



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

2 (50) '2016

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

- НАКАЗ Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 № 89 3
- ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХХН V СТАДІЇ: ПРОФІЛАКТИКА,
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ССЗ 5

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

- OXIDATIVE STRESS AND RESISTANCE OF ERYTHROCYTES MEMBRANES IN PATIENTS
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE VD DEPENDING ON MODALITY
OF RENAL REPLACEMENT THERAPY
L. Korol, L. Mygal, O. Burdeyna, M. Kolesnyk 29
- HLA-ФЕНОТИП У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З РІЗНИМИ
МОРФОЛОГІЧНИМИ ФОРМАМИ ТА З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ
М. О. Колесник, В. Є. Дряньська, Г. М. Драннік, О. П. Петрина, М. Б. Величко,
В. М. Непомнящий, Л. О. Ліксунова, Ф.З. Гайсенюк 36
- НЕСПЕЦИФІЧНІ ФАКТОРИ ЗАХИСТУ ТА МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ В СЕЧІ ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, ЗА НАЯВНОСТІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ
ПОВІДОМЛЕННЯ 2. ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ІЛ-8 ТА SLP1
І. В. Багдасарова, І. В. Круглікова, О. М. Корніліна, В. Т. Кругліков 44
- СТАН ПЛАЗМІД-ІНДУКОВАНОЇ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ СЕРЕД ЗБУДНИКІВ
ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ: ПОШИРЕНІСТЬ ГЕНІВ ТА ОСНОВНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ
О. І. Чуб, О. В. Більченко 52

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

- ПОРУШЕННЯ НУТРИЦІЙНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ
ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДІАЛІЗОМ
І.О. Дудар, А.Ю. Шимова, Е.К. Красюк, І.В. Буржинська 56
- ГІПЕРКАЛІЄМІЯ: СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ ТА НОВІ ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ
Переклад: Снісар Л. М. 61

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

- ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ 75



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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (50) 2016

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

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

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

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

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

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

Журнал реферується та індексується у міжнародних наукометричних базах даних:

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

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

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту нефрології НАМН України (протокол № 4 від 03.06.2016 р.)

Наклад 500 прим.

Адреса редакції: вул. Дегтярівська 17 В., м. Київ, 04050;
тел. 225 93 86; тел./факс: 225 93 87; e-mail: ukrjnd@yandex.ua

Здано в набір 10.06.2016. **Підписано до друку** 15.06.2016
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 150616

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

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

За зміст рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

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

Редакційна колегія не завжди поділяє точку зору авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

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

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 2 (50) 2016

founded in 04.2004

PUBLISHED 4 TIMES A YEAR

Editor-in-chief – M. Kolesnyk

Deputy Editor – N. Stepanova

Editorial Board –

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

Editorial Council –

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

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

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

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

Abstracting systems and journal databases:

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

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

Recommended for publication by Academic Council SI “Institute of nephrology NAMS of Ukraine” (protocol № 4 from 03.06.2016).

Edition 500 copies

Adress:

Degtiarivska str.17V, Kyiv, 04050
e-mail: ukrjnd@yandex.ua, tel. 225 93 86; tel/fax: 225 93 87;

Put in a set 10.06.2016. **Signed to print** 15.06.2016.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 9,75. Order № 150616

Print Ltd «Poligraf plus»

Certificate of registration in the state register of subjects of publishing

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

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

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

Advertiser is solely responsible for the content of any Advertisement.

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

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

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



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

11.02.2016

Київ

№ 89

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

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

НАКАЗУЮ:

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

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

Міністр



О. КВИТАШВІЛІ

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

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

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V СТАДІЇ: ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

2016

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

АГ	– артеріальна гіпертензія	ЛПВЩ	– ліпопротеїни високої щільності
АКШ	– аорто-коронарне шунтування	ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності
АЛТ	– аланінамінотрансфераза	ЛШ	– лівий шлуночок
АСТ	– аспаргатамінотрансфераза	МА	– миготлива аритмія
АТ	– артеріальний тиск	МРТ	– магнітно-резонансна томографія
ББ	– бета-блокатори	МВ-КФК	– креатинфосфокіназа-МВ
БКК	– блокатори кальцієвих каналів	МО	– міжнародні одиниці
БРА	– блокатори рецепторів до ангіотензину II	МРА	– магнітно-резонансна ангіографія
ВАБК	– внутрішньоаортальна балонна контрапульсація	ОГК	– органи грудної клітки
ГІМ	– гострий інфаркт міокарда	ПРС	– порушення ритму серця
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу	ПТ	– пульсовий тиск
ГСН	– гостра серцева недостатність	ПТГ	– паратиреоїдний гормон
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск	САТ	– середній артеріальний тиск
ДНПВ	– діаметр нижньої порожнистої вени	ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ЕКГ	– електрокардіографія	ТПМК	– транзиторного порушення мозкового кровообігу
ЕПО	– еритропоетин	ТТ	– тромболітична терапія
ЕхоКГ	– ехокардіографія	ФВ	– фракція викиду
ЗПС	– захворювання периферичних судин	ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЗКС	– захворювання клапанів серця	ЦВЗ	– церебро-васкулярні захворювання
ІХС	– ішемічна хвороба серця	ЦВТ	– центральний венозний тиск
КА	– коронарні артерії	ЧКВ	– черезшкірне коронарне втручання
КВГ	– коронаровентрикулографія	ЧСС	– частота серцевих скорочень
КТ	– комп'ютерна томографія	ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
КФК	– креатинфосфокіназа	ІNR	– International normalized ratio
КШ	– коронарне шунтування	LVAD	– left ventricular assist device
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа	МІА	– malnutrition, inflammation, and atherosclerosis

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1. Діагноз: Хронічна хвороба нирок V стадії.

1.2. Коди стану або захворювання (МКХ-10): N18

1.3. Протокол призначений для: лікарів-нефрологів, кардіологів.

1.4. Мета протоколу: стандартизувати профілактику, діагностику та лікування серцево-судинних захворювань у пацієнтів старше 18 років з хронічною хворобою нирок (ХХН) V стадії.

1.5. Дата складання протоколу – грудень 2015 рік.

1.6. Дата перегляду протоколу – грудень 2018 рік.

1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу:

- Кравченко Василь Віталійович** – в.о. директора Медичного департаменту МОЗ України, голова;
- Колесник Микола Олексійович** – директор Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Нефрологія», заступник голови з клінічних питань;
- Ліщишина Олена Михайлівна** – директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.мед.н., заступник голови з методології;
- Гончар Юрій Іванович** – провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», к.мед.н.;
- Дудар Ірина Олексіївна** – завідувач відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», д.мед.н., професор;
- Законь Костянтин Михайлович** – завідувач відділення інтенсивної нефрології Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», к.мед.н.
- Крот Віктор Федорович** – старший науковий співробітник відділу нефрології та діалізу Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»;
- Лобода Олена Миколаївна** – старший науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»; к.мед.н.;
- Мартинюк Лілія Петрівна** – завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, д.мед.н., професор;
- Шіфріс Ірина Михайлівна** – провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій Державної установи «Інститут нефрології НАМН України» к.мед.н., ст.н.с.

МЕТОДИЧНИЙ СУПРОВІД ТА ІНФОРМАЦІЙНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

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

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

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

РЕЦЕНЗЕНТИ:

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

1.8 Епідеміологія

За результатами багаточисельних сучасних досліджень найчастішими причинами смерті хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) є серцево-судинні захворювання (ССЗ). Третина госпіталізацій, що відбулися у хворих на ХХН, за невідкладними показаннями, обумовлена розвитком ССЗ. Смертність хворих від ССЗ, що отримують ниркову замісну терапію, складає 40-48%.

II. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
I. Профілактика		
<p>На початку лікування діалізом всі пацієнти повинні бути оцінені щодо наявності атеросклерозу коронарних артерій, ішемічної хвороби серця (ІХС), кардіоміопатії, захворювань клапанів серця (ЗКС), церебро-васкулярних захворювань (ЦВЗ), захворювань периферійних судин (ЗПС) разом із скринінгом, як традиційних, так і не традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. У пацієнтів з ХХН підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань. 2. Всім діалізічним пацієнтам постійно треба рекомендувати припинити палити. Рекомендовано направляти їх до спеціаліста по припиненню паління. 3. Особливу увагу слід приділяти припиненню паління у пацієнтів з депресією з низькою здатністю до занять спортом 4. Всім пацієнтам нефролог та медичний персонал повинні рекомендувати підвищувати їх рівень фізичної активності 5. Вправи для діалізічних пацієнтів слід вибирати індивідуально 	<ul style="list-style-type: none"> • Визначення факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (див. розділ 3.1). • Корекція АТ. • Контроль дисліпідемії. • Корекція анемії.
II. Діагностика		
<p>Своєчасна діагностика дозволяє попередити розвиток серцево-судинних захворювань, тим самим подовжити тривалість життя пацієнтів на ГД.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. На початку лікування ГД, всіх пацієнтів, не залежно від стану, необхідно обстежити щодо наявності серцево-судинних захворювань традиційних і нетрадиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань 2. Ехокардіографію слід проводити всім пацієнтам на початку лікування ГД діалізу, після досягнення сухої ваги (в продовж 1-3 місяці від початку ГД) 3. Діагностика ІХС у діалізічних пацієнтів залежить від індивідуального статусу пацієнта 4. Обстежувати пацієнтів на наявність ЗКС та спостерігати за пацієнтами з ЗКС слід так само, як в загальній популяції, окрім частоти спостереження за аортальним стенозом 5. Діагностика кардіоміопатії у діалізічних пацієнтів (систолічної та діастолічної дисфункції) проводиться так само, як в загальній популяції, за допомогою ехокардіографії 6. Всім діалізічним пацієнтам, не залежно від віку, треба зробити ЕКГ в 12 відведеннях перед початком ГД 	<ul style="list-style-type: none"> • збір анамнезу • фізикальне дослідження • ЕКГ • ЕхоКГ • ретнєнографію ОГК • дослідження ліпідного профілю • тропонінів Т та/або І • ЛДГ, КФК, МВ-КФК, АЛТ, АСТ, мозкового натрійуретичного пептиду (дослідження повинні повторюватись щороку або за показаннями)

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
	<p>7. На початку лікування ГД всіх пацієнтів слід обстежити на наявність ЗПС. Діагностика повинна включати фізикальне обстеження в тому числі оцінку артеріального пульсу та цілісність шкірних покривів. Якщо виявлено патологію при фізикальному обстеженні та потрібно проводити спеціальні обстеження, наприклад дуплексне обстеження чи інвазивні тести</p> <p>8. Всім дорослим, які мають ХХН (зокрема ті, які лікуються діалізом), має визначатися ліпідний профіль (рівень загального ХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцеридів).</p> <p>9. У гемодіалітичних пацієнтів ліпідний профіль повинен визначатися перед діалізом або в міждіалітичні дні</p>	
III. Лікування		
<p>Своєчасне і правильне лікування дозволяє подовжити тривалість і покращити якість життя пацієнтів з ХХН-V ст. на ГД</p>	<p>1. Всі діалітичні пацієнти з ГКС повинні отримувати таке саме лікування, як і загальна популяція, з наданням специфічної уваги застосуванню ліків, що мають погіршений кліренс через ниркову недостатність. Ця терапія включає: черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ), аорто-коронарне шунтування, антиагрегантну терапію, бета-блокатори, тромболітичну терапію та ліпідознижуючу терапію</p> <p>2. Діалітичні пацієнти з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST повинні отримати негайну реперфузійну терапію (як отримують пацієнти в загальній популяції). Тромболітична терапія має ризик геморагічних ускладнень, тому перевагу слід віддавати невідкладній ЧКВ, якщо це можливо</p> <p>3. При виборі часу діалізу в перші 48 годин після ГКС слід брати до уваги індивідуальні фактори ризику</p>	<p>1. Забезпечення цільового рівня АТ</p> <p>2. Забезпечення цільового рівня гемоглобіну (відповідно до чинних медико-технологічних документів).</p> <p>3. Забезпечення цільового рівня ліпідів при застосуванні статинів.</p>

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
	<p>4. Лікування ІХС проводиться так само, як у загальній популяції. Загалом пацієнти повинні отримувати ацетилсаліцилову кислоту, бета-блокатори, нітрогліцерин, ІАПФ або БРА, статини та/чи блокатори кальцієвих каналів, згідно показань. Корекція дози потрібна для препаратів, які діалізуються чи виводяться нирками.</p> <p>5. Пацієнтам з атеросклерозом коронарних судин виконуються реваскуляризаційні втручання (черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) або коронарне шунтування)</p> <p>6. Можна використовувати металеві стенти чи стенти, що покриті ліками. Так як ризик рестенозу у діалізних пацієнтів вищий, бажано використовувати стенти з ліками.</p> <p>7. Пацієнтам з ураженням трьох коронарних артерій та/або стовбуру лівої коронарної артерії слід віддати перевагу аорто-коронарному шунтуванню</p> <p>8. Лікування пацієнтів з ЗКС здійснюється так само, як і в загальній популяції</p> <p>9. У діалізних пацієнтів можна проводити операції по заміні клапанів з встановленням штучних механічних чи біологічних клапанів, з отриманням подібних до загальної популяції результатів</p> <p>10. Лікування кардіоміопатій у діалізних хворих проводиться так само, як і в загальній популяції. Важливим є виключення потенційних ефектів препаратів (наприклад, ІАПФ чи бета-блокаторів) на інтрадіалізну гемодинаміку</p>	
	<p>11. Пацієнти з аритміями отримують таке саме лікування, як і пацієнти загальної популяції антиаритмічні препарати та електрокардіостимуляцію (включаючи внутрішню дефібриляцію)</p> <p>12. Всі діалізні центри повинні мати можливість проводити зовнішню серцеву дефібриляцію</p>	

