначення препаратів вузького спектра дії для попередження розвитку мікро-

бної резистентності, зниження токсичності та вартості лікування;

- введення антибіотиків слід здійснювати строго у відповідності до офіційних інструкцій. Основні шляхи введення - внутрішньовенний, внутрим'язовий, пероральний. Інші шляхи введення (інтраартеріальний, ендолімфатичний, ендотрахеальний) не мають доведених переваг і не дозволені до застосування;
- комбіноване призначення АБ препаратів має бути строго регламентовано [22].

Наразі виділяють два підходи до призначення емпіричної антибактеріальної терапії: мінімальний, або ескалаційний, та максимальний, або деескалаційний. Ескалаційний - передбачає призначення антибіотиків за зростанням їхньої активності: спочатку препарат відносно неширокого спектра, при відсутності ефекту - заміна або приєднання іншого, з більш широким спектром антимікробної дії. Деескалація являє собою стратегію антимікробної терапії, при якій спочатку призначається препарат (препарати) з максимально широким спектром антибактеріальної активності для даної клінічної ситуації, а в подальшому, після отримання результатів мікробіологічного дослідження відбувається зміна терапії на антибіотики більш вузького спектру дії. Такий перехід можливий, як вже зазначалось, через 48-72 годин від початку антимікробної терапії і заснований на мікробіологічних, клінічних (поліпшення стану, зниження або нормалізація температури тіла, зменшення тахікардії, задишки та інші) і лабораторних даних (тенденція до нормалізації рівня лейкоцитів, нейтрофілів, С реактивного білка, прокальцитоніну). Застосування зазначеного режиму терапії можливо лише за наявності даних мікробіологічного моніторингу стосовно ймовірних МО та їх передбачуваної чутливості до використовуваних АБ препаратів. [12, 22].

Безперечно, стартова антибактеріальна терапія, в переважній більшості випадків, призначається емпірично та відповідно, рекомендації можуть мати лише узагальнений характер, і в кожному лікувальному закладі (а іноді і в кожному відділенні) планування такої терапії повинно ґрунтуватися на локальних даних про основні етіологічні чинники захворювань та рівень їх антибіотикорезистентності. Професор Harold Neu, один з провідних світових експертів в області інфекційних захворювань і антимікробних препаратів, зазначав: «Грецьке слово «емпірична» не означає лікування в сліпу, а має на увазі терапію, направлену на пригнічення або знищення найбільш ймовірних збудників при даному конкретному захворюванні» [13].

При виборі емпіричної антибактеріальної терапії ятрогенних інфекцій, лікарі повинні враховувати:

- локалізацію інфекції та спектр найбільш схильних до колонізації цього локусу МО (наприклад, причиною катетер-асоційованої інфекції

при використанні ЦВК, здебільшого є його колонізація стафілококами, присутніми на шкірі);

- відомості стосовно попередніх досліджень щодо наявності в хворого носійства умовно-патогенних МО (наприклад, результат скринінгового обстеження мазків із носа може свідчити про колонізацію пацієнта MRSA);
- відомості щодо найбільш поширених у лікувальному закладі (відділенні) МО та даних їх чутливості до АБ препаратів. Важливими є і показники локальної чутливості відомих «проблемних» збудників інфекційних процесів [22].

Незважаючи на актуальність і клінічне значення, проблему поширення антибіотикорезистентності в Україні досліджено недостатньо. Зокрема, на сьогодні є обмеженими дані щодо масштабів антибіотикорезистентності штамів бактерій в популяції пацієнтів з ХХН ВД стадії [5]. Очевидно, що наявні дані зарубіжної літератури не можуть замінити результати досліджень, за допомогою яких можна визначити поширення антибіотикорезистентності, в першу чергу найбільш проблемних МО, на локальному, регіональному та національному рівнях.

МЕТА РОБОТИ: дослідити спектр умовно-патогенних бактерій, виділених у хворих на хронічну хворобу нирок ВД стадії, їх антибіотикорезистентність та зв'язок носійства з показниками госпіталізації і смертності дорослих пацієнтів з ХХН ВД стадії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Протягом 24 місяців було проведено когортне проспективне відкрите рандомізоване дослідження, в яке увійшло 146 хворих на ХХН ВД ст., які отримували лікування ГД (118 пацієнтів) та ПД (28 пацієнтів) у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу (КМНПЦН та Д), що є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України».

Дослідження проведено в два етапи. На першому етапі дослідження було проведено скринінгове мікробіологічне обстеження хворих на ХХН ВД стадії. Матеріалом для мікробіологічних досліджень були мазки зі слизової оболонки носової порожнини та зіву, а також вологі мазки зі шкіри навколо доступу для діалізу (артеріо-венозної фістули (АВФ) при лікуванні ГД та катетера Тенкоффа – при ПД). На другому етапі дослідження, зважаючи на провідну роль колонізації «проблемними МО» в розвитку інфекційних ускладнень, хворих було рандомізовано на дві групи залежно від результатів мікробіологічного дослідження: до першої групи (n=61) увійшли пацієнти з ідентифікованою колонізацією MRSA та VRE, другу групу склали хворі, у яких констатована колонізація іншими умовно-патогенними бактеріями (n=85). Групи були репрезентативні за статтю, віком, типом ураження нирок, модальністю НЗТ.

Відбір пацієнтів проводився після підписання Інформованої згоди на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Законом України

«Про лікарські засоби» та Гельсінської Декларації останнього перегляду.

Критеріями включення хворих у дослідження були: вік понад 18 років, лікування методами НЗТ понад 3 місяці, при лікуванні ГД наявність постійного судинного доступу - АВФ, згода пацієнта на участь у дослідженні, відсутність ознак бактеріальної інфекції та інформації, щодо застосування протягом місяця до та на момент обстеження антибактеріальної терапії, змога до адекватної співпраці в процесі дослідження. Критеріями виключення з дослідження були відмова пацієнта, застосування ЦВК в якості судинного доступу, поточне та попереднє застосування АБ препаратів (1 місяць), лихоманка, коморбідні захворювання у фазі загострення, психічні розлади.

Ідентифікацію виявлених бактерій за їх морфологічними та культуральними властивостями проводили за Берджі [1, 2]. Чутливість до антибіотиків визначали за допомогою стандартних дисків на поживному середовищі Мюллера-Хінтона [3, 4].

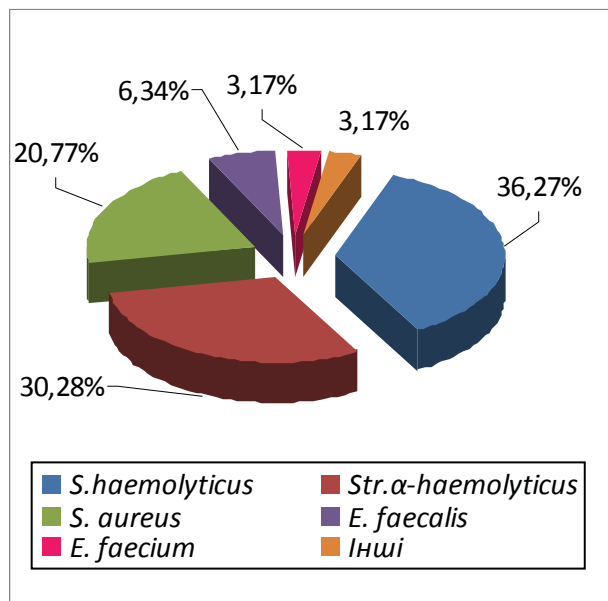
Кінцевими точками були загальна кількість випадків госпіталізації та смерті, що оцінювались на протязі 24 місяців після рандомізації.

Статистична обробка та математичний аналіз результатів дослідження здійснювався проведен-

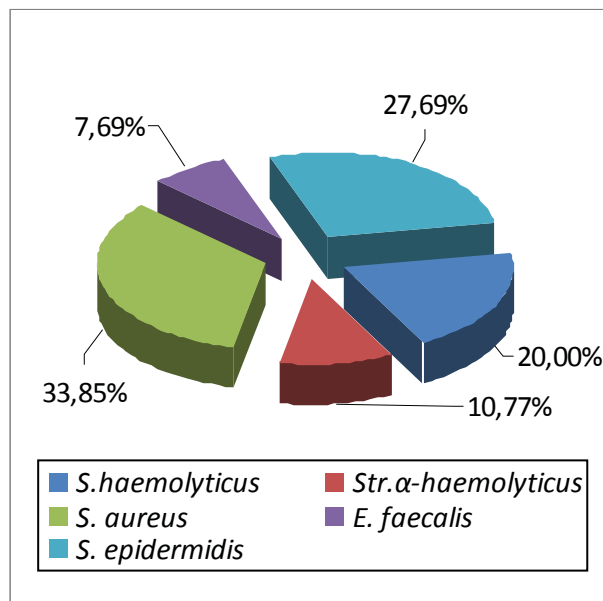
ням обчислення відносних та середніх величин, критеріїв їх достовірності. Використовувались загальноприйняті у варіаційній статистиці формули Ст'юдента, χ^2 . Різниця вважалася достовірною при рівні значимості $p < 0,05$. Оцінку ризику реалізації події проводили за вірогідністю величин відносного (RR)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

РЕЗУЛЬТАТИ. За результатами мікробіологічного дослідження ті чи інші представники умовно-патогенних бактерій ідентифіковані в 100% обстежених хворих. Всього виділено 347 штамів умовно-патогенних аеробних бактерій: 284 та 63 при мікробіологічному обстеженні ГД та ПД пацієнтів, відповідно. Серед виділених від хворих на ХХН VД ст. бактерій більшість склали грампозитивні (Г+) коки, а саме група стафілококів налічувала 215 (61,96%) та ентерококів – 32 (9,22%). Питома вага *S.α-haemolyticus* становила 26,8% (93 штами).

Видовий спектр бактерій, виділених у ході дослідження, в залежності від модальності НЗТ, подано на рис. 1.



a



b

Рис. 1. Спектр бактеріальної флори, ідентифікованої у хворих на ХХН V Д ст., які лікуються гемодіалізом (a) та перитонеальним діалізом (b).

Дані щодо чутливості виділених при обстеженні ГД пацієнтів, бактеріальних культур до 18 антибіотиків з 10 груп наведені в таблиці 1.

Для всіх виділених грампозитивних бактерій була характерною висока чутливість до препаратів груп карбопенемів (91 – 100%), оксазолідінонів (96 – 100%) та тетрациклінів (88 – 93%). За результатами аналізу даних чутливості до АБ препаратів встановлено суттєві відмінності щодо рівнів резис-

тентності досліджених штамів до тестованих антибіотиків, як в межах роду МО, так і в межах групи антибіотиків. Зокрема, більшість виділених грампозитивних коків, включно штами *Enterococcus spp.*, були чутливі до цефоперазону (90 – 100%). Проте чутливість до інших цефалоспоринів істотно варіювала в залежності від видової належності МО. 37% штамів *Enterococcus spp.* були резистентними до ванкоміцину, проте демонстрували високу чут-

ливість до карбопенемів (100%) та оксазолідінонів (96,3%). Понад 66% (n=39) штамів найбільш частого та агресивного збудника нозокоміальних інфекцій - *S.aureus* були резистентними до оксациліну, тобто являли собою MRSA. Нечутливими до тестованих беталактамних антибіотиків були майже половина досліджених штамів *S. aureus*. Частота резистентності *S. aureus* до препаратів групи пеніцилінів (ампіцилін, оксацилін, ампіцилін/сульбактам) коливалась від 93% до 49,5%. Із тестованих беталактамних антибіотиків найменшу активність до *S. aureus* мав ампіцилін, до якого нечутливими були 93% досліджених штамів. Зазначені штами проявляли чутливість, що задовольняє клінічні потреби, лише до препаратів груп фторхінолонів (85–92%), аміноглікозидів (87,1%), карбопенемів (100%) та оксазолідінонів (100%).

Чутливість бактеріальних культур, виділених при обстеженні ПД пацієнтів (табл. 2), суттєво не відрізнялась.

Проаналізовано частоту виявлення резистентних штамів бактерій з метою встановлення ступеню полірезистентності (рис. 2). Не встановлено суттєвих відмінностей зазначеного показника в залежності від модальності діалізу. Із загальної кількості штамів 19,5% (n=68) були резистентними більш ніж до 10 тестованих антибіотиків. Найбільша питома вага полірезистентних штамів за видовою ознакою визначена серед ізолятів *E. faecalis* – 30,4%. Важливим фактом є те, що більшість штамів з середньою резистентністю (6-10 антибіотиків) також належала *E. faecalis* – 39,2%. Другим мікроорганізмом за ступенем полірезистентності виявився *S.haemolyticus* – 25,0% штамів якого були стійкими до більшості АБ препаратів, слід зазначити, що 34,5% штамів були резистентними одночасно до 6-10 антибіотиків.

Таблиця 1

Чутливість до антибіотиків грампозитивних коків, виділених у пацієнтів з ХНН V Д стадії, які лікуються гемодіалізом

Групи антибіотиків	Назва препарату	Кількість чутливих штамів n (%)			
		<i>S. haemolyticus</i> n=103	<i>Str. α-haemolyticus</i> n=86	<i>S.aureus</i> n=59	<i>Enterococcus spp.</i> n=27
I	Ампіцилін	2 (1,9)	75 (87,2)	4 (6,8)	24 (88,9)
	Оксацилін	25 (24,3)	16 (18,6)	20 (33,9)	1 (3,7)
	Ампісульбін	36 (35,0)	81 (94,2)	30 (51,0)	23 (85,2)
II	Цефалексин	67 (65,1)	71 (82,6)	48 (81,4)	19 (70,4)
	Цефтриаксон	70 (67,9)	86 (100,0)	51 (86,4)	18 (66,7)
	Цефазолін	97 (94,2)	86 (100,0)	56 (95,0)	18 (66,7)
	Цефоперазон	93 (90,3)	86 (100,0)	57 (96,6)	26 (96,3)
III	Офлоксацин	55 (53,4)	48 (55,8)	48 (81,4)	11 (40,7)
	Ципрофлоксацин	60 (58,2)	49 (57,0)	51 (86,4)	9 (33,3)
	Левовфлоксацин	70 (68,0)	68 (79,1)	52 (92,3)	15 (55,6)
	Гатифлоксацин	85 (82,5)	81 (94,2)	56 (95,0)	17 (63,0)
IV	Рокситроміцин	38 (36,9)	66 (76,4)	43 (72,9)	19 (70,4)
V	Доксициклін	91 (88,4)	80 (93,0)	52 (92,3)	24 (88,9)
VI	Гентаміцин	63 (61,2)	66 (76,7)	50 (84,7)	14 (51,8)
VII	Лінкоміцин	45 (43,7)	63 (73,3)	27 (45,8)	10 (37,1)
VIII	Ванкоміцин	71 (68,9)	62 (72,1)	17 (28,8)	17 (63,0)
IX	Іміпенем	94 (91,3)	79 (91,9)	59(100,0)	27 (100,0)
X	Лінезолід	101 (98,1)	86 (100,0)	59(100,0)	26 (96,3)

Примітка: тут і в табл. 2: I – пеніциліни; II – цефалоспорины; III – фторхінолони; IV – макроліди; V – тетрацикліни; VI – аміноглікозиди; VII – лінкозаміди; VIII – глікопептиди; IX – карбопенеми; X – оксазолідінони.

Таблиця 2

Чутливість до антибіотиків грампозитивних коків, виділених у пацієнтів з ХХН V Д стадії, які лікуються перитонеальним діалізом

Групи антибіотиків	Назва препарату	Кількість чутливих штамів n (%)				
		<i>S. aureus</i> n=22	<i>S. epidermidis</i> n=18	<i>S. haemolyticus</i> n=13	<i>Enterococcus spp.</i> n=5	<i>Str. - haemolyticus</i> n=7
I	Ампіцилін	3 (13,6)	4 (22,2)	1 (7,7)	3 (60,0)	4 (57,1)
	Оксацилін	9 (40,9)	6 (33,3)	3 (23,1)	0 (0)	1 (14,2)
	Ампісульбін	10 (45,5)	10 (55,5)	5 (38,5)	3 (60,0)	5 (71,4)
II	Цефалексин	18 (81,9)	14 (77,8)	9 (69,2)	3 (60,0)	5 (71,4)
	Цефтриаксон	18 (81,9)	13 (72,2)	10 (76,9)	2 (40,0)	6 (85,7)
	Цефазолін	19 (86,4)	15 (83,3)	11 (84,6)	4 (80,0)	7 (100,0)
	Цефоперазон	21 (95,4)	17 (94,4)	12 (92,3)	4 (80,0)	7 (100,0)
III	Офлоксацин	17 (77,3)	12 (66,7)	8 (61,5)	3 (60,0)	3 (42,9)
	Ципрофлоксацин	18 (81,9)	15 (83,3)	9 (69,2)	2 (40,0)	4 (57,1)
	Левофлоксацин	19 (86,4)	16 (88,9)	11 (84,6)	3 (60,0)	6 (85,7)
	Гатифлоксацин	18 (77,3)	16 (88,9)	10 (76,9)	3 (60,0)	5 (71,4)
IV	Рокситроміцин	14 (63,6)	12 (66,7)	5 (38,5)	2 (40,0)	5 (71,4)
V	Доксициклін	21 (95,4)	16 (88,9)	11 (84,6)	4 (80,0)	6 (75,7)
VI	Гентаміцин	18 (81,9)	15 (83,3)	8 (61,5)	3 (60,0)	4 (57,1)
VII	Лінкоміцин	12 (54,5)	8 (44,4)	7 (53,8)	1 (20,0)	5 (71,4)
VIII	Ванкоміцин	18 (81,8)	7 (38,9)	6 (46,2)	4 (80,0)	4 (57,1)
IX	Іміпенем	22 (100,0)	17 (94,4)	12 (92,3)	4 (80,0)	7 (100,0)
X	Лінезолід	22 (100,0)	18 (100,0)	12 (92,3)	5 (100,0)	7 (100,0)

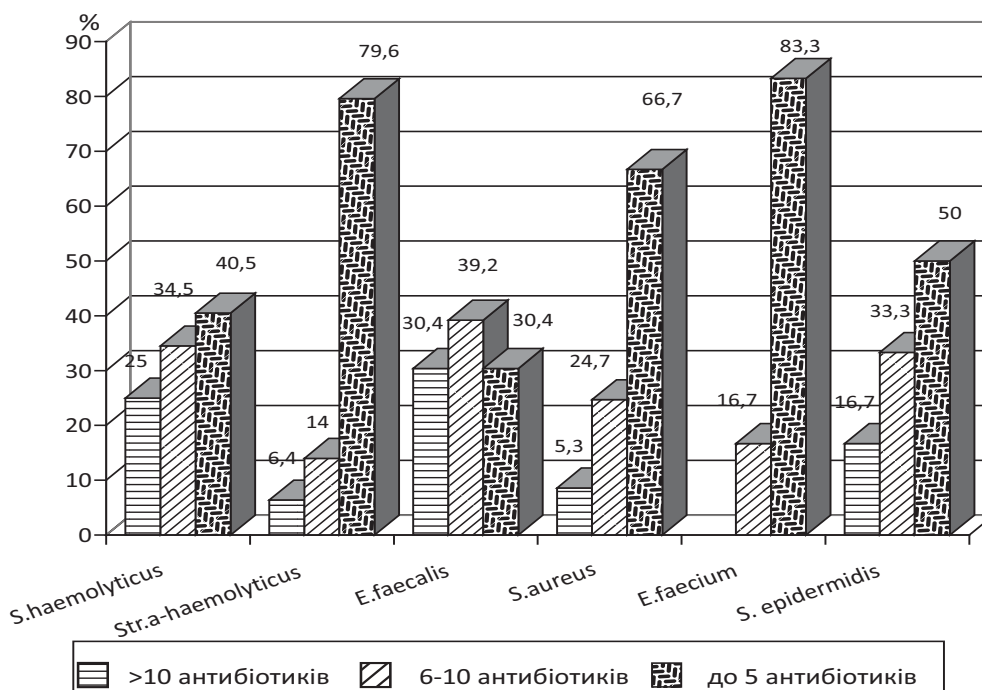


Рис. 2. Резистентність до антибактеріальних препаратів штамів бактерій, виділених у пацієнтів з ХХН V Д ст.

Разом з тим, майже 70% штамів загальновищого «проблемного МО» - *S. aureus* були стійкими до 5 АБ препаратів. Наголосу потребує той факт, що колонізація шкіри та слизових оболонок *S. epidermidis*, була наявна лише в обстеженій популяції ПД пацієнтів. Понад 30% ідентифікованих штамів зазна-

ченого МО були стійкими до 6-10 антибіотиків та біля 17% - до понад 10 тестованих препаратів.

Штами MRSA були ідентифіковані в 49 (33,6%) обстежених пацієнтів. MRSA колонізації мали місце в 37 (31,4%) та 12 (42,9%) ГД і ПД хворих, відповідно (p=0,246). VRE колонізації констатовані в

8,5% (10 хворих) та 7,1% (2 хворих) пацієнтів, які лікуються ГД та ПД, відповідно ($p=0,81$).

Протягом періоду спостереження всього зареєстровано 70 випадків госпіталізації, в тому числі 29 епізодів з приводу бактеріальних інфекцій (51,7% пневмонії, 17,2% перитоніти, 13,8% остеомиєліти, 10,4% бак. ендокардити та 6,9% волога гангрена). Незалежно від модальності НЗТ, вірогідна більшість випадків госпіталізації мала місце серед пацієнтів першої групи (39/64% проти 31/36,5%; $\chi^2=10,733$, $p=0,001$). Проведений аналіз констатував, що відносні ризики та співвідношення шансів госпіталізації від усіх причин в першій групі пацієнтів були вірогідно вищими, порівняно з другою групою: $RR=1,75$, (95% ДІ: 1,25-2,5) та $OR=3,09$ (95% ДІ: 1,56-6,12). Разом з тим, оцінка вірогідності результатів дослідження в залежності від причини госпіталізації, дозволила встановити лише статистично значиму різницю при госпіталізації, обумовленої бактеріальними інфекціями. Рівень госпіталізації з приводу бактеріальних інфекцій становив 36,07% (22 випадки) та 8,24% (7 випадків) в першій та другій групі, відповідно ($\chi^2=17,28$, $p=0,000032$; $RR=4,4$, 95% ДІ: 1,99-9,59; $OR=6,29$, ДІ: 2,47-15,98). В структурі госпіталізації пацієнтів першої групи питома вага інфекційної захворюваності також була вірогідно вищою, ніж аналогічний показник другої групи (22/56,4% проти 7/22,6%; $\chi^2=8,146$, $p=0,004$). Аналіз частоти госпіталізації з приводу бактеріальних інфекцій в залежності від модальності НЗТ не дозволив встановити суттєві відмінності в обох групах спостереження. Зазначені захворювання були причиною госпіталізації 16/34,0% ГД і 6/42,9% ПД пацієнтів першої групи ($\chi^2=0,36$, $p=0,55$). В другій групі з 7 епізодів бактеріальних інфекцій 5 мали місце у пацієнтів, які лікуються ГД та 2 у ПД хворих ($\chi^2=0,81$, $p=0,37$). Частота госпіталізації з приводу інших причин була подібною між двома групами (17/27,9% проти 24/28,2%; $\chi^2=0,002$, $p=0,96$) та не залежала від модальності НЗТ. В першій групі випадки госпіталізації були зареєстровані у 12/25,53% ГД та 5/35,2% ПД пацієнтів ($\chi^2=0,56$, $p=0,46$), в другій - у 18/25,4% та 6/42,8%, відповідно ($\chi^2=1,77$, $p=0,18$). Проте, частота смерті від усіх причин суттєво відрізнялась між групами. Питома вага померлих була втричі вищою в першій групі пацієнтів (9/14,8% проти 4/4,7%; $\chi^2=4,42$, $p=0,0355$; $RR=3,14$, 95% ДІ: 1,01-9,7).

ОБГОВОРЕННЯ. Проблема антибіотикорезистентності набула значної клінічної та соціальної актуальності на початку XXI століття. У більшості регіонів світу, незалежно від профілю лікувального закладу, отримали широке поширення нозокоміальні штами МО, яким притамана стійкість до більшості сучасних АБ препаратів [10, 17]. Пацієнти з ХХН ВД ст. є популяцією, яка має чисельні фактори ризику інфікування найбільш клінічно-значущими МО, зокрема MRSA та VRE. Доведена роль колонізації різних біотопів нозокоміальними штамами МО в розповсюдженості інфекційної захворюваності, як в загальній популяції, так і серед хворих на ХХН ВД

стадії [6, 7, 24]. Значній розповсюдженості колонізації зазначеними грампозитивними МО сприяє часте перебування в лікувальних закладах, зниження імунологічної резистентності організму на тлі довготривалої уремії та лікування НЗТ, висока коморбідність, використання ЦВК. Разом з тим, доведена провідна роль нераціонального використання АБ препаратів в формуванні антибіотикорезистентності, як і в загальній, так і в зазначеній популяції пацієнтів. Результати багаточисельних досліджень демонструють, що частота ятрогенних бактеріальних інфекцій в популяції пацієнтів з ХХН ВД ст., є однією з найвищих.

Дані, отримані в ході власного дослідження, констатують, що у 100% пацієнтів були наявні колонізації тих чи інших біотопів умовно-патогенними бактеріями. Майже 20% штамів, ідентифікованих при обстеженні пацієнтів з ХХН ВД стадії, були резистентними більш ніж до 10 АБ препаратів. В структурі ідентифікованих МО питома вага MRSA становила 14,98%, VRE – 3,45%. Частота колонізації MRSA та VRE не залежала від модальності НЗТ, та виявлена в 33,6% та 8,12% пацієнтів, відповідно. Отримані дані узгоджуються з даними наявних іноземних досліджень, зокрема за даними J. Stefaan, рівень колонізації MRSA в діалізних популяціях коливався від 2,4% до 65%, та був найнижчим в Тайвані та найвищим в США [23]. Рівень колонізації VRE, за результатами нашого дослідження, є зіставним з аналогічними показниками, отриманими дослідниками США (5,8% - 9,5%) [18].

Отримані нами результати моніторингу, щодо впливу колонізації MRSA та VRE на частоту фатальних та не фатальних серйозних наслідків в обстеженій вибірці хворих, значною мірою є порівнянними з даними, отриманими в ході досліджень в різних країнах світу [10, 18, 23, 24].

ВИСНОВКИ. Таким чином, за результатами дослідження, «універсальну» активність по відношенню до всіх ідентифікованих штамів умовно-патогенних МО, демонструють лише антибіотики груп карбопенемів, оксазолідінонів та тетрациклінів. Проте, їх рутинне застосування є небажаним, а доцільне лише при призначенні стартової деескалаційної емпіричної терапії важких форм бактеріальних інфекцій. Подальша тактика антибактеріальної терапії повинна корегуватись з урахуванням результатів антибіотикограми, локалізації та особливостей перебігу інфекційного процесу.

Встановлено широкий спектр умовно-патогенної флори з високим ступенем резистентності до тих чи інших препаратів. Майже 20% штамів МО були стікими більш ніж до 10 тестованих антибіотиків, частота їх ідентифікації не залежала від модальності НЗТ.

Констатовано, що частота колонізації клінічно-значущими «проблемними» МО (MRSA/VRE) становила 41,8% в обстеженій популяції дорослих хворих на ХХН ВД стадії та не залежала від модальності НЗТ ($\chi^2=0,962$, $p=0,33$).

Найбільша кількість випадків госпіталізації серед пацієнтів з ХХН Д стадії, незалежно від причини та модальності НЗТ, констатована серед пацієнтів з ідентифікованою колонізацією MRSA та VRE ($p=0,001$). Понад 75% випадків госпіталізації з приводу бактеріальних інфекцій, також, мали місце серед цієї групи пацієнтів ($p=0,000032$).

Встановлено, що колонізації MRSA та VRE у дорослих пацієнтів з ХХН ВД стадії є маркером ризику та предиктором негативного клінічного прогнозу. Відносні ризики госпіталізації та смерті, за наявності колонізації зазначеними МО, збільшувались в 1,75 та 3,14 рази, відповідно. Серед пацієнтів з носійством MRSA/VRE відносні ризики госпіталізації з приводу бактеріальних інфекцій в 4,4 рази перевищували показник групи хворих з колонізацією іншою умовно-патогенною флорою.

Отримані результати демонструють, що модальність НЗТ не має істотного впливу на частоту негативних наслідків, зокрема частоту госпіталізації та смерті, в популяції пацієнтів з ХХН ВД стадії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Ашмарин И. И. Практическая медицинская микробиология / И. И. Ашмарин. – М.: Медицина, 1991. – 324 с.
2. Бюргер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / М. О. Бюргер. – М.: Медицина, 1982. – 523 с.
3. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Методичні вказівки. Затверджено Наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007. Київ.
4. Об унификации методов определения чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам (1975). Приказ МЗ СССР № 250 от 13.03.75. Москва.
5. Шіфріс І. М. Мікробіоценози носової порожнини, зіву та шкіри пацієнтів, які отримують лікування замісною нирковою терапією методом програмного гемодіалізу / І. М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу : матеріали науково-практичної конференції «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок», м. Луцьк, 11- 12 жовтня 2012 р. – 2012. – Додаток №1 до № 3 (35). – С. 94-100.
6. Шіфріс І. М. Визначення факторів, що впливають на коморбідність пацієнтів, які отримують лікування замісною нирковою терапією: особливості назального носійства умовно-патогенних мікроорганізмів у гемодіалізних пацієнтів / І. М. Шіфріс // Україна. Здоров'я нації. – 2012. - № 2-3 / (22-23). – С. 132-138.
7. Шіфріс І. М. Бактеріальні колонізації шкіри та слизових оболонок у пацієнтів, які лікуються гемодіалізом. Дослідження одного центру / І. М. Шіфріс [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу: Матеріали IV З'їзду нефрологів України, 17-18 жовтня 2013 р. – 2013. - № 3(39), Додаток №1. – С. 118-124.
8. Barnes S. Guide to the elimination of infections in hemodialysis. / S. Barnes [et al.]. // Washington. – APIC. – 2010. – 78 p.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. / Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). – Stockholm: ECDC; 2012. – 199с.
10. Howell, L. / Global Risks 2013. World Economic Forum. – Geneva. – 2013. – URL: http://www3.weforum.org/docs/WEF_GlobalRisks_Report_2013.pdf.
11. Kallen A. J. Preventing Infections in Patients Undergoing Hemodialysis. / A. J. Kallen, M. J. Arduino; P. R Patel // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2010. – Vol. 8 (6). – P. 643-655.
12. Masterton R.G. Antibiotic de-escalation. / R.G. Masterton // Critical care clinics. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 149-162.
13. Neu H.C. General concepts on the chemotherapy of infectious diseases. / H.C. Neu. // Med Clin North Am. – 1987. – № 71(6). – P. 1051-64.
14. New AHRQ Data Show Healthcare-associated Infections Greatly Increase the Length and Cost of Hospital Stays: Patient Safety and Health IT Newsletter, Issue #60. September 2010. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. – URL: <http://www.ahrq.gov/news/newsletters/patient-safety/60.html>.
15. Pop-Vicas A. Multidrug-resistant gram-negative bacteria among patients who require chronic hemodialysis. / A. Pop-Vicas [et al.]. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 3(3). – P. 752-758.
16. Preventing Healthcare-Associated Infections: Initiating Promising Solutions and Expanding Proven Ones: By Carolyn M. Clancy, M.D., Director, Agency for Healthcare Research and Quality. April 2010. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. – URL: <http://www.ahrq.gov/news/newsroom/commentaries/preventing-healthcare-associatedinfections>.
17. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. Allegranzi B, Nejad SB, Castillejos GG, Kilpatrick C, Kelley E, Mathai E; Clean Care is Safer Care Team. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. ISBN: 9789241501507.
18. Shaghaghian S. Vancomycin-Resistant Entococci colonization in chronic hemodialysis patients and its risk factors in southern Iran (2005-2006) / S. Shaghaghian [et al.]. // Iranian Red Crescent Medical Journal. – 2012. – Vol. 14 (10). – P. 686-601.
19. Spellberg B. Rising Plague: The Global Threat from Deadly Bacteria and Our Dwindling Arsenal to Fight Them / B. Spellberg. // New York, USA. – Prometheus Books. – 2009. – 264 p.
20. Snyder G.M., D'Agata E.M. Novel antimicrobial-resistant bacteria among patients requiring chronic hemodialysis. / G.M. Snyder, E.M. D'Agata // Nephrol. Hypertens. – 2012. – Vol. 21(2). – P. 211-215.
21. Snyder G.M. Antimicrobial Use in Outpatient Hemodialysis Units. / G.M. Snyder [et al.]. // Infection Control and Hospital Epidemiology. – 2013. – № 4. – P. 349-357.
22. Surbhi L. General principles of antimicrobial therapy. / L.Surbhi, C.L. Terrell, R.S. Edson. // Mayo Clin Proc. – 2011. – №86(2). – P.156-167.
23. Stefaan J. Staphylococcus aureus Infections in Hemodialysis: What a Nephrologist Should Know / J. Stefaan [et al.]. // Clin J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 4. – P. 1388-1400.
24. Zacharioudakis I.M. Meta-Analysis of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Colonization and Risk of Infection in Dialysis Patients. / I.M. Zacharioudakis [et al.]. // J Am Soc Nephrol. – 2014. – Vol. 25(9). – P. 2131-41.