Положення протоколу	Обґрунтування	Необхідні дії
	<p>13. Медикаментозне та хірургічне лікування транзиторної ішемічної атаки та інсультів слід проводити відповідно до таких самих принципів, як і в загальній популяції, за виключенням тромболізу у пацієнтів на ГД</p> <p>При вирішенні питання про застосування тромболітиків необхідно оцінити ризик кровотечі у пацієнтів, які нещодавно їх отримували</p> <p>14. Цільовий рівень АТ становить: до діалізу - <140/90 мм рт ст., після діалізу - <130/80 мм рт ст.</p> <p>15. Основним шляхом досягнення і підтримання цільового рівня АТ є досягнення сухої ваги. Якщо цього недостатньо призначаються антигіпертензивні препарати</p> <p>16. При застосуванні антигіпертензивних препаратів перевагу слід надавати препаратам, що пригнічують ренін-ангіотензинову систему, таким як ІАПФ чи БРА. Оскільки вони призводять до регресу гіпертрофії лівого шлуночка, знижують симпатичну нервову активність, знижують швидкість пульсової хвилі, можуть покращити функцію ендотелію, та знизити окислювальний стрес</p>	
IV. Диспансерне спостереження		
<p>Диспансерне спостереження дозволяє попередити розвиток серцево-судинних захворювань, забезпечити своєчасне і правильне лікування і, тим самим, продовжити тривалість життя пацієнтів ХХН-V ст. на ГД.</p>	<p>Пацієнти з ХХН-V ст. на ГД вимагають комплексного диспансерного спостереження</p>	<p>1. Диспансерне спостереження повинно здійснюватись нефрологом і кардіологом.</p>

III. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

3.1 Фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань

Традиційні фактори ризику	Нетрадиційні фактори ризику
<ul style="list-style-type: none"> • Діабет • Вік ч>55, ж>65 • Паління • Артеріальна гіпертензія • Чоловічий вік • Гіпертрофія лівого шлуночка • Інсулінорезистентність • Абдомінальне ожиріння • Гіперліпідемія • Сидячий спосіб життя • Наявність ХХН 	<ul style="list-style-type: none"> • Некоригована анемія або необхідність в ЕПО в дозах > 150 МО/кг/тиждень • Порушення фосфор-кальцієвого обміну: <ul style="list-style-type: none"> – гіперфосфатемія, – гіперпаратиреозидизм, – гіпо-/гіперкальціємія, – судинна кальцифікація) • Порушення харчового статусу • Хронічне запалення • Гіпергомоцистеїнемія • Оксидативний стрес • Гіперактивація с.н.с. • Ендотеліальна дисфункція

Фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань з урахуванням ураження органів-мішеней та супутніх хвороб

Фактори ризику	Ураження органів-мішеней	Супутні хвороби
Вік ч>55, ж>65	Гіпертрофія ЛШ	Цукровий діабет
Паління	Атеросклеротичні бляшки або потовщення стінок магістральних артерій	Епізоди ГКС, ревазуляризація
Дисліпідемія	Фібриляція передсердь	ГПМК або ТПМК в анамнезі
ССЗ в молодому віці в сім'ї	Позакісткова кальцифікація	ХСН
Абдомінальне ожиріння	Пульсовий тиск > 40 мм рт.ст.	Ураження периферійних судин
Артеріальна гіпертензія		МІА-синдром, II тип
Гіперфосфатемія		
Гіперкальціємія		
Гіперпаратиреоз		
Нефротичний синдром		
Некоригована анемія або необхідність в ЕПО в дозах > 150 МО/кг/тиждень		

Ступені ризику розвитку серцево-судинних подій у хворих на ХХН 5Д стадії, які лікуються гемодіалізом

	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
Фактори ризику	1	2	3	>3
Ураження органів-мішеней	0	1	2	>2
Супутні хвороби	0	1	2	>2

3.2 Алгоритм лікування артеріальної гіпертензії

Цільовими рівнями АТ у пацієнтів на ГД є: переддіалізний не більше 140/90 мм рт.ст. (навіть після найбільшого міждіалізного проміжку), після діалізу – не більше 130/80 мм рт.ст.

Пульсовий тиск (ПТ) повинен визначатись не рідше одного разу на місяць перед діалізом. Цільовим рівнем є ПТ 40 мм рт.ст.

У пацієнтів із численними операціями з формування судинного доступу АТ вимірюється на стегнах або гомілкях.

У пацієнтів із ХХН-V ст. на ГД АГ корегується адекватним гемодіалізом ($Kt/V > 1,4$), досягненням сухої ваги та обмеженням вживання солі до 2 – 3 г на добу, включаючи вміст натрію хлориду в інших продуктах (див. алгоритм).

При неможливості скорегувати АГ дієтою, досягненням сухої ваги та адекватним ГД призначають антигіпертензивні засоби. Препаратами вибору є інгібітори АПФ (ІАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), тому що їх застосування призводить до регресу гіпертрофії лівого шлуночка, зменшують активність симпатичної нервової системи та швидкість пульсової хвилі, а також можуть покращувати ендотеліальну дисфункцію та зменшувати окислювальний стрес. Перевагу необхідно надавати прийому антигіпертензивних засобів на ніч. Також необхідно брати до уваги виведення препаратів під час діалізу.

«Суха вага» – мінімальна вага після діалізу, при якій відсутні будь-які ознаки гіпергідратації, яка добре переноситься пацієнтом та забезпечує підтримання нормотонії (переддіалізний рівень АТ $\leq 140/90$ мм рт.ст.) без застосування антигіпертензивних препаратів і не зважаючи на міждіалізну прибавку ваги (див. алгоритм).

Найбільш характерною ознакою гіпергідратації є так звана «парадоксальна гіпертензія» - підвищення артеріального тиску в другій половині сеансу гемодіалізу, яка корегується зменшенням сухої ваги.

Досягнення сухої ваги відбувається поступовим зменшенням ваги після діалізу на 200–500 г щосезансу до досягнення нормалізації артеріального тиску на фоні поступової відміни антигіпертензивних препаратів.

Під час досягнення сухої ваги необхідно пам'ятати про лаг-фазу – проміжок часу між досягненням сухої ваги та нормалізацією артеріального тиску, який триває від декількох днів до декількох тижнів. Суха вага повинна бути досягнута протягом 3-х місяців від початку лікування.

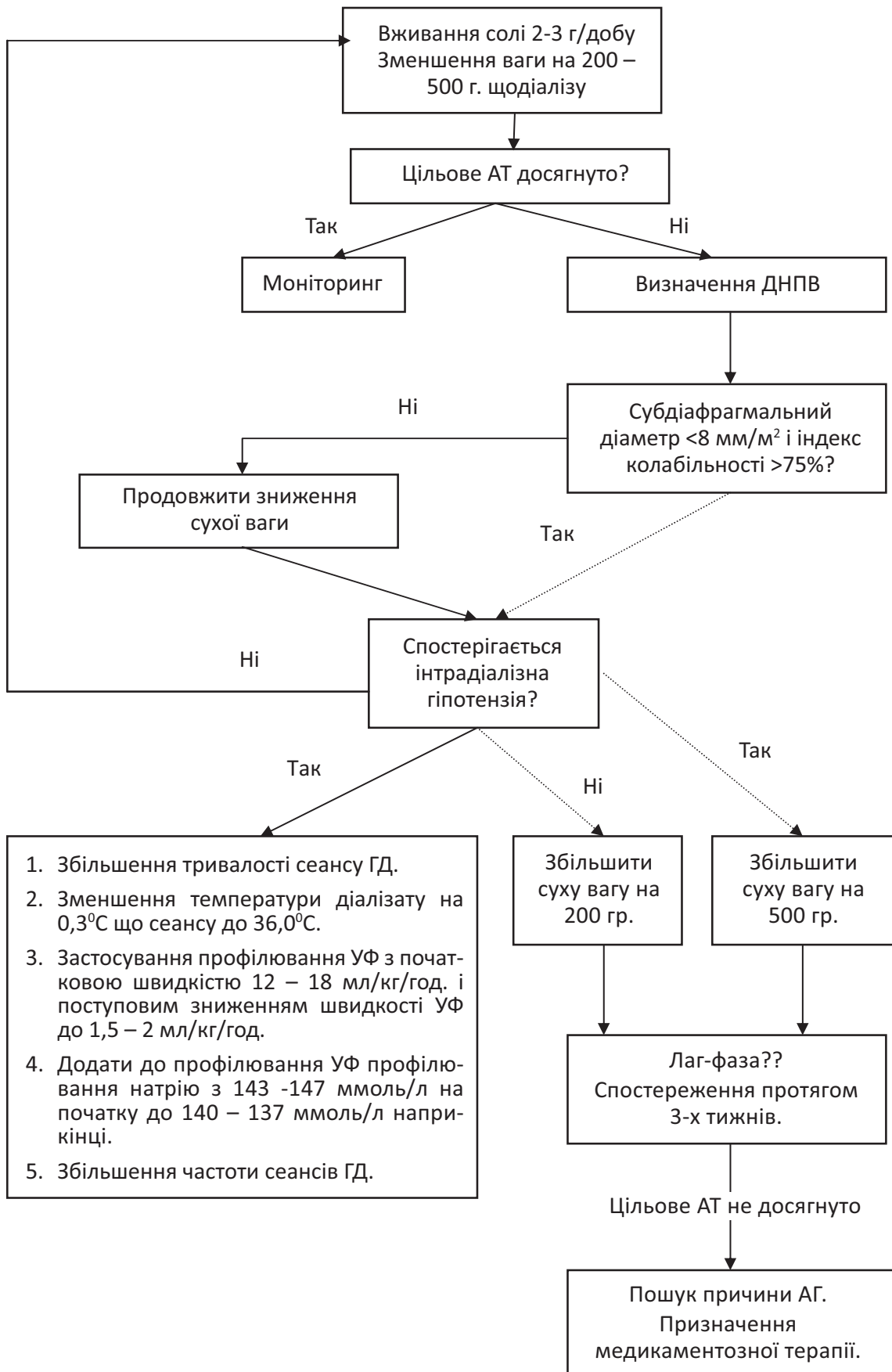
З метою об'єктивізації досягнення може застосовуватись вимірювання субдіафрагмального діаметру нижньої порожнистої вени (ДНПВ). Вимірювання ДНПВ проводять у печінковому сегменті на 1,5 см нижче діафрагми через 30-60 хв. після завершення сеансу гемодіалізу та після 5-10 хвилин відпочинку в горизонтальному положенні при нормальному диханні. Окрім діаметру при визначенні рівня гідратаційного статусу використовується індекс колабільності (індекс колабільності = (діаметр в кінці видиху – діаметр в кінці вдиху)/діаметр в кінці видиху $\times 100\%$).

Ознаками гіпергідратації є субдіафрагмальний діаметр > 11 мм/м² та індекс колабільності $< 40\%$. Про дегідратацію свідчать субдіафрагмальний діаметр < 8 мм/м² і індекс колабільності $> 75\%$. Для пацієнтів з недостатністю трикуспідального клапану повинні бути розроблені інші критерії гідратаційного статусу.

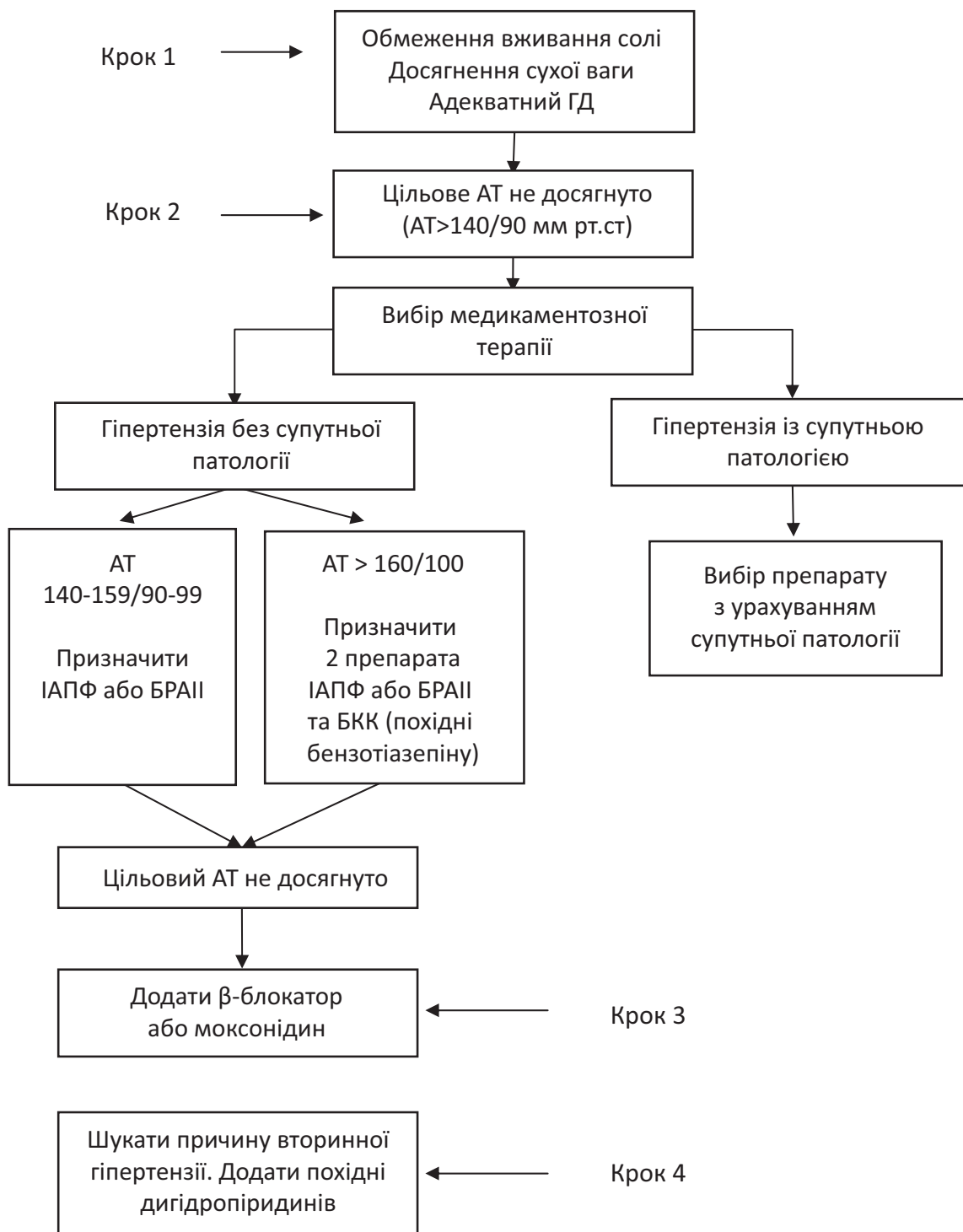
Ознаками надто низької сухої ваги є розвиток післядіалізної слабкості, ортостатичної гіпотензії (зниження систолічного АТ на 15 і більше мм рт.ст. і діастолічного АТ на 10 і більше після перебування у вертикальному положенні протягом 2-х хвилин), втрата голосу.

Артеріальна гіпотензія – зниження систолічного АТ на 20 і більше мм рт.ст. (або середнього АТ на 10 і більше мм рт.ст.), яке супроводжується дискомфортом в черевній порожнині, позіханням, нудотою, блювотою, судомами м'язів, неспокоєм, дратівливістю, запамороченням, втратою свідомості може бути ознакою надто низької сухої ваги, однак частіше свідчить про надмірну швидкість УФ.

Алгоритм досягнення сухої ваги



Алгоритм лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів на ГД.



3.3 Алгоритм контролю дисліпідемії

Пацієнти з ХХН відносяться до групи високого ризику розвитку дисліпідемії. Найбільш поширеним видом дисліпідемії у пацієнтів із ХХН є гіпертригліцеридемія. Рівень загального холестерину може бути нормальним або навіть зниженим, ймовірно, через порушення нутритивного статусу. Оцінка дисліпідемії у пацієнтів з ХХН - V ст. повинна проводитись при встановленні діагнозу, змінах в клінічному статусі, змінах в лікуванні. Частота моніторингу визначається індивідуально. Більшість пацієнтів не потребує рутинного моніторингу ліпідного профілю. Оцінка дисліпідемії при лікуванні хронічним діалізом включає визначення ліпідного профілю вранці натще (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ та ТГ). У

діалізних пацієнтів ліпідний профіль досліджується перед діалізом або в день коли діаліз не проводиться.

У пацієнтів, які знаходяться на програмному діалізі, пропонується не починати прийом статинів або комбінацію статин/ezetиміб. У пацієнтів, які вже отримують статин або комбінацію статин/ezetиміб на момент початку програмного діалізу, пропонується продовжувати їх прийом на діалізі.

У діалізних пацієнтів з дуже високим рівнем ЛПНЩ ($\geq 4,9$ ммоль/л) призначення статинів може бути виправданим.

Цільовими рівнями ліпідного профілю у діалізних пацієнтів, які отримують статин або комбінацію статин/ezetиміб є:

- рівень загального холестерину $< 5,17$ ммоль/л;
- рівень ЛПНЩ $< 2,6$ ммоль/л
- не-ЛПВЩ холестерин $< 3,36$ ммоль/л, які вже досягли цільового рівню ЛПНЩ, але мають ТГ натше $> 2,26$ ммоль/л.

Гіпертригліцеридемія у діалізних пацієнтів зазвичай не потребує фармакологічного лікування.

У пацієнтів з рівнями ТГ натше $> 5,65$ ммоль/л потрібно розпочати терапію зі зміни способу життя.

Терапевтичні зміни способу життя включають:

1. Дієту

- Насичені жири – менше 7% калорій;
- Поліненасичені жири до 10% калорій;
- Мононенасичені жири до 20% калорій;
- Загальні жири 25-35% калорій;
- Холестерин менше 200 мг/добу;
- Вуглеводи 50-60% калорій;
- Клітковина 20-30 г/добу (5-10 г розчинної клітковини);
- Рослинні стерини 2 г/добу;

2. Підтримання антропометричних показників

- ІМТ 25-28 кг/м²;
- Окружність талії (чоловіки - менше 102 см, жінки - менше 88 см);
- Співвідношення талія-стегно (чоловіки – менше 1,0; жінки – менше 0,8);

3. Фізичне навантаження

- Не менше 10 000 шагів за день (застосування педометру);
- Щоденна зарядка;
- Помірне планове фізичне навантаження:
- 20-30 хв. 3-4 рази на тиждень, включаючи 5 хвилинну розминку та повільне закінчення;
- Рекомендоване ходіння, плавання та вправи під наглядом.

4. Припинення паління

5. Вживання не більше однієї порції алкоголю на день

6. Корекція гіперглікемії за наявності.

Фібрати можуть бути застосовані у діалізних пацієнтів з надзвичайно високими рівнями ТГ натше $> 11,3$ ммоль/л. Таке лікування показано при відносно високому ризику виникнення гострого панкреатиту та відносно низькому рівні ризику поліпрагмазії та виникненню токсичних побічних явищ.

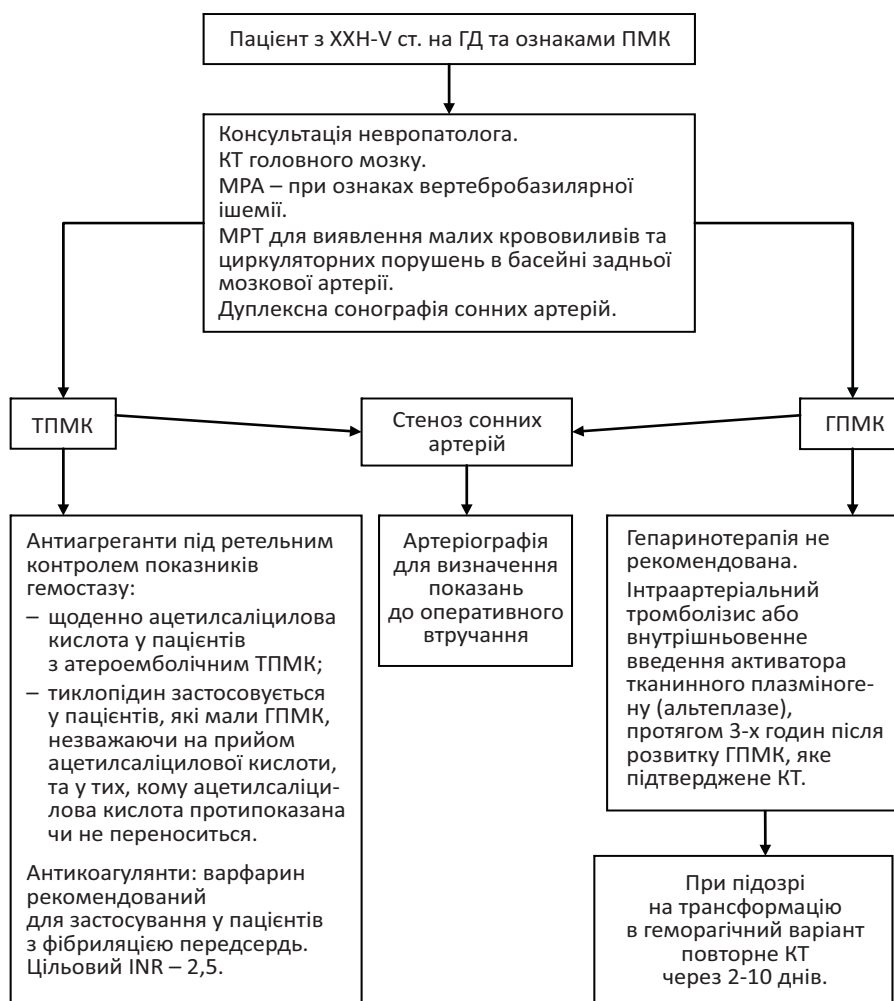
Протипоказане одночасне призначення статинів та фібратів у діалізних пацієнтів.

3.4 Алгоритм профілактики і лікування церебро-васкулярних ускладнень

Пацієнтам з порушенням мозкового кровообігу в анамнезі потрібно провести дуплексну сонографію судин головного мозку з наступною консультацією судинного хірурга та невропатолога.

Лікування транзиторного порушення мозкового кровообігу (ТПМК) або гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) проводиться відповідно до принципів прийнятих в загальній популяції стосовно консервативного та хірургічного лікування, за виключенням тромболітичної терапії.

Профілактика ПМК включає: контроль гіпертензії, дотримання дієти, своєчасна діагностика та лікування діабету, припинення паління, ретельний глікемічний контроль у пацієнтів з ЦД. У пацієнтів з вираженим симптоматичним стенозом сонних артерій застосовується ендартеріоектомія. У пацієнтів з фібриляцією передсердь проводиться антитромботична терапія (варфарин або аценокумарол та/або кислота ацетилсаліцилова) з ретельним контролем показників гемостазу.



3.5 Алгоритм лікування та профілактики захворювання периферійних судин (ЗПС)

На момент початку ГД пацієнти повинні бути оцінені стосовно ЗПС, включаючи перевірку артеріальної пульсації та цілісність шкірних покривів кінцівок. При виявленні патології проводиться дуплексна сонографія судин кінцівок з подальшою консультацією судинного хірурга.

Лікування ЗПС у пацієнтів з ХХН-V ст. проводиться, як і в загальній популяції і включає консультацію судинного хірурга, відмову від паління, контроль глікемії, ІАПФ та антиагреганти. Вазодилататори можуть застосовуватись при кульгавості за відсутності критичної ішемії.

3.6 Алгоритм діагностики та лікування ішемічна хвороба серця

Діагностика ІХС здійснюється так само, як і в загальній популяції.

Дослідження стану коронарних артерій (КА) проводиться:

1. У пацієнтів з безсимптомною виявленою або підозрюваною ІХС.
2. У пацієнтів з діагностовано ІХС.
3. У пацієнтів, чия робота пов'язана з безпекою інших людей.
4. Після успішної серцево-легеневої реанімації.
5. У пацієнтів, які перенесли набряк легень.
6. Наявності ішемічної депресії сегменту ST 1-2 мм в спокої або після фізичного навантаження.
7. Інфаркт міокарду в анамнезі.
8. Перед великим хірургічним втручанням, в тому числі кардіохірургічними, у чоловіків старше 40 років і жінок старше 45 років.
9. Якщо пацієнту була проведена «неповна» коронарна реваскуляризація після АКШ (шунтування не всіх басейнів ішемізованих ділянок) оцінка стану КА проводиться щорічно.
10. При зміні симптомів пов'язаних з ГД або клінічного статусу (часті гіпотензії, ХСН, що не відповідає на зміни сухої ваги або неможливість досягти сухої ваги через гіпотензію) необхідне проведення оцінки стану КА.
11. У діалізних пацієнти з ФВ <40% необхідно оцінити стан КА.
12. Ацетилсаліцилова кислота може застосовуватись для первинної профілактики ІХС у діалізних пацієнтів при ретельному моніторингу показників гемостазу.

Оцінка стану серцево-судинної системи на початку лікування ГД включає ЕКГ, ЕхоКГ. ЕКГ проводиться на початку лікування, після досягнення сухої ваги та щорічно.

Внаслідок низької точності неінвазивних стрес-тестів у пацієнтів з ХХН рекомендоване проведення коронарографії.

Лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) проводиться так само, як і в загальній популяції, включаючи ацетилсаліцилову кислоту, β -блокатори, нітрогліцерин, ІАПФ, БРАПІ, статини та/або БКК з відповідною корекцією доз (див. відповідний алгоритм).

Крім того, лікування ІХС включає досягнення та підтримку сухої ваги, контроль анемії.

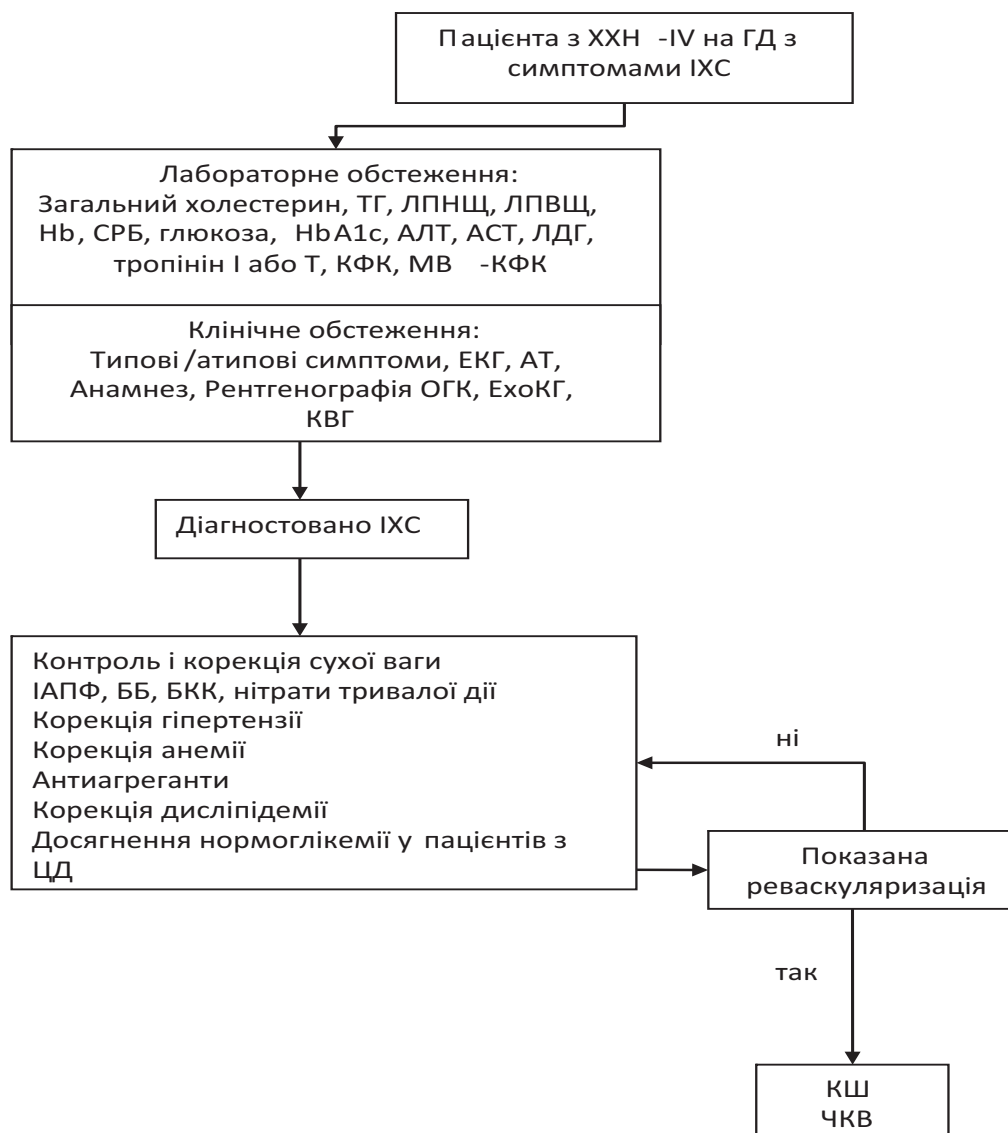
При проведенні оперативного втручання з приводу реваскуляризації необхідно враховувати, що діалізні пацієнти мають вищий ризик рестенозів, ніж в загальній популяції. Тому, перевагу необхідно надавати стентам, які вивільняють лікарські засоби.