Надійшла до редакції 17.04.2015

Прийнята до друку 24.04.2015

© Степанова Н.М., Дріянська В.Є., Кругліков В.Т., Лебідь Л.О., Корніліна О.М., Романенко О.А., Колесник М.О., 2015

УДК: 616.61-002.2-036.87-085

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

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ НАТРІЮ НУКЛЕЙНАТУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ З РЕЦИДИВУЮЧИМ ПЕРЕБІГОМ

N. STEPANOVA, V. DRIYANSKA, V. KRUGLIKOV, L. LEBID,
O. KORNILINA, O. ROMANENKO, M. KOLESNYK

EFFICACY OF SODIUM NUCLEINATE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT PYELONEPHRITIS

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

State Institution «Institute of Nephrology of National Academy Medical Sciences of Ukraine»

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, пієлонефрит з рецидивуючим перебігом, уропатогени, мукозальний імунітет, цитокіни.

Key words: chronic kidney disease, recurrent pyelonephritis, uropathogens, mucosal immunity, cytokines.

Резюме. Метою нашої роботи було визначити ефективність застосування Натрію нуклеїнату у комплексному лікуванні хворих на пієлонефрит (ПН) з рецидивуючим перебігом.

Матеріал та методи дослідження. Відкрите проспективне рандомізоване контрольоване дослідження у паралельних групах за участю 98 хворих на хронічну хворобу нирок I-II стадії: ускладненим та неускладненим ПН з рецидивуючим перебігом. У всіх жінок, окрім комплексного клініко-лабораторного обстеження, було досліджено стан мікробіоценозу сечостатевої системи, показники мукозального імунітету урогенітального тракту та вміст цитокінів у крові. Після обстеження пацієнтки були розподілені за застосованим терапевтичним підходом. Під час основного курсу лікування I група жінок (n=55) поряд з антибактеріальною терапією, що призначалась згідно чутливості визначених збудників до антибактеріальних лікарських засобів, отримувала натрію нуклеїнат 0,25 г 4 р/д – 2 тижні. II група – група порівняння (n=43) отримувала виключно антибіотики.

Результати дослідження. Частота ерадикації *U. urealyticum*, у тому числі в асоціації з *M. hominis*, була достовірно вищою у пацієнток I групи. У зразках змивів з піхви жінок, які отримували Натрію нуклеїнат, визначено достовірно вищу фагоцитарну активність та інтенсивність фагоцитозу нейтрофілами (46 [28-49] проти 17 [13-27,5] $p=0,002$ та 3,19 [2,34-4,9] проти 2,8 [1,23-3,6] $p=0,02$, відповідно). Дослідження гуморальної ланки місцевого імунітету продемонструвало достовірне зниження вмісту лактоферину та підвищення sIgA у сечі хворих I групи (6,85 [0,2-80] проти 0 [0-0,4] нг/мл, $p=0,01$ та 0,42 [0-0,7] проти 3,2 [0-3,7] мкг/мл, $p=0,04$, відповідно). Аналіз стану цитокінової ланки імунітету після лікування засвідчив, що застосування Натрію нуклеїнату сприяло достовірному зниженню високих рівнів усіх досліджуваних цитокінів: IL-4 ($p=0,003$), IL-17 ($p=0,005$), ФНП- β ($p=0,02$), MCP-1 ($p=0,03$) та NGAL ($p=0,02$). Тоді як у групі контролю було досягнуто лише зниження рівнів IL-4 ($p=0,007$) та IL-17 ($p=0,04$).

Висновки. Таким чином, застосування запропонованої імуномодуючої терапії дозволяє поліпшити ефективність лікування хворих на ПН з рецидивуючим перебігом шляхом нормалізації показників мукозального імунітету сечостатевої системи та цитокінової ланки імунітету, результатом чого є швидка ерадикація збудників та запобігання рецидивуванню захворювання. Хворим на ПН з рецидивуючим перебігом доцільно доповнювати традиційну антибактеріальну терапію Натрієм нуклеїнатом у дозі 0,25 г 4 рази / добу на протязі 2 тижнів.

Summary. The aim of our study was to determine the effectiveness of Sodium nucleinate in treatment of patients with recurrent pyelonephritis.

Material and methods. This clinical study is a prospective, open, controlled, randomized clinical study. Two types of therapies were evaluated in parallel groups. 98 patients with recurrent pyelonephritis were examined in the dynamics of treatment. We investigated the state of the genitourinary system microbiota, mucosal immunity performance of the urogenital tract and contents of blood cytokines. After the examination the patients were divided by the applied therapeutic approach. The first group of the women (n=55) received antibiotic therapy and Sodium nucleinate 0.25 g 4 times per day for 2 weeks. The second group of the women (n=43) received only antibiotics.

Results. The frequency of eradication of *U. urealyticum* (including in association with *M. hominis*) was significantly higher in patients of the first group. We have identified a significantly higher phagocytic activity and a phagocytosis intensity of neutrophils in samples from the vagina in women of the first group (46 [28-49] vs 17 [13-

Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net

27.5] $p = 0.002$ and 3.19 [2.34-4.9] against 2.8 [1.23-3.6] $p=0.02$, respectively). The study of mucosal immunity has demonstrated a significant decrease the content of lactoferrin and increasing sIg A in the urine of patients of group (6.85 [0.2-80] vs 0 [0-0.4] ng/ml, $p=0.01$ and 0.42 [0-0,7] vs. 3.2 [0-3,7] g/ml, $p=0.04$, respectively). In addition, the use of Sodium nucleinate promoted to a significant reduction of high levels of all investigated cytokines: IL-4 ($p=0.003$), IL-17 ($p=0.005$), NGAL ($p=0.02$), TNF- β ($p=0.02$) and MCP-1 ($p=0.03$). In the control group was achieved just the reduction in levels of IL-4 ($p=0.007$) and IL-17 ($p=0.04$).

Conclusions. Thus, the application of the proposed therapies can improve the effectiveness of the treatment of patients with recurrent pyelonephritis by normalization of mucosal immunity of the genitourinary system and the cytokine profile. We believe that the traditional antibiotic therapy of patients with recurrent pyelonephritis advisable to supplement of Sodium nucleinate at a dose of 0.25 g 4 times / day for 2 weeks.

ВСТУП. Найважливішою медичною і соціальною проблемою, що вимагає постійної уваги і оптимального рішення, є надання кваліфікованої допомоги хворим на хронічний пієлонефрит (ПН) з рецидивуючим перебігом [8, 10, 18]. Складність питання полягає, перш за все, у недостатньому розумінні провідних факторів розвитку рецидивуючого перебігу захворювання та незадовільної ефективності антибактеріального лікування [8, 10, 14, 17, 18]. Колонізація ректальною флорою уретри, периуретральної зони та вагіни, з постійним перебуванням патогенних мікроорганізмів, є початковим станом захворювання, але формування рецидивів ПН реалізується через порушення як місцевих, так і системних механізмів антимікробного захисту [2, 9, 16, 20]. Саме тому стає очевидним, що лікування хворих на ПН з рецидивуючим перебігом має включати як на антимікробну, так і на імунотропну терапію [2, 11, 15, 16, 20].

Застосування імунотропної терапії у лікуванні хворих на ПН є предметом гострих дискусій вже декілька десятиріч, проте до цих пір єдина точка зору з цього приводу не сформовано. У різний час з цією метою використовувалися: протейфлазид [4], імунофан [6], лікопид [7], ербісол [2], тощо. Застосування перерахованих лікарських засобів дозволяло домогтися істотного ефекту в лікуванні захворювання і стійкої клініко-лабораторної ремісії протягом тривалого часу. Однак більшість з них мають застосовуватись тільки після антибактеріального лікування, оскільки їх призначення у період загострення може погіршити стан хворого [11]. Винятком є препарат Нуклеїнат натрію – імунотропний засіб, що нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів і фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність чинників неспецифічної резистентності [1, 5]. Дія на Т і В-лімфоцити опосередкована через активацію макрофагів, що викликає підвищення титру антитіл та покращення кооперації клітин імунної відповіді. Одночасне застосування Нуклеїнату натрію з антибіотиками для лікування хворих з запальними процесами значно посилює терапевтичну ефективність та захищає організм від імуннодепресивної дії антибактеріальних лікарських засобів [1, 5]. Перелічені властивості дозволяють застосовувати Нуклеїнат натрію саме під час основного курсу антибактеріального лікування ПН.

МЕТОЮ нашої роботи було визначити ефективність застосування Натрію нуклеїнату в комплексному лікуванні хворих на ПН з рецидивуючим перебігом.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Відкрите проспективне рандомізоване контрольоване дослідження у паралельних групах за участю 98 хворих на хронічну хворобу нирок I-II стадії: ускладненим та неускладненим ПН з рецидивуючим перебігом. Пацієнтки знаходились на амбулаторному та/або стаціонарному лікуванні у ДУ «Інститут нефрології НАМН України» протягом 2010-2013 років. Вік жінок коливався від 18 до 64 років та у середньому становив $31,8 \pm 12,4$ років. Тривалість захворювання становила від 1 до 29 років у середньому $7,2 \pm 7,7$ роки).

Критеріями включення пацієнток до дослідження були:

- вік ≥ 18 років;
- наявність клінічних ознак загострення пієлонефриту (підвищення температури тіла $\geq 37.50^\circ\text{C}$, відчуття болю та важкості у крестовидній області, дизурія та інші);
- ідентифікація бактеріального збудника у сечі $\geq 10^4$ КУО/мл;
- лейкоцитурія ≥ 10 у полі зору;
- письмова інформаційна згода пацієнтки на участь у дослідженні.
- Критерії виключення із дослідження:
- цукровий діабет;
- вагітність;
- лактація;
- обструкція сечової системи;
- супутні декомпенсовані захворювання або гострі стани;
- пухлини нирок та сечових шляхів;
- зниження ШКФ < 60 мл/хв.

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

Верифікація діагнозу базувалась на оцінці скарг, даних анамнезу, клініко-лабораторних проявів захворювання та результатів візуалізуючих методів дослідження (статична реносцинтиграфія з ^{99m}Tc – ДМСО, ультразвукове дослідження нирок).

За неускладнений ПН приймали наявність бактеріально-індукованого запалення нирок у здорової, сексуально активної, невагітної жінки віком від 16 до 60 років. ПН у жінок постменопаузального віку або з наявністю супутніх захворювань та/або анатомічних чи функціональних порушень сечової системи визначали як ускладнений.

За рецидивуючий перебіг захворювання приймали наявність 3 та більше рецидивів ПН протягом року.

Після обстеження, за допомогою стратифікованої рандомізації, пацієнтки були розподілені за застосованим терапевтичним підходом. Під час

основного курсу лікування I група жінок (n=55) поряд з антибактеріальною терапією, що призначалась згідно визначених збудників та їх чутливості до антибактеріальних лікарських засобів, отримувала натрію нуклеїнат 0,25 г 4 р/д – 2 тижні. II група – група порівняння (n=43) отримувала виключно антибіотики. Пацієнтки обох груп були ідентичними за віком (30,7±11 проти 34,1±7,8; p=0,09) та не відрізнялись за частотою основних клініко-лабораторних проявів захворювання, інфікованості тими чи іншими збудниками та наявністю ускладнюючих факторів (табл. 1).

Таблиця 1

Основні клініко-лабораторні показники досліджуваних хворих

Показник	I група (n=55) n (%)	II група (n=43) n (%)	χ^2	p	95% ДІ
Ускладнений ПН	29 (52,7)	27 (62,8)	0,64	0,42	-10,7; 30,30
Інфікованість молікутами	21 (40)	22 (51,2)	0,8	0,37	-9,9; 31,4
Інфікованість хламідіями	7 (12,7)	3 (7)	0,35	0,56	-8,5; 18,7
Ідентифікація <i>E. coli</i> у сечі	25 (45,4)	19 (44,2)	0,07	0,9	-19,7; 21,8
Ідентифікація <i>E. faecalis</i> у сечі	24 (43,6)	15 (34,8)	0,45	0,49	-12,5; 28,5
Підвищення температури тіла	41 (74,5)	30 (69,7)	0,08	0,76	-14; 24
Біль у косто-вертебральному куті	36 (65,4)	24 (55,8)	0,5	0,45	-11; 29,7
Підвищення АТ	17 (30,9)	9 (20,9)	0,78	0,37	-9,15; 27,6
Лейкоцитоз	49 (89)	37 (86)	0,01	0,89	-11,3; 18,6
Підвищення ШОЕ	50 (91)	37 (86)	0,24	0,6	-8,9; 20,2

Окрім комплексного клініко-лабораторного обстеження, в усіх жінок в динаміці лікування було досліджено стан мікробіоценозу сечостатевої системи та показники мукозального імунітету уrogenітального тракту; вміст цитокінів, що продукуються клітинами імунної системи жінок.

Кількісне визначення бактерій та грибів проводили шляхом посіву матеріалу на тверді поживні середовища – кров'яний агар та агар Сабуро за Родманом. Ідентифікацію виявлених бактерій проводили за Bergey's. Чутливість бактерій до антибіотиків визначали за методом стандартних дисків [3]. *M. hominis* та *U. urealyticum* ідентифікували за допомогою тест-систем фірми «Biomerieux» згідно інструкції виробника.

Специфічні нуклеотидні послідовності ДНК *Chlamydia trachomatis* визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням праймерів та обладнання виробництва фірм «ДНК-технологія», «Біоком» та «Амплісенс» (Російська Федерація) згідно інструкції виробника.

Дослідження гуморальної ланки місцевого імунітету включало секреторний імуноглобулін А

(sIg A), загальні імуноглобуліни класів М та G, лактоферин і лізоцим визначали у зразках сечі та змивах секрету піхви. Рівні Ig визначали методом радіальної імунодифузії у гелі за Mancini [19], лактоферину та sIg A – з використанням імуноферментних тест-систем фірми «Вектор-Бест» (Російська Федерація), вміст лізоциму – з використанням набору для ІФА фірми «Immunodiagnostik» (Німеччина). Вміст ФНП- α визначали у зразках сечі та змивах з піхви хворих жінок й умовно-здорових донорів за допомогою імуноферментної тест-системи фірми «Procon» (Російська Федерація).

Клітинну ланку місцевого імунітету вивчали у зразках осаду зі змивів з піхви, зішкрябів з уретри та цервікального каналу. Активність та інтенсивність фагоцитозу визначали за відсотком фагоцитуючих клітин як показник фагоцитозу (ПФ) і фагоцитарним числом (ФЧ), що демонструє кількість частинок, які поглинув один фагоцит. Обидва ці показники характеризують функціональну (поглинальну) здатність фагоцитуючих клітин (нейтрофілів і моноцитів). Фагоцитуючі клітини отримували зі змивів на градієнті щільності фікол-верографін

15-хвилинним центрифугуванням зразків при 1500 обертів/хв. Функціональну активність фагоцитуючих клітин визначали культуральним методом.

Інтенсивність внутрішньоклітинного киснево-залежного метаболізму фагоцитів вивчали за реакцією відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) з урахуванням коефіцієнту активації (К.акт.), який відповідає їх резервним можливостям і визначається як співвідношення між спонтанним (сНСТ) та індукованим пірогеналом (10 мкг/мл) (іНСТ) НСТ-тестами. Поглинальну активність нейтрофілів або моноцитів/макрофагів визначали з частинками латексу (1,5 мкм) [13].

За допомогою імуноферментного аналізатору визначали рівні інтерлейкіну (ІЛ) -4, -17, MCP-1 та ТФР- β , що продукуються клітинами крові. Використовували тест-системи «Diaclone» (Франція) та DRG (США), аналізатор Stat Fax 303 Plus. Рівень NGAL у крові визначали за допомогою тест-систем «Human lipocaline-2/NGAL ELIZA» (Biovendor, Czech Republik).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програм «Statistica 10.0» та «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл за тестом Колмогорова-

Смірнова. За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юденту (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні. Відмінності частот у групах в динаміці лікування оцінювали за допомогою критерію Мак-Немара (χ^2) [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Перш за все, нами було проаналізовано частоту ерадикації класичних бактерій, молікутів та хламідій. Визначено, що після проведеного лікування частота визначення *E. faecalis* у сечі була достовірно вищою, ніж *E. coli* (17,9% проти 2,27%; $\chi^2=4,2$; $p=0,04$), що свідчить про незадовільну ерадикацію *E. faecalis*. Під час порівняння частоти ерадикації класичних мікроорганізмів залежно від прийому Натрію нуклеїнату достовірної різниці між групами не визначено. Проте частота ерадикації *U. urealyticum*, у тому числі в асоціації з *M. hominis*, була достовірно вищою у пацієнток І групи (табл. 2).

Таблиця 2

Частота ерадикації основних визначених патогенів залежно від застосованого лікування

Збудник	І група (n=55) n (%)		II група (n=43) n (%)		χ^2 Мак-Немара	p
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
<i>E. coli</i>	25 (45,4)	1 (1,8)	19 (44,2)	0	0,85	0,35
<i>E. faecalis</i>	24 (43,6)	4 (7,3)	15 (34,8)	3 (7)	0,03	0,95
<i>U. urealyticum</i> , у тому числі в асоціації з <i>M. hominis</i>	21 (40)	2 (3,6)	22 (51,2)	5 (11,6)	9,3	0,0007
<i>C. trachomatis</i>	7 (12,7)	0	3 (7)	0	0,71	0,25

Під час дослідження до та після лікування клітинної ланки місцевого імунітету у зразках змивів з піхви усіх обстежених жінок з рецидивуючим перебігом ПН нами було визначено достовірне підвищення інтенсивності фагоцитозу як нейтрофілів, так і макрофагів (1,9 [1,85-3,06] проти 3,09 [2,23-4,7] $p=0,01$ (рис. 1) та 1,29 [0,95-3,1] проти 2,8 [1,95-2,97] $p=0,04$, відповідно).

Порівняльний аналіз засвідчив достовірно вищу фагоцитарну активність та інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів саме у жінок, які отримували Натрію нуклеїнат (46 [28-49] проти 17 [13-27,5] $p=0,002$ та 3,19 [2,34-4,9] проти 2,8 [1,23-3,6] $p=0,02$, відповідно) (табл. 3).

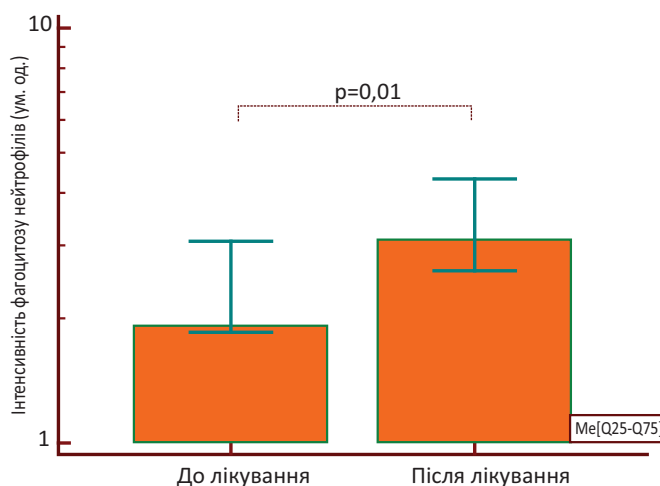


Рис. 1. Інтенсивність фагоцитозу нейтрофілів у змивах з піхви хворих на ПН до та після лікування.

Таблиця 3

Функціональна активність нейтрофілів, отриманих із змивів з піхви хворих на рецидивуючий ПН, залежно від застосованого лікування

Показники Ме [Q25-Q75]	I група (n=12)	II група (n=10)	U Mann-Whitney	P
Нейтрофіли				
ПФ, %	46 [28-49]	17 [13-27,5]	11,5	0,002
ФЧ, ум.од.	3,19 [2,34-4,9]	2,8 [1,23-3,6]	3,3	0,02
сНСТ, %	13,5 [65-23]	56 [205-59]	26	0,06
іНСТ, %	26 [6-38]	38 [25-74]	34	0,18
К.акт.	1,18 [0,96-1,5]	1,23 [0,68-1,25]	38	0,28

Дослідження гуморальної ланки місцевого імунітету продемонструвало достовірне зниження вмісту лактоферину та підвищення sIgA у сечі хворих I групи (6,85 [0,2-80] проти 0 [0-0,4] нг/мл, $p=0,01$ та 0,42 [0-0,7] проти 3,2 [0-3,7] мкг/мл, $p=0,04$, відповідно). Тоді як вміст лізоциму у сечі під впливом лікування знижувався не достовірно: 11,2 [0,95-47] проти 2,6 [1,7-7,8] нг/мл, $p=0,34$.

Аналіз стану цитокінової ланки імунітету після лікування засвідчив, що застосування Натрію нуклеїнату сприяло достовірному зниженню високих рівнів усіх досліджуваних цитокінів: ІЛ-4 ($p=0,003$), ІЛ-17 ($p=0,005$), NGAL ($p=0,02$), ФНП- β ($p=0,02$) та MCP-1 ($p=0,03$). Тоді як у групі контролю було досягнуто лише зниження рівнів ІЛ-4 ($p=0,007$) та ІЛ-17 ($p=0,04$) (табл. 4).

Таблиця 4

Рівень цитокінів, що продукуються клітинами імунної системи жінок залежно від застосованого лікування

Цитокіни крові М \pm SD (пкг/мл)	I (n=22)		II (n=18)		kSI-II після лікування	PI II після лікування
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування		
ІЛ-4	70,4 \pm 24,8	44,6 \pm 18,7*	61,0 \pm 22,3	37,7 \pm 10,7*	0,96	0,34
ІЛ-17	137,0 \pm 29,0	99,6 \pm 27,8*	142,0 \pm 72,4	106,9 \pm 26,8*	-0,56	0,58
NGAL	18,6 \pm 4,6	13,46 \pm 6,05*	18,6 \pm 7,4	20,4 \pm 3,4	2,0	0,05
ФНП-	79,0 \pm 14,6	67,0 \pm 13,9*	80,6 \pm 20,9	74,8 \pm 21,1	-1,2	0,25
MCP-1	252,4 \pm 61,2	141,0 \pm 46,3*	180,6 \pm 24,9	174,8 \pm 21,2	2,44	0,02

Примітка: * - $p<0,05$ порівняно зі станом до лікування

Привертає особливу увагу той факт, що застосування Натрію нуклеїнату сприяло достовірному зниженню NGAL до показників норми ($p=0,02$) (рис. 2), підвищення якого корелює з раннім порушенням функції нирок. У той же час, використання тільки антибактеріальної терапії не змінювало цей показник ($p=0,48$), який і після терапії перевищував норму ($p=0,006$) (див. табл. 4).

Концентрація MCP-1 у сироватці крові пацієнток знижувалась майже вдвічі у хворих I групи, тоді як за використання лише антибактеріальної терапії цей показник достовірно не змінювався ($p=0,26$) (рис. 3).

Позитивна динаміка досліджуваних показників під впливом застосування Натрію нуклеїнату, на нашу думку, перш за все обумовлена фармакотерапевтичними ефектами цього препарату, в основі яких лежать такі механізми, як прискорення процесів регенерації; підвищення енергозабезпечення клітини шляхом стимулювання синтезу макроергічних сполук, активація енергетичного обміну в клітинах макрофагальної системи; а також проти-запальною активністю, що посилює дію антибактеріальних лікарських засобів.

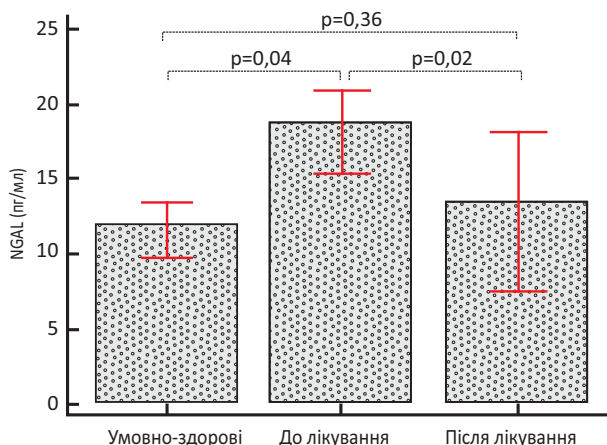


Рис. 2. Вміст NGAL у сироватці крові хворих на ПН з рецидивуючим перебігом у динаміці лікування Натрію нуклеїнатом.

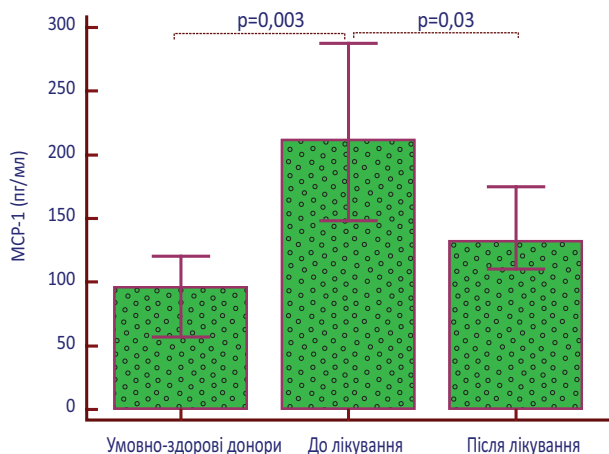


Рис. 3. Рівень MCP-1 сироватки крові хворих на ПН з рецидивуючим перебігом у динаміці лікування Натрію нуклеїнатом.

ВИСНОВКИ. Таким чином, застосування запропонованої імуноотропної терапії дозволяє поліпшити ефективність лікування хворих на ПН з рецидивуючим перебігом шляхом нормалізації показників мукозального імунітету сечостатевої системи та цитокінової ланки імунітету. Доповнення антибактеріальної терапії у хворих на ПН з рецидивуючим перебігом препаратом Натрію нуклеїнат у дозі 0,25 г 4 рази / добу на протязі 2 тижнів дозволяє:

- 1) підвищити інтенсивність фагоцитозу ($p=0,002$) та фагоцитарну активність нейтрофілів ($p=0,02$) у надосадковій рідині піхви, що достовірно збільшує частоту ерадикації молюкутів ($p=0,0007$);
- 2) нормалізувати показники гуморального імунітету сечі: знизити вміст лактоферину ($p=0,01$) та підвищити концентрацію sIgA ($p=0,04$);
- 3) позитивно впливати на моноцитарно-макрофагальну ланку імунітету з достовірним зниженням ІЛ-17 ($p=0,04$), ФНП- β ($p=0,02$) та MCP-1 ($p=0,03$), що приводить до зменшення активності запалення та, відповідно, активності Th 2 типу за продукцією протизапального ІЛ-4 ($p=0,007$).

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андріюк Л. В. Від нуклеїнових кислот до препарату Нуклеїнат / Л. В. Андріюк // *Новости медицины и фармации.* – 2007. – 14 (220). – С. 16-20.
2. Безрук Т. О. / Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування ербісолу та пилку квіткового у хворих на хронічний пієлонефрит з супутніми захворюваннями гастроуденальної і біліарної систем : Автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.02 / Т. О. Безрук; Київ. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. – К., 2005. – 20 с. - укр.
3. Бургер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / М.О. Бургер – М.: Медицина, 1982. – 523 с.
4. Використання протефлазиду в комплексній терапії хронічних запальних захворювань геніталій у жінок з хронічним неускладненим пієлонефритом / Ромашенко О. В., Колесник М. О., Руденко А. В., Яковенко Л. Ф., Лебідь Л. О., Білоголовська В. В. // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2013. – Т. 75, № 4. – С. 73-80.
5. Дряньська В.Є. Вплив нуклеїнату на показники імунітету і лізосомальної ензимурії у хворих на пієлонефрит / В.Є. Дряньська, Н.М. Степанова, Ф.З. Гайсенюк та ін.// *Імунологія та алергологія: наука і практика.* – 2013. - №4. – С. 4-9.
6. Иллек Я. Ю. / Иммуномодулятор имунофан в комплексном лечении детей с хроническим пиелонефритом / Иллек Я. Ю., Галанина А. В., Попыванова Ю.В., Сизова О. Г. // *Вятский медицинский вестник.* – 2011. – №2. – С.3-8.
7. Клинико-иммунологическая эффективность Ликопида при консервативном лечении больных хроническим тонзиллитом и хроническим синуситом / С. В. Филатова [и др.] // *Липоид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний: юбилейн. сборник науч. статей.* – М., 2005. – С. 90-98.
8. Колесник М. О. Патогенез пієлонефриту: що ми знаємо і що ні / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, В. Є. Дряньська [та інші] // *Укр. журн. нефрології та діалізу.* – 2011. – № 3 (31). – С. 34-45.
9. Колесник М. О. Спектр бактеріальної мікрофлори урогенітального тракту у хворих на хронічний пієлонефрит та її чутливість до антибіотиків / М. О. Колесник, А. В. Руденко, В. Т. Кругликов, Н. М. Степанова, Л. О. Лебідь // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2010. - № 4 (28). - С. 5-10.
10. Колесник Н. А. Концептуальная модель рецидивующих инфекций мочевой системы / Н. А. Колесник, Г. Н. Дранник, В. Е. Дрянская, А. В. Руденко, Н. М. Степанова, В. Т. Кругликов // *Український журнал нефрології та діалізу.* – 2011. - № 2 (30). - С. 5-17.
11. Парахонский А. П. Патогенетическое обоснование применения иммуномодуляторов при патологии почек / Парахонский А. П., Тимофеев В.А. // *Современные наукоемкие технологии.* – 2005. – № 1 – С. 114-115.
12. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 321 с.

13. Скоупс Р. Методы очистки белков / Р. Скоупс. - М.: Мир. - 1985. - С. 466-467.
14. Bleidorn J. Symptomatic treatment (ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? - results of a randomized controlled pilot trial / J. Bleidorn, I. Gágyor, MM Kochen et al. // BMC Med. - 2010. - 26(8). - P. 30.
15. Bordon Yvonne. Mucosal immunology: A wee immune response / Bordon Yvonne [Електронний ресурс] // Nature Reviews Immunology. - 2013. - Vol. 13. - Режим доступу: <http://www.nature.com/nri/journal/v13/n4/full/nri3426.html>
16. Etiologic profile and antimicrobial susceptibility of community-acquired urinary tract infection in two Cameroonians towns / Jane-Francis Tatab Kihla Akoachere, Suylika Yvonne, Njom Henry Akum, and Esemu Nkie Seraphine Akoachere [et al.] [Електронний ресурс] // BMC Research Notes - 2012. - Vol. 5:219. - Режим доступу : <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/219>
17. Gould I. M. Antibiotic resistance: the perfect storm / I. M. Gould // Int. J. Antimicrob. Agents. - 2009. - Vol. 34, Suppl. 3. - P. 52-55.
18. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. - 2013.
19. Mancini G. Immunochemical quantitation of immunoglobulin or antigens by study radial diffusion / G. Mancini, D. Corborene, S. Hehemans // Immunochem. - 1965. - № 2. - P. 235-237.
20. Williams A. Immunology : mucosal and body surface defences / Andrew Williams, Tracy Hussell, Clare Lloydby. - Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2012. - 398 p.

Надійшла до редакції 31.03.2015

Прийнята до друку 22.04.2015

© Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Ермолаєва М.В., Дядык Е.А., 2015

УДК 616.13/.14+616.61-002-092

О.В. СИНЯЧЕНКО¹, Т.Б. БЕВЗЕНКО¹, М.В. ЕРМОЛАЄВА¹, Е.А. ДЯДЫК²

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

O.V. SYNIACHENKO¹, T.B. BEVZENKO¹, M.V. IERMOLAIEVA¹, O.O. DIADYK²

THE RENAL LESION IN SYSTEMIC VASCULITIS

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Красный Лиман,

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Krasny Liman

²Bogomolets National Medical University, Kyiv

Ключевые слова: васкулиты системные, почки, клиника, патогенез.

Keywords: systemic vasculitis, kidneys, clinical picture, pathogenesis.

Резюме. Цель и задачи работы: изучить частоту и характер поражения почек при системных васкулитах, а также аспекты патогенеза нефропатий у такой категории больных.

Материал и методы: обследовано 525 больных, в том числе 193 с васкулитом Шенлайна-Геноха, 116 с микроскопическим полиангиитом, 93 с криоглобулинемическим васкулитом, 39 с узелковым полиартериитом, 29 с аортоартериитом Такаясу, 28 с гранулематозом Вегенера и 27 с эозинофильным васкулитом Черджа-Строс.

Результаты: поражение почек наблюдается в 52-68% случаев васкулитов, зависит от пола и возраста пациентов, длительности заболевания, степени активности патологического процесса, изменений сердца и легких, интегральной тяжести экстраренальных признаков болезни, причем, темпы прогрессирования нефропатии связаны с характером нарушений системы иммунитета, реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов.

Выводы: поражение почек является одним из ведущих признаков системных васкулитов и наблюдается у большинства больных, определяет течение заболевания. Ключевые слова: васкулиты системные, почки, клиника, патогенез.

Summary. The aim and the objectives: to investigate the frequency and the character of renal lesion in systemic vasculitis, as well as aspects of the pathogenesis of nephropathy in this category of patients.