Пацієнтам з ХХН-V ст. на ГД, у яких уражено 3 судини і більше або ліва головна коронарна артерія перевагу слід надавати АКШ.

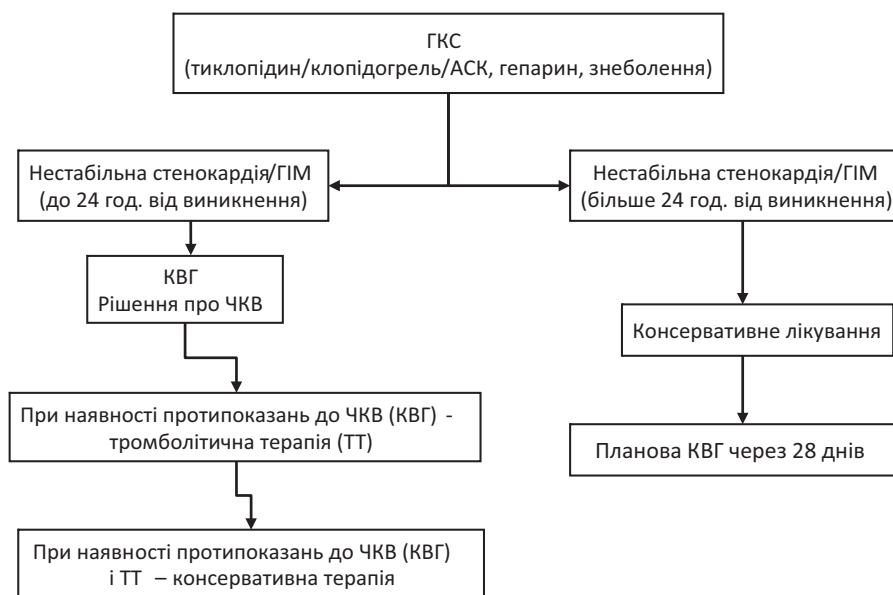
Пацієнтам на ГД, яким проводяться інвазивні коронарні втручання важливо зберегти внутрішні яремні, плечову та променевоу артерії для наступних судинних доступів.

Необхідно оцінити ризик геморагічних ускладнень та наявної анемії, особливо враховуючи ризик від призначення антикоагулянтів на антитромбоцитарних засобів.

Алгоритм діагностики та лікування ІХС



Гострий коронарний синдром (ГКС)



Консервативна терапія включає: ацетилсаліцилову кислоту (АСК) 160 – 325 мг (підтримуюча доза 75-100 мг) або тиклопідин 125-250 мг або клопідогрель 300 мг, крім пацієнтів віком понад 75 років (підтримуюча доза – 75 мг), гепарин 60 МО/кг (але не більше 4000 МО) – болюсом в/в з подальшою тривалою інфузією 12 МО/кг/год (але не більше 1000 МО), нітрати та симпатоміметики в дозах зазначених в таблиці.

Препарат	Початкова доза	Середня доза	Висока доза	Максимальна доза
Норепінефрин (мкг/кг/хв)	0,1-0,3	0,3-3,0	3-5	5
Епінефрин (мкг/кг/хв)	0,01-0,03	0,1- 0,3	>0,3	-
Допамін мкг/кг/хв	3-5	5–10	10–15	20
Добутамін мкг/кг/хв	2,5	5-10	>10	20
Нітрогліцерин мкг/хв	10-30	30-100	100-200	400
Ізосорбїду динітрат мкг/хв	30-100	100 - 150	>150	800

Тромболітична терапія (ТТ)

- Стрептокіназа – 1,5 млн ОД в/в протягом 30-60 хв (препарат протипоказаний, якщо коли-небудь раніше хворий отримував стрептокіназу);
- Альтеплазе – 15мг в/в болюсно, потім 0,75 мг/кг маси тіла протягом наступних 60 хв; загальна доза не повинна перевищувати 100мг;

Протипоказання до ТТ:

Абсолютні:

- в анамнезі геморагічний інсульт або інсульт невідомої етіології будь-якої давності;
- перенесений в найближчі 6 місяців ішемічний інсульт;
- травма або пухлина ЦНС;
- перенесена в найближчі 3 місяці травма або хірургічне втручання;
- перенесена в найближчий місяць шлунково-кишкова кровотеча;
- геморагічна висипка
- розшарування аорти;
- пункції, виконані без компресії судин (біопсія печінки, люмбальна пункція)

Відносні:

- перенесена в найближчі 6 міс ТПМК;
- прийом пероральних антикоагулянтів;
- вагітність або перший тиждень післяпологового періоду;
- рефрактерна артеріальна гіпертензія (САТ >180 мм рт ст. та/або ДАТ >110 мм рт ст.);
- патологія печінки;
- інфекційний ендокардит;
- пептична виразка в ст. загострення;
- травматична/тривала реанімація.

Ефективність ТТ

ТТ можна вважати успішною, якщо:

- протягом 60-90 хвилин від початку введення фібринолітика елевація сегмента ST зменшилася більше, ніж на 50%;
- відсутній больовий синдром;
- більш точний метод оцінки ефективності – ангиографічне дослідження.

Черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ)

При ЧКВ виконують ангиопластику і стентування уражених коронарних артерій відповідно до показань для таких втручань в загальній популяції. Враховуючи більшу частоту рестенозів і пацієнтів з ХХН доцільне застосування стентів, які вивільнюють лікарські засоби, що запобігають рестенозу.

3.7 Алгоритм лікування та діагностики хронічної та гострої серцевої недостатності

Хронічна серцева недостатність (ХСН)

Систолічна ХСН

Лікування включає призначення ІАПФ +/- БРА, β -блокаторів, серцевих глікозидів, при ознаках застою в малому колі кровообігу – нітратів.

Діастолічна ХСН

Лікування включає призначення ІАПФ +/- БРА, при ознаках застою в малому колі кровообігу – нітратів.

Призначення β -блокаторів можливе при відсутності симптомів серцевої недостатності.

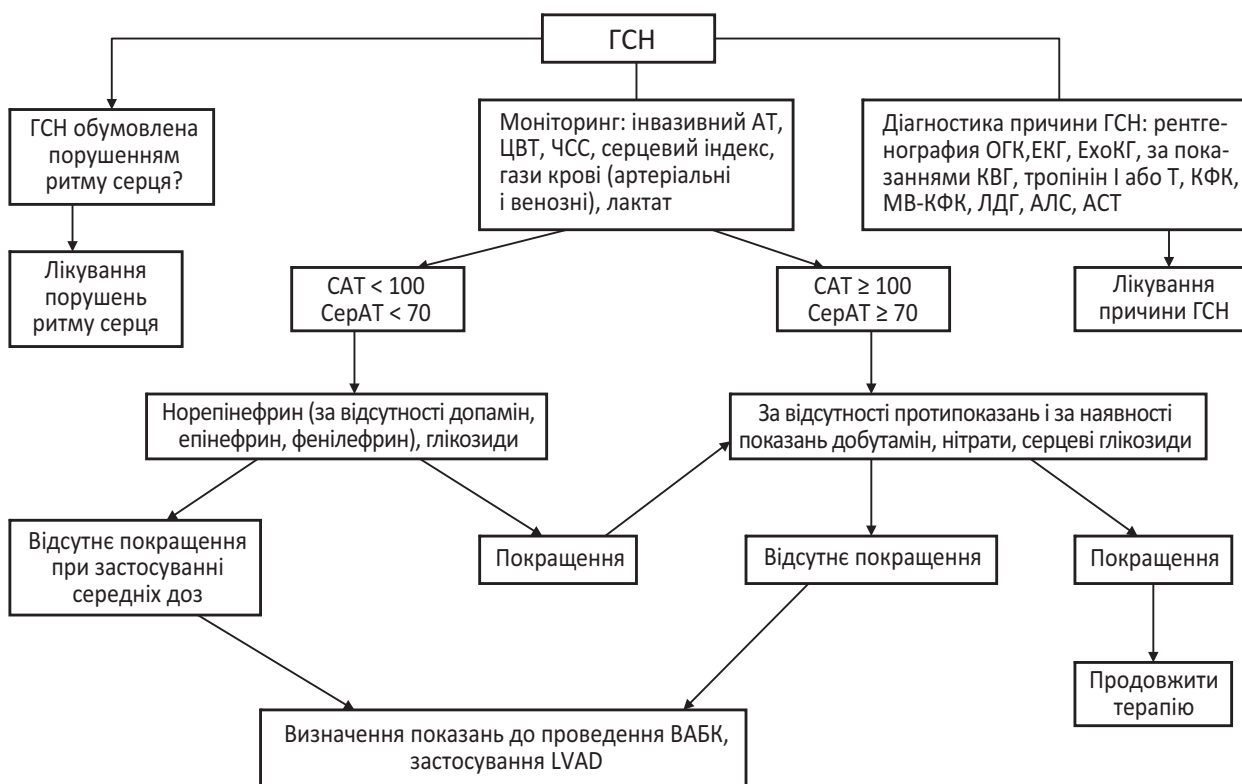
У пацієнтів із зниженим ударним індексом не рекомендоване застосування препаратів з негативним хронотропним ефектом за винятком тахіаритмій з частотою більше 100 уд. за 1 хв.

Гостра серцева недостатність (ГСН)

В лікуванні ГСН не застосовуються ІАПФ та β -блокатори. Ці препарати призначаються після компенсації ГСН (звичайно через декілька діб).

Препарат	Початкова доза	Середня доза	Висока доза	Максимальна доза
Норепінефрин (мкг/кг/хв)	0,1-0,3	0,3-3,0	3-5	5
Епінефрин (мкг/кг/хв)	0,01-0,03	0,1- 0,3	>0,3	-
Допамін мкг/кг/хв	3-5	5-10	10-15	20
Добутамін мкг/кг/хв	2,5	5-10	>10	20
Нітрогліцерин мкг/хв	10-30	30-100	100-200	400
Ізосорбід динітрат мкг/хв	30-100	100-150	>150	800

Алгоритм лікування ГСН



Внутрішньоаортальна балонна контрапульсація (ВАБК)

ВАБК застосовується у пацієнтів з гострою серцевою недостатністю (декомпенсацією гострої серцевої недостатності) та:

- Відсутністю адекватної гемодинамічної реакції на середні дози симпатоміметиків.
- Систолічним АТ ≤ 70 мм рт. ст. або середнім АТ ≤ 50 мм рт. ст.
- Серцевим індексом на фоні інотропної підтримки в середніх дозах $\leq 2,0$ л/(хв \times м²).
- рО₂ змішаної венозної крові ≤ 30 мм рт. ст.
- Індексом споживання кисню ≤ 115 мл/(хв. \times м²).

Особливості медикаментозного лікування ГСН на фоні ВАБК

- При оптимізації DO₂ і VO₂ – значне зниження доз симпатоміметиків.
- Можливість раннього призначення ЛЗ, що впливають на ремоделювання міокарду – ІАПФ, β -блокатори тощо.
- ОБОВ'ЯЗКОВА підтримка за допомогою інфузії нефракціонованого гепарину показників АЧТЧ – 50-70с з подальшим переходом на еноксапарин.
- ОБОВ'ЯЗКОВА профілактика інфекційних (антибіотикотерапія) і гастроінтестинальних ускладнень (блокатори протонної помпи)

Припинення ВАБК

- Відсутність або мінімальна інотропна підтримка.
- Стабільний ритм і гемодинаміка в режимі роботи апарату для ВАБК 1:3.
- рО₂ змішаної венозної крові ≥ 35 мм рт.ст.
- Тривалість ВАБК залежить від стабілізації основних гемодинамічних параметрів. Максимальна тривалість 12 діб.

3.8 Алгоритм лікування та діагностики захворювань клапанів серця (ЗКС)

Пацієнти повинні оцінюватись на наявність ЗКС, так само, як і в загальній популяції за виключенням частоти аортального стенозу.

При проведенні та інтерпретації ЕхоКГ у діалізних пацієнтів необхідно враховувати наступні моменти:

- дослідження повинне проводитись після досягнення сухої ваги;
- інтерпретація даних ЕхоКГ повинна враховувати час її проведення по відношенню до процедури ГД.

Лікування ЗКС у діалізних пацієнтів проводять так само, як і в загальній популяції, включаючи використання, як механічних, так і біологічних клапанів при протезуванні.

Пацієнти із помірним або більш вираженим стенозом аорти (площа аортального клапану менше 1 см²) повинні щорічно досліджуватись за допомогою доплерівської Ехо-КГ через більш швидке прогресування стенозу аорти у діалізних пацієнтів.

Поява або наростання симптоматики (виражене диспное, стенокардія, нестабільна інтрадіалізна геодинаміка) у пацієнтів з ЗКС вимагає повторної оцінки вираженості ЗКС за допомогою Ехо-КГ та консультації кардіолога.

3.9 Алгоритм лікування та діагностики кардіоміопатії (КМП)

Обстеження: ЕхоКГ, ЕКГ, вентрикулографія при необхідності виключення обструкції вивідного тракту лівого шлуночка, АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, МВ-КФК, тропонін I або T, консультація кардіолога, аритмолога, кардіохірурга.

Гіпертрофічна кардіоміопатія

Протипоказане застосування (особливо у пацієнтів з обструкцією вивідного тракту ЛШ): серцеві глікозиди, добутамін.

З обережністю – нітрати.

Дилатаційна кардіоміопатія

У пацієнтів з легеневою гіпертензією протипоказане застосування нітратів.

У пацієнтів з кардіоміопатією і низьким ударним індексом протипоказане застосування препаратів з негативною хронотропною дією (блокатори кальцієвих каналів, β-блокатори, серцеві глікозиди).

Лікування включає контроль анемії і артеріальної гіпертензії, призначення ІАПФ +/- БРА. При відсутності протипоказань нітрати, β-блокатори, глікозиди. За показаннями ресинхронізаційна терапія і кардіохірургічні втручання.

3.10 Діагностика порушень ритму серця та алгоритм лікування

Загальні положення:

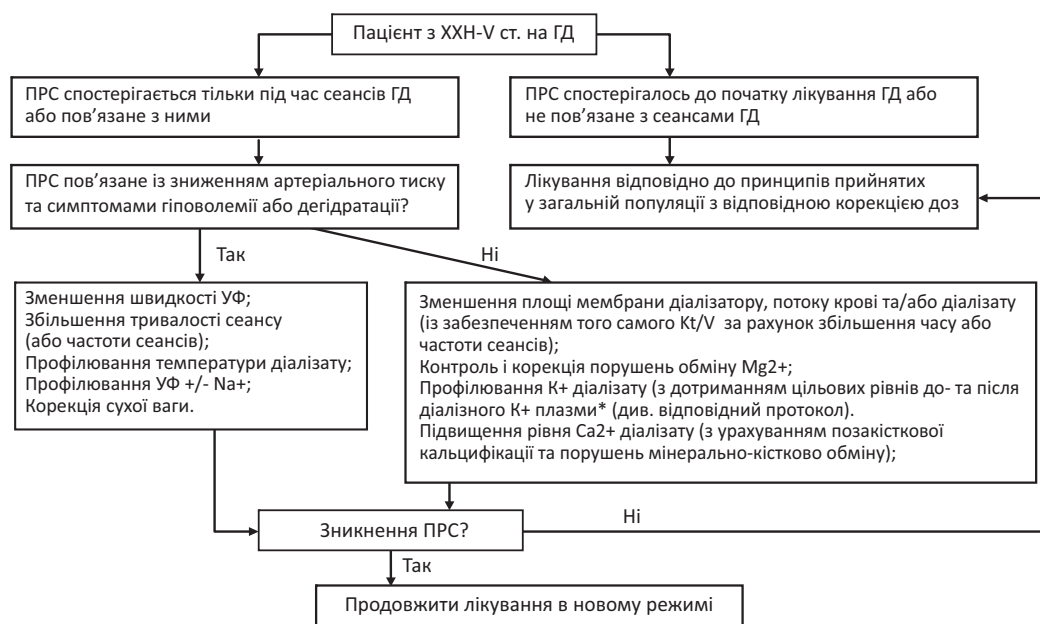
1. Всі пацієнти повинні бути обстежені на наявність аритмії на початку лікування та при виявленні аритмії, в тому числі під час планованої ЕКГ.
2. Пацієнти з попередньо існуючим порушенням ритму, та порушеннями ритму, що не пов'язані з ГД повинні отримувати таке саме лікування, як і в загальній популяції, включаючи, як антиаритмічні засоби (з відповідною корекцією доз і обмеженням, так і кардіостимуляцію).
3. Пацієнтам, у яких порушення ритму погіршуються або виникають під час ГД або одразу після його завершення повинні вживатись заходи з профілактики порушення ритму та, за необхідності, проводитись відповідне лікування (див. алгоритм).
4. Для діагностики порушення ритму серця поряд з ЕКГ у 12 відведеннях повинне використовуватись холтеровське моніторування, яке включає як міждіалізний проміжок, так і день проведення сеансу ГД.
5. Лікування окремих видів порушень ритму проводять відповідно до таблиці (див. нижче).
6. Пацієнти з порушенням ритму повинні бути про консультовані кардіологом.
7. Показаннями до лікування порушення ритму серця до консультації фахівця є:
 - виражені порушення гемодинаміки;
 - суб'єктивна непереносимість аритмії.

Специфічна терапія окремих видів порушень ритму

Порушення ритму	Терапія
Шлуночкові ектопії	Специфічна терапія не проводиться.
Пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія	
з вузьким QRS (менше 0,12 с)	<ol style="list-style-type: none"> Вагусні прийоми: проба Вальсальви – затримка дихання з натужуванням на висоті вдиху на 5-10 с АБО проба Чермака-Герінга - масаж сонних артерій, каротидного синусу у внутрішнього краю т. Sternocleidomastoideus на рівні верхнього краю щитовидного хряща протягом 5-10 с, звичайно праворуч (протипоказання – не корегована гіпертензія, виражений атеросклероз) АБО проба Ашнера-Даніні – стискання великими пальцями обох закритих повік під надочними дугами з інтервалом в 1-3 хв. За неефективності п.1. – верапаміл. Аміодарон. При неефективності фармакологічної терапії протягом 48 годин вирішення питання про проведення електричної кардіоверсії.
з широким QRS (0,12 с і більше)	<ol style="list-style-type: none"> Аміодарон або Метопролол або Пропранолол
Шлуночкова тахікардія і фібриляція шлуночків в анамнезі	<ol style="list-style-type: none"> Контроль K^+, Mg^{2+} в плазмі з їх корекцією. Лідокаїн. При відсутності ефекту електрична кардіоверсія. Потім – аміодарон. Повторна електрична кардіоверсія за необхідності.
Фібриляція шлуночків	Дефібриляція
Суправентрикулярні аритмії	Метопролол або Пропранолол
Миготлива аритмія пароксизмальна форма	
Нормоформа (ЧСС до 100 уд. за хв.)	<ol style="list-style-type: none"> Аміодарон. При неефективності фармакологічної терапії протягом 48 годин вирішення питання про проведення електричної кардіоверсії.
Тахісistolічна форма (ЧСС 120-150 за хвилину).	<p>Перевести в нормоформу:</p> <ol style="list-style-type: none"> верапаміл. Далі лікування, як нормоформи МА. При неефективності фармакологічної терапії протягом 48 годин вирішення питання про проведення електричної кардіоверсії.
Синусова брадікардія та блокади.	
При атріовентрикулярних блокадах I ступеню.	Лікування не призначають.
Блокади II ступеню Мобітц I.	<ol style="list-style-type: none"> За відсутності значної гіпотензії лікування не проводиться. При значній гіпотензії в/в атропін. Застосування електрокардіостимуляції.
Атріовентрикулярна блокада II ступеню Мобітц II або повна атріовентрикулярна блокада.	Проводиться електрокардіостимуляція.
Брадіаритмії (невідкладна допомога)	<ol style="list-style-type: none"> Кулачний ритм (ритмічне покачування в ділянці грудини). Атропін Введення теофіліну. Тимчасова електрокардіостимуляція.

Електрична кардіоверсія проводиться при гемодинамічно значущих порушеннях ритму у пацієнтів з доведеною відсутністю тромбів в камерах серця.

Алгоритм лікування порушень ритму серця (ПРС) у пацієнтів з ХХН-V ст. на ГД



* концентрація калію діалізуючого розчину на початку процедури встановлюється на 1,5- 2,0 ммоль/л нижче, ніж в плазмі і експоненціально знижується до 2,0 - 2,5 ммоль/л в кінці сеансу.

3.11 Алгоритм лікування та діагностики позакісткової кальцифікації

Загальні положення:

1. Всім пацієнтам з ХХН-V ст. на ГД необхідно оцінити наявність факторів ризику позакісткової кальцифікації на початку лікування та щорічно.
2. Всі пацієнти з ХХН-V ст. на ГД повинні бути обстежені на наявність позакісткової кальцифікації на початку лікування та щорічно.
3. Кальцифікація артерій повинна визначатись за даними рентгенографії або УЗО в наступних місцях: черевна аорта, сонні артерії, тазово-стегнові та стегново-підколінні артерії.
4. Кальцифікація клапанів серця повинна оцінюватись за допомогою ЕхоКГ.
5. При виявленні кальцифікації вищенаведених артерій показане виявлення кальцифікації інших артерій.
6. Наявність позакісткової кальцифікації оцінюється в балах відповідно до кількості місць кальцифікації. Максимальна кількість балів – 8 (черевна аорта, сонні артерії, тазово-стегнові та стегново-підколінні артерії, трикуспідальний, мітральний, аортальний та клапан легеневої артерії).
7. За наявності позакісткової кальцифікації менше 2-х балів терапевтичні заходи повинні бути направлені на корекцію модифікованих факторів ризику. За вираженої кальцифікації вживають додаткових лікувальних заходів (див. відповідний алгоритм).

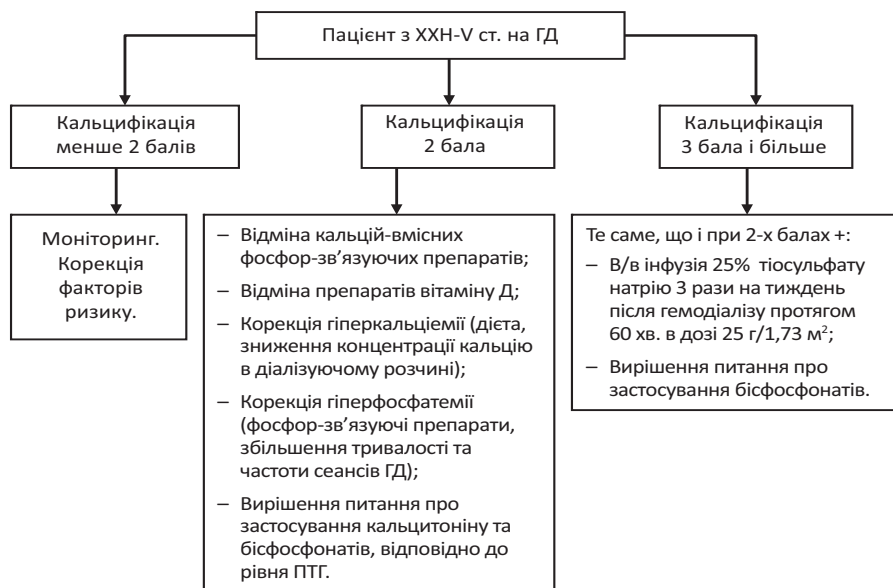
Фактори ризику позакісткової кальцифікації у пацієнтів з ХХН

<p>Немодифіковані фактори</p> <ul style="list-style-type: none"> - Похилий вік - Строк лікування діалізом - Раса - Цукровий діабет
<p>Модифіковані фактори ризику</p> <ul style="list-style-type: none"> - Гіперфосфатемія - Гіперкальціємія - Гіпо- та гіперпаратиреоз - Високі дози метаболітів вітаміну Д - Кальцій-вмісні фосфат-зв'язуючі препарати - Дисліпідемія - Атеросклероз - Гіперфіброгенемія - Високий рівень СРБ - Гіпоальбумінемія - Гіпертензія - Спосіб життя (паління, вживання алкоголю)

Фактори ризику вплив, яких остаточно не доведено, а специфічний терапевтичний вплив неможливий

- Гіперцитокінемія
- Зниження рівня фетюїну-А
- Окислювальний стрес
- Низький рівень пірофосфатів
- Зниження матричного протеїну Gla і мофогенного протеїну кістки-7

Лікувально-діагностичний алгоритм позакісткової кальцифікації



3.12 Алгоритм лікування та діагностики гіпергомоцистеїнемії, оксидативного стресу

Нормальна концентрація гомоцистеїну в плазмі становить 5-10 мкмоль/л. Гіпергомоцистеїнемія визначається, як легка (11-15 мкмоль/л), помірна (16-25 мкмоль/л), проміжна (26-50 мкмоль/л) та виражена (більше 50 мкмоль/л).

У пацієнтів з ХХН-V ст. на ГД протипоказане застосування препаратів метіоніну, які призводять до підвищення рівня гомоцистеїну плазми.

Не рекомендується рутинно призначати препарати фолієвої кислоти, вітаміну В₆ та/або В₁₂ для корекції гіпергомоцистеїнемії та покращення серцево-судинного прогнозу через відсутність доказів позитивного впливу такої терапії на ризик виникнення та прогресування СС патології у діалізних пацієнтів.

Не рекомендується рутинно призначати будь-які препарати (зокрема токоферол, ацетилцистеїн) з метою корекції оксидативного стресу та покращення серцево-судинного прогнозу через відсутність доказів позитивного впливу такої терапії на ризик виникнення та прогресування СС патології у діалізних пацієнтів.

Не рекомендується рутинно призначати омега-3 ненасичені жирні кислоти для покращення серцево-судинного прогнозу через відсутність доказів позитивного впливу такої терапії на ризик виникнення та прогресування СС патології у діалізних пацієнтів.