Material and methods: investigate 525 patients, including 193 - with vasculitis Shenlayna-Henoch, 116- with microscopic polyangiitis, 93 - with cryoglobulinemic vascu-

Синяченко Олег Владимирович
synyachenko@ukr.net

litis, 39 - with polyarteritis nodosa, 29 - with aortoarteritis Takayasu, 28 - with Wegener's granulomatosis and 27 - with eosinophilic vasculitis Churg-Strauss.

Results: the renal lesion is observed in 52-68% cases of vasculitis depends on the age and the sex of the patients, the duration of the disease, the degree of activity of the pathological process, alteration in the heart and lungs, integrated severity extrarenal signs of the disease, at that, the rate of progression of nephropathy associated with the character of the disorders of the immune system, the rheological properties of blood and endothelial vessels' function.

Conclusions: kidney disease is one of the leading signs of systemic vasculitis and observed in most patients, it is determine the course of the disease.

ВВЕДЕНИЕ. Системные васкулиты (СВ) являются гетерогенной группой заболеваний, основным признаком которых считается иммунное воспаление и некроз сосудистой стенки (от аорты до капилляров) [2, 3]. В настоящее время изучение СВ относится к наиболее динамично развивающимся областям клинической медицины [1], а распространенность этих заболеваний ежегодно увеличивается и составляет 2-3 человека на 10 тыс. населения [8].

При иммунокомплексных СВ и СВ, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), одним из наиболее частых висцеритов является патология почек, которая, как правило, и определяет прогноз заболевания [4, 6]. Среди всех нефробиопсий, выполненных у 10,5 тыс. больных с хронической болезнью почек, диагноз того или иного некротического СВ установлен в 19% наблюдений [7]. Отметим, что АНЦА-связанные СВ относятся к самой частой причине быстро прогрессирующего гломерулонефрита у пожилых людей [5]. Более половины от числа пациентов с АНЦА-СВ (в частности, ассоциированном с антителами к миелопероксидазе – АМП и протеиназе-3 – АПЗ) погибают от хронической почечной недостаточности (ХПН) [16]. В настоящее время уже не являются большой редкостью случаи трансплантации почки у больных с ХПН, обусловленной СВ [9].

S.M.Seck et al. [13] установили, что почечный синдром наблюдается во всех наблюдениях АНЦА-связанных СВ (при микроскопическом полиангиите – МПА, гранулематозе с полиангиитом Вегенера – ГПА, эозинофильном гранулематозном полиангиите Черджа-Стросс – ЭПА). Необходимо подчеркнуть, что спустя 3 года с момента дебюта заболевания 24% от числа этих пациентов в связи с терминальной ХПН были переведены на лечение программным гемодиализом, а 15% в результате уремии к тому времени погибли. По данным R.A.Sinico et al. [14], патология почек возникает у 100% от числа больных МПА и у 70% с ГПА, а, как считают K.Sugiyama et al. [15], частота поражений почек при таких СВ соответственно составляет 87% и 61%. Если у детей, страдающих геморрагическим васкулитом Шенлайна-Геноха (ВШГ), гломерулонефрит развивается в 30-50% наблюдений, то в более старших возрастных группах распространенность этой почечной патологии выше [11, 12], причем, чаще всего она начинает существенно прогрессировать после 10 лет от начала болезни [10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: изучить частоту и характер поражения почек при МПА, ГПА, ЭПА, ВШГ, аортоартериите Такаюсу (ААТ), криоглобулинемическом васкулите (КГВ) и узелковом полиартериите (УПА), их клинико-лабораторную характеристику, взаимосвязь тяжести почечного синдрома с экстраренальными проявлениями заболеваний, а также аспекты патогенеза нефропатий у такой категории больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Под наблюдением находились 525 больных СВ в соотношении числа обследованных с ВШГ, МПА, КГВ, УПА, ААТ, ГПА и ЭПА как 7:4:3:1:1:1:1, а общее количество пациентов в группах соответственно составило 193, 116, 93, 39, 29, 28 и 27. Согласно общепризнанной Чепел-Хиллской классификации (США, 2012 год), ААТ относится к СВ крупных сосудов, УПА – средних, все остальные – мелких, причем, МПА, ГПА и ЭПА являются СВ, ассоциированными с АНЦА, а ВШГ и КГВ – иммунокомплексными. При ААТ преобладали женщины, при УПА – мужчины, соответственно в соотношении 3:1 и 2:1, более молодых возрастных групп были пациенты с ВШГ, а старших – с КГВ. На предыдущих этапах все обследованные с МПА, ВШГ и КГВ имели поражения кожи, 93% с ВШГ – суставной синдром, тогда как на момент обследования кожные изменения при КГВ, МПА, ВШГ, ЭПА, УПА, ГПА и ААТ констатированы соответственно в 85%, 82%, 64%, 52%, 31%, 21% и 17% наблюдений, а артрит или артралгии при ВШГ – в 47%. В случаях УПА, МПА и КГВ преобладали поражения периферической нервной системы (моно- и полинейропатия, радикулопатия, мортонская метатарзалгия), а у больных ААТ и ГПА – центральной нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия, нарушения мозгового кровообращения, кортиконуклеарный и псевдобульбарный синдромы). 55% от числа пациентов с ААТ имели аортальный порок сердца, 17% перенесли инфаркт миокарда, 21% – мозговой инсульт, 36% с УПА были носителями антигена вирусного гепатита В (HBV), а 29% с КГВ – гепатита С (HCV). Криоглобулины в крови обнаружены у 97% от числа больных КГВ, повышенный уровень иммуноглобулина (Ig) А – у 72% с ВШГ, АНЦА – у 75% с ГПА, 71% с МПА и 57% с ЭПА (соответственно в соотношениях АМП и АПЗ как 1:6, 2:1 и 8:1). Уровень эозинофилов в крови больных ЭПА составил $15,1 \pm 2,12\%$ или $2,1 \pm 0,82$ 10⁶/л.

У 12 пациентов с МПА и 30 с ВШГ выполнена биопсия почки. Рентгенологическое исследование

периферических суставов, крестцовоподвздошных сочленений, позвоночника и легких проводили на аппарате «Multix-Compact-Siemens» (Германия), ультразвуковое исследование суставов и внутренних органов – на «Envisor-Philips» (Нидерланды), электрокардиографическое – на «МИДАК-ЕК1Т» (Украина) и «Bioset-8000» (Германия), эхокардиографическое – на «Envisor C-Philips» (Нидерланды) и «HD-11-XE-Philips» (Нидерланды), спирографическое – на «Master-Score-Jaeger» (Германия), исследование альвеолярно-капиллярной мембраны – на «Master-Screen-Body-Jaeger» (Германия). Для оценки лабораторных показателей использовали анализаторы «BS-200» (Китай) и «Olympus-AU640» (Япония), ридер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur» (Франция), иммуноблот «Euroline-Euroimmun» (Германия), компьютерные тензиометры «ADSA-Toronto» (Германия-Канада) и «PAT2-Sinterface» (Германия). Подсчитывали индекс прогрессирования нефропатии (ИПН) по формуле: $ИПН = (1 + A2) : D$, где А – стадия ХПН, D – длительность заболевания.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Поражение почек диагностировано у 52% от числа больных ЭРП, у 62% ААТ и УПА, у 64% ГПА, у 67% МПА и ВШГ, у 68% КГВ, Соответственно в 7% наблюдений МПА (у 10% от числа с нефропатией) установлен нефротический синдром, который также обнаружен соответственно в 11% и 17% случаев ГПА, 10% и 15% ВШГ, 12% и 18% КГВ. Снижение функции почек констатировано у 35% больных ААТ, в том числе у 56% с патологией почек, при УПА – соответственно в 26% и 42% случаев, при МПА – в 35% и 53%, при ГПА – в 29% и 44%, при ЭПА – в 26% и 50%, при ВШГ – в 18% и 27%, при КГВ – в 32% и 48%. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в перечисленных группах больных СВ с поражением почек оказалась следующей: $96,9 \pm 6,62$ мл/мин, $95,8 \pm 6,09$ мл/мин, $91,9 \pm 3,21$ мл/мин, $100,0 \pm 5,27$ мл/мин, $99,5 \pm 7,23$ мл/мин, $102,9 \pm 2,59$ мл/мин, $96,4 \pm 3,59$ мл/мин, а ИПН – соответственно $1,23 \pm 0,928$ о.е., $0,82 \pm 0,242$ о.е., $1,29 \pm 0,202$ о.е., $1,32 \pm 0,347$ о.е., $0,50 \pm 0,153$ о.е., $0,51 \pm 0,091$ о.е. и $1,24 \pm 0,278$ о.е. Статистически достоверные различия СКФ отмечаются в отношении ВШГ и МПА, а ИПА – при сравнении ВШГ и МПА, ВШГ и ГПА. Распределение больных СВ по стадиям ХПН нашло свое отражение на рис. 1.

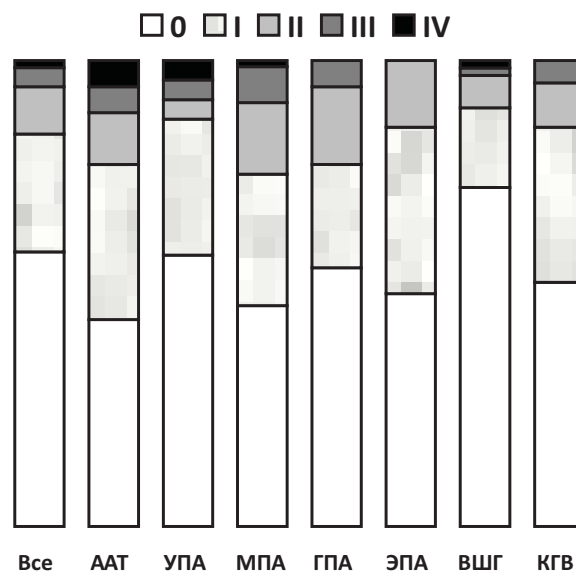


Рис. 1. Распределение частоты разных стадий ХПН при СВ.

По результатам проведенной оценки критерия Макнемара-Фишера, стадии ХПН при ВШГ достоверно отличаются от больных ААТ, УПА, МПА, ГПА, ЭПА и КГВ, УПА – от ААТ, МПА и ГПА – от ААТ и УПА.

Как свидетельствует многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона-Рао, на интегральное состояние почек при ВШГ оказывает влияние длительность заболевания, степень активности патологического процесса – при ВШГ, МПА и КГВ, наличие кардиопатии (нарушения возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца, изменения его камер и клапанного аппарата, систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка) – при ВШГ, УПА, МПА, ЭПА и КГВ, характер пневмопатии (интерстициальный пульмональный процесс, фиброзирующий альвеолит, обструктивный бронхит, бронхиолит, плеврит, легочная гипертензия, нарушения вентиляционной функции и диффузионной способности легких) – при ААТ, ВШГ и КГВ, интегральная тяжесть экстраренальных признаков СВ – при ААТ, ВШГ и ЭПА.

По результатам выполненного ANOVA, продолжительность болезни способствует формированию ХПН (рис. 2) у больных ААТ, УПА, ЭПА и ВШГ, а с длительностью заболевания существуют одновременные достоверные дисперсионные и обратные корреляционные связи СКФ при МПА, ЭПА и ВШГ.

Пол больных определяет развитие нефропатии у больных УПА, а носительство HBV – ИПА, который при ВШГ связан с возрастом пациентов в дебюте заболевания. При УПА, ГПА и КГВ развитие нефропатии тесно связано с наличием у больных кардиопатии, при ЭПА и КГВ – с печеночной патологией, при МПА и ВШГ – с общей степенью активности патологического процесса. ИПН у больных УПА, МПА и ГПА (рис. 3 и рис. 4) зависит от интегральной тяжести экстраренальных признаков

заболеваний, которая при ГПА, ВШГ и КГВ влияет на формирование нефротического синдрома.

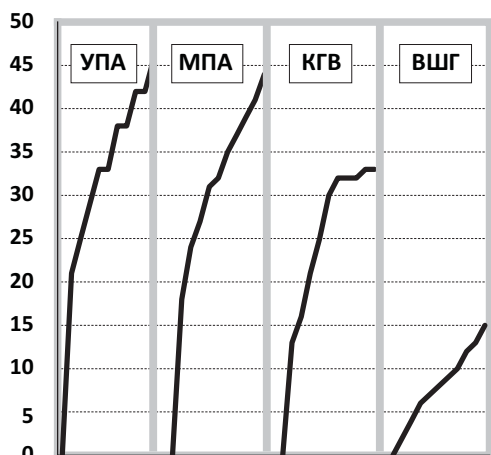


Рис. 2. Темпы ежегодного прироста больных с ХПН при СВ за 10 лет от дебюта заболевания (%).

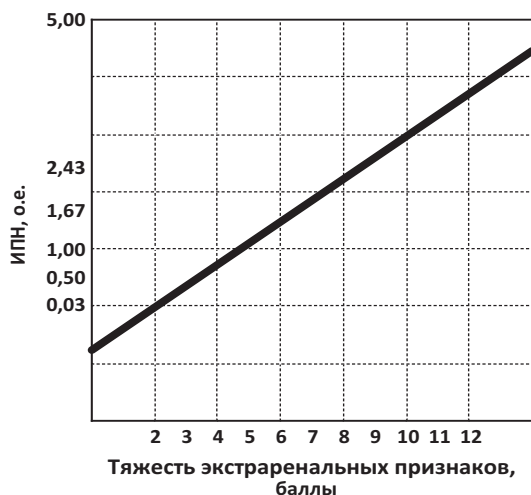


Рис. 3. Зависимость ИПН у больных МПА от интегральной тяжести экстраренальных признаков заболевания.

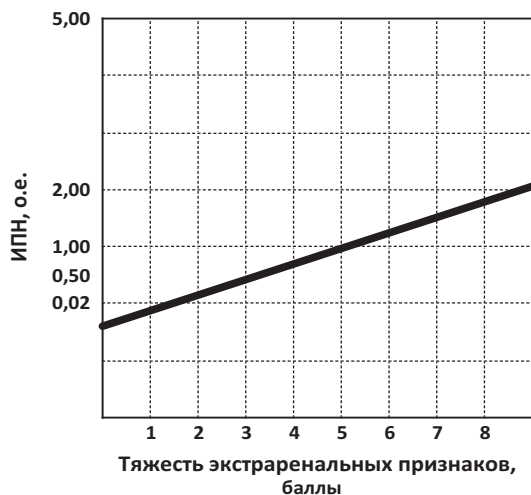


Рис. 4. Зависимость ИПН у больных ВШГ от интегральной тяжести экстраренальных признаков заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ. Оценивая степень влияния отдельных параметров кардио- и пневмопатии на состояние почек у больных СВ, мы выделили только те из них, с которыми одновременно существуют достоверные дисперсионные и корреляционные связи. Итак, при ААТ на стадию ХПН воздействуют показатели дегочного сосудистого сопротивления и показатель соотношения объема форсированного выдоха за первую секунду к жизненной емкости легких, при УПА на СКФ – степень фракции выброса крови левым желудочком сердца, при МПА на интегральное функциональное состояние почек – уровень систолического давления в легочной артерии, при ГПА на СКФ – показатели конечнодиастолического объема левого желудочка, а на ИПН – конечнодиастолического размера правого желудочка, при ЭПА на СКФ – параметры толщины задней стенки левого желудочка сердца и размеров правого желудочка, при ВШГ на СКФ и ИПН – соответственно диффузионная способность легких и соотношение легочного к периферическому сосудистому сопротивлению, при КГВ на СКФ – фракция выброса крови левым желудочком.

С учетом представленных данных выполнен дополнительный статистический анализ. Критерий Макнемара-Фишера показывает более частое вовлечение почек в патологический процесс при УПА, а ИПН у больных с НВВ в 3,8 раза больший по сравнению с остальными обследованными в этой группе. Кроме того, показатель ИПА у пациентов с ВШГ больший в 3,3 раза в случаях дебюта болезни во взрослом возрасте по сравнению с трансформированным вариантом заболевания из ювенильного.

Патология почек при ААТ мало зависит от нарушений системы иммунитета, реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов. В свою очередь, уровень ревматоидного фактора в крови больных УПА влияет на ИПН, при МПА и ВШГ – на СКФ. При МПА СКФ также связана с концентрацией С-реактивного протеина и антител к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (нДНК), а ИПН – с содержанием туморонекротического фактора а, при ГПА, ВШГ и КГВ на параметры ИПН соответственно оказывают достоверное воздействие показатели в крови циркулирующих иммунных комплексов, IgA и антител к кардиолипину, что демонстрирует однофакторный дисперсионный анализ.

По данным корреляционного анализа ИПН при УПА прямо соотносится с уровнем ревматоидного фактора, при МПА – с содержанием фактора некроза опухоли а, при КГВ – со значениями антител к кардиолипину. СКФ у больных ЭПА имеет обратные корреляционные связи с показателем фибронектинемии, а при КГВ – фибриногенемии. Содержание С-реактивного протеина у больных МПА с поражением почек достоверно (на 44%) выше, чем в остальных наблюдениях, IgM при УПА на 19%, а у больных ВШГ на 11% концентра-

ция эндотелина-1, на 7% нитритов, на 15% индекса агрегации эритроцитов, на 43% индекса агрегации тромбоцитов при уменьшении на 14% концентрации простаглицлинемии, что отражено на рис. 5 и 6.

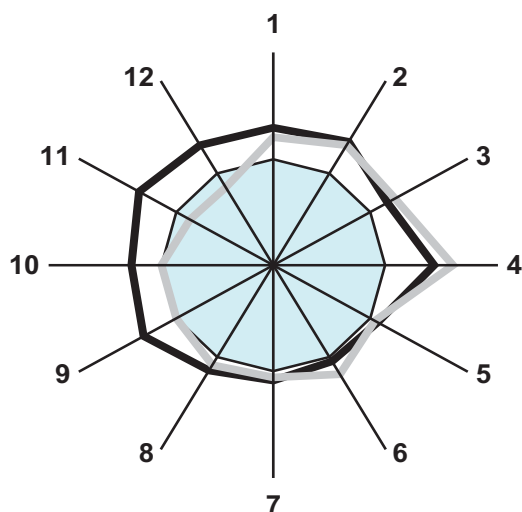


Рис. 5. Отличия показателей в крови иммунновоспалительных белков и антител при МПА (темная кривая) и УПА (светлая кривая) с нефропатией и без поражения почек (приняты за 100%).

Примечание: 1 – С-реактивный протеин, 2 – фибриноген, 3 – фибронектин, 4 – β^2 -микроглобулин, 5 – IgG, 6 – IgM, 7 – циркулирующие иммунные комплексы, 8 – туморонекротический фактор α , 9 – интерлейкин-1b, 10 – ревматоидный фактор, 11 – антитела к нДНК, 12 – антитела к кардиолипину.

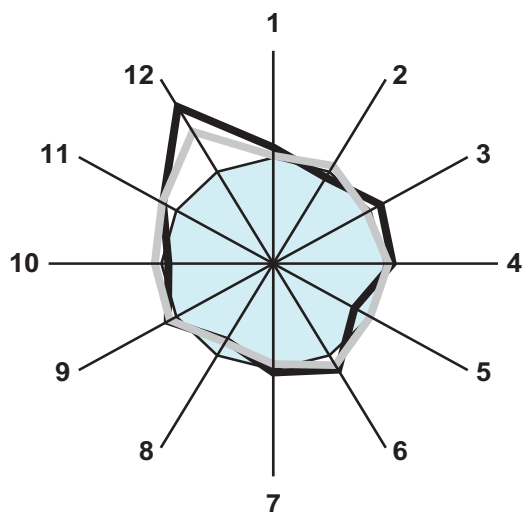


Рис. 6. Отличия показателей реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов при КГВ (темная кривая) и ВШГ (светлая кривая) с нефропатией и без поражения почек (приняты за 100%).

Примечание: 1 – поверхностное натяжение, 2 – объемная вязкость, 3 – поверхностная вязкость, 4 – поверхностная упругость, 5 – релаксация, 6 – эндотелин-1, 7 – тромбосан-A2, 8 – простаглицлин, 9 – нитриты, 10 – циклический гуанозинмонофосфат, 11 – индекс агрегации эритроцитов, 12 – индекс агрегации тромбоцитов.

У больных КГВ с патологией почек на 14% оказались большими параметры индекса агрегации эритроцитов и в 2,1 раза агрегации тромбоцитов по сравнению с пациентами без нефропатии.

С учетом выполненной статистической обработки полученных результатов исследований сделаны заключения, имеющие определенную практическую значимость:

- 1) факторами риска тяжелого течения нефропатии при УПА являются мужской пол и носительство HBV, а при ВШГ – дебют болезни во взрослом возрасте;
- 2) прогнознегативными факторами в отношении течения почечной патологии у больных УПА считаются показатели IgM > 3 ммоль/л (>M+SD таких больных), при МПА – С-реактивного протеина > 18 мг/л, эндотелина-1 > 9 пг/мл и простаглицлина < 18 нг/мл;
- 3) при иммунокомплексных СВ (ВШГ, КГВ) неблагоприятными факторами являются высокие показатели эритроцитарно-тромбоцитарного звена реологических свойств крови – индекса агрегации эритроцитов > 1,8 о.е. и индекса агрегации тромбоцитов > 55%.

ВЫВОДЫ. Таким образом, поражение почек наблюдается у 52% от числа больных ЭРП, у 62% ААТ и УПА, у 64% ГПА, у 67% МПА и ВШГ, у 68% КГВ, что зависит от пола и возраста пациентов, длительности заболевания, степени активности патологического процесса, поражения сердца и легких, интегральной тяжести экстраренальных признаков болезни, носительства HBV при УПА, причем, наиболее благоприятным по течению является гломерулонефрит при ВШГ, а темпы прогрессирования нефропатии связаны с характером нарушений системы иммунитета, реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бекетова Т. В. Современная классификация системных васкулитов / Т. В. Бекетова // Тер. арх. - 2014. - Т. 86, № 5. - С. 94-98.
2. Дядык А. И. Системные васкулиты в современной клинической практике / А. И. Дядык, Л. С. Холопов, С. Р. Зборовский [и др.]. – Донецк: Издатель Заславский, 2013. – 248 с.
3. Шилкина Н. П. Системные васкулиты: этапы диагностики / Н. П. Шилкина, И. В. Дряженкова // Тер. арх. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 39-42.
4. Dhaun N. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease / N. Dhaun, C. O. Bellamy, D. C. Cattran, D. C. Kluth // Kidney Int. – 2014. – Vol. 85, N. 5. – P. 1039-1048.
5. Fumeaux D. Renal disease in ANCA-associated vasculitis / D. Fumeaux, S. de Seigneux, C. Chizzolini, P. Y. Martin // Rev. Med. Suisse. – 2014. – Vol. 10. – N. – 419. – P. 493-497.

6. *Galesic K.* Treatment of renal manifestations of ANCA-associated vasculitis / K. Galesic, D. Ljubanovi, I. Horvatic // *J. Nephropathol.* – 2013. – Vol. – 2. – N. – 1. – P. 6-19.
7. *Maixnerova D.* Nationwide biopsy survey of renal diseases in the Czech Republic during the years 1994-2011 / D. Maixnerova, E. Jancova, J. Skibova [et al.] // *J. Nephrol.* – 2014. – Vol. 23. – N. 4. – P. 133-138.
8. *Mohammad A. J.* Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa / A. J. Mohammad, L. T. Jacobsson, K. W. Westman, G. Sturfelt G // *Rheumatology.* – 2012. – Vol. 48. – N. 12. – P. 1560-1565.
9. *Moran S.* Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / S. Moran, M. A. Little // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 26. – N 1. – P. 37-41.
10. *Pillebout E.* Henoch-Sch nlein purpura in the adult / E. Pillebout, J. Verine // *Rev. Med. Interne.* – 2014. – Vol. 19. – N. 3. – P. 235-239.
11. *Pohl M.* Henoch-Sch nlein purpura nephritis / M. Pohl // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 15. – N 4. – P. 132-136.
12. *Poterucha T. J.* Histopathology and correlates of systemic disease in adult Henoch-Sch nlein purpura: a retrospective study of microscopic and clinical findings in 68 patients at Mayo Clinic / T. J. Poterucha, D. A. Wetter, L. E. Gibson [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 68. – N. 3. – P. 420-424.
13. *Seck S. M.* Clinical features and outcomes of ANCA-associated renal vasculitis / S. M. Seck, B. Dussol, P. Brunet, S. Burtey // *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* – 2012. – Vol. 23. – N. 2. – P. 301-305.
14. *Sinico R. A.* Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis / R. A. Sinico, L. Di Toma, A. Radice // *Autoimmun. Rev.* – 2013. – Vol. 12. – N. 4. – P. 477-482.
15. *Sugiyama K.* Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan / K. Sugiyama, K. E. Sada, M. Kurosawa [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2013. – Vol. 17. – N. 1. – P. 51-58.
16. *Wang Q.* Predicting mortality in microscopic polyangiitis with renal involvement: a survival analysis based on 64 patients / Q. Wang, S. Mou, W. Xu, C. Qi // *Ren. Fail.* – 2013. – Vol. 35. – N. 1. – P. 82-87.

Надійшла до редакції 15.01.2015
Прийнята до друку 03.02.2015

© Гончар Ю.І., 2015

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.8-009.836

Ю. І. ГОНЧАР

ЯКІСТЬ СНУ У ПАЦІЄНТІВ З ХХН, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

Y. GONCHAR

THE QUALITY OF SLEEP IN PATIENTS WITH CKD UNDERGOING HEMODIALYSIS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

State Institution «Institute of Nephrology of National Academy Medical Sciences of Ukraine»

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, якість сну, якість життя.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, quality of sleep, quality of life.

Резюме. Целью работы была оценка качества сна и качества жизни у пациентов с хронической болезнью почек, которые лечатся гемодиализом.

Материалы и методы. В исследование было включено 70 пациентов, которые лечатся гемодиализом (средний возраст 48,74±1,51 лет, средняя продолжительность лечения гемодиализом 41,55±4,51 месяца). Качество сна исследовалось с использованием Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Качество жизни исследовалось с использованием опросника SF-36.

Результаты. 41 (58,57%) пациент были «плохо спящими» (PSQI >5). Плохой сон ассоциировался с возрастом ($r\ 0,24, p<0,05$), высоким ИМТ ($r\ 0,27, p<0,05$), низким диурезом ($r\ 0,25, p<0,05$), высокой междиализной прибавкой веса ($r\ 0,26, p<0,05$). Качество сна достоверно прямо ассоциируется с показателями всех шкал SF-36.

Заключение. Расстройства сна являются распространенными среди пациентов с ХБП, которые лечатся гемодиализом. Плохой сон имеет мощное негативное влияние на показатели качества жизни.

Summary: The aim of study was to determine the quality of sleep and the quality of life in patients with CKD undergoing hemodialysis.

Гончар Юрій Іванович
gonchar_yuriy@ukr.net

Methods. This study included 70 patients undergoing hemodialysis (mean age $48,74 \pm 1,51$ years, mean duration of dialysis $41,55 \pm 4,51$ months). Sleep quality was measured using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Quality of life was measured using questionnaire SF-36.

Results. 41 (58,57%) patients with a global PSQI score >5 were considered as a "bad sleeper". Poor sleep was associated with age ($r 0,24, p < 0,05$), high BMI ($r 0,27, p < 0,05$), low diuresis ($r 0,25, p < 0,05$), increase interdialytic weight gain ($r 0,26, p < 0,05$). There was relationship between the poor sleep and low scores of all scales SF-36.

Conclusions. Sleep disorders are common among patients with CKD undergoing hemodialysis. Poor sleep has a negative impact on quality of life.

ВСТУП. Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) є значною соціально-економічною проблемою в усьому світі. Особливої актуальності набуває це питання з огляду на стабільне (близько 7 % щорічно) збільшення кількості хворих на ХХН, які лікуються методами ниркової замісної терапії (НЗТ). Гемодіаліз (ГД) залишається основним методом НЗТ для пацієнтів із ХХН у всьому світі. На кінець 2011 р. ГД лікувались близько 1,929,000 пацієнтів (89% від усі діалітичних пацієнтів) [1].

За даними Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок в Україні станом на 31.12.2012 року, методом гемодіалізу (ГД) лікувались 4952 хворих. Протягом 2012 року розпочали лікування 918. Впродовж 6 років кількість пацієнтів зросла на 66,90%.

Застосування та удосконалення діалітичних методик протягом останніх десятиліть дозволило значно подовжити життя хворих на термінальну стадію ХХН. Діаліз зменшує симптоми уремії і зберігає життя хворого, але повністю не вирішує проблему лікування уремічного стану, не забезпечує пацієнтам повноцінне функціонування високої якості життя (ЯЖ) та довголіття. Для цих пацієнтів характерна висока коморбідність [13]. Пацієнти, які лукуються ГД характеризуються високою розповсюдженістю розладів сну, включаючи апное під час сну, синдром неспокійних ніг, синдром (RLS), інсомнію та надмірну денну сонливість [11]. Різні дослідження оцінювали зв'язок якості сну гемодіалітичних пацієнтів з клінічними, лабораторними, соціально-демографічними показниками, пов'язаною зі здоров'ям якістю життя (ЯЖ) [4]. Тим не менш, фактори, що впливають на якість сну пацієнтів на ГД повністю ще не визначені. Крім того, ряд досліджень продемонстрували збільшення ризику смертності у пацієнтів з поганим сном [10, 5]. Отже, виявлення факторів ризику порушень сну може знизити смертність і захворюваність цієї категорії пацієнтів.

МЕТОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ була оцінка якості сну у пацієнтів з хронічною хворобою нирок VГД стадії, визначення факторів ризику поганого сну та його вплив на показники якості життя.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено ретроспективний аналіз результатів самоврядного анкетного опитування за PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX (PSQI) 70 пацієнтів (35 чоловіків та 35 жінок), які лікувались у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою відділу еферентних технологій ДУ «Інститут нефрології НАМН України» Опитувальник дозволяє оцінити якість сну за минулий місяць. Складається з 19 питань, що ха-

рактеризують сім компонентів: суб'єктивну якість сну, час чекання сну, тривалість сну, ефективність сну, розлади сну, застосування снодійних та дисфункцію вдень. Кожний компонент оцінюється від 0 до 3 балів з результуючим загальним рахунком від 0 до 21. Більш високий результат вказує на нижчу якість сну. Загальний рахунок PSQI > 5 вказує, що людина погано спить та має значні труднощі щонайменше в двох областях або помірні труднощі більш, ніж у трьох [7].

Показники якості життя вивчались з використанням даних опитування за опитувальником SF-36, що містить 36 питань основного модуля, доповнених багатопунктовими шкалами, націленими конкретно на хворих з хронічною нирковою недостатністю, які лікуються діалізом. Кожне питання оцінюється від 0 до 100 балів. Результати оцінюються за умовою по наступним шкалам: симптом / проблеми (симптоми захворювання нирок) - "symptoms of kidney disease", вплив ниркового захворювання на повсякденне життя - "effect of kidney disease", обтяжливість захворювання - "burden of kidney disease", SF-12 - коротка форма загальної оцінки здоров'я, фізичний сумарний компонент - "Physical health composite", психічний сумарний компонент - "Mental health composite", загальну суму балів.

Отримані дані опитування співставлялись з клінічними та демографічними показниками. Характеристика хворих подана в таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих

	M±m
Вік (років)	48,74±1,51
Тривалість лікування ГД (міс.)	41,55±4,51
Kt/V	1,19±0,04
Вага (кг)	70,78±1,64
Середній гемодинамічний АТ (мм рт. ст.)	98,36±1,60
Діастолічний АТ (мм рт. ст.)	83,67±1,4
Гемоглобін (г/л)	97,90±5,38
Альбумін (г/л)	40,91±0,64

Статистична обробка отриманих даних проводилась на персональному комп'ютері за допомогою пакетів програм "Microsoft Excel", "STATISTIKA for Windows 7,0." з використанням описових ста-

тистик, t-критерію Стьюдента та кореляційного аналізу. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. З 70 включених до досліджень пацієнтів 29 (41,43%) мали задовільний показник PSQI (менше 5), 41 (58,57%) – понад 5, тобто були «погано сплячими». Поряд з цим відсутність розладів сну протягом минулого місяця відмітили лише 6 пацієнтів (8,57%) та рідше 1 разу на тиждень – 5 (12,20%).

Серед пацієнтів із задовільним показником PSQI (< 5) як «дуже добрий» та «досить добрий» оцінили свій сон за минулий місяць 27 (93,1%) пацієнтів.

Серед «погано сплячих» як «досить добрий» свій сон оцінили 8 (19,51%). Зважаючи на те, що ці пацієнти мають значні труднощі щонайменше в двох областях або помірні труднощі більш, ніж у трьох, це свідчить про недооцінку пацієнтами розладів сну.

Аналіз структури інсомнії за даними опитування «погано сплячих» виявив, що один та більше раз на тиждень проблеми зі сном виникають через затримку засинання у 38 пацієнтів (92,68%), часті просинання серед ночі та рано вранці – 37 (90,24%), проблеми з комфортним диханням – 18 (40,90%), кашель чи хрипіння – 16 (39,02%), відчуття жару – 27 (65,85%), погані сни – 12 (29,27%) пацієнтів.

Снодійні засоби один та більше раз на тиждень вимушені були приймати 15 (36,59%) пацієнтів.

Дисфункцію вдень через поганий сон відмітили 13 пацієнтів (31,71 %).

Кореляційний аналіз клінічних показників та показника PSQI виявив достовірний позитивний зв'язок індексу сну з віком, індексом маси тіла, міждіалізною прибавкою ваги та негативний з діалізним індексом та діурезом (табл. 2).

Таблиця 2

Кореляційний зв'язок PSQI з клінічними показниками

	PSQI (r; p)
Kt/V	r -0,235791; p<0,05
Вік	r 0,237735; p<0,05
Діурез	r -0,250067; p<0,05
ІМТ	r 0,271318; p<0,05
Міждіалізна прибавка ваги	r 0,261013; p<0,05

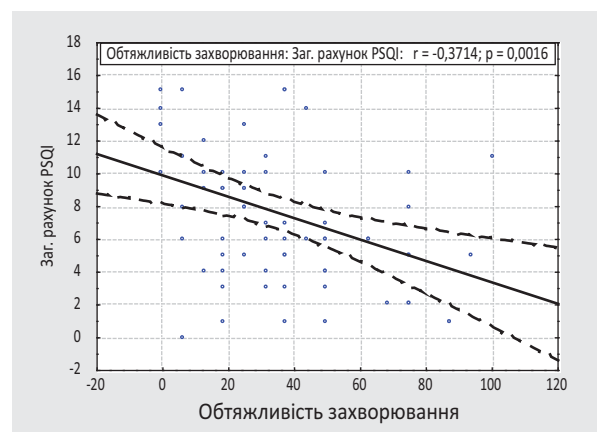
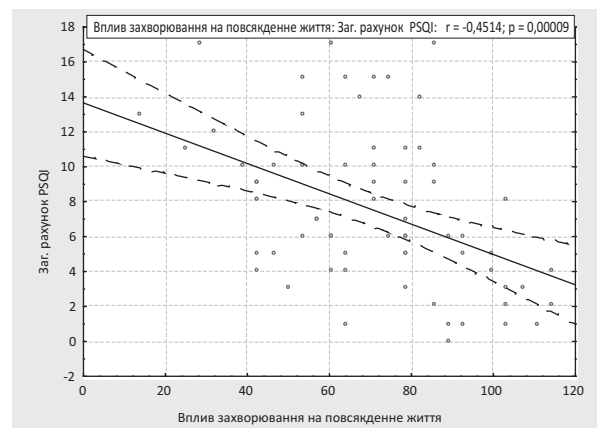
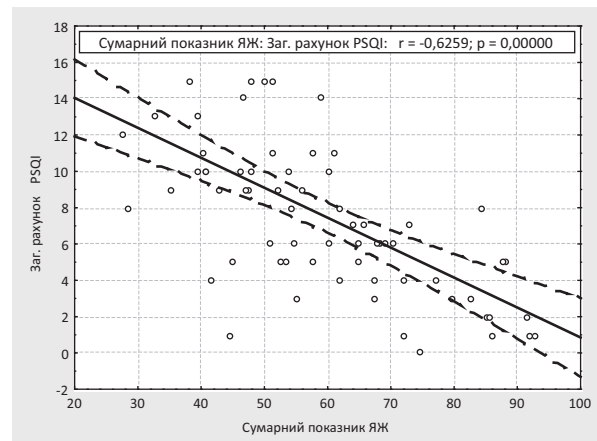
Тобто гірше сплять хворі похилого віку, з більшою масою тіла, ті, що не дотримуються питного режиму, мають менший діурез, зменшений діалізний індекс.

Отримані дані не виявили залежності якості сну з тривалістю лікування гемодіалізом, ступе-

нем артеріальної гіпертензії, лабораторними показниками стандартного моніторингового спостереження.

Результати нашого дослідження опитування не виявили залежності якості сну від статі, хоча чоловіки спали достовірно менше жінок ($6,39 \pm 0,27$ проти $7,54 \pm 0,31$, $p < 0,05$). При цьому чоловіки пізніше лігли й раніше піднімалися.

Проведене співставлення показника PSQI з показниками якості життя продемонструвало вірогідний негативний зв'язок індексу сну з показниками всіх шкал опитувальника SF-36 (рис. 1), тобто паганий сон має потужний негативний вплив на якість життя.



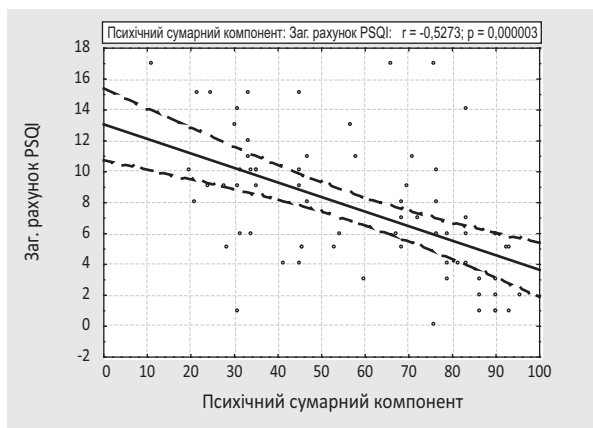
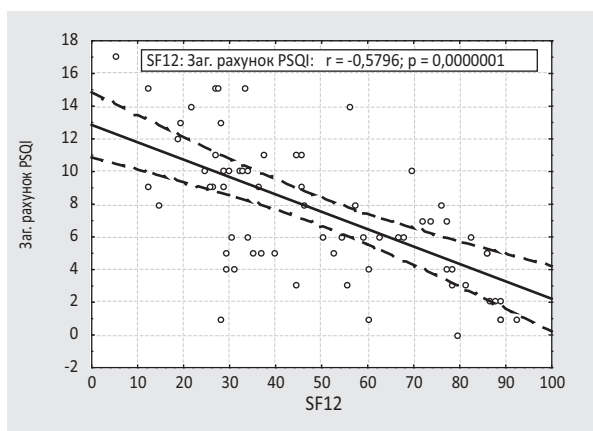
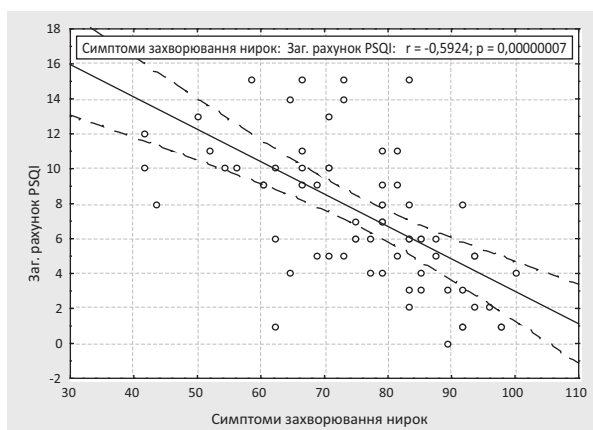
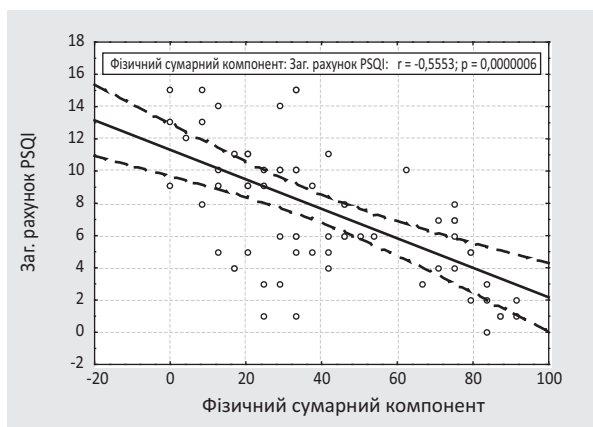


Рис 1. Кореляційний зв'язок між загальним рахунком PSQI та показниками шкал SF-36.

Отримані нами дані про велику розповсюдженість порушень сну (поганий сон мали 58,57% пацієнтів) узгоджуються з даними попередніх досліджень, що свідчать про поширення розладів сну у 40–86 % гемодіалітичних пацієнтів [2, 8]. Крім того, отримані нами дані співпадають з висновками більшості авторів про погіршення якості сну з віком [14, 3]. Поряд з цим, висновок про залежність загального показника якості сну від статі нашими даними не підтвердився, хоча певні гендерні особливості є достовірними. Можливо це зумовлюється обмеженням вивчення порушень сну в нашому дослідженні опитувальником PSQI.

Безсумнівно, що якість життя прямо залежить від якості сну. Аналізу зв'язку цих присвячено багато досліджень. У цьому дослідженні ми використовували загальний рахунок та показники основних шкал опитувальника SF-36. Отримані дані демонструють значиму позитивну кореляцію між якістю життя та якістю сну. Це стосується як загального показника якості життя, так і всіх областей SF-36, включаючи області фізичного, соціального, психічного та емоційного благополуччя, що узгоджується з результатами інших досліджень [2, 9].

Стосовно зв'язку якості сну з дозою діалізу та тривалістю лікування дані минулих досліджень суперечливі [2, 6, 7].

ВИСНОВКИ. Таким чином, отримані дані свідчать, що розлади сну є поширеними серед пацієнтів з ХХН, які лікуються гемодіалізом. Якість сну обернено залежать від віку, індексу маси тіла, міждіалітичної прибавки ваги, діурезу, дефіциту дози діалізу. Поганий сон має потужний негативний вплив на показники якості життя. Подальше вивчення розладів сну та визначення стратегій їх корекції, сприятимуть зниженню смертності, захворюваності та підвищенню якості життя тяжкої категорії пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. ESRD Patients in 2011. A Global Perspective. Fresenius Medical Care AG & Co. [Електронний ресурс]. – Доступ [http://www.vision-fmc.com/files/download/ESRD/ESRD Patients in 2011.pdf](http://www.vision-fmc.com/files/download/ESRD/ESRD%20Patients%20in%202011.pdf).
2. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients / E. A. Pliescu, H. Coo, M. H. McMurray, C. L. Meers, M. M. Quinn, M. A. Singer, et al // *Nephrol Dial Transplant.* –2003. – Vol. 18. – P. 126-132.
3. *Sabet R.* Quality of sleep in dialysis patients / R. Sabet, M. M. Naghizadeh, S. Azari // *Iran J Nurs Midwifery Res.* –2012. – Vol. 17. – P. 270-274.
4. *Sabet R.* Quality of sleep in dialysis patients / R. Sabet, M. M. Naghizadeh, S. Azari S. // *Iran J Nurs Midwifery Res.* –2012. – Vol. 17. – P. 270-274.
5. Self-perceived quality of sleep and mortality in Norwegian dialysis patients / F. B. Brekke, B. Waldum, A. Amro, T. B. Osthus, T. Dammen, H. Gudmundsdottir, et al. // *Hemodial Int.* – 2014. – Vol. 18. – P. 87-94.

6. Sleep disturbances in patients on maintenance hemodialysis: role of dialysis shift / J. P. C. Bastos, R. B. Sousa, L. A. M. Nepomuceno, O. A. Gutierrez-Adrianzen, P. F. C. Bruin, M. L. L. B. Araújo, et al. // *Rev Assoc Med Bras.* – 2007, – Vol. 53. – P. 492-496.
7. Sleep Quality Among Iranian Hemodialysis Patients: A Multicenter Study / E. Behzad, M. Mohsen, R. Zohreh, N. Eghlim, and S. Mahmood // *Nephrourol Mon.* – 2015. – Vol. 7. [Електронний ресурс]. – Доступ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330687/>.
8. Sleep quality in patients on maintenance hemodialysis and peritoneal dialysis / M. Masoumi, A. E. Naini, R. Aghaghazvini, B. Amra, A. Gholamrezaei // *Int J Prev Med.* – 2013. – Vol. 4. – P. 165-172.
9. Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / S. J. Elder, R. L. Pisoni, T. Akizawa, R. Fissell, V. E. Andreucci, S. Fukuhara, et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 998-1004.
10. Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) / S. J. Elder, R. L. Pisoni, T. Akizawa, R. Fissell, V. E. Andreucci, S. Fukuhara, et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 998-1004.
11. Sleep disorders in kidney disease / M. R. De Santo, A. Perna, B. R. Di Iorio, M. Cirillo // *Minerva Urol Nefrol.* – 2010. – Vol. 62. – P.111-128.
12. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds III, T. H. Monk, S. R. Berman, & D. J. Kupfer // *Journal of Psychiatric Research.* – 1989. – Vol. 28. – P. 193-213.
13. U.S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013. [Електронний ресурс]. – Доступ <http://www.usrds.org/2013/view/Default.aspx>.
14. *Yoshioka M.* Sleep disturbance of end-stage renal disease / M. Yoshioka, T. Ishii, I. Fukunishi // *Jpn J Psychiatry Neurol.* – 1993. – 47. – P. 847-851.

Надійшла до редакції 15.04.2015

Прийнята до друку 22.04.2015

© Красюк І. В., 2015

УДК: 616.61–036.12–085.386–02:616.5–009.613

І. В. КРАСЮК

ВПЛИВ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК НА ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ

I. V. KRASIUK

INFLUENCE CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSES TO QUALITY OF LIFE

Національний медичний університет імені акад. О. О. Богомольця, Київ

Bogomolets national medical university, Kyiv

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, прогресування, якість життя*

Key words: *chronic kidney disease, progression, quality of life*

Резюме. *Цель исследования. Определить особенности показателей качества жизни у больных с хронической болезнью почек (ХБП) II-IV ст.*

Материал и методы. 171 больному с ХБП II-IV ст., кроме общеклинического и лабораторного обследования, было изучено качество жизни (КЖ) с помощью опросника оценки качества жизни SF-36.

Результаты. Было обнаружено, что большинство показателей КЖ достоверно ухудшаются с прогрессированием ХБП. Наиболее существенно снижаются показатели суммарной КЖ, а также показатель «влияние заболевания на повседневную жизнь». Выявлена корреляционная связь большинства показателей КЖ с возрастом, гемоглобином, уровнем артериального давления.

Красюк Ірина Василівна
irina_kras@i.ua

Выводы. Показатели КЖ снижаются с прогрессированием ХБП. Возраст, уровень гемоглобина, артериального давления влияют на КЖ.

Summary. Aim. To determine the characteristics of quality of life in patients with chronic kidney disease (CKD) II-IV st.

Methods. 171 patients with CKD II-IV st., except for routine clinical and laboratory examinations, have been studied the quality of life (QOL) using a questionnaire assessing quality of life SF-36.

Results. It was found most of the QOL was significantly worse with the progression of CKD. Total QOL indicators and indicator "effect of kidney disease". most significantly reduced. Correlation most QOL with age, hemoglobin, blood pressure levels was revealed.

Conclusions. QOL decrease with the progression of CKD. Age, hemoglobin level, blood pressure affect QOL.

ВСТУП. Збільшення тривалості життя і досягнення в галузі медичної науки призвело до появи проблем, пов'язаних з хронічними захворюваннями в багатьох країнах, включаючи Україну. Хронічні захворювання мають довгу тривалість і досить повільне прогресування, і люди, які мають такі захворювання, бажають жити не тільки довше, але й жити краще. Тому якість життя (ЯЖ) постає одним з найбільш важливих питань у сфері охорони здоров'я для лікування хронічних захворювань.

Цікавим є вивчення ЯЖ пацієнтів із захворюваннями нирок як типового прикладу хронічного захворювання. Повсякденне життя хворих з хворобами нирок часто обмежується такими факторами, які є спільними з іншими хронічними хворобами, і ці фактори можуть легко зменшити ЯЖ. Крім того, число хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) зростає в усьому світі [1, 2], зокрема в Україні [3]. Дослідники the United States Renal Data System Coordinating Center прогнозують, що до 2015 р. щорічно 712 290 пацієнтів матимуть термінальну ниркову недостатність, будуть реєструватися 136 166 нових випадків ХХН та 107 760 випадків смерті від ХХН [4]. Отже останнім часом багато уваги приділяють вивченню зв'язку прогресування ХХН та розвитку різноманітних ускладнень [5].

Попередні дослідження ЯЖ пацієнтів із захворюваннями нирок в основному фокусувалися на діалітичних пацієнтах [6, 7].

МЕТА: визначити особливості показників якості життя у хворих на ХХН II-IV ст.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У обсерваційне дослідження включено 171 хворий на ХХН II-IV ст. (59 особи з ХХН II ст., 57 осіб з ХХН III ст., 55 осіб з ХХН IV ст.), віком від 24 до 75 років, з них 87 чоловіків та 84 жінки. Всі хворі знаходилися на лікуванні в Київському міському науково-практичному центрі нефрології та гемодіалізу КМКЛ № 3 з 2009 по 2014 рр.

Всім обстеженим, окрім загальноприйнятих клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, проводилося вивчення показників ЯЖ.

Дослідження ЯЖ проводилося з використанням опитувальника оцінки якості життя SF-36 [8]. Опитувальник містить 36 питань основного модуля, доповнених багатопунктовими шкалами, націленими конкретно на хворих з ХХН.

Всі обстежені пацієнти заповнювали анкету з послідовним по-факторним оцінюванням результатів та розрахунком індивідуального показника ЯЖ у балах (чим вищий бал, тим ліпше ЯЖ хворого). Відповіді оцінювали в балах (від 0 до 100).

Результати отримують за шкалами:

- симптом / проблеми (симптоми захворювання нирок) - "symptoms of kidney disease" (12 пунктів: №№ 17-28);
- вплив ниркового захворювання на повсякденне життя - "effect of kidney disease" (8 пунктів: №№ 29-36);
- обтяжливність захворювання - "burden of kidney disease" (4 пункти: №№ 13-16);
- SF-12 (№№ 1-12) коротка форма загальної оцінки здоров'я.

Також розраховують наступні сумарні компоненти:

- фізичний сумарний компонент - "Physical health composite" (№№ 1-5, 8);
- психічний сумарний компонент - "Mental health composite" (№№ 6-7, 9-12);
- загальну суму балів.

Отримані дані досліджень були піддані статистичній обробці, що включала параметричні (t-тест для вибірок з незв'язаними варіантами) і непараметричні (метод Манна-Уїтні) методів, застосовувався кореляційний аналіз. Дані оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США). Дані представлені як середнє (M) ± середнє відхилення (SD). Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. В проведеному дослідженні був вивчений зв'язок якості життя та його складових з прогресуванням захворювання у хворих на ХХН II-IV ст, а також зв'язок з клініко-лабораторними показниками, такими, як вік, стать, рівень гемоглобіну, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), рівні систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ).

При цьому було виявлено, що більшість показників ЯЖ достовірно погіршуються з прогресуванням ХХН (табл. 1). Найбільш суттєво знижуються показники сумарної ЯЖ, а також показник «вплив захворювання на повсякденне життя».

Таблиця 1

Показниками SF-36 залежно від стадії ХХН

Показники SF-36\ (M±SD)	Стадії ХХН			P
	II	III	IV	
Сумарний показник ЯЖ	79,4±12,8	74,4±13,6	70,7±11,6	<0,001
Симптоми захворювання нирок	85,2±12,1	79,5±13,9	74,0±10,9	<0,001
Вплив захворювання на повсякденне життя	86,9±13,2	83,1±12,9	75,7±14,5	<0,001
Обтяжливість захворювання	79,7±13,7	72,7±15,1	59,6±12,8	<0,001
SF-12	68,1±10,2	62,1±11,5	56,4±10,8	<0,001
Фізичний сумарний компонент	51,3±10,1	49,8±10,6	41,5±11,5	<0,001
Психічний сумарний компонент	40,4±9,8	37,9±10,5	35,1±10,3	0,021

Було досліджено зв'язок якості життя та його складових з віком хворих на ХХН II-IV ст. При цьому виявлено, що вік максимально значимо корелює з більшістю показників ЯЖ (табл. 2).

Таблиця 2

Результати кореляційного аналізу між показниками SF-36 та віком пацієнтів

Показники SF-36	r	p
Сумарний показник ЯЖ	-0,32	<0,001
Симптоми захворювання нирок	-0,33	<0,001
Вплив захворювання на повсякденне життя	-0,1	0,5
Обтяжливість захворювання	-0,08	0,6
SF-12	-0,38	<0,001
Фізичний сумарний компонент	-0,41	<0,001
Психічний сумарний компонент	-0,42	<0,001

Як свідчать отримані результати досліджень, з віком ЯЖ пацієнтів зменшується, проте збільшуються прояви захворювання та погіршується психічний та фізичний стан пацієнтів (p<0,05).

Відмінності показнику ЯЖ залежно від статі хворих подано у табл. 3.

Таблиця 3

Залежність показників якості життя від статі хворих

Шкали SF-36	Бали	
	у чоловіків	у жінок
Сумарний показник ЯЖ	74,6±13,1	74,9±12,6
Симптоми захворювання нирок	79,4±12,4	80,6±12,1
Вплив захворювання на повсякденне життя	82,8±14,3	84,4±13,1
Обтяжливість захворювання	74,8±11,1	76,6±13,9
SF-12	68,6±9,8	64,1±14,2
Фізичний сумарний компонент	49,8±12,3	49,6±11,8
Психічний сумарний компонент	37,2±10,2	39,6±10,6

Слід зазначити, що достовірних відмінностей в оцінці ЯЖ у чоловіків та жінок в нашому дослідженні не було виявлено (p>0,05).

Анемія суттєво впливає на прогресування ХХН та підвищує загальну і кардіоваскулярну смертність. Нами було вивчено зв'язок показників ЯЖ

та рівнем гемоглобіну. Результати кореляційного аналізу зв'язку між показниками ЯЖ та рівнем гемоглобіну подані в табл. 4.

Таблиця 4

Результати аналізу кореляційних зв'язків між показниками SF-36 та рівнем гемоглобіну

Показники SF-36	r	p
Сумарний показник ЯЖ	0,45	<0,001
Симптоми захворювання нирок	0,31	0,02
Вплив захворювання на повсякденне життя	0,34	0,002
Обтяжливість захворювання	0,38	<0,001
SF-12	0,34	0,007
Фізичний сумарний компонент	0,6	<0,001
Психічний сумарний компонент	0,51	<0,001

Отримані дані свідчать, що у пацієнтів на ХХН II-IV ст. з більш вираженою анемією показники ЯЖ найнижчі. Тісний зв'язок анемії з ЯЖ підтверджується результатами кореляційного аналізу: показників ЯЖ вірогідно та прямо помірно корелюють із рівнем гемоглобіну. Отже, анемія має чіткий негативний вплив на ЯЖ та всі її складові у хворих на ХХН II-IV ст.

Результати вивчення кореляційних зв'язків між рівнем ШКФ та показниками ЯЖ надані у таблиці 5.

Вивчення кореляційних зв'язків між показниками ЯЖ та рівнем ШКФ у хворих на ХХН II-IV ст. показують, що більшість показників ЯЖ вірогідно та прямо помірно корелюють із рівнем ШКФ.

Таблиця 5

Результати кореляційного аналізу зв'язку між показниками SF-36 та ШКФ

Показники SF-36	r	p
Сумарний показник ЯЖ	0,44	<0,001
Симптоми захворювання нирок	0,38	<0,001
Вплив захворювання на повсякденне життя	0,16	0,06
Обтяжливість захворювання	0,25	0,03
SF-12	0,45	<0,001
Фізичний сумарний компонент	0,39	<0,001
Психічний сумарний компонент	0,41	<0,001

Тобто, у пацієнтів з більш збереженою функцією нирок показники ЯЖ найвищі. Отримані дані корелюють з результатами, які отримані при вивченні змін показників ЯЖ з прогресуванням ХХН.

Результати вивчення кореляційних зв'язків у хворих на ХХН II-IV ст. між рівнями САТ та ДАТ з одного боку та показниками ЯЖ, з іншого, надані в таблиці 6 та 7.

Таблиця 6

Результати кореляційного аналізу зв'язку між показниками SF-36 та САТ

Показники SF-36	r	p
Сумарний показник ЯЖ	-0,34	<0,001
Симптоми захворювання нирок	-0,28	<0,001
Вплив захворювання на повсякденне життя	-0,16	0,08
Обтяжливість захворювання	-0,23	0,02
SF-12	-0,4	<0,001
Фізичний сумарний компонент	-0,36	<0,001
Психічний сумарний компонент	-0,37	<0,001

Таблиця 7

Результати кореляційного аналізу зв'язку між показниками SF-36 та ДАТ

Показники SF-36	r	p
Сумарний показник ЯЖ	-0,48	<0,001
Симптоми захворювання нирок	-0,31	<0,001
Вплив захворювання на повсякденне життя	-0,27	0,06
Обтяжливість захворювання	-0,29	0,02
SF-12	-0,47	<0,001
Фізичний сумарний компонент	-0,46	<0,001
Психічний сумарний компонент	-0,41	<0,001

Отримані дані показують, що більшість показників ЯЖ достовірно помірно корелюють із САТ та ДАТ.

Таким чином, отримані дані дозволяють припустити, що корекція анемії та контроль АТ, окрім позитивного впливу на прогресування захворювання та виникнення та розвиток ускладнень, також дозволяють поліпшити ЯЖ.

ВИСНОВКИ:

1. Більшість показників ЯЖ достовірно погіршуються з прогресуванням ХХН. Найбільш суттєво знижуються показники сумарної ЯЖ, а також показник «вплив захворювання на повсякденне життя».
2. Вік максимально значимо корелює з більшістю показників ЯЖ хворих на ХХН. З віком ЯЖ пацієнтів зменшується, проте збільшуються прояви захворювання та погіршується психічний та фізичний стан пацієнтів
3. Показники ЯЖ вірогідно та прямо помірно корелюють із рівнем гемоглобіну.
4. Більшість показників ЯЖ достовірно помірно корелюють із САТ та ДАТ.
5. Отримані дані дозволяють припустити, що корекція анемії та контроль АТ, окрім позитивного впливу на прогресування захворювання та виникнення та розвиток ускладнень, також дозволяють поліпшити ЯЖ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Прогресування хронічної хвороби нирок і роль 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) 2012 – С.18-24.

2. *Schieppati A.* Chronic renal disease as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications / A. Schieppati, G. Remuzzi // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 98, Suppl. – P. 7–10.
3. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок : 2011 рік / уклад. Н. І. Козлюк, Г. С. Владзієвська, М. В. Кулизький; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2012. – 89 с.
4. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015 / D. T. Gilbertson, J. Liu, J. L. Xue [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 3736–3741.
5. Прогресування хронічної хвороби нирок і роль оксидативного стресу та хронічного запалення/ Дудар І.О., Лобода О.М., Красюк І.В., Алексеєва В.В., Дріанська В.Є., Король Л.В.// Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця – 2013. - №3 (42). – С.171-176.
6. *Савчук В. М.* Вживання пацієнтів на гемодіалізі залежно від ступеня анемії та характеру ураження нирок / В. М. Савчук // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 3 (39). – С. 36-41.
7. Quality of life in end stage renal disease: a multicentre comparative study / F. Gayle, A. K. Soyibo, D. T. Gilbert [et al.] // *West Indian. Med. J.* – 2009. – Vol. 58(3). – P. 235-242.
8. Пат.№ 67668 А UA, МПК А61В 10/00, А61В 5/00 (2006). Спосіб оцінки якості життя хворих, яких лікують програмним діалізом / Оспанова Т. С., Семидоцька Ж. Д., Котулевич Н. Я.; Харківський державний медичний університет (UA); № u 2003119917, 04.11.2003; 15.06.2004, бюл. № 6/2004.

Надійшла до редакції 07.04.2015

Прийнята до друку 16.04.2015

© Король Л.В., Степанова Н.М., Аблогіна О.В., Мігаль Л.Я., 2015

УДК: 616.61:616.381-089.819

Л. КОРОЛЬ, Н. СТЕПАНОВА, О. АБЛОГІНА, Л. МІГАЛЬ
АНТИОКСИДАНТНІ ЕФЕКТИ α -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ
У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ

L. KOROL, N. STEPANOVA, O. ABLOGINA, L. MIGAL
ALPHA-LIPOIC ACID ANTIOXIDANT EFFICIENCY
IN TREATMENT OF PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключові слова: оксидативний стрес, перитонеальний діаліз, α -ліпоєва кислота, антиоксидантна ефективність

Key words: oxidative stress, peritoneal dialysis, alpha-lipoic acid, antioxidant efficiency.

Резюме. Цель настоящего исследования заключалась в оценке антиоксидантной эффективности α -липоевой кислоты у пациентов на перитонеальном диализе (ПД) с учётом состояния системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) до и после лечения.

Пациенты и методы. В ходе исследования интенсивности оксидативных процессов у 20 пациентов, получающих лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД), применялось назначение -липоевой кислоты парентерально в дозе 600 мг на протяжении 2-х недель с последующим переводом на 6 недель перорального приёма.

Интенсивность оксидативных процессов оценивали до и после лечения путём определения содержания малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови (МДАс) и эритроцитах (МДАэ). Активность АОЗ оценивали по содержанию ферментов-антиоксидантов церулоплазмينا (ЦП), трансферрина (Тр); SH-групп и общей пероксидазной активности (ОПА) эритроцитов. Группу контроля составили 30 условно-здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

Результаты. Полученные в процессе исследования ПД-пациентов результаты (положительное снижение уровней МДАс, увеличение содержания ЦП выше показателей условно-здоровых лиц, достоверное повышение содержания SH-группы ($p=0,04$), ОПА ($p=0,009$) и Тр ($p=0,002$) продемонстрировали выраженную позитивную динамику показателей ПОЛ/АОЗ под влиянием использования α -липоевой кислоты.

Выводы. Данное исследование открывает перспективу для продолжения изучения состояния ПОЛ/АОЗ крови ПД-пациентов и обосновывает целесообразность применения α -липоевой кислоты у данной категории больных. Использование последней достоверно снижает активность оксидативных процессов и существенно восстанавливает показатели АОЗ, что, в свою очередь, уменьшает отрицательное влияние оксидативного стресса на организм пациента.

Summary. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the antioxidant alpha-lipoic acid in peritoneal dialysis (PD) patients taking into account the state of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection (AOP) before and after treatment.

Patients and methods. The research revealed the intensity of oxidative processes in 20 patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) on the basis of α -lipoic acid applied parenterally in a dose of 600 mg for 2-weeks followed by a transfer to the 6 weeks of oral reception.

The intensity of oxidative processes was evaluated before and after treatment through determining the content of MDA in serum (MDAs) and erythrocytes (MDAe). AOP activity was evaluated by the content of the antioxidant enzyme ceruloplasmin (CP), transferrin (Tr), SH-groups and total peroxidase activity (TPA) of red blood cells. The control group consisted of 30 individuals comparable for age and sex.

Results. The effects on the study of PD patients (positive decrease of MDAs, increase in CP higher than control group, a significant increase in the content of SH-groups ($p=0,04$), TPA ($p=0,009$), Tr ($p=0,002$) and catalase serum) demonstrated a considerable positive dynamics of LPO /AOP influenced by the use of α -lipoic acid.

Conclusions. The research opens up the prospect for further study of LPO /AOP blood in PD patients and proves the application expediency of alpha-lipoic acid for this group. Use of the latter lowers the activity of oxidative processes significantly and restores AOP indicators substantially, which in turn minimizes the negative influence of oxidative stress on a patient's body.

Аблогіна Олена Валеріївна
pdbrand@ukr.net

ВСТУП. Оксидативний стрес (ОС) та хронічне запалення є важливими складовими, що визначають якість лікування та життя хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) загалом та пацієнтів, які отримують ниркову замісну терапію (НЗТ) методом ПД, зокрема [4, 9, 11, 18, 20, 21, 28].

Чисельними дослідженнями стану систем перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) у діалітичних пацієнтів продемонстровано наявність ОС, зумовленого зниженням АОЗ на фоні підвищеної продукції ліпопероксидних сполук [4, 9, 11, 18, 20, 21, 28]. Крім того, у хворих на ХХН ВД стадії науково доведеним є акумулювання кінцевих продуктів гліколізу (КПГ) через порушення функції нирок і, як наслідок, зменшення їх метаболізму та екскреції; підвищення синтезу КПГ *de novo* [9, 11, 18, 20, 28].

Серед причин підвищення інтенсивності ОС у хворих, які лікуються ПД, є розвиток хронічного запалення, діабет, похилий вік та втрати деяких антиоксидантів через перитонеальну мембрану, за-

вдяки концентраційному градієнту між плазмою та ПД-розчинами [4, 9, 11]. За цих умов в організмі хворого активізуються вільнорадикальні процеси та збільшується продукція вільнорадикальних сполук, утворення яких відбувається і за нормальних фізіологічних умов, проте у цьому випадку вони негайно «нейтралізуються» системою АОЗ, що представлена неферментативними (вітаміни Е, С, глутатіон, трансферин, альбумін) та ферментативними (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидази, церулоплазмін та ін.) антиоксидантами [4, 9, 11, 12, 19]. Отже, однією з причин підвищення інтенсивності ОС у ПД-пацієнтів є порушення балансу ПОЛ/АОЗ, що характеризується підвищенням концентрації продуктів пероксидації на фоні зниження вмісту білків-антиоксидантів, насамперед тих, що каталізують розпад вільних радикалів та зв'язують іони заліза та міді, попереджаючи їх взаємодію із перексидом водню та утворення високо реактивних гідроксильних радикалів (рис. 1) [4, 12, 19].