3.13 Алгоритм лікування та діагностики запалення та МІА-синдром 2 типу

Класифікація рівнів СРБ в загальній популяції:

- Низький - < 1 мг/л
- Середній - 1 – 3 мг/л
- Високий - > 3 мг/л

У діалізних пацієнтів: нормальний рівень СРБ - < 5 мг/л

Середній рівень СРБ у пацієнтів на ГД в Європі - 7 мг/л

Загальні положення:

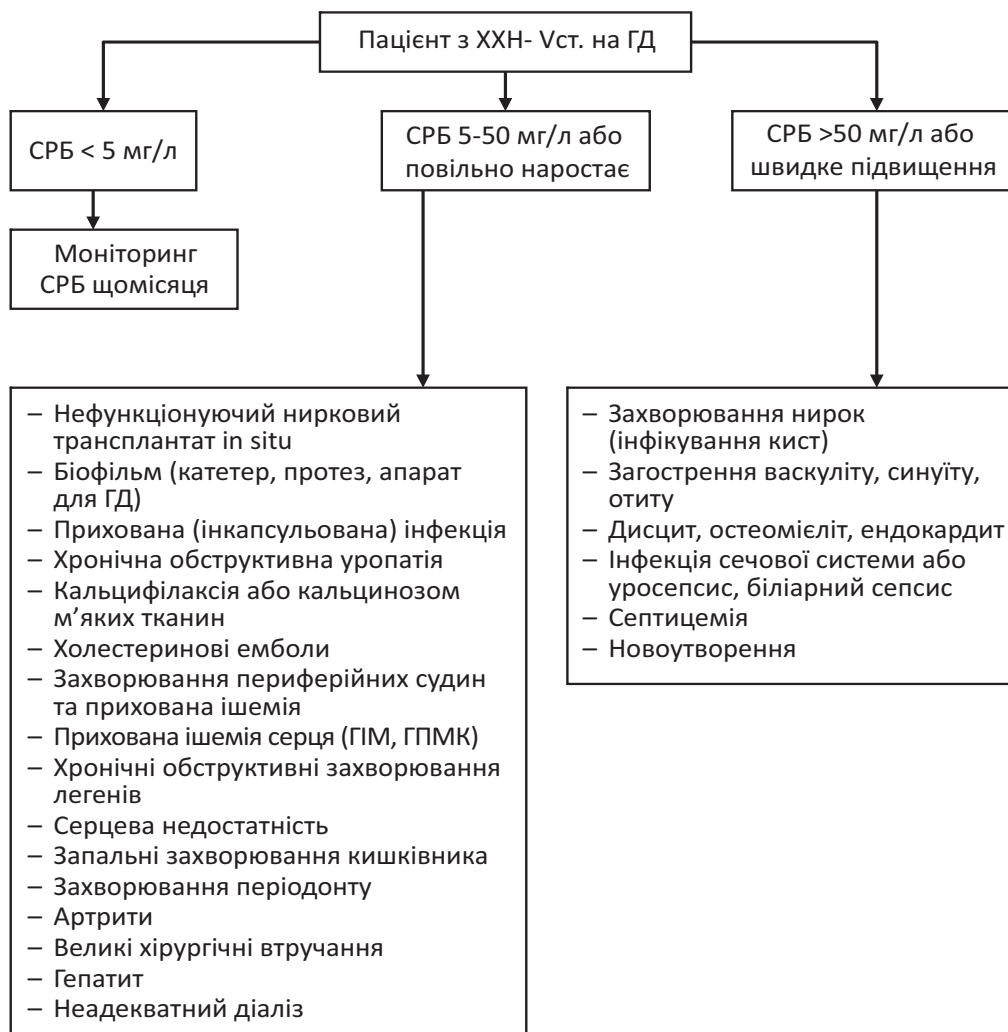
1. Рівень СРБ повинен оцінюватись на початку лікування ГД та щомісяця.
2. Рівень СРБ повинен інтерпретуватись разом із показниками харчового статусу (див. відповідний протокол).
3. МІА-синдром 2 типу діагностується у випадку поєданого порушення показників харчового статусу та підвищеного рівня СРБ.
4. При лікуванні супутніх захворювань у пацієнтів з запаленням перевагу необхідно надавати фармакологічним засобам з антицитокіновим ефектом (див. таблицю).
5. Одночасно із пошуком та лікуванням специфічних причин запалення проводять загальні заходи, щодо зменшення запальної відповіді та проявів МІА-синдрому 2 типу (див. відповідний алгоритм).

Зміна стилю життя, що має протизапальну дію

Вживання соєвих продуктів
Їжа з високим вмістом волокон
Горіхи та зерна (-токоферол)
Дієта збагачена антиоксидантами (свіжа їжа)
Пробіотики (живі мікроорганізми)
Зменшення ваги
Фізичні вправи

Фармакологічні засоби з непрямим антицикотіновим ефектом

Статини
ІАПФ
Діуретики
Токоферол
Ацетилцистеїн
НПЗЗ
Інгібітори ЦОГ-2
Тестостерон

Алгоритм пошуку причин підвищення СРБ.

Алгоритм лікування запалення у пацієнтів з ХХН-V ст. на ГД



IV. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

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

Вимоги до установ, які надають вторинну та третинну медичну допомогу

1. Кадрові ресурси

Медична допомога пацієнтам надається лікарями: нефрологом, кардіологом.

За необхідності залучаються лікарі інших спеціальностей.

2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби (нумерація не впливає на порядок призначення):

- Бета-адреноблокатори:** Атенолол, Атенолол + Хлорталідон + Ніфедипін Бетаксоллол, Бісопролол, Бісопролол + Гідрохлортіазид, Есмолол, Карведилол, Метопрололу тартрат, Метопрололу сукцинат, Небіволол, Пропранолол;
- Антагоністи кальцію (блокатори кальцієвих каналів):** Амлодипін, Амлодипін + Атенолол, Амлодипін + Аторвастатин, Амлодипін + Валсартан, Амлодипін + Гідрохлортіазид, Амлодипін + Лізиноприл, Амлодипін + Периндоприл, Верапаміл, Дилтіазем Лацидипін, Лерканідипін, Ніфедипін, Німодипін, Фелодипін;
- Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту:** Еналаприл, Еналаприл + Індапамід, Еналаприл + Гідрохлортіазид, Еналаприл + Нітрендипін, Зофеноприл, Каптоприл, Каптоприл + Гідрохлортіазид, Квінаприл, Лізиноприл, Лізиноприл + Гідрохлортіазид, Моексиприл, Периндоприл, Периндоприл + Індапамід, Раміприл, Раміприл + Гідрохлортіазид, Спіраприл, Трандолаприл, Трандолаприл + Верапаміл, Фозиноприл;

4. **Блокатори рецепторів ангіотензину II:** Кандесартан, Лозартан, Олмесартан, Ірбесартан, Епросартан, Телмісартан, Валсартан, Валсартан + Гідрохлортіазид, Кандесартан + Гідрохлортіазид, Телмісартан + Гідрохлортіазид;
5. **Антигіпертензивні лікарські засоби центральної дії:** Гуанфацин, Клонідин, Метилдопа, Моксонідин, Раунатин;
6. **Антиадренергічні засоби:** Атропін, Гексаметоній;
7. **Інгібітори реніну:** Аліскірен;
8. **Альфа-адреноблокатори:** Доксазозин, Празозин, Урапідил;
9. **Вазодилататори:** Бендазол, Теофілін, Папаверин;
10. **Адреноміметики:** Епінефрин, Добутамін, Допамін, Норепінефрин;
11. **Серцеві глікозиди:** Дигоксин, Коргликон, Строфантин
12. **Статини:** Аторвастатин, Ловастатин, Правастатин, Розувастатин, Симвастатин, Флувастатин
13. **Антикоагулянти:** Варфарин, Гепарин, Еноксапарин, Далтепарин, Надропарин, Пентоксифілін, Феніндіон, Фондапаринукс.
14. **Антиагреганти:** Ептіфібатид; Дипіридамо́л, Ілопрост, Кислота ацетилсаліцилова, Клопідогрель, Тиклопідин.
15. **Фібринолітики:** Альтеплазе, Стрептокіназа.
16. **Глюкокортикостероїди:** Бетаметазон, Гідрокортизон, Дексаметазон, Метилпреднізолон, Преднізолон, Тріамцинолон.
17. **Діуретики:** Ацетазоламід, Гідрохлортіазид, Еплеренон, Індапамід, Спіронолактон, Торасемід, Фуросемід.
18. **Нітрати:** Ізосорбїду динітрат, Ізосорбїду мононітрат, Нітрогліцерин.

V. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

5.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

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

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

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

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

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора

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

Бажаний рівень значення індикатора:

2016 рік – 90%

2017 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора

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

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

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

г) Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів, що надають спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнта із хронічною хворобою нирок (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий закладом, що надає спеціалізовану (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

VI. ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ, ВИКОРИСТАНИХ ПРИ РОЗРОБЦІ УНІФІКОВАНОГО КЛІНІЧНОГО ПРОТОКОЛУ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

1. Електронний документ «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах», 2015.
2. Електронний документ «Лікування методом перитонеального діалізу хворих на хронічну хворобу нирок V стадії. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах», 2015.
3. Наказ МОЗ України від 30.03.2015 р. № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
4. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 № 1150 «Про затвердження Примірного табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».
5. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313.
6. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28.04.2012 за № 661/20974.
7. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 739 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів консультативно-діагностичного центру».
8. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 № 734 «Про затвердження табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення структурних підрозділів лікарні планового лікування».
9. Наказ МОЗ України від 02.03.2011 № 127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».
10. Наказ МОЗ України від 30.09.2003 №65/462 «Про поліпшення якості та організації системи медичної допомоги дорослим хворим нефрологічного профілю».
11. Наказ МОЗ України від 28.10.2002 № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я», зареєстрований Міністерством юстиції 12.11.2002 за № 892/7180.
12. Наказ МОЗ України від 23.02.2000 № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».

© Korol L.V., Mygal L.A., Burdeyna O.V., Kolesnyk M.O., 2016

УДК: 616.61-085.38-063.7-036.8-053

L. KOROL, L. MYGAL, O. BURDEYNA, M. KOLESNYK

OXIDATIVE STRESS AND RESISTANCE OF ERYTHROCYTES MEMBRANES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE VD DEPENDING ON MODALITY OF RENAL REPLACEMENT THERAPY

Л.КОРОЛЬ, Л. МИГАЛЬ, О. БУРДЕЙНА, М. КОЛЕСНИК

ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ТА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ВД СТАДІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД МОДАЛЬНОСТІ НИРКОВОЇ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Key words: chronic kidney disease, oxidative stress, resistance of erythrocytes membranes, renal replacement therapy.**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, оксидативний стрес, резистентність мембран еритроцитів, ниркова замісна терапія.**Summary.** The aim of the research was to study the effect of oxidative factors impact and modality of renal replacement therapy (RRT) on indices of oxidative stress (OS) and resistance of erythrocytes membranes in patients with chronic kidney disease stage V (CKD VD) and anemia.**Material and methods.** The study involved 68 patients with CKD VD: 14 patients were treated by hemodiafiltration (HDF), 25 patients by hemodialysis (HD) and 29 patients by peritoneal dialysis (PD). The severity of anemia was assessed according to the KDIGO (2012) criteria. The control group consisted of 30 healthy people of the same age and sex. Along with the standard diagnostic methods, we defined the content of malonic dialdehyde in serum (MDAs) and in erythrocytes (MDAe), the content of ceruloplasmin (CPs), transferrin (TRs) and SH-groups in the blood serum, the index of the OS (IOS), catalase activity in serum (CATs), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDHe) and total peroxidase activity (TPA) in erythrocyte, peroxide resistance (PR) of red blood cells and erythrocyte membrane permeability (EMP). Statistical analysis was performed using the programs of Microsoft Excel 7.0.**Results.** It has been stated that in the CKD VD patients in comparison with control group the MDAs content increased by 3.3 times and MDAe - 1.2 times, TRs content reduced by 34%, SH-groups - by 31%, TPAe - by 41% and G-6-FDGe - by 58%, PR-by 60%; 4.6 times increased CATs activity and OSI; 2 times grew peroxide hemolysis (PH) and 1.3 times - EMP. The analysis (depending on the RRT modality) showed that the patients treated by HDF had typical MDAs increase by 3.9 times on a background of CPs by 24%, TRs - 33%, SH-groups - 25%, TPAe - 51%, G-6-PDHe - 42%; the increase in serum OSI - 5.4 times and 2.6 times in erythrocytes, PR - by 3.6 times and CATs activity by 3.5 times; HD group was characterized by the highest value of MDAe, OSI, PH and CATs, along with more expressed decrease of TRs indices, SH-groups, TPA and G-6-FDHe activity compared with rates in patients with HDF. The patients treated with PD had the lowest content of MDAs and the highest values on the background of TPAe, the significant increase of CPs by 1.7 times and lowest TRs and G-6-PDHe. The patients with PD showed twice lower OS activity by OSI.**Conclusion.** Thus, in patients with CKD VD, who had HD, HDF or PD an anemia was associated with high OS activity and the increased degree of hemolysis. These changes are stipulated by RRT methods: for patients receiving HDF were typical the lowest rates of hemolysis and the highest degree of protection for erythrocytes, and for patients treated with HD - the highest OS.**Резюме.** Метою даної роботи було дослідити вплив оксидативних факторів та методів ниркової замісної терапії (НЗТ) на показники оксидативного стресу (ОС) та резистентність клітин крові у пацієнтів на хронічну хворобу нирок ВД стадії (ХХН ВД) з анемією.**Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь 68 пацієнтів з ХХН ВД: 14 пацієнтів лікували гемодіафільтрацією (ГДФ), 25 пацієнтів за допомогою гемодіалізу (ГД) і 29 пацієнтів шляхом перитонеального діалізу (ПД). Важкість анемії оцінювали відповідно до критеріїв KDIGO (2012). Контрольна група складалася з 30 здорових людей того ж віку і статі. Поряд із стандартними діагностичними методами, визначали вміст МДА в сироватці (МДАс) і в еритроцитах (МДАе), вміст церулоплазміну (ЦПС), трансферину (ТРС) і SH-груп в сироватці крові, індекс ОС (ІОС), активність каталази в сироватці крові (КАТс), глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази (Г-6-ФДГ) і сумарну пероксидазну активність еритроцитів (СПАе), їх осмотичну та перекисну резистентність**Король Леся Вікторівна**
lesyakorol@meta.ua

і проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ). Статистичний аналіз проводили з використанням програм Microsoft Excel 5,0 і MedStat .

Результати. Встановлено, що у хворих на ХХН ВД в порівнянні з контрольною групою вміст МДАс збільшився в 3,3 рази і МДАе - в 1,2 рази, вміст ТРС знижується на 34%, SH-групи - на 31%, ТРАе - на 41% і Г-6-ФДГе - на 58%, перекисну резистентність - на 60%; в 4,6 рази збільшилась каталазна активність і індекс оксидативного стресу; в 2 рази зріс перикисний гемоліз (ПГ) і в 1,3 рази - проникність еритроцитарних мембран. Аналіз (в залежності від модальності НЗТ) показав, що у пацієнтів, які отримували лікування за допомогою ГДФ мали типово збільшення МДАс в 3,9 рази на фоні ЦПС на 24%, ТРС - 33%, SH-групи - 25%, ТРАе - 51%, Г-6-ФДГе - 42%; збільшення в сироватці ІОС - в 5,4 рази і в 2,6 рази в еритроцитах, ПР - в 3,6 рази і каталазної активності в 3,5 рази; група ГД характеризується найбільшим значенням МДАе, ІОС, ПГ і КТс, поряд з більш вираженим зниженням індексів ТРС, SH-груп, СПАе і Г-6-ФДГе активністю в порівнянні з показниками у хворих з ГДФ. У пацієнтів, які отримували ПД мали низький вміст МДАс і найвищі значення ТРАе, значне збільшення ЦПС в 1,7 рази і нижчих ТРС і Г-6-ФДГе. У ПД пацієнтів дослідження показало в два рази нижчу активність ОС та ІОС

Висновки. Таким чином, у хворих на ХХН ВД, які лікуються ДНЗТ (ГД, ГДФ, ПД) висока активність показників ОС має прямий взаємозв'язок з анемією. Ці зміни обумовлені методами ДНЗТ: для пацієнтів, які отримували ГДФ були характерні найнижчі показники гемолізу і найвища ступінь захисту еритроцитів, а для пацієнтів з ГД - найвищий ОС.