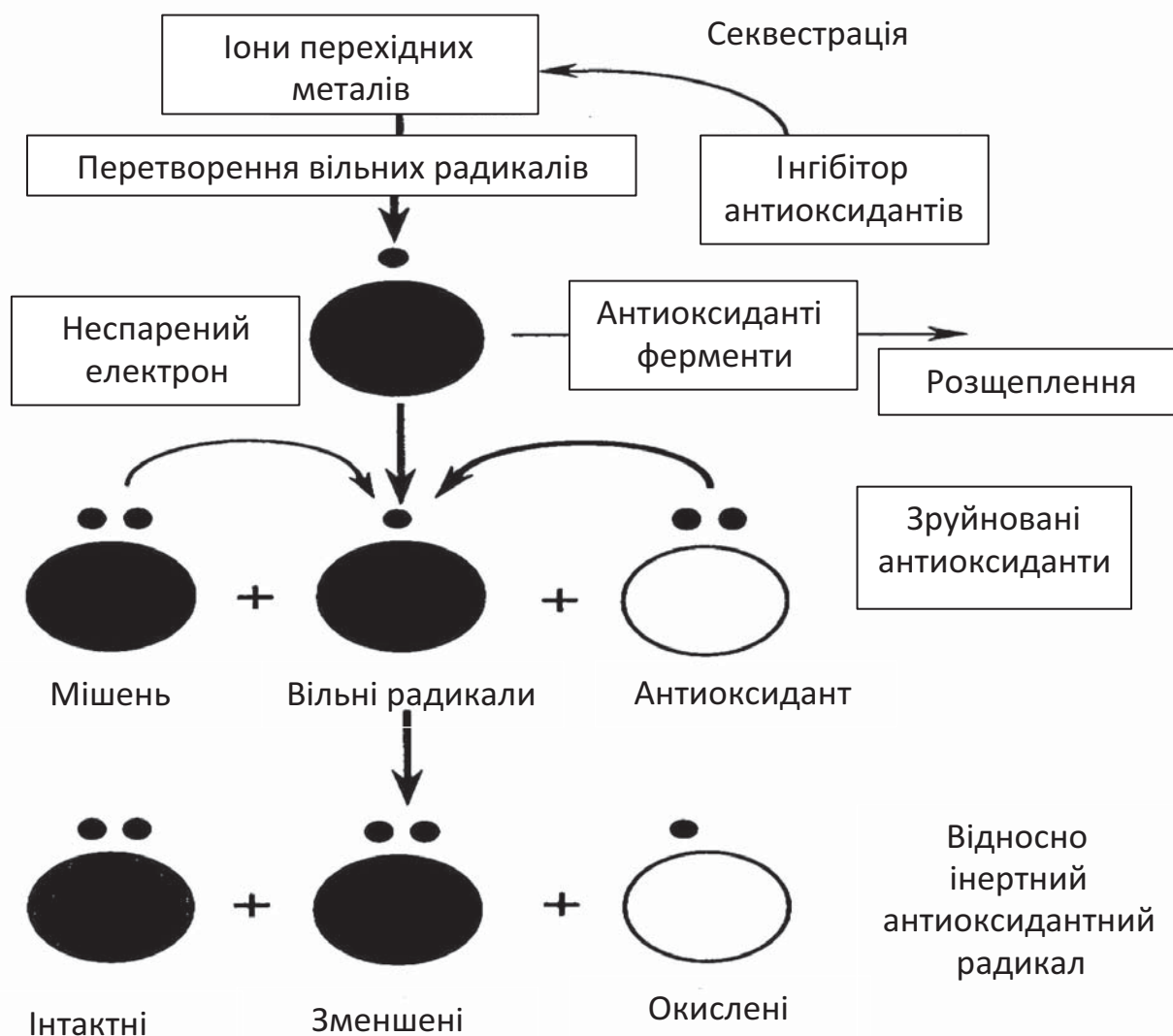


Рис. 1. Взаємодія вільних радикалів та антиоксидантів (адаптовано із Maxwell SRJ. [19]).

Підвищена продукція пероксидних сполук на фоні недостатності антирадикальної ланки АОЗ потребує додаткової фармакологічної корекції цього дисбалансу з переважним застосуванням препаратів саме антирадикального захисту [4, 11, 12].

Останнім часом опубліковано чимало наукових робіт, присвячених антиоксидантним стратегіям лікування хворих на ХХН V Д ст. [4, 5, 12, 16, 18-20, 26]. Так, дослідження SPACE продемонструвало зменшення частоти випадків інфаркту міокарду та інших кардіоваскулярних подій (але не загальної смертності) у гемодіалітичних (ГД) пацієнтів, які отримували лікування вітаміном Е (800 МО/день), у порівнянні з плацебо [24]. Дослідження, опубліковане Terel зі співавторами, також за-

свідчило вірогідне зниження кардіоваскулярних подій у ГД-пацієнтів, які застосовували ацетилцистеїн (тіол місткий антиоксидант) [26]. У той же час, дослідження RATH, де одночасно призначали токоферол та α -ліпоєву кислоту не визначило жодного впливу на маркери запалення та оксидативного стресу у цієї когорти пацієнтів [23]. Важливо зазначити, що переважна більшість відомих нам досліджень, присвячених вивченню ефективності антиоксидантної терапії у пацієнтів з ХХН V Д ст., проведені за участю когорти ГД-пацієнтів [5, 10, 23, 24, 26]. І лише декілька потенційних стратегій, включаючи антиоксидантну терапію, було запропоновано для зменшення системного та локального запалення у ПД-пацієнтів (рис. 2) [9].



Примітки: іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; АТ – артеріальний тиск; УФ – ультрафільтрація; ПДГ – продукти деградації глюкози; РФН – резидуальна функція нирок.

Рис. 2. Причини системного запалення та існуючі терапевтичні підходи до лікування ПД-пацієнтів.

Крім того, через порушення функції нирок спостерігається підвищення акумуляції кінцевих продуктів гліколізу (КПГ) і зменшення їх метаболізму та екскреції, на фоні підвищення синтезу КПГ *de novo* [4, 10, 11, 20, 23, 28]. Саме тому призначення діалітичних препаратів комбінованої дії, які здатні впливати та корегувати різні метаболічні порушення є вельми актуальним.

Серед широко впроваджених у терапевтичну практику антиоксидантів особливе місце займає α -ліпоєва (тіоктова) кислота [7, 13-16, 22]. Відомо, що тіоктова кислота приймає участь в аеробному окислюванні вуглеводів та відіграє досить важливу роль в утилізації цукру і здійсненні нормального енергетичного обміну [12, 15, 21]. Через ϵ -аміногрупу лізінового залишку вона зв'язується з центральним компонентом ацилтрансферази і діє як кофермент у піруватдегідрогеназному комплексі, каталізуючи перетворення пірувату у ацетил-КоА та окислювальному декарбоксілюванні α -кетокислот, відіграючи істотну роль у процесі утворення енергії в організмі [7, 13, 16, 22].

Тіоктова (α -ліпоєва) кислота має широкий спектр біологічної та фармакологічної дії. Серед її основних біологічних властивостей є поліпшення трансмембранного транспорту глюкози з активацією процесів окиснення глюкози, зниження інтенсивності процесів гліколізу білків, зниження концентрації жирних кислот у плазмі, пригнічення процесів ліполізу, зниження вмісту загального рівню холестерину і його ефірів у крові, збільшення рівня протеїнів в сироватці крові, попередження інгібування активності NO та потенціювання проти-запальної дії глюкокортикостероїдів [14]. Крім того, α -ліпоєва кислота володіє гепатопротекторною дією та сприяє утилізації глюкози у м'язах незалежно від дії інсуліну [16, 22]. Антиоксидантний ефект α -ліпоєвої кислоти обумовлено наявністю двох тіолових груп у молекулі, а також здатністю зв'язувати молекули радикалів і вільне залізо (запобігаючи його участі у ПОЛ). Останніми роками продемонстровано, що α -ліпоєва кислота не тільки володіє самостійним антиоксидантним потенціалом, а й забезпечує потужну підтримку роботи інших антиоксидантних ланок в організмі [7, 13, 16, 22].

Антиоксидантні ефекти α -ліпоєвої кислоти (зв'язування вільних радикалів, відновлення окисних протеїнів, здатність хелатувати метали і регенерувати глутатіон, вітаміни С та Е) з успіхом застосовуються у комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет (ЦД) [13, 16, 22]. Враховуючи відомі порушення вуглеводного обміну у ПД-пацієнтів, які є ідентичними хворим на ЦД (через щоденне додаткове поглинання 100-300 г глюкози) [6, 14, 17], нами було висунуто припущення щодо потенційної антиоксидантної ефективності α -ліпоєвої кислоти у популяції ПД-хворих.

МЕТОЮ роботи було оцінити антиоксидантну ефективність α -ліпоєвої кислоти у хворих на ХХН ВД ст., які лікуються ПД.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ. До проспективного дослідження включено 20 пацієнтів, які лікувались ПАПД не менше 3 місяців (медіана склала 14,4 [11,3-24]). Серед обстежених було 17/20 (85%) чоловіків та 3/20 (15%) жінок. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Вік хворих коливався від 32 до 67 років та у середньому становив $49,7 \pm 12,7$. Лікування ПАПД здійснювалось за стандартною прескрипцією 4-5 обмінів на добу з використанням розчину ДІАНІЛ ПД 4 з вмістом глюкози 1,36% і 2,27% у подвійних мішках «Твін Бег» по 2,0 л (Baxter Healthcare Corporation, США). 3 пацієнти отримували на ніч біосумісний розчин для ПД – ЕКСТРАНІЛ. Пацієнти, які перенесли перитоніт за останні 3 місяці у дослідження не включалися.

За нозологічною основою ХХН хворі розподілялись наступним чином: 16/20 (80%) пацієнтів мали недіабетичне ураження нирок та 4/20 (20%) – хворі на ЦД, які не відрізнялись за віком та тривалістю захворювання ($50,8 \pm 12,5$ vs $45,6 \pm 12,3$ років; $p=0,39$ та $13 [5,02-23,5]$ vs $14,4 [13,7-30,05]$ місяців; $p=0,36$, відповідно).

α -ліпоєву кислоту (ТІОГАМА® ТУРБО «Woerwag Pharma GmbH & Co. KG», Німеччина) у вигляді розчину для інфузій 1,2 % 50 мл, що відповідає 600 мг α -ліпоєвої кислоти, вводили парентерально протягом 14 діб з наступним переведенням на пероральний прийом у дозі 600 мг/д на протязі наступних 6 тижнів.

Результати дослідження було порівняно з контрольними даними, отриманими при обстеженні 20 умовно-здорових осіб, порівнянних за віком та статтю.

Інтенсивність оксидативних процесів оцінювали до та після двох місяців лікування шляхом спектрофотометричного визначення вмісту МДА у сироватці крові (МДАс) та еритроцитах (МДАе) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. Активність антиоксидантної системи захисту (АОЗ) оцінювали за вмістом у сироватці крові ферменту-антиоксиданту церулоплазміну (ЦП), що визначали за реакцією з п-фенілендіамін-дигідрохлоридом; трансферину (Тр) – за реакцією з залізо-амоній цитратом; загальної пероксидазної активності (ЗПА) еритроцитів, що визначали за реакцією з індигокарміном [3].

Усі дослідження виконані у лабораторії біохімії ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (свідцтво про атестацію № ПТ-149/14, видане 28.04.2014, дійсне до 27.04.2017).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено на персональному комп'ютері за допомогою програм «Statistica 10,0 for Windows» та «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (М) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій

Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Порівняльний аналіз показників

ПОЛ/АОЗ ПД-хворих та умовно-здорових донорів продемонстрував вірогідне підвищення МДАс ($p < 0,0001$) та зниження усіх показників АОЗ: SH-групис ($p = 0,007$), ЗПА ($p < 0,0001$), ТР ($p < 0,0001$) та ЦП ($p < 0,0001$), що свідчить про виражену активність оксидативних процесів та суттєву недостатність антиоксидантного захисту (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні досліджуваних показників О/А балансу крові ПД-пацієнтів у динаміці лікування α -ліпоєвою кислотою

Показник	Умовно-здорові донори (n=20)	До лікування (n=20)	Після лікування (n=20)	Ру динаміці лікування
(M \pm SD)				
SH-групис (ммоль/л)	2,22 \pm 1,4	1,31 \pm 0,29	1,95 \pm 0,68	0,04
SH-групис (ммоль/л)	12,8 \pm 1,2	15,5 \pm 2,64	17,3 \pm 8,4	0,7
МДАс (мкмоль/л)	118,7 \pm 11	383,6 \pm 101,2	308,8 \pm 85,4	0,02
МДАе (мкмоль/л)	554,2 \pm 49,5	567,2 \pm 105,5	527,9 \pm 157	0,37
ЗПА	454 \pm 26,5	263,1 \pm 84,7	348,5 \pm 102,5	0,009
Me [Q25-Q75]				
ТР (ум. од)	5,0 [3-5,85]	1,65 [0,9-2]	4,2 [2,5-7,7]	0,002
ЦП (г/л)	21,8 [19-22,1]	9,1 [6,9-10,4]	34,2 [28-41,1]	< 0,0001
Перикисна резистентність (%)	10 [7,8-11,4]	12,7 [11,5-18,8]	19,9 [8,8-46,7]	0,22

Після завершення лікування α -ліпоєвою кислотою у крові пацієнтів спостерігалось позитивне зниження рівнів МДАс (рис. 1) та зростання вмісту ЦП вище за показників умовно-здорових донорів (рис. 3).

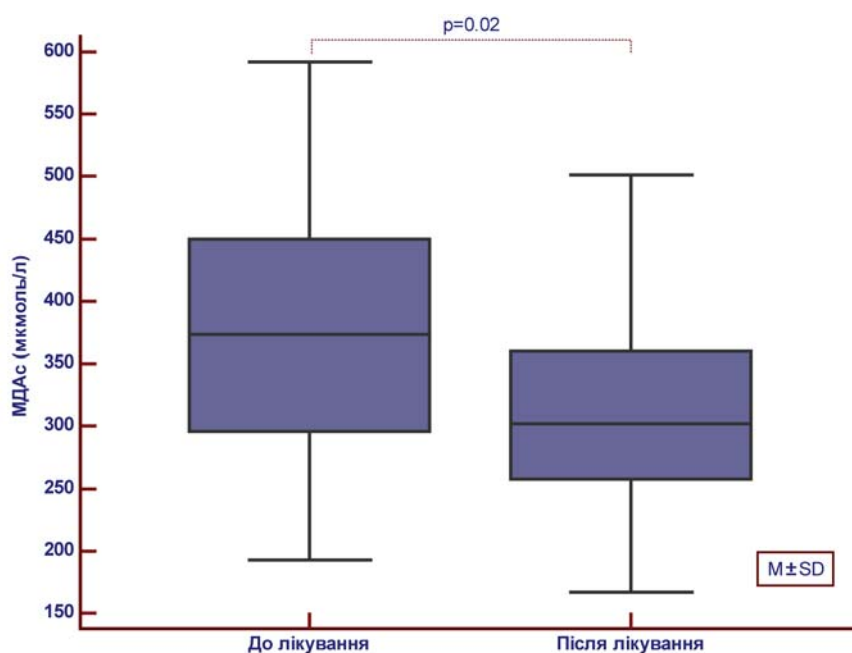


Рис. 3. Вміст МДА сироватки крові ПД-пацієнтів в динаміці лікування α -ліпоєвою кислотою.

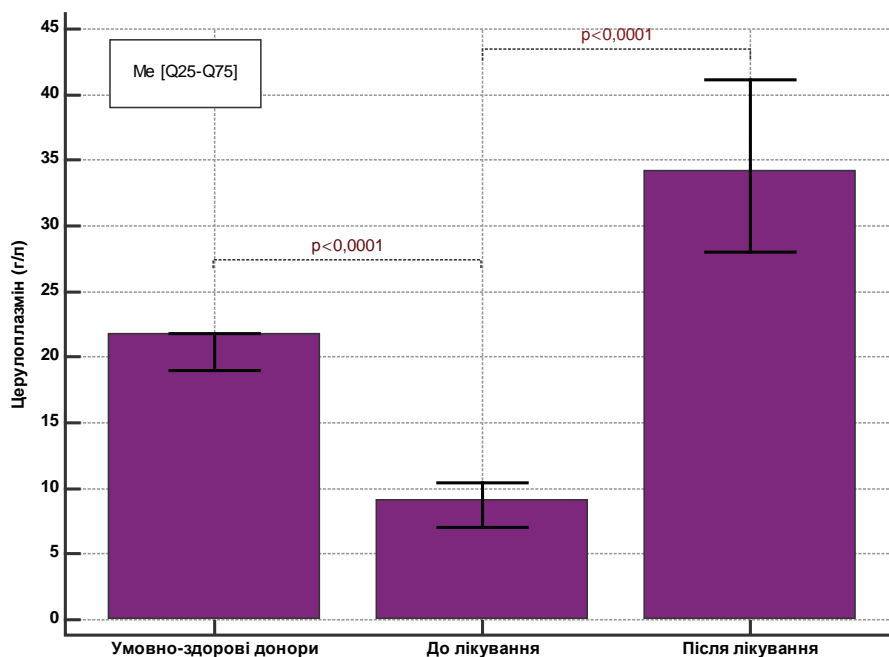


Рис. 4. Вміст церулоплазміну крові умовно-здорових донорів та ПД-пацієнтів у динаміці лікування α -ліпоєвою кислотою.

Крім того, після лікування відбувалось достовірне підвищення вмісту SH-груп ($p=0,04$), ЗПА ($p=0,009$) та ТР ($p=0,002$) (див. табл. 1).

Встановлена виражена позитивна динаміка показників ПОЛ/АОЗ крові ПД-пацієнтів під впливом застосування α -ліпоєвої кислоти, на нашу думку, перш за все обумовлена інгібуванням утворення ПКГ, нормалізацією NO-синтезної активності, пригніченням окислювальних процесів у клітинних мембранах та відновленням гомеостазу клітин через взаємодію з тіолами та іншими антиоксидантами [6, 12-15, 21].

ВИСНОВКИ. Підсумовуючи отримані дані можна стверджувати, що α -ліпоєва (тіоктова) кислота достовірно знижує активність оксидативних процесів та суттєво відновлює показники антиоксидантного захисту у крові хворих на ХХН V стадії, які лікуються ПД, що обґрунтовує необхідність подальших досліджень за участю більшої когорти хворих. На нашу думку, призначення ПД-пацієнтам α -ліпоєвої кислоти доцільно у дозі 600 мг/д доведено протягом 2 тижнів з наступним переходом на пероральний прийом препарату ще на 6 тижнів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Большова О.* Препарати альфа-ліпоєвої кислоти у комплексному лікуванні діабетичної нейропатії у дітей і підлітків / Большова О. // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія – 2011. – V. – 2(35). – P. 54-59.
2. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2013. – 312 с.
3. *Методичні рекомендації / Л. В. Король, Л. Я. Мигаль, Г. Г. Нікуліна, М. О. Колесник.* – Київ, 2013. – 30с.
4. *Antioxidant status of patients on peritoneal dialysis: associations with inflammation and glycooxidative stress / Sundl I, M. Roob J, Meinitzer A, Tiran B, [et al] // Perit Dial Int – 2009. – V. – 29. – P. 89-101.*
5. *Antioxidants for chronic kidney disease / Jun M, Venkataraman V, Razavian M, Cooper B, [et al] // Cochrane Database Syst Rev – 2012. – V. – 10. – P. 1-65.*
6. *Bengt Lindholm.* Definition of metabolic syndrome in peritoneal dialysis // Perit Dial Int. – 2009. – V. – 29. – № 2. – P. 137-144.
7. *Bilska A.* Lipoic acid – the drug of the future? / Bilska A., Wlodek L. // Pharmacological reports – 2005. – V. – 57. – P. 570-577.
8. *Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid / Li C.J., Lv L., Li H., Yu D. // Cardiovasc Diabetol – 2012. – V. – 11. – P. 142.*
9. *Chronic inflammation in peritoneal dialysis: the search for the holy grail? / Pecoito-Filho R, Stenvinkel P, Yee-Moon Wang A, Heimbürger O, and Bengt Lindholm // Perit Dial Int – 2004. – V. – 24. – P. 327-339.*
10. *Coombes J.S.* Antioxidant therapy in hemodialysis patients: a systematic review / Coombes J.S. and Fassett R.G. // Kidney International advance online publication – 2011. – V. – 5. – P. 1-14.
11. *Does Dialysis Modality Influence the Oxidative Stress of Uremic Patients / Capusa C, Stoian I, Rus E, Lixandru D, Barbulescu C, Mircescu G // Kidney Blood Press Res – 2012. – V. – 35. – P. 220-225.*
12. *Effect of oral n-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in peritoneal dialysis patients: a placebo-controlled study / Nascimento M, Suliman M, Silva M, Chinaglia T, [et al] // Perit Dial Int – 2010. – V. – 30. – P. 336-342.*

13. *Evans L.J.* α -Lipoic Acid: A Multifunctional Antioxidant That Improves Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes / *Evans L.J., Goldfine D. I.* // *Diabetes technology & therapeutics* volume – 2000. – V. – 2(3). – P. 401-413.
14. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alphasulfolipoic acid: a randomized double-blinded placebocontrolled study / *Porasuphatana S., Suddee S., Nartnampong A., Konsil J., [et al]* // *Asia Pac J Clin Nutr* – 2012. – V. – 21(1). – P. 12-21.
15. *Golbidi S.* Diabetes and alpha lipoic Acid / *Golbidi S., Badran M., Laher I.* // *Front Pharmacol* – 2011. – V. – 2. – P. 69.
16. *Gomes M.B.* Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases / *Gomes M.B., Negrato C.A.* // *Diabetology & Metabolic Syndrome* – 2014. – V. – 6. – P. 80.
17. Insulin resistance and glucose homeostasis in peritoneal dialysis / *Paulo Cezar Fortes, Thyago Proença de Moraes, Jamille Godoy Mendes, Andrea E. Stinghen, Silvia Carreira Ribeiro, and Roberto Pecoits-Filho* // *Perit Dial Int.* – 2009. – V. – 29. – № 2. – P. 145-148.
18. Linkage of Some Trace Elements, Peripheral Blood Lymphocytes, Inflammation, and Oxidative Stress in Patients Undergoing Either Hemodialysis or Peritoneal Dialysis / *Chih-Hung Guo, Chia-Liang Wang, Pei-Chung Chen, and Te-Cheng Yang* // *Perit Dial Int* – 2011. – V. – 31(5). – P. 583-591.
19. *Maxwell SRJ.* Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease / *Maxwell SRJ, Lip GYH* // *Br J Clin Pharmacol* – 1997. – V. – 44. – P. 307-317.
20. Oxidative Stress and Chronic Renal Disease – Clinical Aspects / *Del Vecchio L, Carini M, Cavalli A, Locatelli F* // *System Biology of free Radicals and Antioxidants* – 2014. – P. 2625-2644.
21. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome / *Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C* // *Nephrol Dial Transplant* – 2003. – V. – 18(7). – P. 1272-1280.
22. *Poh Z.X.* A Current Update on the Use of Alpha Lipoic Acid in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus / *Poh Z. X. and Goh K. P.* // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets* – 2009. – V. – 9. – P. 392-398.
23. Provision of antioxidant therapy in hemodialysis (PATH): a randomized clinical trial / *Himmelfarb J, Ikizler TA, Ellis C, Wu P, [et al]* // *J Am Soc Nephrol* – 2014. – V. – 25(3). – P. 623-633.
24. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial / *Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, [et al.]* // *Lancet* – 2000. – V. – 356. – P. 1213-1218.
25. *Seo E.Y.* α -lipoic acid reduced weight gain and improved lipid profile in rats fed with high fat diet / *Seo E.Y., Ha A.W., Kim W.K.* // *Nutr Res Pract* – 2012. – V. – 6. – P. 195-200.
26. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial / *Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W.* // *Circulation* – 2003. – V. – 107. – P. 992-995.
27. The effect of alphasulfolipoic acid on mitochondrial superoxide and glucocorticoid-induced hypertension / *Ong S.L., Vohra H., Zhang Y., Sutton M., Whitworth J.A.* // *Oxid Med Cell Longev* – 2013. – V. – 2013. – P. 1-9.
28. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia / *Himmelfarb J, Stenvinkel P, Alp Ikizer T, M. Hakim* // *Kidney Int* – 2002. – V. – 62. – P. 1524-1538.

Надійшла до редакції 27.11.2014

Прийнята до друку 12.01.2015

© Семидоцкая Ж. Д., Чернякова И. А., 2015

УДК: 378.015.31:608.1:61

Ж.Д. СЕМИДОЦКАЯ, И.А. ЧЕРНЯКОВА

ПРОБЛЕМЫ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ БИОЭТИЧЕСКОГО СОЗНАНИЯ
У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ZH.D. SEMYDOTSKA, I.A. CHERNIACOVA

PROBLEMS OF BECOMING AND DEVELOPMENT OF BIOETHICS CONSCIOUSNESS
FOR THE STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITY

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

*Наставь юношу при начале пути его:
он не уклонится от него, когда и состарится.
Екклесиаст. Притчи Соломоновы, 22:6.*

Ключевые слова: биоэтическое сознание, истоки, развитие, студенты медицинского университета.

Key words: bioethics consciousness, sources, development, the students of medical university.

Резюме. В статье обсуждаются истоки и пути формирования биоэтического сознания в современном обществе, основные стратегии и сложности становления биоэтического сознания у студентов медицинского университета.

Summary. In the article discussed sources and ways of forming of bioethics consciousness in modern society, basic strategies and complications of becoming of bioethics consciousness for the students of medical university.

Биоэтика как новый тип мышления, самостоятельная междисциплинарная наука существует почти 45 лет, однако проблема формирования биоэтического сознания в обществе, у отдельных личностей остаётся весьма актуальной. Биоэтическое сознание рассматривается как социально-философское осмысление основной задачи биоэтики – сохранения жизни на Земле и здоровья человечества. В 20-х годах прошлого века Н. Бердяев в своём труде «Смысл жизни» констатировал, что «...мир вступает в катастрофический период своего развития. Мы живём во времена грандиозного исторического перелома. Весь темп исторического существенно меняется» [1]. Доиндустриальный период в развитии человечества продолжался более 14 тысячелетий, вплоть до конца 18 века, сменившее его индустриальное общество существовало до середины 20 века, а сейчас развитые страны живут в постиндустриальном обществе [4, 11, 24]. В первой половине 20 века происходят лавинообразные открытия в ядерной физике, квантовой механике, кибернетике, микробиологии, биохимии, проведена первая в мире трансплантация трупной почки (Харьков, Украина), доказана эффективность гемодиализа; вторая половина века ознаменовалась

развитием третьей научно-технической революции (НТР): возникают биотехнологии, биомедицина, нанотехнологии, развиваются и совершенствуются экстракорпоральные методы очищения крови (гемодиализ, перитонеальный диализ), трансплантология, увеличиваются возможности и масштабы деятельности человека по преобразованию природы, уменьшаются природные ресурсы.

Однако 20 век стал не только эпохой НТР, величайших достижений науки, техники, медицины, но и временем потрясений, разочарований, угроз всему живому на Земле, которые принесли эти достижения. Две мировые войны, революции, гражданские войны, использование ядерного оружия в Хиросиме и Нагасаки, бесчеловечные эксперименты над людьми в концентрационных лагерях, уничтожение природных ресурсов, биоразнообразия, неравномерное несправедливое распределение благ цивилизации – в этих экстремальных условиях человечество поднимается на новый уровень осознания своих моральных ценностей, ценности жизни, здоровья, прав личности, приоритетов её интересов перед интересами науки, государства, социума, права на жизнь приемлемого уровня. В ответ на угрозы существованию жизни на Земле разворачиваются экологическое и правозащитное движения, на защиту прав и свобод человека, его достоинства встают Всемирная медицинская ассоциация (ВМА), ООН, Совет Европы, появляются декларации, конвенции, рекомендации, которые образуют нормативно-правовую базу будущей биоэтики. В сознании человечества формируется аксиология жизни – иерархическая система цен-

Жанна Дмитриевна Семидоцкая
vade_mecum2001@yahoo.com

ностей, главной из которых является жизнь человека. Рождение биоэтики связывается с появлением прообраза будущих этических комитетов (ЭК): в 1966г. в центре «Искусственная почка», Сиэтл, США, на единственный аппарат для гемодиализа претендовали семь обречённых на смерть пациентов с хронической почечной недостаточностью—девятилетний ребёнок, 38-летняя мать 8 детей, 5 мужчин 30, 31, 33, 39 и 65 лет. Впервые врачи осознали, что не имеют морального права принять обоснованное решение и предоставили обществу выбор права на жизнь одному из семи пациентов. Был создан общественный комитет (имена членов и их мнение до сих пор не оглашаются), участники которого безуспешно пытались прийти к согласованному решению на основе критериев возраста, пола, социально-экономического положения, образования, наличия иждивенцев, психологической устойчивости. Впоследствии этот комитет получил название «божественного». Таким образом, диализ и трансплантация явились одними из ключевых моментов для возникновения биоэтики.

В 1971г. профессор онкологии университета штата Висконсин, США, Ван Ренсселлер Поттер (VanRensselaerPotter), работавший в области фундаментальных наук(медицинской физиологии, биохимии), в труде «Биоэтика—мост в будущее» формулирует научные основы биоэтического сознания, разрабатывает основные принципы биоэтики, новой междисциплинарной отрасли знания, предлагает использование этических комитетов как инструмента для принятия биоэтических решений: «Человечеству срочно требуется новая мудрость, которая бы являлась знанием о том, как использовать знания для выживания человека. Я считаю, что эта наука должна строиться на знании биологии и в то же время выходить за границы её традиционных представлений, включать в сферу своего рассмотрения наиболее существенные элементы социальных и гуманитарных наук, среди которых особое значение принадлежит философии, понимаемой как любовь к мудрости» [29].

В течение следующих десятилетий сформулирована концепция биоэтики как синтеза биологических, медицинских, этических, философских знаний, разработана её специфическая методология, биоэтика вводится в область биомедицинских наук, политики, средств массовой информации [15]. Университетское преподавание биоэтики способствовало её развитию как междисциплинарной, трансдисциплинарной, транскультуральной науки, созданию биоэтических комитетов всех уровней, становлению биоэтического сознания в обществе. Биомедицинская этика разрабатывает пути и средства разрешения проблемных ситуаций, возникающих в сфере практического здравоохранения и новых медицинских технологий.

В настоящее время биоэтика имеет свои дефициты, цели, задачи, методологию, существует как академическая дисциплина, которая преподаётся в

медицинских, биологических вузах и как социальный институт, становится философией медицины [17, 22, 30]. При медицинских, биологических, образовательных центрах создаются совещательные органы, этические комитеты, которые проводят экспертизу проектов, предусматривающих исследования на людях и животных, принимают решения в конфликтных этических ситуациях между пациентами и медицинскими работниками с позиций философского, социокультурного, медицинского, юридического контекстов с непременным участием «человека с улицы», представителей обществственности. Функционируют образовательные курсы для врачей, биологов, философов на основе 170 образовательных программ ЮНЕСКО, которые входят в Глобальную этическую обсерваторию (ГЭО) — электронную базу всех современных материалов по вопросам биоэтики. Создаются многочисленные международные организации, целью которых является разработка биоэтических принципов и стандартов развития науки и техники.

Однако, несмотря на все усилия и достижения общества в деле защиты жизни на Земле, сохранения здоровья человечества, проблема формирования в общественном сознании аксиологии жизни далека от разрешения. Особенное значение придаётся формированию биоэтического сознания у будущих медицинских работников. Современная парадигма становления и развития биоэтического сознания предусматривает активный поиск студентами современных этических принципов, исходя из главной ценности — Жизни, уважение к плюрализму мнений и взглядов, стремление к дискуссионному обсуждению конкретных этических ситуаций, воспитание чувства личной моральной ответственности за принимаемые решения, способность к системному анализу, междисциплинарному подходу к рассмотрению проблем, милосердию ко всему живому, благоговению перед жизнью [2, 20].

В медицинском университете преподавание курса «Основы биоэтики и биобезопасности» осуществляется на кафедрах пропедевтики внутренней медицины, студенты приступают к нему, освоив фундаментальные медицинские дисциплины, курс философии, медицинской деонтологии. На практике по уходу за больными будущие врачи впервые встречаются с пациентами клиник, учатся уважать личность больного, его автономию, получают импринтинг сочувствия, сопереживания, милосердия к пациенту. Параллельно курсу биоэтики начинается преподавание пропедевтики внутренней медицины, хирургии, педиатрии, элективного курса «Теория познания и проблемы медицинской диагностики». Это позволяет осуществить трансдисциплинарный, междисциплинарный подход к освоению биоэтических принципов.

Методология преподавания биоэтики включает принципы майевтики —поиск, познание, исследование истины, состоящие в свободном об-

суждении проблемы путём диалога, полилога [21]. Термин «майевтика» был предложен Сократом для обозначения метода поиска истины, состоящий в свободном обсуждении проблемы с помощью наводящих вопросов, при этом философ выступает в роли повивальной бабки при рождении истины (греч. *maieutike* – повивальное искусство). В дискуссии Сократ использовал алгоритм, состоящий из семи шагов, который позволяет сопоставить различные мнения, обобщить их и прийти к решению проблемы. Один из «отцов» биоэтики, А.Хеллегерс (A. Hellegers) предложил применять этот подход при диалоге медицинской, биологической, философской сфер в биоэтике. Метод майевтики может использоваться при изучении биоэтики, поскольку в отличие от традиционной этики и деонтологии эта наука не даёт чётких рекомендаций, но ставит задачи по принятию решений в неординарных ситуациях. В процессе изучения биоэтики используются также элементы эвристики, непрерывного открытия нового в условиях «мозгового штурма», группового креативного мышления. Несомненно, такие подходы к преподаванию биоэтики требуют специальной подготовки преподавателя. Лекции закладывают основы биоэтического типа мышления, представляют современные проблемы биоэтики. На практических занятиях студенты выступают с рефератами, освещающими философские, аксиологические, праксиологические и нормативно-правовые аспекты каждой темы, высказывают и обосновывают своё мнение по поводу изучаемых проблем, в дискуссии ищут консенсус с коллегами; при работе с пациентами им предоставляется возможность узнать мнение «людей с улицы», (пациентов клиники), обосновать своё понимание обсуждаемой проблемы. Большое внимание на практических занятиях уделяется клинической этике, основная цель которой сделать общение врача и пациента морально «безопасным», обеспечить эффективную помощь врачам в выявлении, анализе и решении этических вопросов клинической медицины [6, 25]. Используется обсуждение этических конфликтов на примерах собственного опыта преподавателя и студентов, описаний этических казусов в специальной литературе (случаи Д. Дакса, Д. Джелсингера, Т. Шиаво и пр.). Каждый случай анализируется с точки зрения реализации или нарушения прав и достоинства пациента, его автономии, защиты физической и личностной целостности, учитывая медицинские данные, предпочтения пациента, качество жизни, контекстные особенности (психологические, эмоциональные, финансовые, образовательные, религиозные и пр.). Развитию интереса к биоэтике у студентов способствуют ролевые игры, моделирование различных этических ситуаций. Так, на занятии, посвящённом взаимоотношениям врача и пациента, студенты в игровой форме воссоздают патерналистскую, инженерную, коллегиальную и контрактную модели [32]. Иногда студенты сами предлагают свои варианты ролевой

игры. На занятии, посвящённом социальной справедливости, студент при обсуждении его реферата предложил разделить между коллегами якобы совместно выращенный ими картофель. Разгорелась бурная дискуссия между сторонниками различных концепций социальной справедливости (уравнительной, распределительной, либеральной). Большинство отстаивали распределительную концепцию, были приверженцы уравнительной. Инициатор ролевой игры в заключение убедительно доказал преимущества либеральной концепции [13]. На занятии, посвящённом моральному статусу плода, студентка провела интересную дискуссию в форме «мозгового штурма» по проблеме целесообразности выхаживания глубоко недоношенных детей. На занятиях создаются «этические комитеты», студенты выполняют роли врача, священника, юриста, «человека с улицы» при решении этических ситуаций. Внимание студентов привлекается к экзистенциальному конфликту, возникающему в результате междисциплинарного противостояния, который проявляется в т.н. «профанном дискурсе» (эксперт в своей области является профаном в других), подчёркивается роль «принципа публичности»: экспертное заключение должно быть понятным и приемлемым для «человека с улицы», причём его суждение приравнивается по значимости к суждению экспертов [16]. Ролевые игры обеспечивают наглядность проблемы, облегчают поиск выхода из проблемной ситуации.

Для развития биоэтического сознания преподаватель выделяет на каждом занятии «кризисные узлы», отражающие сложность и многовекторность поставленных биоэтических проблем, отсутствие однозначных решений, множественность моральных позиций, отказ от насильственного навязывания собственной позиции, плюралистический междисциплинарный подход к достижению поставленных целей [26]. Особенно важен такой подход при обсуждении проблем биобезопасности современных биотехнологий – генной инженерии, клонирования, репродуктивной медицины, наномедицины, информационных технологий, когнитивных наук, наметившейся тенденции к слиянию этих технологий (NBIC-конвергенции), возможности создания искусственного интеллекта и развития технологической сингулярности [12, 27], угроз биотерроризма [9].

На занятиях студентам демонстрируются документы, подтверждающие практическое применение принципов биоэтики в медицинской практике: при обсуждении проблем здорового образа жизни, «человек и болезнь» студенты знакомятся с опросниками по качеству жизни (КЖ), специальными и общими, обсуждают возможные причины расхождений в оценке КЖ врачом и пациентом, им предлагается самостоятельно провести анкетирование пациентов. Демонстрируются также различные формы информированного согласия, которые используются не только при проведении

клинических испытаний, но и стали обязательной составляющей медицинской карты стационарного больного. Обсуждаются биоэтические проблемы трансплантологии и диализа как междисциплинарных областей клинического знания, включающих урологию, сосудистую хирургию, нефрологию, иммунологию, генетику, этику, социологию. Проблемы трансплантации и диализа находятся в самой тесной связи с этическими принципами, поскольку пациенты с терминальной почечной недостаточностью находятся в ситуации, критической для здоровья, требующей проведения жизнеобеспечивающей терапии. На практическом занятии студенты выделяют «кризисные узлы» возникновения этических проблем: возрастающее несоответствие между потребностями в трансплантации по медицинским показаниям, диализе и доступностью материалов для трансплантации и диализных мест, необходимостью достижения баланса между причинением вреда живому донору и спасением жизни реципиента, оценка мотивации донора (отсутствие принуждения, коммерческой заинтересованности), его дееспособность, предоставление полной информации о степени риска, возможных отрицательных последствий для здоровья, оформление информированного согласия на акт милосердия, жест доброй воли, которым является донорство органа [17].

При использовании для трансплантации трупных органов возникают также возникают этические проблемы: право человека на своё тело после смерти, наличие прижизненного заявления возможного донора об отсутствии возражений против изъятия его органов для трансплантации после смерти, а в случае отсутствия такого заявления — получение согласия его родственников по принципу презумпции согласия [10], констатация смерти донора. Система распределения трупных органов должна быть открытой для общественности, регулярно обновляться и не зависеть от расы, религии, общественного положения, уровня доходов, возраста реципиентов. Следует обсудить со студентами, кто является «владельцем» трупных материалов, подчеркнуть, что государство имеет право распоряжаться донорскими органами через своих уполномоченных (представителей трансплантологической бригады). Обсуждаются проблемы материального и этического поощрения живых доноров, воспитание в обществе готовности завещать свои органы после смерти живым как акт милосердия, гуманности, доброй воли.

Остаются весьма болезненными в этическом дискурсе проблемы отбора больных на диализ, которые привели в своё время к созданию «божественного комитета» в центре «Искусственная почка», Сياتл, США. В качестве «кризисных узлов» этой проблемы обсуждается этичность влияния «немедицинских» позиций на выбор медицинского вмешательства, опасность дискриминации пациентов по тяжести состояния, полу, возрасту,

языку, расе, расстоянию до диализного центра, социальному положению, экономическому статусу. Причиной незаконной дискриминации граждан при отборе на диализ является недостаток диализных мест, ограничение ресурсов для обеспечения этой процедуры, дефицит фондов и структур, обеспечивающих выбор терапии. Вторая группа проблем связана с принятием решения о прекращении диализной терапии в связи с его неэффективностью, развитием тяжёлых осложнений, ухудшением состояния и др. [7, 28, 31]. Новый деонтологический кодекс итальянской медицинской ассоциации рекомендует в таких случаях отказ от диализа для прекращения страданий пациента как осуществление принципа «не вреди», права пациента на «достойную смерть» — является ли такое решение эвтаназией, имеют ли врачи право сказать «нет» жизни? Появились понятия «терапевтическое упрямство» («бред власти», иллюзия всемогущества, игра в Бога) и «терапевтическая слабость» (недооценка желания пациента жить).

Следует отметить, что студенты нередко в начале изучения курса биоэтики проявляют определённый негативизм, считают, что биоэтика не имеет отношения к их профессиональной подготовке, не входит в модель специалиста — врача. Такое представление о целях и задачах обучения отражает дегуманизацию и дегуманитаризацию высшего образования, которая послужила главной причиной системного кризиса высшей школы на рубеже XX–XXI веков [14]. Преодоление этих тенденций является сложной педагогической задачей, и курс биоэтики может способствовать её разрешению при условии специальной подготовки преподавателя.

Гуманизации преподавания способствует обращение на занятиях к примерам из художественной и футурологической литературы (В. Вересаев, Л. Толстой, Ф. Достоевский, А. и Б. Стругацкие, Л. Улицкая, С. Лем, Р. Бредбери, Р. Курцвейл), студентам демонстрируются соответствующие издания, где обсуждаются биоэтические проблемы биотехнологий, эвтаназии, аборта, проведения экспериментов над людьми и животными, создаются фантастические, но весьма правдоподобные варианты развития будущего человечества, Земли, космоса в условиях прогресса современных технологий. Обсуждаются также проблемы биоэтики на примерах популярных у молодёжи фильмов на медицинские темы, футурологические фильмы («Сингулярность уже близка: истинная история о будущем» Р. Курцвейла), демонстрируются видеофильмы («Зачатие»).

Основные стратегии развития биоэтического сознания у студентов: дискуссионность, диалогичность, полилогичность процесса обучения; использование принципов майевтики, эвристики; равноправное коллегиальное сотрудничество преподавателя и учащихся в процессе освоения новых знаний; моделирование профессиональных ситуаций с позиций клинической этики; активное и сво-

бодное обсуждение «кризисных узлов» биоэтических проблем; внедрение принципов клинической этики в сознание студентов.

Трудности формирования биоэтического сознания связаны с неприятием студентами философского осмысления мира, недооценкой прикладного значения биоэтики, отсутствием мотивации, нацеленностью на узкопрофессиональное обучение, отсутствие преемственности в развитии биоэтического сознания на всех этапах формирования личности; противоречия между принципами, идеями, положениями биоэтики и практикой повседневной жизни, неподготовленность социума к реализации этих идей.

За прошедшие годы биоэтика прошла путь от академической дисциплины до области публичных дискуссий и глобальной политики, глобальной этики, нооэтики [5, 8, 22]. Связь с политикой — характерная черта биоэтики настоящего времени, отражающей политический взгляд на моральные проблемы.

Биоэтика должна стать важным фактором реформирования системы воспитания и образования детей, молодых людей, взрослых [18]. Становление биоэтического сознания начинается прежде всего в семье, а для этого необходимо широкое освещение биоэтических проблем в средствах массовой информации, организация публичных дискуссий по биоэтическим проблемам, соответствующая подготовка воспитателей детей в детских учреждениях. Обучение в средней школе должно быть проникнуто идеями благоговения перед жизнью, гуманизма, милосердия, духовности. Только тогда в высшие учебные заведения придут студенты, готовые к восприятию философско-методологических принципов биоэтики, пониманию личной нравственной ответственности за сохранение жизни на Земле. Система высшего образования должна ориентировать учащихся на поиск новых подходов к исследованию жизни во всех её проявлениях, учить будущих активных участников прогрессивного развития человечества жить в гармонии с собой и Вселенной, подготовить их к практическому применению биоэтических принципов в повседневной жизни. Следует отметить, что именно воплощение в практическую деятельность принципов биоэтики вызывает во всём мире большие сложности, связанные с многообразием подходов, плюрализмом ценностей, разработкой правовых норм на основе общих принципов, политическим контекстом, экономическими проблемами. Хенк тен Хаве (Henk ten Have), директор подразделения этики в области науки и технологии ЮНЕСКО, видит выход из этой ситуации в объединении политиков, профессионалов здравоохранения, обычных граждан для их взаимодействия с целью защиты интересов всех граждан. «Только после осознания биоэтики в глобальной перспективе она может быть переведена на уровень практической деятельности, способствующей благу каждо-

го» [18]. В практической медицине принципы биоэтики должны внедряться постоянно — это четыре принципа Бошампа и Чайлдресса (T.L. Beauchamp, J.F. Childress): автономия пациента, не навреди, благодеяние, справедливость; четыре правила: приватность, правдивость, конфиденциальность, информированное согласие [23], положения Хельсинкской декларации при проведении клинических испытаний, благоговение перед жизнью во всех её проявлениях [20], сохранение и поддержание здоровья [18], «биоэтика решений» на принципах клинической этики, работа этических комитетов по решению конфликтных этических ситуаций, экспертизе научных исследований. Важно доказать будущим врачам роль духовности в сфере медицины, уточнить понятие духовности как системы морально-этических ценностей, направленных на избавление от пороков или ограничение их воздействия на личность. В этом контексте уместно обратиться к труду архиепископа Луки, замечательного хирурга В.Ф. Войно-Ясенецкого «Дух, душа, и тело» [3]. Духовность понимается как нравственность, гуманизм, милосердие, поддержание высоких моральных ценностей, уважение к традициям. Человек, владеющий новейшими технологиями, но лишённый духовности, потенциально опасен, потому что его деятельность может привести к глобальным катастрофам, уничтожению всего живого.

Трудно призывать к милосердию в нашем немилосердном мире. Поэтому очень важна подготовка преподавателей биоэтики по специальным образовательным программам ЮНЕСКО, адаптированным к нашим реалиям, этическим традициям, менталитету, с которыми медицинским работникам придётся встретиться при практической деятельности [33]. Формирование биоэтического сознания не заканчивается зачётом по биоэтике на третьем курсе, оно должно развиваться при обучении будущего врача на всех кафедрах, на этапе постдипломного обучения, при прохождении врачами аттестации, принципы биоэтики должны быть отражены в соответствующих программах. Преемственность, непрерывность формирования биоэтического сознания позволит вооружить врачей не только знанием специальных проблем биомедицинской этики, но и овладеть принципами глобальной этики, социокультурным и междисциплинарным подходом к решению биоэтических проблем, уважением к плюрализму мнений, навыками продуктивной дискуссии, уважением к природе как к моральному партнёру, пониманием личной ответственности за жизнь на Земле. Будем помнить, что биоэтика — это мост в будущее человечества, Земли, Вселенной. Биоэтическое сознание каждого человека станет гарантией того, что жизнь на Земле будет продолжаться и развиваться во всех её проявлениях и биоразнообразии, а человек достойно и свободно жить в справедливом, гуманном, благополучном обществе в гармонии со всем миром. Дорогу осилит идущий. Vivovoco!

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бердяев Н. Смысл истории / Н. Бердяев. – М.: «Мысль», 1990. – С. 67-72.
2. Вековщина С. В. Биоэтика : начала и основания / С. В. Вековщина, В. Л. Кулиниченко. – К.: Сфера, 2002. – 280 с.
3. Войно-Ясенецкий В. Ф. (Архиепископ Лука) Дух, душа и тело. / В. Ф. Войно-Ясенецкий. – Брюссель: изд.-во «Жизнь с Богом». – 1978. – 320 с.
4. Гордон Р. Д. Закончен ли экономический рост: 6 препятствий для инновационного развития (на примере США) / Р.Д. Гордон // Вопросы экономики. – 2013. – №4. – С. 49-67.
5. Запорожан В. Н. Биоэтика в XXI столетии: от глобальной биоэтики к нооэтике / В. Н. Запорожан // Интегративна антропология. – 2004. – № 2 (4). – С. 3-9.
6. Йенсен А. Р. Клиническая этика: практический подход к этическим решениям в клинической медицине. Пер. с англ. / А. Р. Йенсен. – 1991.
7. Котлярова Т. В. Гемодиализи биоэтика [Электронный ресурс] / Т. В. Котлярова // Гемодиализ для специалистов. – Режим доступа: www.hd13.ru
8. Кундиев Ю. И. Биоэтика – веление времени / Ю. И. Кундиев // Кафедра. – 2000. – №4. – С. 8-14.
9. Неробеев В. Д. Реальная опасность биотерроризма в международном аспекте при проведении научных исследований двойного назначения / В. Д. Неробеев // Новости медицины и фармации. – 2014. – №15 (509) – С.14-16.
10. Никула Т. Д. Трансплантация почки : презумпция згоди або незгоди / Т. Д. Никула, В. О. Мойсеенко, І. П. Тарченко, І. А. Свенціцький // Практикуючий лікар. – 2013. – №3. – С. 102-105.
11. Поляк Г. Б. Всемирная история: учебн. [для вузов] / Г. Б. Поляк, А. Н. Маркова. – М.: Культура и спорт ЮНИТИ, 2000. – 496 с.
12. Прайд В. Феномен NBIC-конвергенции. Реальность и ожидания / В. Прайд, Д. А. Медведев // Философские науки. – 2008. – №1. – С. 97-117.
13. Ролз Дж. Теория справедливости. Пер. з англ. / Дж. Ролз. – Київ: «Основи», 2001. – 532 с.
14. Дрей Е. В. Роль биоэтики в нравственном воспитании личности в Украине / Е. В. Дрей // Мат. XXX міжнародної наук. – практ. конф. «Роль науки, релігії, суспільства у формуванні моральної особистості». – Донецьк: Наука і освіта. – 2011. – С. 114-116.
15. Скречча Э. Биоэтика. Пер. с англ: учебн / Э. Скречча, О. Тамбоне. – Изд. ББИ, 2002. – 434 с.
16. Тищенко П. Д. Био-власть в эпоху биотехнологий / П. Д. Тищенко. – М.: 2001. – 177 с.
17. Трансплантация почки. Пер. с англ. М. Ю. Федяшина, под ред. Д. В. Перлина. – Европейская ассоциация урологов, 2000. – 99 с.
18. Хаветт Т. Х. Деятельность ЮНЕСКО в области биоэтики / Хенк тен Хаветт // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, №4. – С. 377- 383.
19. Хрусталёв Ю. М. Биоэтика. Философия сохранения жизни и сбережения здоровья : учебн. [для вузов] / Ю. М. Хрусталёв. – ГЭОТАР, Медиа, 2012. – 400 с.
20. Швейцер А. Благоговение перед жизнью / А. Швейцер. – М.: 1992. – 200 с.
21. Шуталёва А. В. Биоэтика как тип мышления XXI столетия [Электронный ресурс] / А. В. Шуталёва. – режим доступа : www.rusnauka.com/14 ENXX12013/philosophia/6 137 401/doc/htm.
22. A Global Ethics; The Declaration of the Parliament of the World Religions / Ed. by H.Kueng and K. - J. Kuschel. – N.Y. Continuum. – 1995. – 104 p.
23. Beauchamp T. L. Principles of biomedical ethics. Sixth Ed. / T. L. Beauchamp, J. F. Childress. – Sixth Ed. // Oxford University Press. – 2001. – 454 p.
24. Bell D. The coming of post- industrial society: a ventury of social – for – casting / D. Bell. – N.Y. : Basis BOOKS. – 1973. – 352 p.
25. Engel G. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine / G.Engel // Science. – 1977. – V. 196. – № 4286. – P. 129-136.
26. Engelgardt Jr. Philosophy and medicine / H. T. Engelgardt Jr, S. F. Spieker // Reidel, Dordrecht, The Netherlands. – 1975. – V. – 1-D.
27. Horgan J. The final frontier [Электронный ресурс] / J. Horgan // Discover. – 2006. – V. – 27. – 10. – режим доступа: http://www.Discover.com / issues/oct -06 / cover/
28. Kjellstrand C. M. Stopping dialysis as a cause of death. A intenational comparison / C. M. Kjellstrand // I. Am. Soc. Nephrol. – 1993. – V. – 3. – P. 360-368.
29. Potter V. R. Bioethics: bridge to the future / V. R. Potter. // Prentice-Hall. – 1971. – 151 p.
30. Reich W.T. The word “bioethics”. Struggle for its earliest meanings. / W. T. Reich // Kennedy Institute of Ethic Journal. – 1995. – V. (1). – P. 19-29.
31. Rosario M. Ethical problems in dialysis: prospects for the year 2000 / Rosario M. // Nephrol. Dial. Transplant. – 1998 – V. 13 [Suppl 1]. – P. 1-9.
32. Veatch R. M. The patient as partner : a theory of human experimentation ethics / R. M.Veatch. – Bloomington. – 1987.
33. World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge a Technology (COMEST) The Teaching of Ethics. – Paris : UNESCO. – 2003. – 33 p.

Надійшла до редакції 02.02.2015

Прийнята до друку 19.02.2015

© Паламар Б. І., 2015

УДК : 616.61 – 036. 12 : 362.11

Б.І. ПАЛАМАР

ГЕПАТИТИ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ГЕМОДІАЛІЗОМ

B. PALAMAR

HEPATITIS IN PATIENTS TREATED BY HEMODIALYSIS

Київський міський науково-практичний центр нефрології та діалізу, м. Київ, Україна

Kyiv City Research Center of Nephrology and Hemodialysis

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемодіаліз, гепатит В, гепатит С, вакцинація.**Keywords:** chronic kidney disease, hemodialysis, hepatitis B, hepatitis C, vaccination

Резюме. Протягом останніх десятиліть, за даними вітчизняного та міжнародних реєстрів (2011-2013 р.) спостерігається неухильне зростання кількості хворих з термінальною нирковою недостатністю. З метою продовження життя таким хворим застосовують методи ниркової замісної терапії, одним із яких є гемодіаліз.

У зв'язку з особливостями процедури гемодіалізу зростає ризик інфікування вірусами парентеральних гепатитів, в першу чергу гепатитів В і С. Персистуючи в організмі, ці віруси можуть стати причиною розвитку хронічного захворювання печінки, з розвитком цирозу або і гепатоцелюлярної карциноми.

Світовий досвід показує, що частота інфікування гепатитами В (HBV) та С (HCV) в умовах лікування гемодіалізу (ГД), висока і залежить, в першу чергу, від інтенсивності епідемічного процесу в регіоні, а також від рівня соціально-економічного розвитку країни.

В даній роботі ми проаналізували поширеність інфікування гепатитами В і С у різних країнах світу, а також окреслили основні рекомендації щодо своєчасної діагностики і попередження зараження гепатитами хворих, що лікуються ГД.

Summary. During the last decades, according the international registers (in 2011-2013) there is a steady increase of amount of patients with terminal kidney insufficiency. For the aim of continuation a life to such patients we apply the methods of renal replacement therapy, one of each is hemodialysis.

The risk of infecting of parenterally hepatitis viruses grows in connection with the features of procedure of hemodialysis, first of all hepatitis B and C. Persisting in an organism, these viruses can become reason of development of chronic disease of liver, with development of cirrhosis or and hepatocellular carcinoma.

World experience shows that frequency infecting hepatitis B (HBV) and C (HCV) in terms by treatment of hemodialysis (HD), high and depends, first of all, from intensity of epidemic process in a region, and also from the level of socio-economic development of country.

In this work we analysed prevalence of infecting hepatitis B and C in the different countries of the world, and also outlined basic recommendations in relation on timely diagnostics and warning of infection of hepatitis of patients who treated by hemodialysis.

У всьому світі пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) V стадії, які перебувають на нирковій замісній терапії (НЗТ) і в першу чергу на ГД відносяться до групи високого ризику інфікування парентеральними вірусними гепатитами (ВГ). Інфікування хворих на ниркову недостатність вірусами гепатитів В і С найчастіше призводить до тривалої персистенції збудників, розвитку хронічного гепатиту та цирозу печінки, погіршуючи стан та якість життя хворих на ХХН V Д стадії. Значне поширен-

ня, формування вогнищ HBV – і HCV – інфекцій у відділеннях гемодіалізу призводять до того, що ця категорія хворих є джерелом подальшого розповсюдження інфекції [1, 2, 3 5, 11, 14].

Характеристика вірусних гепатитів. Вірусні гепатити становлять велику групу інфекційних хвороб людини та характеризуються переважним ураженням гепатобіліарної системи з розвитком токсичного, диспепсичного та гепатолієнального синдромів, порушенням функцій печінки, а також нерідко жовтяницею.

Неодмінною умовою розвитку інфекційного процесу є проникнення вірусу гепатиту в гепатоцити, де й відбувається реплікація віріонів. Окрім того, доведено можливість позапечінкової реплікації вірусів парентеральних гепатитів, зокрема в клітинах системи мононуклеарних фагоцитів (СМФ) кісткового мозку, крові, лімфатичних вузлів, селе-

Паламар Борис Іванович
kml3@ukr.net

зінки. [14, 15, 16, 22]. Патогенетичними факторами гепатоморфологічних змін при вірусних гепатитах є комплекс вірусних, метаболічних, гіпоксичних, імунних, аутоімунних впливів. Віруси парентеральних гепатитів мають як пряму цитопатичну дію (HDV), так і спричиняють імуноопосередковане (HBV) пошкодження печінки. Результат інфекції в основному залежить від взаємодії «господар-вірус» та імунної відповіді.

Поширеність HBV та HCV – інфекцій у загальній і діалізній популяціях. Згідно з даними ВООЗ, вірусом гепатиту В у світі інфіковані понад 2 млрд. жителів планети, на хронічний гепатит В страждає 350 – 400 млн., щорічно первинно інфікуються понад 50 млн. і від 500 тис. до 700 тис. осіб щорічно помирають від ВГВ. Вірусом гепатиту С інфіковані від 500 млн. до 1 млрд. людей. Глобальна поширеність хронічної патології печінки, асоційованої з HCV, складає на даний час 150 – 200 мільйонів і щороку до них приєднуються від 3 до 4 млн. нових інфікованих [11]. За експертними оцінками, щорічно від хвороб печінки, пов'язаних з HCV, помирає 350 тис. осіб.

Поширеність HBV- HCV інфекції помітно варіює у різних регіонах світу, згідно з експертними висновками за поширеністю вірусних гепатитів території поділяються на три рівні [1, 11]:

- високий HBV > 8%, HCV > 5%
- середній HBV 2-7% HCV 1-5%
- низький HBV < 2% HCV < 1%

Україна віднесена до країн із середнім рівнем поширення HBV – інфекції у загальній популяції, і близька до високого рівня за поширенням HCV – інфекцій [11, 12, 19]. За даними ВООЗ, близько 7% українців хворі на гепатит С [11, 14, 18]. На сьогоднішній день переконливо доведено, що 60 – 80% випадків ХГ етіологічно зумовлені вірусами парентеральних гепатитів, із яких 30 – 35% - HBV [1].

Щодо інфікування вірусними гепатитами хворих, які лікуються ГД, то картина наступна: у відділеннях ГД маркери ВГ в цілому виявляються у 61, 4% хворих (у тому числі HBsAg 16,4% HCV – 45%) [1, 12, 15, 19, 22]. Встановлено прямий зв'язок частоти виявлення цих маркерів з тривалістю перебування хворих на програмному ГД: при тривалості лікування до 1 року їх визначають у 38, 4% хворих, при терміні лікування від 2 до 3 років - у 59, 2%, серед хворих, які лікуються гемодіалізом понад 5 років – 68, 8%. Антитіла до HCV виявляють у 17, 4% хворих, які лікуються програмним гемодіалізом до 1 року, і у 40, 6% хворих з тривалістю лікування понад 5 років [2, 3, 4, 16, 19].

Число пацієнтів з HBV – інфекцією сильно варіює в залежності від регіону планети, країни і навіть окремого діалізного центру. В кінці 90-х років у центрах гемодіалізу Франції нараховувалось більше 28% носіїв HBsAg, тоді як у Німеччині їх було майже у 2 рази менше - 12, 8%. Програма профілактичних заходів з вакцинацією проти ге-

патиту В, що була реалізована в розвинутих країнах Західної Європи, дозволила знизити частоту носійства HBsAg в діалізній популяції в середньому до 6, 1%: в Італії до 8, 2%, у Німеччині до 3, 1%, Швейцарії - 1%, Хорватії – 0, 9% і у Великобританії до 0, 4%. [16, 22].

В той же час у деяких регіонах (окремі країни Східної Європи, Азії, Центральної Америки), носійство поверхневого антигену вірусу серед хворих, які лікуються ГД залишається високим і досягає 20-30%. Однак навіть у цих регіонах поширеність інфікування HBV в діалізній популяції значно різниться [19, 20, 22].

Серед пацієнтів, які отримують ниркову замісну терапію у відділеннях гемодіалізу Індії, HBsAg виявлявся у 4, 3 – 4, 5% хворих, а в діалізних центрах Марокко рівень носійства досягає 7% [21].

Румунські дослідники, проаналізувавши результати обстежень діалізних пацієнтів за 5 років, дійшли до висновку, що частота HBsAg – носійства серед хворих сягає 25%, а у 88% хворих виявляли анти-HBc. Майже з такою ж частотою виявлявся HBsAg у відділеннях гемодіалізу Польщі (у 19, 2% - 25, 3% пацієнтів) і Туреччині (27, 5%) [16, 19].

Поширеність HCV у центрах гемодіалізу різних країн виявилась більш варіабельною у порівнянні з гепатитом В. Анти – HCV виявили в середньому у 17, 7% пацієнтів, які отримували лікування методом ГД у країнах Європи у 2008 році [21, 22]. Найменший рівень інфікування був зареєстрований у Великобританії – 2% і Швейцарії – 5, 72% від кількості всіх діалізних хворих, тоді як у Італії, Польщі та Румунії частка таких хворих досягла відповідно 27%, 29%, і 34% [16, 19]. В США, за даними Siva - Palasingam S. і співавторів, частота виявлення анти – HCV склала 23, 3%, у Йорданії – 24, 5%, у дитячому діалітному центрі в Іспанії – 19, 7% [16, 17, 22].

Надзвичайно високий рівень інфікування HCV був зареєстрований у центрах Саудівської Аравії - 43, 9% - 84, 6%, Тайвані – від 31, 7 до 61%, Сирії – 48, 9%, Венесуели – 71% і Японії - 51, 5% [2, 13, 14, 19].

У Росії рівень інфікування HBV і HCV у діалізних центрах також суттєво залежить від регіону: у Петербурзі – до 21, 9%, Липецьку – 30%. Проте найвищий рівень носійства HBsAg був зареєстрований у одному з відділень гемодіалізу Москви – 49,6 - 52% [5, 16, 17, 20].

Кузін С. М. і Сімоходська Л. М. у своїх роботах показали, що частота виявлення анти-HCV у відділеннях гемодіалізу різних міст Європейської частини РФ знаходиться у межах від 24,2-71%.

В Україні за даними багатоцентрового дослідження 1140 (37, 5%) пацієнтів, котрі знаходяться на гемодіалізі, за рівнем моментної превалентності, у 762 (66, 8%) пацієнтів виявлено серологічні маркери інфікування HBV і HCV [1, 2, 4, 5]. Поверхневий антиген HBV (HBsAg) виявлено у 180 (15, 8%) обстежених. У 618 (54, 2%) виявлені антитіла

до ядерного антигену ГВ (анти-НВс), при цьому в більшості хворих (40, 4%) спостерігалися ізольовані антитіла до ядерного антигену ГВ. 332 хворих були інфіковані вірусом гепатиту С, що становило 29,2%. У 19, 5% досліджених хворих констатована мікст – інфекція НВV+ НСV [1, 2, 3].

У Києві у 63,4% пацієнтів виявлено серологічні маркери інфікування НВV і НСV, в тому числі НВsAg – виявлено у 19,6%, НСV – 17,8%, мікст-інфекція – 26%.

Основні шляхи передачі інфекції у хворих на гемодіалізі. Варто зазначити, що у медперсоналу частота виявлення антитіл до НСV в 3 рази вище, ніж у донорів. Зараження персоналу частіше виникає при проколі голкою, попаданні крові у око. Інфікуватись можуть не тільки медсестри, лікарі і техніки, які працюють безпосередньо у відділенні гемодіалізу, а й рентгенологи, хірурги, стоматологи, лабораторний персонал, що має контакт з хворими, кров'ю чи біопсійним матеріалом [1, 8, 22]. Зараження хворих у відділеннях гемодіалізу виникає при потраплянні крові на пошкоджену фістулу або непошкоджені слизові оболонки, при пункції артеріовенозної фістули, при контакті з одягом, діалізними розхідними матеріалами [1, 3, 8, 11].

Перше, що потрібно пам'ятати, пацієнти з ХХН V стадії, які отримують лікування ГД, представляють собою групу ризику інфікуванням вірусними гепатитами, адже у таких хворих відмічається суттєва імуносупресія [1, 20, 22]. Основними факторами ризику виникнення вірусної інфекції у хворих відділення хронічного гемодіалізу є: інфузійна терапія, гемотрансфузії, тривалість лікування гемодіалізом і контакт з апаратами штучна нирка, що можуть бути додатковими джерелами інфікування вірусними гепатитами. Крім того, у відділення гемодіалізу можуть поступати пацієнти за невідкладними показаннями, без відповідної підготовки та обстеження, як у ході інкубаційного, так і перед жовтяничного періоду, що обумовлює додаткові ризики для оточуючих хворих та персоналу [1, 19, 20, 21].

Варто наголосити, що на даний момент ризик передачі НСV через препарати крові значно знизився, що пояснюється своєчасним дослідженням всієї донорської крові на НСVAb [1, 21].