INTRODUCTION. Anemia is a clinically important part of the evolution of chronic kidney disease (CKD). The incidence of anemia increases with the stage of CKD. Thus, in the general population incidence of anemia is 4.3%, in case of CKD II - 6.2% of CKD III - 11.9% of CKD IV - 14.2%, while CKD V - 47.8% [8]. According to the National Registry of patients with CKD in 2012, 5829 patients treated by (HD) and peritoneal dialysis (PD). The level of hemoglobin (Hb) is below the target value recorded in 64.2% of patients treated with HD and by 65.8% of patients treated by PD.

Anemia is considered a reduction of hemoglobin below 130 g/l in women before menopause - below 120 g/l [3]. The development of anemia in patients with CKD caused by a number of factors, including the main importance are erythropoietin deficiency, iron deficiency (absolute or functional), hemorrhage (especially in the treatment of HD) impact of uremic toxins, and so on.

It is known that one of the causes of hemolysis in patients with CKD VD stage is the destruction of cells under the action of free radicals and lipid peroxides, which accumulate in the blood of patients as a result of an imbalance between oxidant and antioxidant processes, leading to increased production of free radicals and (or) decrease efficacy of antioxidant systems of the body and, consequently, the development of oxidative stress (OS) [5, 6, 7, 10].

It is known that the OS exposed phospholipids, monoglycerides, higher fatty acids and proteins that make up the cell membrane [1, 11], and membranes tendency to free radical oxidation (FRO) associated with the presence of double bonds in the fatty acid residues of phospholipids and thiol groups homogeneous medium and high oxygen content in the lipid layer. Penetrating to lipid bilayer membranes, free radicals initiate chain oxidation of hydrocarbons, pulling the remains of fatty acid phospholipids, resulting in their destruction [2, 4, 9]. In the chain oxidation of hydrocarbons and hydrophobic areas involved transmembranes

proteins - Na + / K + -ATPphase and Ca 2+ -ATPphase, which leads to the violation of their strength [1].

Among the many indicators of the properties of red blood cells, the most important is their resistance - resistance to the damaging effects of factors that are integral indicator and gives an indication of the functional state of erythrocytes [2, 4, 9, 12]. The basis of the change of resistance of red blood cells under the influence of peroxidation are conformational modification of macromolecules and cytoplasmic membranes, leading to changes in the activity of enzyme systems, energy metabolism, physical state and mobility of membrane lipids, are subject to aggressive physical and chemical exposure for a long time. So, the anemia treatment strategies in patients with CKD stage V in addition to improving equipment and technology of dialysis renal replacement therapy (DRRT) should be a detailed study of the properties of red blood cells and their resistance mechanisms and exposure to oxidative factors and methods of extracorporeal hemocorrection.

MATERIAL AND METHODS. Object of study.

The study involved 68 patients with CKD VD: 14 patients were treated by hemodiafiltration (HDF), 25 patients by hemodialysis (HD) and 29 patients by peritoneal dialysis (PD).

- HDF groups - average age (49.64 ± 4.39) years, duration of dialysis treatment (4.41 ± 0.63) years, the average weight (73.31 ± 3.31) kg, average Hb 98.3 ± 2.46 g/l
- HD- groups - average age (53.07 ± 3.13) years, duration of dialysis treatment (3.21 ± 0.83) years, the average weight of (66.7 ± 4.03) kg, mean Hb level before treatment (92.76 ± 2.46) g/l
- PD - average age (48.07 ± 3.13) years, duration of dialysis treatment (2.21 ± 0.83) years, the average weight of (66.7 ± 4.03) kg, mean Hb level (92.76 ± 2.46) g/l

The severity of anemia was assessed according to the KDIGO (2012) criteria.

The control group consisted of 30 healthy people of the same age and sex.

The study was approved by the local ethics committee, and all participants gave signed informed consent.

Inclusion criteria were: age over 18 years, the treatment of HDF/HD/PD than 3 months, the level of Hb > 80 g/l < 110 g/L.

Exclusion criteria: presence of blood loss, unrelated to the dialysis, the presence of cancer, iron deficiency.

- For the HDF using high current polysulfone dialyzers FH60 with membrane production Fresenius; the procedure was performed in the mode of post dilution volume replacement was more than 20 liters per procedure.
- For HD using low current from a polyamide membrane dialyzers L17 production Gambro.
- Average daily gain between dialysis was 2.72 + 0.24 kg group and HDF (2.7 ± 0.25) kg group HD; 1 patient in the group had HDF urine output of 500 ml, 1 patient in group HD - 200 ml (the rest - anuria).
- All patients received dialysis three times a week, the duration of the session was 4.5-5.5 hours; eKt/V was (1.39 ± 0.06) and HDF group (1.29 ± 0.07) in the HD group (difference not significant).

Laboratory methods. Along with the standard diagnostic methods, we defined the content of malonic dialdehyde in serum (MDAs) and (MDAe), the content of ceruloplasmin in serum (CPs), transferrin in serum (TRs)

and SH-groups in the blood serum and in erythrocytes, the index of the OS (IOS), catalase activity in serum (CATs), glucose-6-phosphate dehydrogenase in serum (G-6-PDHs) and in erythrocytes (G-6-PDHe), total peroxidase activity in erythrocyte (TPAe), osmotic resistance (OR) and peroxide resistance (PR) of red blood cells and erythrocyte membrane permeability (EMP), total antioxidant status in serum (TASs) and in erythrocytes (TASe), total oxidative status in serum (TOSs) and in erythrocytes (TOSe) Percent ratio of TOS to TAS level was accepted as oxidative stress index (OSI). Methods of oxidative stress biomarkers in human blood were measured as spectrophotometrically. Statistical analysis was performed using the programs Microsoft Excel 5.0 and MedStat.

RESULTS. Study intensity of oxidative stress parameters and resistance of red blood cells in patients with chronic kidney disease VD stages depending on modality of dialysis therapy. Performance analysis depending on the modality DRRT showed significantly changes in the OS, its intensity effects on red blood cells and the degree of hemolysis. It has been stated that in the CKD VD patients against the rates in control group the MDAs content increased by 3.3 times and MDAe - 1.2 times, TRs content reduced by 34%, SH-groups - by 31%, TPAe - by 41% and G-6-PDHe - by 58%, markers of OR by 30%, PR-by 60%; 4.6 times increased CATs activity and OSI; 2 times raise peroxide hemolysis and 1.3 times - EMP(Fig 1-4).

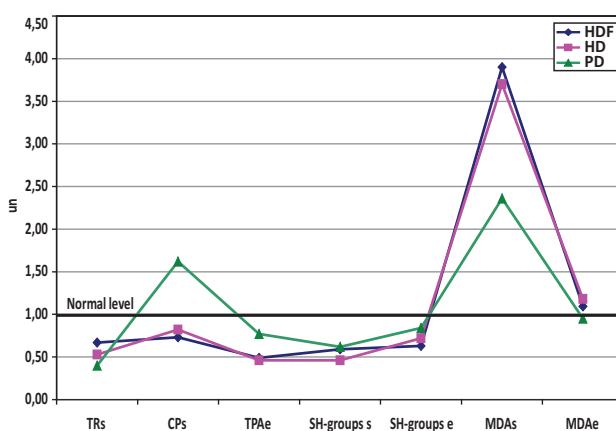
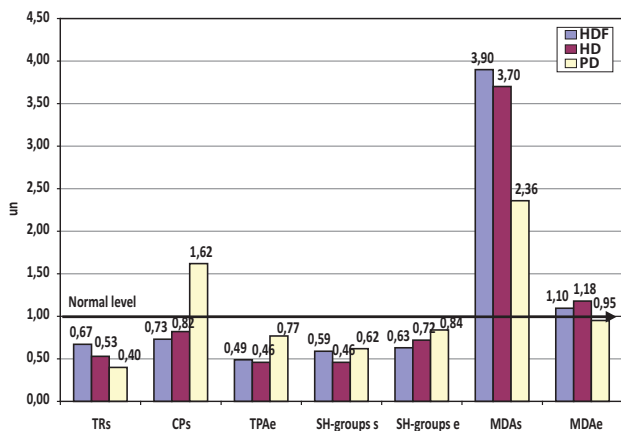
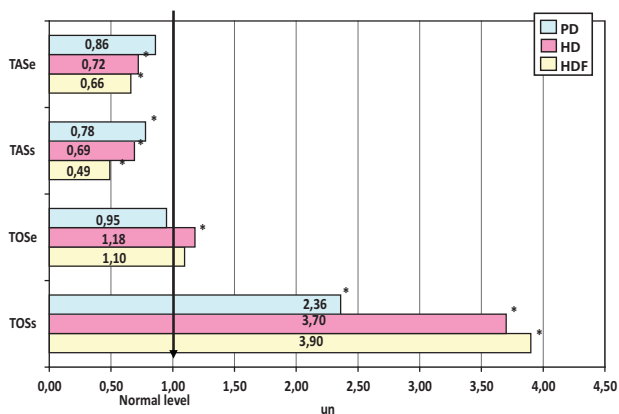


Fig. 1. Markers of oxidant-antioxidant balance of serum blood in patients with CKD VD depending on the methods DRRT.



*- statistically significant difference compared with those norms

Fig. 2. TAS & TOS in patients with CKD VD depending on the methods of DRRT.

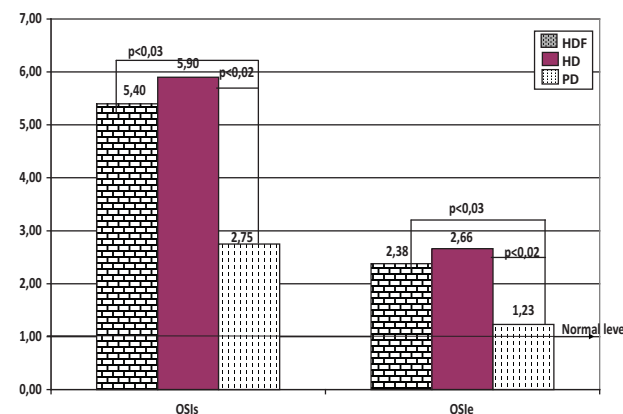
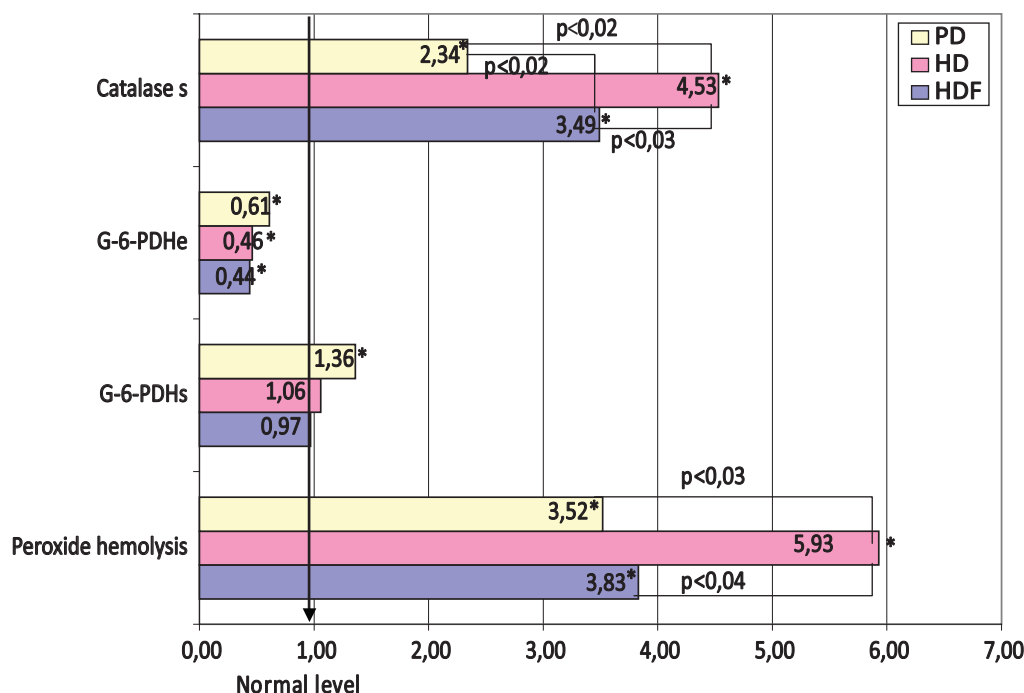


Fig. 3. OSI in blood of patients with CKD VD depending on the methods of DRRT.



*- statistically significant difference compared with those norms

Fig. 4. Hemolysis markers in blood of patients with CKD VD depending on the methods of DRRT.

The analysis (depending on the RRT modality) showed MDAs increase by 3.9 times on a background of CPs by 24%, TRs - 33%, SH-groups - 25%, TPAe - 51%, G-6-PDHe - 42%; the increase in serum OSI - 5.4 times and 2.6 times in erythrocytes, PR - by 3.6 times and CATs activity by 3.5 times in the HDF-group compared to control group (see Fig. 1-4).

The analysis (depending on the DRRT modality) showed MDAs increase by 4 times on a background of CPs by 19%, TRs - 52%, SH-groups - 38%, TPAe - 54.1%, G-6-PDHe - 46%; the increase in serum

OSI - 5.9 times and 2.66 times in erythrocytes, PR - by 5.93 times and CATs activity by 4.53 times in the HD-group compared to control group (see Fig. 1-4). The HD-group was characterized by the highest value of MDAe, OSI, PH and CATs, along with more expressed decrease of indices TRs, SH-groups, TPAe and G-6-FDHe activity compared with the HDF-group. The HD-group characterized by higher levels peroxide hemolysis, EMP and CATs along with reduced performance EMP, TPAe, SH-groups and G-6-PDH in erythrocytes compared with HDF-group (Fig. 5).