Потрібно також зазначити, що у пацієнтів на хронічному гемодіалізі інфікування НСV росте навіть у індустріально розвинених країнах. Тому останнім часом з'явилась велика кількість робіт, присвячених пошуку джерел і шляхів інфікування НСV у відділеннях гемодіалізу. Відмічається збільшення числа НСVAb – позитивних пацієнтів, які не отримували трансфузії, що говорить на користь нозокоміального шляху передачі вірусу гепатиту С від пацієнту до пацієнта. Наприклад у Німеччині при аналізі спалаху гострого вірусного гепатиту С серед 19 пацієнтів відділення гемодіалізу, інфікованих НСV субтип 1b, було встановлена наявність нозокоміальної передачі, що пояснювалась недо-

триманням правил гігієнічних норм. В Швеції під час спалаху гострого вірусного гепатиту С у одному з відділень гемодіалізу, використовуючи метод філогенетичного аналізу, вдалось довести, що один з хворих, інфікований НСV субтипу 1a став джерелом зараження для 3 інших, але при цьому точний шлях передачі не вдалось уточнити. [1, 14, 18, 19]. Відділення гемодіалізу вважається інфікованим, якщо у ньому протягом року зареєстровано не менше двох випадків захворювання [1, 2, 16, 19].

Особливості клінічних проявів ВГ. Клінічні прояви гепатитів у хворих, які лікуються ГД, мають певні особливості, які потрібно знати, щоб своєчасно діагностувати дану хворобу та почати її лікування.

Так, перебіг вірусного гепатиту В у пацієнтів на гемодіалізі характеризується рідкістю жовтушних форм і низьким рівнем показників цитолізу. На даний момент для діалітичних хворих характерно превалювання легких безжовтушних форм гострого вірусного гепатиту В. Продромальний період чітко виявляється лише у 50% випадків. Період розпалу триває від 3 до 40 тижнів і проявляється диспепсією і схильністю до кровотеч. Це пояснюється впливом уремічних токсинів на загальний метаболізм у хворих з термінальною стадією ХХН. Зміни імунного статусу у хворих, які лікуються гемодіалізом, є фактором ризику носійства ВГВ. Приблизно у 19,4-29% пацієнтів, які перенесли гострий гепатит В, розвивається хронічний перебіг захворювання [2, 11, 12, 18].

Клінічна картина перебігу вірусного гепатиту С у хворих на ХХН V стадії відрізняється скудною симптоматикою та рідкістю жовтяничних форм, що утруднює своєчасну діагностику захворювання і ускладнює епідемічну ситуацію. За даними Martin P. та співавторів однією з причин легкого перебігу ВГС у хворих на гемодіалізі є можливість проходження НСV RNA через мембрану діалізату, в результаті чого знижується вірусне навантаження після проведення сеансу діалізу у хворих ВГС. Навпаки, інші автори відмічають [22], що вірус ГС не може проникати через мембрану, так як діаметр пор діалізатора складає 7 нм, а розмір вірусної молекули – 30 нм. Ймовірно, вірусні частини ГС руйнуються під час процедури гемодіалізу і поглинаються поверхнею мембрани під дією тиску діалітичної рідини. У хворих програмного гемодіалізу у термінальній стадії ХХН має місце тенденція до хронічного перебігу ВГС у 79-92% випадків.

Діагностика вірусних гепатитів у хворих на ГД. При обстеженні пацієнтів на гемодіалізі на маркери ВГВ у 80 % хворих, що раніше мали негативні маркери ГВ, виявилось носійство НВсorAb, активна вірусна інфекція виявляється у 58 % хворих [1, 18, 19]. Разом з тим, А.Е. Silva у своїй роботі відмічає, що у сироватці крові НВV ДНК не виявляється у 98% випадків серед пацієнтів, у яких визначається носійство НВсorAb [18].

Рання серологічна діагностика ГС ускладнюється тим, що HCVAb з'являється у фазі персистуючої інфекції після серонегативного періоду, що диференціюється за тривалістю. Час від початку захворювання до появи антитіл до не структурних білків варіює від 4 до 35 тижнів (у середньому 15 тижнів), а в деяких випадках сероконверсія виникає через рік і більше після інфікування. Крім того, пацієнти на гемодіалізі продукують антитіла у дуже низьких титрах. У третини хворих ВГС, а по деяким джерелам - у 80 % випадків на фоні HCV RNA у сироватці крові відмічається нормальні показники трансаміназ. Через ослаблення імунітету приблизно у 15 % всіх пацієнтів відділення гемодіалізу, інфікованих HCV констатується підвищення активності амінотрансфераз [1, 2, 5, 7, 12].

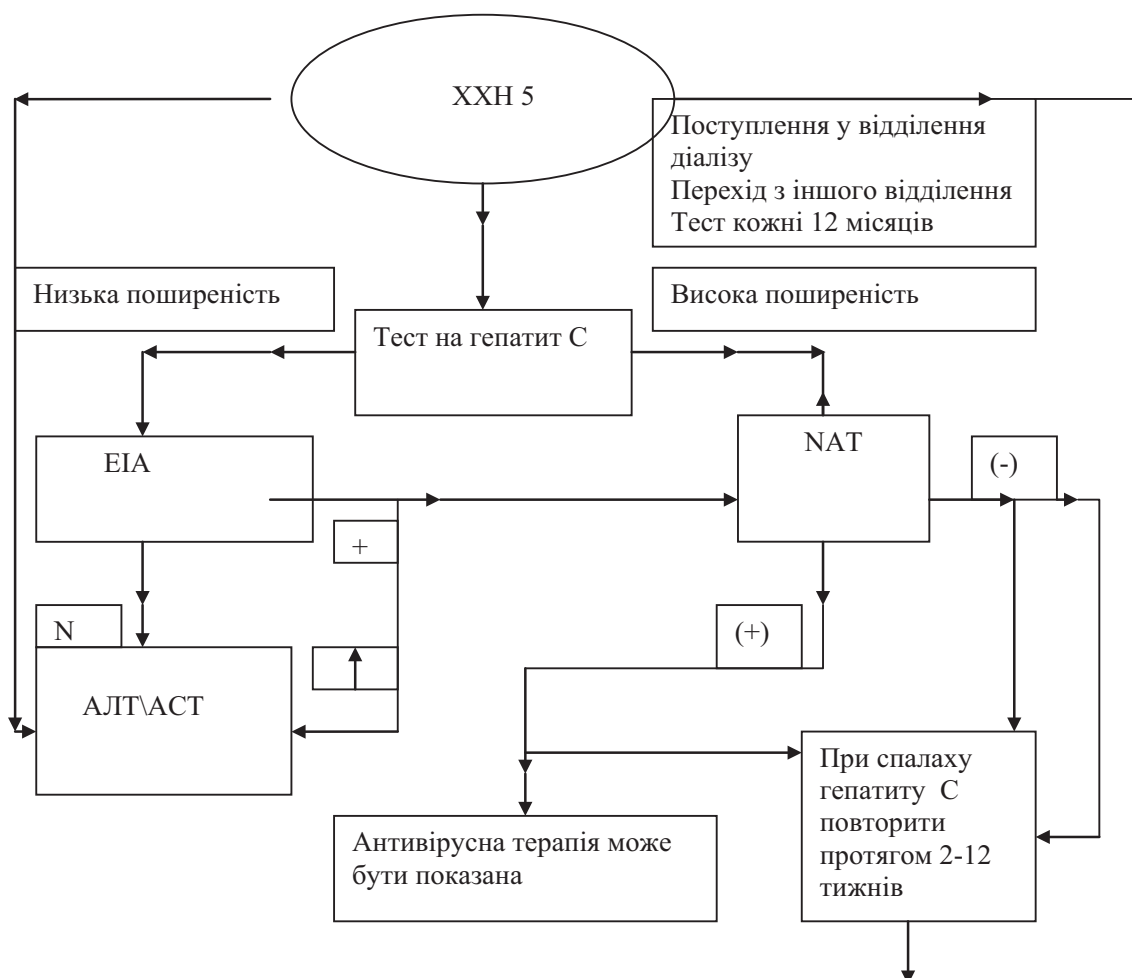
KDIGO у своєму практичному керівництві з діагностики, лікування гепатиту С у хворих з ХХН виділили основні рекомендації щодо обстеження на гепатит хворих, які лікуються гемодіалізом [12].

1. Пацієнти на гемодіалізі мають бути обстежені на гепатит С до того, як вони починають ліку-

вання гемодіалізом або коли вони переводяться з одного діалізного відділення в інше.

2. У відділенні гемодіалізу з низькою частотою гепатиту С хворі обстежуються спочатку імуноферментним методом. Якщо тест позитивний, рекомендовано призначити тест на нуклеїнові антитіла (NAT).
3. У відділенні з високою частотою гепатиту С рекомендовано одразу ж призначити NAT.
4. Якщо перший тест на гепатит негативний, рекомендовано повторювати обстеження кожні 6 -12 міс., бажано імуноферментним методом.
5. Тестування на нуклеїнові антитіла може бути призначено тільки хворим на діалізі, які мають підвищені рівні амінотрансфераз у сироватці, і це не може бути пояснено іншими причинами.
6. Якщо вперше діагностована інфекція гепатиту С підозріла на внутрішньолікарняну, NAT має бути проведений всім контактним хворим.

Діагностичний алгоритм гепатиту С у хворих на ХХН V стадії, які лікуються гемодіалізом, представлено на рис. 1.



Примітки: ALT- аланінамінотрансфераза AST- аспаратамінотрансфераза
EIA- імуноферментний аналіз
NAT- тестування на нуклеїнові кислоти

Рис. 1. Діагностичний алгоритм гепатиту С у хворих на ХХН V стадії, які лікуються гемодіалізом.

Вакцинація хворих, які отримують лікування програмним гемодіалізом. В останні роки завдяки профілактичній вакцинації вдалося істотно знизити показники захворюваності на вірусний гепатит В.

Вакцинація проти вірусного гепатиту регламентується наказом МОЗ України № 48 від 03.02.2006 р. «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів»[1].

Варто нагадати, що існує три, незалежно від типу вакцини схеми вакцинації :

- 1) А) Стандартна 0-1-6 місяців.
- 2) Б) Альтернативна 0-1-2-12 місяців.
- 3) В) Прискорена 0-7-21 доба і через 12 місяців ревакцинація [1, 7, 15, 16].

Потрібно зазначити, що за рахунок імунодефіциту у хворих з уремією стандартні схеми вакцинопрофілактики гепатиту В (0-1-6 міс або 0-1-2-12 міс) з використанням вакцини у звичайній дозі (20 мкг) виявились малоефективними. Тому при термінальній ХНН рекомендовано використання подвійних доз вакцини за зміненою методикою (0-1-2-6 міс), а при наявності показів – бустерна імунізація через 12 місяців). Це дозволило поліпшити результати вакцинації , однак число пацієнтів з протективним титром антитіл до HBsAg , за даними практично всіх досліджень , все ж поступається здоровій популяції , не досягаючи 74 % [1, 7, 19].

На даний момент можна виділити чотири основних напрямлення оптимізації результатів вакцинопрофілактики гепатиту В у хворих з уремією :

- а) зміна способу вакцинації (підшкірно);
- б) її більш ранній початок (у додіалізну стадію ХНН);
- в) використання імуностимуляторів або цитокінів;
- г) використання вакцин нового покоління, до складу яких включено домені pre-S1 і pre-S2 поверхневого антигену вірусу.

Крім вирішення питання вакцинації, необхідно дотримуватися інших заходів профілактики вірусних гепатитів.

Заходи профілактики вірусних гепатитів у відділеннях хронічного гемодіалізу [2, 4, 5, 7, 20, 21]:

1. Обов'язкова заміна рукавичок після маніпуляції з хворим.
2. Обробка рук при переході від однієї машини до другої.
3. Обробка апаратів «штучна нирка» згідно інструкції фірми – виробника.
4. Щоквартальна перевірка медперсоналу, який працює з хворими у відділенні хронічного гемодіалізу.
5. Прибирання діалізних залів з використанням дезінфікуючого розчину після кожного сеансу гемодіалізу.
6. Своєчасне видалення з приміщення і правильна утилізація використаного обладнання і інструментарію.

7. Надання окремих приміщень для перевдягання інфікованих і неінфікованих пацієнтів.
8. Регулярні перевірки діалізного відділення за дотриманням заходів з попередження кров'яних інфекцій.
9. Власне дотримання гігієнічних норм як пацієнтами, так і медичним персоналом.

ВИСНОВКИ :

1. Парентеральні вірусні гепатити, як і раніше, залишаються серйозною проблемою у пацієнтів із ХНН ВД стадії. В Україні відзначається висока інтенсивність епідемічного процесу HBV і HCV – інфекції у гемодіалізних центрах – у 66,8% пацієнтів виявлені серологічні маркери інфікування HBV і HCV, в Києві ці цифри відрізняються не набагато – 63,4%.
2. Для зниження рівня захворюваності та виключення можливості перехресного інфікування ВГ у центрах гемодіалізу потрібно активно впроваджувати сегрегаційну стратегію у систему профілактичних заходів.
3. Оскільки 36,4 % пацієнтів із ХНН, які лікуються ГД, мають латентну (приховану) HBV-інфекцію, доцільно до переліку обов'язкових контрольованих серологічних маркерів, окрім HBsAg, включити визначення сумарних антитіл до корового антигену (anti-HBc).
4. Вакцинопрофілактику гепатиту В краще виконати на додіалізній стадії ХНН або в максимальному ранній термін опісля надходження хворого в діалізний центр. Перед вакцинацією необхідно визначення: HBsAg, анти- HBs і анти-HBc_{core}. Вакцинація проводиться при негативних результатах визначення HBsAg, анти-HBs і анти-HBc_{core}.
5. В умовах лікування ГД необхідно контролювати титр поствакцинальних антитіл (анти-HBs) після завершення вакцинації. Контроль проводити через 1 -2 місяці після введення останньої дози вакцини, далі – раз на рік. Захисний титр антитіл анти-HBs >10 МО\мл. При зниженні титру протективних антитіл (анти-HBs < 10 МО\мл) – ревакцинація (введення бустерної дози вакцини).
6. Рішення про лікування хворих на ХНН і ХВГ повинні ґрунтуватися на урахуванні співвідношення потенційної вигоди та ризику терапії, очікуваної тривалості життя, перспективі на трансплантацію нирки, а також наявності супутніх захворювань.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Аналіз структури смертності пацієнтів, які отримують лікування гемодіалізом / І. М. Шіфріс, І.О. Дудар, Ю. І. Гончар, В. Ф. Крот, Е. К. Красюк, Н. Г. Алексеева, М. Ю. Хіль // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 1(37). – С. 14-20.
2. Влияние гепатита С на гематологические показатели и уровень сывороточного железа у пациентов ХБП

- 5Д / М. Ю.Хиль, И. А. Дударь, И. М.Шифрис, В. Ю. Хиль, Т. С.Заражевская // Український журнал нефрології та діалізу : матеріали науково-практичної конференції «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок», м. Луцьк, 11-12 жовтня 2012 р. – 2012. – Додаток №1 до № 3 (35). – С. 105.
3. Вирусные гепатиты у больных, находящихся на поддержке гемодиализа / Тареев Е. М., Ермоленко В. М. // Особенности клиники. Вопросы эпидемиологии. – 1979. – № 4. – С. 20-26.
4. Гепатит В в центрах гемодиализа Москвы: клинико-эпидемиологическая характеристика / Зубкин М. Л., Селькова Е. П., Стаханова В. М. // Нефрология и диализ. – 2001. – № 4. – С. 442-446.
5. *Джоган М. Ю.* Исследование динамики вирусной нагрузки у пациентов ТХПН инфицированных вирусным гепатитом С / М. Ю. Джоган, И. А. Дударь, И. Г. Костенко // Международная научно-практическая конференция, посвященная 10-летию ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины» «Достижения в нефрологии, диализе и трансплантации почки» : Тезисы докладов. – Одесса, 2011. – С. 39.
6. *Кожокарь Ю. В.* Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатита В у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности в условиях лечения программным гемодиализом; особенности вакцинопрофилактики : дисс. канд. мед. наук. / Кожокарь Ю. В. – М, 2000.
7. Латентная HBV-инфекция у больных с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе / М. Ю. Хиль, И. А. Дударь, Т. А. Сергеева, В. Ю. Хиль // Сборник тезисов II Конгресса нефрологов новых независимых государств, Алматы, Казахстан, 25-27 апреля 2012. – 2012. – С. 110-112.
8. Мікробіоценози носової порожнини, зіву та шкіри пацієнтів, які отримують лікування замісною нирковою терапією методом програмного гемодіалізу / І.М. Шіфріс, І.О. Дудар, А.В. Руденко, В. Т. Кругліков, Ю.І. Гончар, Е.К. Красюк., М.Ю. Хіль // Український журнал нефрології та діалізу : матеріали науково-практичної конференції «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок», м. Луцьк, 11-12 жовтня 2012 р. – 2012. – Додаток №1 до № 3 (35). – С. 94-100.
9. Особливості профілактики, діагностики, лікування гепатитів В та С у пацієнтів хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються програмним гемодіалізом / Колесник М. О., Федорченко С. В., Дудар І. О., Хіль М. Ю., Гончар Ю. І., Шіфріс І. М. – Методичні рекомендації.- 2012, [б.в.]. – 36 с.
10. Особенности эндотоксемии у больных ХБП VД, инфицированных хроническим гепатитом С / М. Ю. Хиль, Б. С. Шейман, И. А. Дударь, Ю. И. Гончар // Український журнал нефрології та діалізу : матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання нефрології», 5-6 квітня 2012 р., м. Ялта. – 2012. – Додаток №1 до № 1 (33). – С. 92-93
11. Оценка биохимической активности гепатита С у пациентов находящихся на гемодиализе / М. Ю.Хиль, И. А. Дударь, Ю. И. Гончар, А. П.Ткаченко, В. Ю. Хиль // Український журнал нефрології та діалізу : матеріали науково-практичної конференції «Проблемні питання діагностики і лікування хвороб нирок», м. Луцьк, 11-12 жовтня 2012 р. – 2012. – Додаток №1 до № 3 (35). – С. 105-106.
12. Практическое руководство по предотвращению, диагностике, обследованию и лечению гепатита С у больных ХБП. – KDIGO. – 2012. – С. 12-19
13. Распространенность вирусов гепатитов В и С среди доноров крови, больных и медицинского персонала / Ивашкин В. Т., Калинин А. В., Ивлев А. С. / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 1993. Кожокарь Ю. В. – № 2. – С. 34-38.
14. Распространенность и особенности инфицирования вирусами гепатитов В и С в условиях лечения гемодиализом / Зубкин М. Л., Селиванов Н. А. // Вопр. вирусол. – 2000. – № 1. – С. 10-14.
15. Рівні протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) у пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом, залежно від ступеня анемії та характеру ураження нирок / І. О. Дудар, В. М. Савчук, Ю. І. Гончар, І. М. Шіфріс, В. Є. Дріяньська, М. Ю. Хіль // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 1(37). – С. 31-36.
16. *Djogan M.* The impact of hemodialysis on cytogenetic changes in lymphocytes from peripheral blood in patients on hemodialysis infected with hepatitis C [Електронний ресурс] / М. Djogan, I. Boltina, I. Dudar // Abstracts on CD-ROM XLVIII ERA-EDTA Congress. – 2011, Prague, Czech Republic, 23-26.06.2011.
17. *Djogan M.* HBV- and HCV-infection prevalence in hemodialysis centers of Ukraine [Електронний ресурс] / М. Djogan, I. Dudar, T. Sergeyeva Abstracts on CD-ROM XLVIII ERA-EDTA Congress. – 2011, Prague, Czech Republic, 23-26.06.2011.
18. Chronic Viral hepatitis and chronic kidney disease / Chacko E. C. Surrin S. K., Sani M. Pappachan J. M. // Postgrad Med J. – 2010. – Vol. 86. – Is. 1018. – P. 486-49.
19. Hepatic disorders in chronic kidney disease / Fabrizi F.,Messa P.,Basile C., Martin P. // Nature Reviews Nephrology. – 2010. – Vol. 6. – P. 395-403.
20. Hepatitis B and C in Haemodialysis Patients / Fabrizi F., Messa P., // European Nephrology. – 2009. – Vol. 3. – № 1. – P. 613-624.
21. Hepatitis C virus and kidney diseases / Martin P., Fabrizi F. // Journal of Hepatology. – 2008. – Vol. 49. – Iss. 4. – P. 613-624.
22. Study of viral load dynamics in CKD 5D patients with hepatitis C virus / Miroslava Khil, Iryna Dudar, Iryna Shifris, Vladimir Khil // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. –Vol. 27, suppl 2. – P. 287.

Надійшла до редакції 09.04.2015

Прийнята до друку 20.04.2015

© Кругліков В. Т., Багдасарова І. В., Круглікова І. В., Васильєва І. Г., Цюбко О. І., 2015

УДК 616.611-002-02:616.523]-053.2

В. Т. КРУГЛІКОВ¹, І. В. БАГДАСАРОВА¹, І. В. КРУГЛІКОВА¹, І. Г. ВАСИЛЬЄВА², О. І. ЦЮБКО²

ГЕРПЕСВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ І ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ У ДІТЕЙ

V. KRUGLIKOVI, I. BAGDASAROVAI, I. KRUGLIKOVAI, I. VASILYEVA2, O. ZYUBKO2
HERPES VIRUS INFECTION AND GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

ІДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

²ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

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

2SI "Acad. Romodanov Institute of Neurosurgery of NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: віруси герпесу, інфекція, гломерулонефрит, діти**Key words:** herpes virus, infection, glomerulonephritis, children

Резюме. В статті приводиться аналіз даних отечественной и зарубежной литературы, а также результаты собственных исследований, посвященных изучению роли герпесвирусных инфекций в возникновении и течении гломерулонефрита у детей. Описаны патогенез и клинические особенности вирусассоциированных гломерулонефритов у детей. Обращено внимание на методы диагностики герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите. Подчеркнута важность сочетания иммуносупрессивной и противовирусной терапии.

Summary. The article presents the analysis of the native and foreign literature data and also the results of our own research devoted to studying the role of herpes virus infection in the appearance and course of glomerulonephritis in children. There has been described pathogenesis and clinical aspects of virus associated glomerulonephritis in children. Much attention has been paid to the diagnostic methods of herpes virus infection in glomerulonephritis. The importance of association of immunosuppressive and antiviral therapy has been underlined.

Проблема гломерулонефрита (ГН) у дітей привертає увагу дослідників у зв'язку з великою розповсюдженістю цього захворювання, часто прогресуючим перебігом, ранньою інвалідизацією й несприятливим прогнозом у плані розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. Порівняльна хронологічна характеристика захворюваності ГН у дітей за останні 20 років не виявляє зменшення її показників. Наприклад, захворюваність на хронічний ГН серед дітей і підлітків до 18 років за даними МОЗ України (на 1000 хворих) становила 0,04 як в 2009 р., так і в 2012 р. [1].

Останнім часом перебіг ГН характеризується розвитком затяжних та рецидивуючих форм захворювання і більш високою частотою гормонорезистентних варіантів [19].

Однією з можливих причин таких ускладнень вважають вірусну інфекцію. Це цілком виправдано, тому що у зв'язку із збільшенням застосування і поліпшення якості антимікробної терапії такі відомі «збудники» (провокуючі агенти) ГН як бактерії, і в першу чергу стрептококи, втрачають своє першорядне значення і поступаються місцем більш активним вірусам [10, 38, 51]. Дуже вразливими в

цьому відношенні є діти, бо саме у дітей констатується більш слабкий імунний захист у зв'язку з недостатнім його розвитком в перші роки життя або пригніченням із-за несприятливих екологічних факторів [28, 31, 37].

З усієї популяції вірусів найбільший інтерес представляють віруси групи герпесу (родина *Herpesviridae*). По-перше, це пов'язано з їх широкою розповсюдженістю – понад 90 % населення земної кулі інфіковані представниками цієї групи [7]. По-друге, первинне інфікування герпесвірусами (ГВ) переважно відбувається саме в дитячому віці і характеризується важким, гострим перебігом [11, 16]. По-третє, віруси групи герпесу не елімінуються з організму, а персистують там в різних клітинах, тканинах та органах впродовж життя і при послабленні імунного захисту обумовлюють численні рецидиви [3, 35]. По-четверте, - і самі герпесвірусні інфекції виступають як провідний фактор формування вторинних імунодефіцитів в дитячому віці [5, 30]. Крім того, патогенні властивості ГВ настільки вагомими, що вони здатні провокувати тяжкі реактивовані інфекції навіть у імунокомпетентних осіб [17].

Найбільш розповсюдженими серед ГВ є вірус простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірус (ЦМВ) та вірус Епштейна-Барр (ВЕБ). Для патогенезу цих вірусів характерні [25]:

1. Цитопатична дія – ГВ запускають апоптоз – генетичну програму загибелі клітини. Механізм цитопатичної дії – пригнічення вірусами синтезу клітинних ДНК, РНК,

Кругліков Вадим Тимофійович

miclab@mail.ru

білків, руйнування клітинних лізосом зі звільненням лізосомальних ферментів.

2. Інтеграційна дія - вбудова вірусної ДНК в клітинну ДНК. Вірусні антигени, як і клітинні, передаються спадково дочірнім клітинам під час поділу інфікованих клітин, що несуть інтегрований вірусний геном. Тому противірусна терапія не забезпечує елімінацію збудника з організму і не виявляє протирецидивну дію.
3. ГВ часто провокують імунопатологічні, зокрема аутоімунні реакції, що обумовлені імунним лізисом клітин.

Усі ГВ відносять до ДНК-вмістних вірусів, вони схожі за морфологією, типом нуклеїнової кислоти і розмірами, а також за спроможністю індукувати латентну, гостру і хронічну інфекцію людини [16].

Якщо раніше ГВ відносили до так званих нейротропних вірусів, то в останні десятиліття на підставі великої кількості проведених досліджень поліотропність цих вірусів уже не викликає сумніву [11, 12, 22, 42, 48]. У зв'язку з цим перед нефрологами виникає питання – як впливає ГВ-інфекція на нирку? Завдяки імунофлуоресцентним, електронно-мікроскопічним, молекулярно-генетичним, імуногістологічним та серологічним методам дослідження біоптату нирок при ГН багатьма дослідниками встановлено безпосередній тропізм ГВ до різних структур нирок, доведена пряма участь даних вірусів в ушкодженні клубочків, субепітеліальних і ендотеліальних структур, епітелію каналців та мезангіоцитів [23, 39, 45, 47]. Важливим патогенетичним механізмом розвитку ГН є утворення в клубочках нирок імунних комплексів, що включають IgG і різні, в тому числі й ГВ-антигени [2, 27]. На цій підставі було запропоновано розглядати ГВ-інфекцію, зокрема обумовлену ВЕБ, безпосередньо як етіологічний фактор ГН у дітей [8, 50].

Проте, не дивлячись на суттєву кількість доказів на користь провідної ролі ГВ в етіології ГН, в жодному випадку виявлення цих вірусів в нирковому біоптаті, тобто в тканині нирки, не було підтверджено за допомогою вірусологічного методу в культурі чутливих клітин, що представляє собою «золотий стандарт» в вірусологічній діагностиці, - а без цього підтвердження розгляд ГВ-інфекції як прямого етіологічного фактору розвитку ГН не є правомірним.

Свого часу В.В.Длин [13] запропонував, на наш погляд, дуже вдалий термін для визначення ГН, пов'язаного з ГВ-інфекцією, – вірусасоційований ГН (ВАГН) і показав, що для ВАГН характерні торпідний перебіг, розвиток резистентності до гормональної і цитостатичної терапії, погіршення прогнозу.

Взагалі механізми вірусіндукованого пошкодження нирок класифікують наступним чином [26, 40, 44]:

1. Гломерулонефрити.
 - 1.1. Цитопатичний ефект самого віруса:
 - а) прямий;
 - б) опосередкований імунною відповіддю хазяїна на вірусні білки:
 - некроз, апоптоз клітин нирок;
 - дія цитокінів, хемокінів, активація молекул адгезії;
 - порушення синтезу і деградація матриксу.
 - 1.2. Формування імунних комплексів *in situ*.
 - 1.3. Утворення циркулюючих імунних комплексів:
 - а) вірусний антиген і антитіла до нього, що відкладаються в клубочках;
 - б) аутоантитіла до власних антигенів, модифікованих під впливом вірусу.
2. Інтерстиціальні нефрити.
 - 2.1. Пряма цитопатична дія.
 - 2.2. Непряма дія, опосередкована імунною відповіддю хазяїна на вірусні білки.

За В.В. Длин [13] основними ланками патогенезу ВАГН є:

1. Порушення противірусного імунітету, в тому числі інтерферогенезу, що сприяє вірусній персистенції та легкій реактивації вірусу.
2. Парціальні порушення клітинної ланки імунітету, порушення елімінації вірусдетермінованих імунних комплексів і відкладання їх в клубочках.
3. Пошкодження вірусом ниркових клітин, що призводить до розвитку тубулоінтерстиціального компоненту (ТІК).
4. Утворення вірусдетермінованих імунних комплексів і відкладання їх в гломерулах.

У хворих з різними варіантами ГН за допомогою серологічних та гістохімічних скринінгових досліджень виявлено високий ступінь інфікування ВПГ з різною глибиною ураження як гломерулярного, так і тубулярного апарату нирки [13, 26]. При цьому було встановлено взаємозв'язок між локалізацією ВПГ в нефробіоптатах і розвитком найбільш прогностично несприятливих варіантів ГН з нефротичним синдромом (НС), резистентних до імуносупресивної терапії. Доведено участь ВПГ-інфекції у розвитку й прогресуванні ГН з НС.

Суттєвим фактором, що впливає на ГВ-персистенцію у хворих на ГН, є порушення з боку інтерферонові системи та послаблення імунної відповіді клітинного імунітету [14, 19, 23, 48]. Встановлено, що у всіх дітей з ВАГН, незалежно від клінічної форми або морфологічного варіанту, спостерігається виражене зниження продукції а- і g-інтерферону.

Показано, що у дітей з ГН при активації ГВ-інфекції терапія цитостатиками не дає ефекту без поєднання з противірусною та імуномодулюючою терапією [8, 34].

Дослідженнями І.С.Лутошкіна [21] на підставі комплексного вірусологічного обстеження було встановлено, що у переважній більшості дітей з гормонорезистентним НС (84 %) виявляється реактивована ГВ-інфекція, що майже у 2 рази частіше, ніж в групі дітей з гормоночутливим варіантом НС (45 %). Визначено високу частоту вірус-вірусних асоціацій, що складала 45,5 % у дітей з різними варіантами ВАГН.

Морфологічна картина ГН з НС, асоційованою з ВПГ-інфекцією, характеризується як ФСГС, ГН з мінімальними змінами, мембранозно-проліферативний ГН [13, 29].

Формування ниркової патології часто відбувається й при ЦМВ-інфекції. Це можуть бути гломерулопатії, тубулоінтерстиціальний нефрит, а також гострий і хронічний ГН, причому як при активній, так і при латентній формах ЦМВ-інфекції [33, 49].

Клінічні форми хронічного ГН, асоційованого з ЦМВ-інфекцією, характеризувались більш важким перебігом. Імунологічні показники відрізнялись зниженням кількості Т-хелперів та підвищенням вмісту Т-кіллерів в крові, а також активацією системи комплементу і збільшенням деяких показників фагоцитарної активності [13, 44]. При ГВ-інфекції з перевагою ЦМВ відмічено прямий кореляційний зв'язок рівня інтерлейкінів -8 та -18 в сечі з активністю НС у дітей [18].

Морфологічні зміни при ГН з НС, асоційованим з ЦМВ-інфекцією, класифікують як мембранозний ГН та ФСГС [13, 29].

Показано, що у дітей з ГН на тлі отримання імуносупресивної терапії відбувається реактивація ЦМВ-інфекції [29].

Активна (реактивована) ЦМВ-інфекція призводить до торпідного перебігу НС, сприяє його прогресуванню, частому виникненню рецидивів, а також нерідко є причиною розвитку часткової або повної гормонорезистентності [29, 41, 52].

Слід зазначити, що ЦМВ є етіологічним фактором розвитку вродженого та інфантильного НС при внутрішньоутробному інфікуванні. Зараження плоду може здійснюватись гематогенно-трансплacentарним шляхом, висхідним, а також через інфіковані навколоплідні води [15, 33, 46].

Для НС при вродженій цитомегалії характерні прояви ізольованої протеїнурії, неповного або повного НС з гематурією, лейкоцитурією. Морфологічна картина представлена мінімальними змінами, дифузним мезангіальним склерозом, ФСГС, дисплазією, інтерстиціальним фіброзом [15, 29, 41].

Важливе значення серед ВАГН має ВЕБ. Відомо тропність вірусу до епітеліальних клітин, тому серед широкого спектру захворювань, обумовлених ВЕБ, певне місце займає й патологія нирок [20, 29, 42]. Ураження нирок може відбуватись як при гострій, так і при хронічній формі ВЕБ-інфекції. До ВЕБ-асоційованих захворювань нирок відносять тубулоінтерстиціальний нефрит, імунокомп-

лексний ГН з гематуричним, нефритичним та нефротичним синдромом [39, 43, 45]. Деякі дослідники вважають ВЕБ етіологічним фактором розвитку й прогресування ГН [8, 29, 45].

В літературі наведено випадки несприятливих наслідків ВЕБ-асоційованих ГН. К.Капо із співавт. [45] описали дитину 11 років з ГН, у якої за результатами біопсії було діагностовано фокальний мезангіопрولیферативний ГН без відкладення імунних комплексів. У іншого пацієнта 12 років з реактивацією хронічної ВЕБ-інфекції – НС з ФСГС та ідентифікацією ВЕБ в ниркових біоптатах, верифікований як вторинний імунодефіцит, відмічено швидкий перехід в ХНН [26, 27]. М.С.Ігнатовою з співавт. [8] було описано гормонорезистентний НС, асоційований з ВЕБ-інфекцією, з морфологічною картиною мезангіокапілярного ГН з тубулоінтерстиціальним компонентом. За даними В.В.Длин [13] в педіатричній практиці при ВЕБ-інфекції переважають саме гормонорезистентні варіанти НС.

Таким чином, дослідженнями багатьох вчених було підкреслено актуальність і значимість ГВ-інфекції та її суттєвий вплив на перебіг ГН. Тому особливого значення набувають питання діагностики цієї інфекції при ГН. За останні десятиліття ГВ-інфекцію виявляли за допомогою різних методів: серологічних (імуноферментний аналіз – ІФА), молекулярно-генетичних (полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР), вірусологічних (культура клітин), електронно-мікроскопічних, імунофлуоресцентних, цитологічних. Проте за своєю доступністю та інформативністю найбільш прийнятними виявились лише ІФА та ПЛР [25, 30, 50].

Перевага ІФА заключається в тому, що тільки цей метод дозволяє виявити активну (реактивовану) вірусну інфекцію.

Існує думка, що діагностично значимим результатом ІФА сироватки крові є виявлення специфічних ІgM. Проте це є дійсним тільки при гострій вірусній інфекції, а при хронічній – навіть реактивованій (рецидивуючій) – специфічні ІgM, як правило, не виробляються і діагностичної цінності в таких випадках набувають в основному ІgG [11, 22, 24, 25]. При цьому для запобігання хибнопозитивних (неспецифічних) результатів ІФА слід використовувати лише тест-системи 4-го покоління, що відрізняються високим ступенем чутливості та специфічності.

Одним з найважливіших питань діагностики вірусних інфекцій є трактування отриманих в ІФА результатів щодо ІgG. Розподіл показників рівня сироваткових противірусних ІgG представлено на рис. 1. Рівень «норми» (зона А), як правило, не перевищує 15% від максимальних показників тест-системи і вказує на те, що організм жодного разу не «зустрічався» з відповідним вірусом. Показники вище 20% вважаються позитивними. Врахування саме цих показників викликає найбільше сперечань серед дослідників і робить недооціненими можливості ІФА.

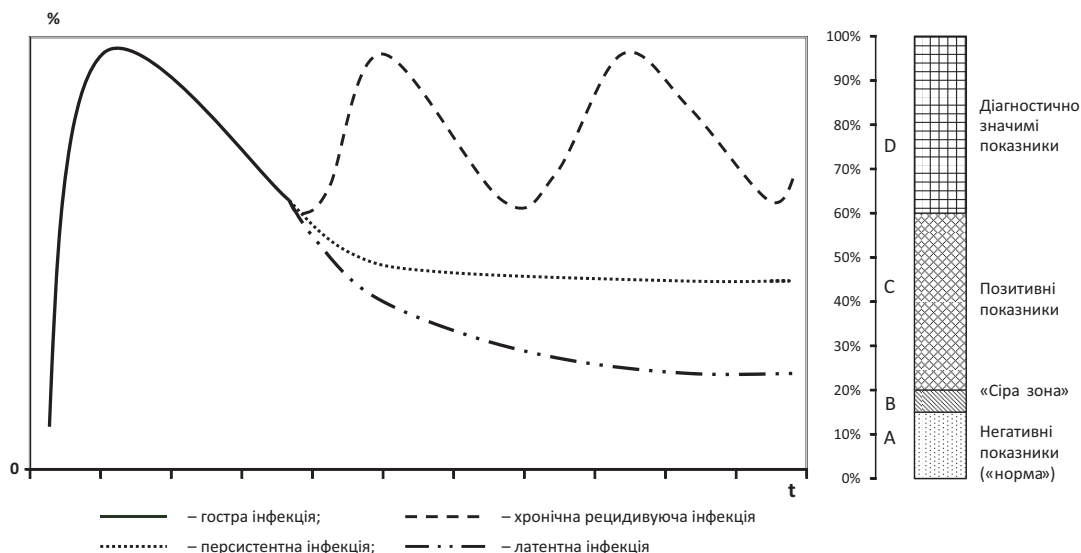


Рис. 1. Розподіл показників рівня сироваткових протівірусних антитіл (IgG) в ІФА в залежності від часу та характеру інфекції (схема):

Тому для правильного трактування не можна сприймати всі позитивні результати ІФА як діагностичні, бо до них можуть відноситись і показники латентної або персистентної інфекції, тобто анамнестичні антитіла, і антитіла «імуної пам'яті», і перехреснореагуючі антитіла, і можливі неспецифічні антитіла, тощо (рис. 1, зона С).

В діагностиці вірусних інфекцій найбільший інтерес представляє активна фаза інфекції, коли створюється найбільша загроза для організму. Саме в цей період іде інтенсивна імунна відповідь організму, в тому числі відбувається суттєве зростання рівня протівірусних антитіл. В ІФА цей рівень характеризується як діагностично значимий; він становить 60%-100% максимального рівня, що виявляється в застосованій тест-системі. Визначені таким чином діагностично значимі показники ІФА відображають активну (реактивовану) вірусну інфекцію і сягають значень в 4 і більше разів від «норми» (рис. 1, зона D).

Загалом слід пам'ятати, що в імуноферментній діагностиці для отримання переконливих і достовір-

них результатів треба дотримуватись декількох правил: 1) правильний вибір відповідної тест-системи; 2) правильне трактування отриманих результатів; 3) регулярне проведення контролю якості та додержання стандартів «хорошої лабораторної практики» - GLP [4, 9].

Як було зазначено, проблема ВАГН у дітей залишається актуальною і далекою від завершення. Дослідження ВАГН в Україні майже не проводились. Проте вони представляють значний інтерес особливо зараз – у віддалений період після аварії на Чорнобильській АЕС [6, 28, 36].

В ДУ «Інституті нефрології НАМН України» було обстежено 90 дітей, хворих на хронічний ГН (ХГН). В 76,7% випадків у них було серологічно виявлено активну ГВ-інфекцію, причому в 15,0% - гостру (IgM). В 20,0% випадків було зафіксовано діагностичні рівні антитіл до декількох ГВ. Найчастіше реєструвалася в ІФА ВЕБ-інфекція, з якою в 11,1% випадків організм хворого «зустрічався» вперше (рис.2).

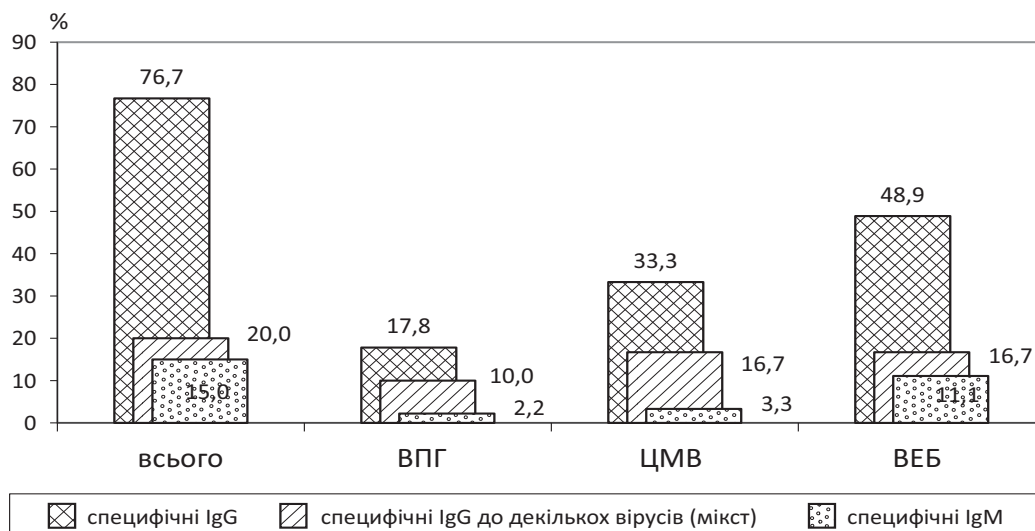
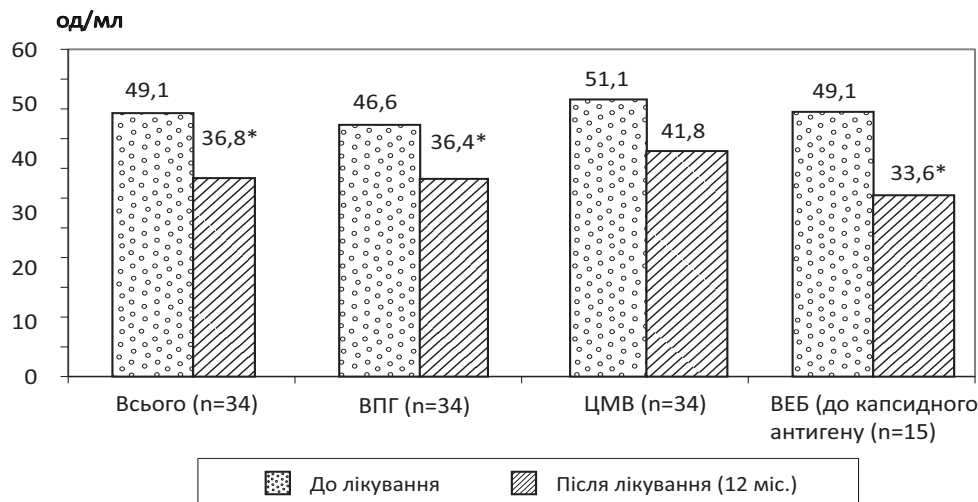


Рис. 2. Кількість дітей, хворих на ХГН, з активною ГВ-інфекцією (за серологічними показниками в ІФА)

При застосуванні адекватної противірусної терапії поряд з патогенетичним лікуванням ХГН у хворих дітей зафіксовано зниження середнього рівня противірусних IgG в усіх групах, причому, за виключенням ЦМВ, - достовірне [32], що також є непрямим підтвердженням участі ГВ-інфекції в

перебігу ГН (рис. 3). Крім того, на тлі противірусної терапії у дітей спостерігалось суттєве полегшення стану і більш швидкий вихід в ремісію, що погоджується і з даними інших дослідників [13, 21, 23, 34].



* - достовірна різниця (p<0,05)

Рис. 3. Рівень противірусних IgG в сироватках крові дітей, хворих на ХГН, в динаміці лікування

Для підтвердження ГВ-інфекції і її причетності до нирок матеріали сечі від дітей, хворих на ХГН, у яких серологічно було виявлено активну фазу цієї інфекції, досліджували в ПЛР – реакції, яка добре зарекомендувала себе в діагностиці вірусних інфекцій і може використовуватись додатково до ІФА для виявлення ДНК ГВ на місцевому рівні [30, 53, 54].

За нашими спостереженнями у дітей з запальними захворюваннями нирок за наявності ГВ-інфекції лише у 12 % випадків в сечі виявляється герпесвірусна ДНК. Тому для підвищення виявляємості ми використовували в ПЛР осад клітин сечі, виходячи з того, що переважна кількість вірусів – облигатних внутрішньоклітинних мікроорганізмів, – що знаходиться у сечі, перебуває у середині невеликої кількості суспендованих клітин. Осад отримували центрифугуванням 100 мл сечі і ресуспендуванням в 1 мл. Для ефективного руйнування клітин і виходу з них вірусу отриману пробу піддавали заморожуванню-розморожуванню (або обробці ультразвуком) і досліджували в ПЛР. Якщо проби підлягали довготривалому зберіганню при низьких температурах, в якості стабілізатора в них додавали 1% бичачого сироваткового альбуміну.

В результаті дослідження в ПЛР 50 зразків осаду сечі від дітей, хворих на ХГН з активною ГВ-інфекцією, в 30 з них було виявлено ДНК одного з видів ГВ, відповідного серологічним даним, тобто в 60,0 % випадків було підтверджено наявність ГВ-інфекції у обстежених хворих (рис. 4).

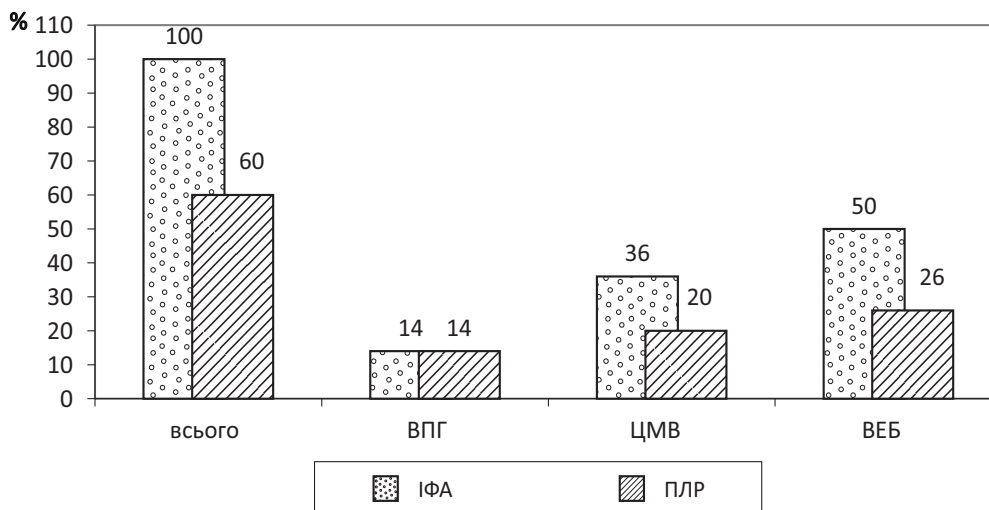


Рис. 4. Результати виявлення ДНК герпесвірусів в осаді сечі дітей, хворих на ХГН, на тлі серологічно виявленої ГВ-інфекції

Дослідження аналогічних зразків сечі від 10 дітей з ХГН, серонегативних щодо ГВ (контроль), не виявило ДНК жодного з трьох ГВ. Застосування в ПЛР осаду клітин сечі дозволило в 5 разів підвищити виявляємість ГВ порівняно із зразками самої сечі. Наявність ГВ саме в сечі дає підстави до припущення безпосередньої участі цих вірусів в патологічному процесі, що відбувається в нирках при ХГН.

Таким чином, дані вітчизняної та зарубіжної літератури, а також результати особистих досліджень свідчать про наявність серед хворих дітей багато чисельної групи ВАГН, на виникнення і перебіг яких суттєвий вплив має ГВ-інфекція, приєднання якої не тільки ускладнює перебіг ГН, а й обумовлює резистентність до імуносупресивної терапії. Діти, хворі на ГН, асоційований з ГВ-інфекцією, потребують розширеного комплексного обстеження, включаючи і такі методи як ІФА та ПЛР, а також певного підходу до терапії з використанням противірусного та імуномодуючого лікування.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Багдасарова І. В.* Хронічна хвороба нирок у дітей та стан ниркової замісної терапії в Україні / І. В. Багдасарова, С. П. Фоміна // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2015. – Т. 45, № 1. – С. 3-7.
2. *Баринский И. Ф.* Персистирующие герпесвирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом / И. Ф. Баринский, Н. В. Шабалина, А. А. Никитина // Клин. практика. – 2012. – № 3. – С. 21-24.
3. *Бархатова Т. В.* Роль герпесвирусных инфекций при заболеваниях почек у детей / Т. В. Бархатова, Н. Е. Сенягина, В. В. Краснов // Инфек. болезни. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 45-48.
4. *Бойченко П. К.* Международные стандарты качества иммуноферментной диагностики TORCH-инфекций / П. К. Бойченко, В. Т. Кругликов // Лаб. диагностика. – 2002. – № 3. – С. 46-49.
5. *Боковой А. Г.* Герпетические инфекции как ведущий фактор формирования вторичных иммунодефицитов в детском возрасте / А. Г. Боковой // Эпидемиология и инф. болезни. – 2007. – № 6. – С. 34-38.
6. *Виколов Г. Х.* Клинико-иммунологическая характеристика герпесвирусных инфекций в отдаленном после облучения периоде у лиц, подвергавшихся воздействию радиационного фактора: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. Х. Виколов. – М., 2009. – 25 с.
7. *Виколов Г. Х.* Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение / Г. Х. Виколов // Эпидемиология и инф. болезни. – 2014. – № 3. – С. 35-40.
8. Вирусная инфекция Эпштейна-Барр у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита / М. С. Игнатова, В. В. Длин, Т. А. Никишина [и др.] // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 70-72.
9. Внешний и внутренний контроль качества в иммуноферментном анализе / В. А. Деев, Б. Д. Луцук, Л. Е. Лаповец [и др.] // Лаб. диагностика. – 2009. – № 3. – С. 35-39.
10. *Гасилина Е. С.* Роль инфекций в формировании хронической болезни почек у детей / Е. С. Гасилина, О. В. Борисова, Г. В. Санталова // Практик. медицина. – 2012. – Т. 56, № 1. – С. 7-13.
11. Герпесвирусные инфекции (клиника, диагностика и терапия) / В. П. Малый, А. К. Полукчи, А. А. Швайченко [и др.]: Учеб. пособие. – Х.: Прапор, 2008. – 208 с.
12. *Господарський І. Я.* Цитомегаловірусна інфекція / І. Я. Господарський, Х. О. Господарська // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 44-48.
13. *Длин В. В.* Вирусассоциированный гломерулонефрит у детей / В. В. Длин // Леч. врач. – 2004. – № 1. – С. 38-40.
14. *Дьяченко П. А.* Иммуный ответ на HSV-инфекцию и причины персистенции вируса / П. А. Дьяченко, А. Г. Дьяченко // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. – 2011. – № 5. – С. 26-28.
15. *Заплатников А. Л.* Внутриутробные инфекции / А. Л. Заплатников, Н. А. Коровина, М. Ю. Корнева, А. В. Чебуркин // Леч. врач. – 2005. – № 8. – С. 54-62.
16. *Исаков В. А.* Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – СПб.: Спец. Лит, 2013. – 670 с.
17. *Казмірчук В. Є.* Герпесвірусні інфекції у імунокомпетентних осіб / В. Є. Казмірчук, Д. В. Мальцев, І. І. Шевченко // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. – 2010. – Т. 38-39, № 9-10. – С. 7-16.
18. Клиническое значение определения интерлейкина-8 и интерлейкина-18 в сыворотке крови и моче у больных с нефротическим синдромом / А. А. Лындин, В. В. Длин, В. В. Малиновская [и др.] // Клин. нефрология. – 2011. – № 4. – С. 31-36.
19. *Корякова Н. Н.* Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита / Н. Н. Корякова // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 58-62.
20. *Крамарьов С. О.* Епштейна-Барр вірусна інфекція у дітей : характеристика збудника, патогенез, імуногенез, стан імунітету / С. О. Крамарьов, О. В. Виговська, Н. М. Тарадій // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. – 2013. – № 6/7. – С. 5-11.
21. *Лутошкин И. С.* Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. С. Лутошкин. – М., 2006. – 20 с.
22. *Львов Д. К.* Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Д. К. Львов. – М.: МИА, 2013. – 1200 с.
23. *Лындин А. А.* Герпесвирусная инфекция и ее роль в поражении почек / А. А. Лындин // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 6. – С. 69-77.
24. *Маричев І. Л.* Алгоритм діагностики вірусних інфекцій TORCH-комплексу / І. Л. Маричев // Лаб. діагностика. – 2006. – № 4. – С. 9-14.

25. Матейко Г. Б. Герпесвірусні інфекції: раціональні підходи до лікування і діагностики / Г. Б. Матейко // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. – 2013. – № 8. – С. 23-29.
26. Нечепоренко Н. В. Гломерулонефрити, асоційовані з вірусною інфекцією у дітей і підлітків / Н. В. Нечепоренко, Н. М. Калинина, Н. Д. Савенкова // Нефрологія. – 2010. – Т. 14, № 2. – С. 35-45.
27. Нечепоренко Н. В. Морфологічні та імунологічні особливості гломерулонефрита, асоційованого з герпесвірусною інфекцією 1, 2, 4, 5 типів у дітей / Н. В. Нечепоренко, Н. Д. Савенкова, Н. М. Калинина, Е. П. Федотова // М-лы VI Рос. форуму «Здоров'я дітей: профілактика і терапія соціально-значимих захворювань», 14-15 мая 2012 г., СПб. – СПб.: ИТЦ «Символ». – 2012. – С. 121-122.
28. Орадовская И. В. Иммунологический мониторинг катастрофы в Чернобыле. Отдаленный период (2001-2006 гг.). Итоги многолетних наблюдений / И. В. Орадовская. – М.: ФМБА, 2007. – 608 с.
29. Папаян А. В. Клиническая нефрология детского возраста / А. В. Папаян, Н. Д. Савенкова. – СПб.: Эскулап, 2008. – 600 с.
30. Пирогова З. И. Клинико-лабораторная характеристика персистирующих форм герпесвирусной инфекции у детей / З. И. Пирогова, Ф. Н. Рябчук // Леч. врач. – 2011. – № 8. – С. 62-65.
31. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – М.: Мир, 2006. – 316 с.
32. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
33. Татарова И. В. Состояние органов мочевыделительной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Татарова. – Ставрополь, 2004. – 26 с.
34. Терапия герпесвирусных инфекций при заболеваниях почек / О. В. Паршина, В. В. Малиновская, В. В. Длин [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 1. – С. 33-40.
35. Фролов А. Ф. Персистенция возбудителей инфекционных болезней (вирусы и риккетсии) / А. Ф. Фролов, В. И. Задорожная // Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби. – 2013. – № 1. – С. 7-12.
36. Чумак А. А. Персистувальні вірусні інфекції як важливий чинник патогенезу віддалених наслідків Чорнобильської катастрофи / А. А. Чумак, І. В. Абраменко, П. К. Бойченко // Клін. імунологія, алергологія, інфектологія. – 2012. – № 5/6. – С. 56-61.
37. Чугунова О. Л. Факторы риска и диагностика заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей (обзор литературы) / О. Л. Чугунова, Л. Д. Панова // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 12-20.
38. Шишкин А. Н. Гломерулонефрит и инфекция / А. Н. Шишкин. // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 7-13.
39. Araya C. E. Systemic Epstein-Barr virus infection associated with membranous nephropathy in children / C. E. Araya, R. P. Gonzalez-Peralta, S. Skoda-Smith, V. R. Dharnidharka // Clin. Nephrol. – 2006. – Vol. 65, № 3. – P. 160-164.
40. Berns J. S. Viral nephropathies: core curriculum 2008 / J. S. Berns, R. D. Bloom // Am. J. of Kidney Dis. – 2008. – Vol. 52, № 2. – P. 370-381.
41. Besbas N. Cytomegalovirus-related congenital nephrotic syndrome with diffuse mesangial sclerosis / N. Besbas [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2006. – Vol. 21. – P. 740-742.
42. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection / J. I. Cohen // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, № 7. – P. 481-492.
43. Epstein-Barr virus-associated acute renal failure: diagnosis, treatment, and follow-up / J. D. Tsai, H. C. Lee, C. C. Lin [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2003. – Vol. 18. – P. 267-274.
44. Faulhaber J. R. Virus-induced cellular immune mechanisms of injury to the kidney / J. R. Faulhaber, P. J. Nelson // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – № 12. – P. 2-5.
45. Glomerulonephritis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection / K. Kano, Y. Yamada, Y. Sato [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2005. – Vol. 20, № 1. – P. 89-92.
46. Grazia Revello M. Diagnosis and management of human Cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant / M. Grazia Revello, G. Gerna // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – V. 15, № 4. – P. 680-715.
47. Izzedine H. Antiviral drug-induced nephrotoxicity / H. Izzedine, V. Lannay-Vacher, G. Deray // Am. J. Kidney Dis. – 2005. – Vol. 45. – P. 804-815.
48. Koelle D. M. Herpes simplex: Insights on pathogenesis and possible vaccines / D. M. Koelle, L. Corey // Annual Review of Medicine. – 2008. – Vol. 59. – P. 381-395.
49. Nadasdy T. Acute postinfection glomerulonephritis and glomerulonephritis / T. Nadasdy, F. Silva // HeptinstalFs Pathology of the Kidney: sixth edition. – 2007. – P. 372-380.
50. Postinfectious glomerulonephritis and Epstein-Barr virus co-infection / M. Subat-Dezulovic, N. S. Dessardo, M. Dezulovic [et al.] // Coll. Antropol. – 2010. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. 229-232.
51. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis / T. M. Eison [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 165-180.
52. Rahman H. Congenital nephrotic syndrome, an uncommon presentation of cytomegalovirus infection / H. Rahman, A. Begum, S. Jahan [et al.] // Mymensingh Med. J. – 2008. – Vol. 17, № 2. – P. 210-213.
53. Rapid quantitative PCR assays for the simultaneous detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 6 DNA in blood and other clinical specimens / J. Engelmann, D. R. Petzold, A. Kosinska [et al.] // J. Med. Virol. – 2008. – Vol. 80, № 3. – P. 467-477.
54. Udvardi M. K. Eleven golden rules of quantitative RT-PCR / M. K. Udvardi, T. Czechowski, W. R. Scheible // Plant. Cell. – 2008. – Vol. 20. – P. 1736-1737.

Надійшла до редакції 01.04.2015

Прийнята до друку 13.04.2015

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ №1 ПРО ПРОВЕДЕННЯ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

Вельмишановні колеги!

Інформуємо Вас про проведення та запрошуємо взяти участь у науково-практичній конференції «**Up to date: нефрологія і діаліз**»,

яка відбудеться **8-9 жовтня 2015 р.** у м. Чернівці

Науково-практична конференція внесена до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2015 році», затвердженого МОЗ і НАМН України.

Мета проведення заходу: оптимізація надання спеціалізованої допомоги хворим нефрологічного профілю та мінімізація міжрегіональних відмінностей.

Наукова тематика конференції:

- Лікування первинних та вторинних гломерулярних захворювань у дорослих та дітей;
- інфекції сечової системи у дорослих і дітей;
- кардіо-ренальний синдром;
- проблеми гемодіалізу та перитонеального діалізу;
- базові науки та нефрологія.

Організатори проведення заходу:

- ДУ «Інститут нефрології національної академії медичних наук України»;
- Українська асоціація нефрологів,
- Національний нирковий фонд України,
- УОЗ Чернівецької облдержадміністрації.

Місце проведення конференції – Палац «Академічний» (м. Чернівці, вул. Шиллера, 11), проїзд від залізничного вокзалу - тролейбус №3, або 5 до зупинки «Соборна площа»).

Форми участі у конференції:

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

На конференції передбачені пленарні доповіді, презентації, сателітний симпозіум, виставка лікарських препаратів, виробів медичного призначення.

Робочі мови конференції: українська, російська.

До участі в конференції запрошуються нефрологи, дитячі нефрологи, терапевти, ревматологи, лікарі-загальної практики-сімейної медицини, реаніматологи, урологи, трансплантологи та інші спеціалісти, що займаються питаннями нефрології.

Після закінчення роботи конференції учасники отримають сертифікати.

Матеріали конференції будуть опубліковані у фаховому науково-практичному Українському журналі нефрології та діалізу (внесений до переліку офіційних фахових видань України, Реферативної бази даних Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського, Index Copernicus та Directory of Research Journal Indexing).

Вимоги до публікацій:

1. Статті (**тези**), направлені для участі в конференції, **не повинні бути раніше опубліковані.**
2. **Мова – українська, російська**
3. Назва **файлу – за прізвищем першого автора повністю.** Формат “Microsoft Word”, через півтора інтервали, гарнітурою “Times New Roman”, 14 пунктів, без табуляторів, з полями зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху і знизу – по 1,5 см. На окремому аркуші вказати інформацію про авторів, а також адресу для листування та телефони.
4. Структура статей (тез) та послідовність розміщення матеріалу не відрізняються від вимог для оригінальної наукової роботи, що подані в «Українському журналі нефрології та діалізу»
5. Об'єм тез – до 2 сторінок, статей – **3-10 сторінок.**
6. Вартість публікації тез становить **80** грн., статті – **30** грн/стор.
7. **Статті (тези) та скановану копію квитанції про сплату слід відправити на електронну пошту (e-mail: nephrology@ukr.net).**

Тези та статті для публікації необхідно подати до 20 серпня 2012 року.

Зареєструватися для участі в конференції, можна надіславши заповнену анкету учасника і від скановану на E-mail: nephrology@ukr.net

Реєстраційний внесок за участь у конференції для членів Національного ниркового фонду України складає **200** грн, для інших – **400** грн. (не включає вартості публікації).

РЕКВІЗИТИ ДЛЯ СПЛАТИ ДОБРОВІЛЬНОГО ВНЕСКУ:

Отримувач: **НАЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ ФОНД УКРАЇНИ**
р/рах. 26000060402072
ПАТ КБ «Приватбанк»
Філія «Розрахунковий центр»
МФО 320649
Код ЄДРПОУ 26476541

У призначенні платежу обов'язково вказати: «Добровільний внесок для участі в конференції та /публікація тез, ПІБ, місто»

Сплатити добровільний внесок за участь у конференції можна як за безготівковий рахунок, так і безпосередньо під час реєстрації на місці, попередньо заявивши про свою участь електронною поштою до 20 серпня 2015 року. Тези чи статті без попередньої оплати до матеріалів конференції включені не будуть.

Оплата добровільного внеску передбачає отримання матеріалів конференції, що включатиме Програму, Український журнал нефрології та діалізу з опублікованими матеріалами, ручку, блокнот, значок.

Проживання учасників конференції:

В готелі «Аллюр» (Центральна площа, 6) – орієнтовна вартість залежно від категорії номерів від 700 на добу; готелі «Київ (вул. Головна, 46 – орієнтовна вартість – від 250 грн.)». Заявки на бронювання місць в готелі для проживання учасників конференції приймаються до 20 вересня 2012 р.

З питань бронювання місць у готелі звертатися до Шіфріс Ірини Михайлівни 067-7913069, (044)512-64-74.

Проживання та транспортне забезпечення здійснюється за рахунок учасників.

Програма конференції буде розміщена на сайті <http://inephrology.kiev.ua>

ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ КОМІТЕТ:

Співголови

- 1) Ректор БДМУ проф. Тарас Миколайович Бойчук
- 2) Президент УАН проф. Інгретта Вартанівна Багдасарова, керівник відділу дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України», тел. 067-409-08-13
- 3) Секретар УАН к.мед.н. Марина Борисівна Величко (044-455-93-86)

ЧЛЕНИ ОРГКОМІТЕТУ:

СЕЛЕКЦІЙНИЙ КОМІТЕТ

Голова — д.мед.н. Наталя Михайлівна Степанова (044-455-93-86)

Члени — д.мед.н., проф. Ірина Олексіївна Дудар
д.мед.н., проф. Вікторія Євгенівна Дріяньська
к.мед.н. Олена Миколаївна Лобода (044-512-64-74)

ЛОКАЛЬНИЙ КОМІТЕТ

Голова — д.мед.н, проф. Оксана Анатоліївна Андрієць

Комітет зустрічі, реєстрації та прийому делегатів

Голова — д.мед.н., проф. Лілія Олексіївна Зуб

Члени — к.мед.н. Володимир Володимирович Безрук
к.мед.н. Володимир Васильович Вівсянник
Вероніка Тарасівна Кулачек
Лариса Василівна Кравченко

КОМІТЕТ ТЕХНІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

Місцеві нефрологи

КОМІТЕТ ОРГАНІЗАЦІЇ ВИСТАВКИ ТА КУЛЬТУРНОЇ ПРОГРАМИ

Місцеві нефрологи

Технічний організатор Компанія “Аданіт-Сервіс”

АДРЕСА ОРГКОМІТЕТУ:

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

Україна, м. Київ, 04050, в. Дегтярівська 17В, в оргкомітет конференції
«Проблемні питання нефрології», тел.. 455-93-77

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

АНКЕТА УЧАСНИКА

Прізвище	
Ім'я	
По батькові	
Вчений ступінь	
Вчене звання	
Місто роботи	
Посада	
Форма участі	
Реєстрація (відмітити)	Реєстрація до 20.08.2012 <input type="checkbox"/>
	On-Site реєстрація <input type="checkbox"/>

Контактна інформація

Поштовий індекс	
Місто	
Адреса для кореспонденції	
Робочий телефон	
Контактний телефон	
Електронна пошта	

При сплаті реєстраційного внеску за безготівковим рахунком прохання відправити відскановану копію квитанції разом з анкетною учасника на **e-mail: nephrology@ukr.net**

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 «**Заключенні**» або «**Висновках**» коротко подаються результати виконаної роботи та їх узагальнення. **Назви розділів друкуються з нового абзацу жирним шрифтом.**

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