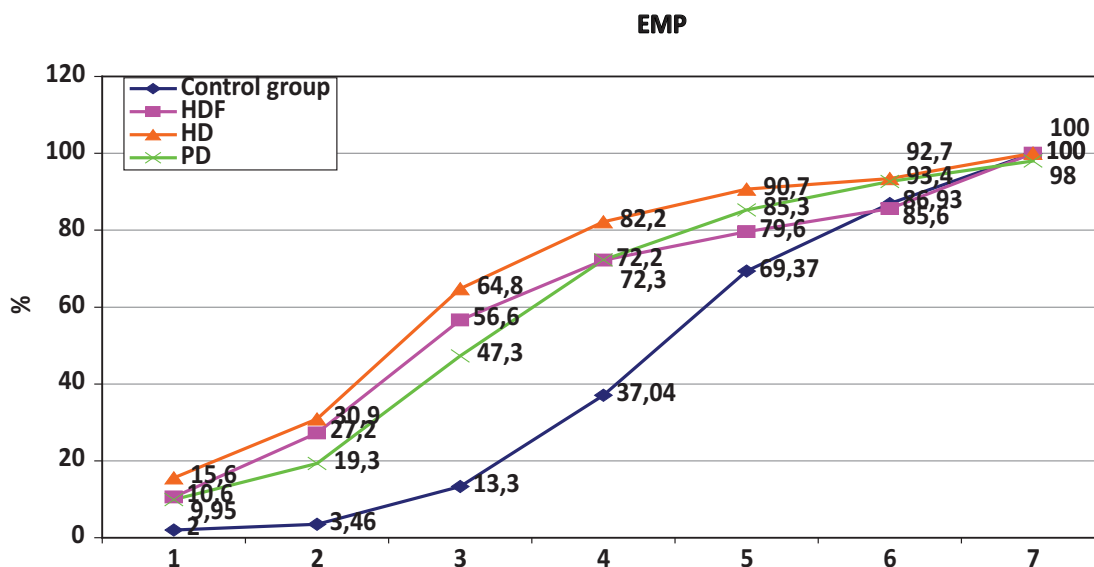


Fig. 5. EMP of patients with CKD VD depending on the methods of DRRT.

Also, for the HD-patients were characterized highest MDAe content and size of the OSI, the highest peroxide hemolysis and indicators EMP (comparison among groups).

The PD-group had the lowest content of MDAs (increase by 2.3 times compared with the control group) and the highest levels on the background of TPAe (decrease of 33% compared with the control group), the significant increase of CPs by 1.7 times (compared with the control group) and lowest TRs and G-6-PDHe as HDF- and HD groups. The pa-

tients with PD were showed twice lower OS activity by OSI (see Fig. 1-4).

In the HDF-group - correlation analysis showed negatively correlated the MDAs level with TRs ($r = -0.421$, $p = 0.038$) and TPAe ($r = -0.393$, $p = 0.032$). MDAe level was showed negatively correlated with TRs ($r = -0.329$, $p = 0.042$) and PR ($r = -0.367$, $p = 0.04$). The serum SH-groups levels were positively correlated with TRs ($r = 0.364$, $p = 0.042$), CPs ($r = 0.376$, $p = 0.04$), G-6-PDHs ($r = 0.410$, $p = 0.038$), G-6-PDHe ($r = 0.657$, $p = 0.02$) and OR ($r = 0.410$, $p = 0.037$) (table 1).

Table 1

Correlations between markers OS and hemolysis parameters in HDF-group

HDF	Hb	TRs	CPs	TPAe	PR	G-6-PDHs	G-6-PDHe	EMP
MDAs		-0.421		-0.393				
MDAe		-0.329			-0.367			
CPs					-0.416			
SH-groups s	-0.366	0.364	0.376		0.337	0.41	0.657	-0.799
SH-groups e								
PR	0.552		-0.416				0.521	
CATs	-0.308							
OR	0.326							
EMP		-0.391	-0.5	-0.338	-0.5		-0.707	

In correlation analysis, EMP was positively correlated with OSIs ($r = 0.472$, $p = 0.03$) and MDAs level ($r = 0.337$, $p = 0.039$) and negatively correlated with TRs level ($r = -0.391$, $p = 0.038$), SH-groups ($r = -0.799$, $p < 0.01$), TPAe ($r = -0.338$, $p = 0.03$), TASs ($r = -0.65$, $p = 0.03$) and G-6-PDHe ($r = -0.707$, $p = 0.03$). That high activity of oxidative processes while reducing antioxidant protection (TRs, TPAe, TAsE, G-6-PDH) promotes blood erythrocyte membrane permeability.

In the HDF-group - indicators peroxide hemolysis were negatively correlated with CPs levels ($r = -0.305$, $p = 0.042$) and with SH-groups levels ($r = -0.524$, $p = 0.02$). Levels PR were negatively correlated with EMP ($r = -0.500$, $p = 0.03$) and is directly dependent on the levels of SH-groups in serum ($r = 0.337$, $p = 0.039$) and G-6-PDHe activity ($r = 0.521$, $p = 0.03$). Hb levels were negatively correlated with activity CATs ($r = -0.308$, $p = 0.043$) and levels of SH-groups in erythrocytes ($r = -0.366$, $p = 0.04$). A direct correlative relationship between changes in Hb levels and indices PR ($r = 0.552$, $p = 0.03$), OR ($r = 0.326$, $p = 0.042$). Similar dependence found in the analysis of changes in erythrocyte count and Ht performance of PR ($r = 0.476$ and $r =$

0.471 , $p = 0.032$) and OR ($r = 0.493$ and $r = 0.470$, $p = 0.03$) and CATs ($r = -0.517$ and $r = -0.435$, $p = 0.036$). In the HDF-group the lowest and the highest degree of hemolysis protect red blood cells, revealed direct correlative relationship between changes in Hb levels and rates of PR and OR of red blood cells. The decline in Hb, Ht and red blood cells due to a decrease of PR and OR growth as a result of the destruction of CATs levels in the blood.

When comparing performance between groups was shown higher values peroxide hemolysis and CATs activity along with reduced performance EMP, TPAe, SH-groups and G-6-PDH in erythrocytes in the HD-group compared with the HDF-group (see. Fig. 1-5). Also, for patients with HD-group characteristic highest MDAe content and OSI, highest peroxide hemolysis and EMP (comparison among groups).

In the HD-group was established positively correlated PR with OSI in serum ($r = 0.801$, $p = 0.02$), OSI red blood cells ($r = 0.481$, $p = 0.034$), G-6-PDHe ($r = 0.437$, $p = 0.034$), TRs level ($r = 0.349$, $p = 0.04$) and negatively correlation with EMP ($r = -0.489$, $p = 0.03$) (table 2).

Table 2

Correlations between markers OS and hemolysis parameters in HD-group

HD	Hb	Ht	TRs	TPAe	SH-groups	PR	G-6-PDHs	G-6-PDHe	EMP
MDAs	-0.307				-0.318	0.422			
TRs						0.349			
SH-groups	-0.511								
PR	-0.36								

Table 2

HD	Hb	Ht	TRs	TPAe	SH-groups	PR	G-6-PDHs	G-6-PDHe	EMP
G-6-PDHs		-0.589							
G-6-PDHe						0.437			
CATs									
EMP						-0.489			
OSIs			-0.462	-0.468		0.801		-0.43	0.349
OSIe						0.481			

That low TAsE was cause a low resistance of erythrocytes to peroxide damage and increased EMP directly correlated with OSI ($r = 0.349$, $p = 0.042$) and inversely with the TRs ($r = -0.462$, $p = 0.034$) G-6-PDHe ($r = -0.430$, $p = 0.036$) and TPAe ($r = -0.468$, $p = 0.036$). MDAs levels were directly correlated with G-6-PDHs activity ($r = 0.422$, $p = 0.037$) and negatively correlated with SH-groups levels ($r = -0.318$, $p = 0.043$) and Hb levels ($r = -0.307$, $p = 0.043$). In the HD-group was established reverse correlative relationship Hb levels with G-6-PDHs activity ($r = -0.511$, $p = 0.02$) and PR ($r = -0.360$, $p = 0.043$). A similar orientation with links between the activity of G-6-PDHs and Ht ($r = -0.589$, $p = 0.03$). For HD-patients - highest intensity of OS (IOS, CATs, MDA) as indicators of PR directly correlated with the activity of OS in the blood, activity of G-6-PDHe and inversely with the EMP. TAS low level of blood was cause a low resistance to peroxidation damage red blood cells and lowering OR and increased EMP correlated with the intensity of the OS.

For PD-group was characterized by the lowest MDA in blood serum - an average of (30-35)% lower compared to the averages in patients from HD-group and HDF-group ($p < 0.02$) and in red blood cells 20% ($p < 0.05$) compared with HD-group (see. Fig. 1-4). Also for the PD-group was characterized by higher values TPAe (on average 25%, $p < 0.05$) compared with HD-group and HDF-group and levels of

SH-groups of red blood cells (33% compared with the HDF-group). In addition, in patients with PD-group seen substantial growth EMP content 1.7 times ($p < 0.01$) compared with those in control group, almost twice higher than in patients HD-group and HDF-group. TRs indicators in PD-group, was the lowest among the comparison group, 60% ($p < 0.01$) compared with those in control group and 40% ($p < 0.02$) compared with those in patients with HDF-group and 25% ($p < 0.05$) in HD-group. (see. Fig. 1-4). For the PD-group were characterized by the lowest activity of G-6-PDH in red blood cells (an average of 62% compared with those in healthy persons and 30% compared with HDF-group) and increased activity of this enzyme in serum almost 30% compared to patients HDF-group and HD-group mainly due to destruction of red blood cells. As evidenced by higher rates of peroxide hemolysis and EMP in these group of patients.

Correlation analysis indicators showed a direct relationship between performance peroxide resistance and level TRs ($r = 0.537$, $p = 0.03$). Indicators G-6-PDHs activity directly correlated with MDAe levels ($r = 0.590$, $p = 0.02$) and inversely with SH-groups levels in blood serum and erythrocytes ($r = -0.458$, $r = 0.489$, $p = 0.034$). Levels CPs, TRs and the TPAe is inversely correlated with OSIs ($r = -0.467$, $r = -0.412$, $r = -0.455$, $p = 0.04$) and reduction of SH-groups in erythrocyte with CATs ($r = -0.388$, $p = 0.044$).

Table 3

Correlations between markers OS and hemolysis parameters in PD-group

PD	TRs	CPs	TPAe	G-6-PDHs	CAT s
MDAe				0.59	
SH-groups s				-0.458	
SH-groups e				-0.489	
PR	0.537				
G-6-PDHs					
G-6-PDHe					-0.388
OSIs	-0.412	-0.457	0.455		

That decline antioxidant protection conditioned OS and influence the resistance level of red blood cells and hemolysis. For PD patients, characterized by the lowest intensity OS. For PD-patients, characterized by the lowest oxidative damage, due to slightly lower

(compared to other groups) the formation of secondary products of lipid peroxidation and less pronounced decline antioxidant protection. In this case, the calculation OSI in PD-patients showed almost twice lower activity of OS.

Therefore, for patients who received HDF, characterized by the lowest erythrocyte hemolysis and less expressive changes of AOP, which can be explained by the advantages of HDF, namely better removal of medium molecular compounds, in particular 2-microglobulin, cystatin C, retinol bound protein, homo cysteine, reduction of chronic inflammation, the positive effects on mineral metabolism, a positive effect on erythropoiesis and lipid profile in patients (reduction in triglycerides and low-density lipoprotein. For HD-patients characterized by higher activity of lipid peroxidation in erythrocytes and is a high degree of hemolysis, requiring additional correction as oxidative disorders (purpose of stabilizing antioxidants and membrane preparations) and prescriptions for the treatment of anemia. For patients treated with PD, characterized by the lowest activity OS compared with HDF-patients and HD-patients, which is a positive sign, since these patients reduced the impact of operating in the red blood cells, reducing the need for the appointment of drugs for correction of oxidative disorders and pharmacological stress on the patient's.

CONCLUSIONS. Thus, in patients with CKD VD, who had HD, HDF or PD an anemia was associated with high OS activity and the increased degree of hemolysis. These changes are stipulated by DRRT methods: for patients receiving HDF were typical the lowest rates of hemolysis and the highest degree of protection for erythrocytes, and for patients treated with HD - the highest OS.

REFERENCES:

1. Глушков В. С. Модификация структуры мембран клеток крови как модулятор изменения проницаемости мембран для АДФ при их сдвиговой деформации / В. С. Глушков, С. А. Сторожок, А. М. Петровец // Известия Челябинского научного центра. – 2004. – Вып. 1 (22). – С. 22
2. Кислотная, осмотическая и ультразвуковая резистентность эритроцитов больных, получающих лечение регулярным гемодиализом / В. Н. Спиридонов, Ю. А. Борисов, Е. Н. Левыкина, Е. Д. Суглобова // Нефрология. – Т. 8, № 3. – 2004. – С. 22-31.
3. Концентрации гемоглобина для диагностики анемии и оценки ее тяжести [Электронный ресурс] / ВООЗ. – 2011. – Режим доступа : http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf.
4. Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск : АР-ТА, 2008. – 284 с.
5. Саенко Ю. В. Изучение органоспецифичных механизмов оксидативного стресса : Дис. ... канд. биол. наук : 03.00.13, 14.00.25 ; защищена 24.05.05 / Ю. В. Саенко. – Ульяновск, 2005. – 168 с.
6. Оксидативный стресс у больных ХБП V стадии с анемией, находящихся на заместительной терапии гемодиализом / Е. С. Крутиков, Т. Ф. Полищук, Л. В. Польская, А. А. Шахназаров // Украинський журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 1 (37) – С. 21-25.
7. Особенности продуктов перекисаации, антиоксидантной защиты и деформации эритроцитов у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих программный гемодиализ / М. В. Толстоухова, В. А. Жмуров, С. А. Сторожок, Д. Е. Ковальчук, Д. А. Ефимов, Г. Ю. Сыпачова // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 75-76.
8. Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. (Electronic resource) // US Renal Data System, USRDS, 2006. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. – 2006. – Mode of access: <http://www.usrds.org/atlas09.aspx>.
9. An X. Disorders of red cell membrane / X. An, N. Mohandas // British Journal of Haematology. – 2008. – Vol. 141. – P. 367-375.
10. Beddhu S. Association of serum albumin and atherosclerosis in chronic hemodialysis patients / S. Beddhu, G. A. Kaysen, G. Gay. // American Journal of Kidney Disease. – 2002. – V. 40, N 4. – P. 721-727.
11. Liu X. Biochemical relevance between oxidative/carbonyl stress and elevated viscosity of erythrocyte suspensions / X. Liu, W. Qin, D. Yin // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 2004. – Vol. 31, N 2. – P. 149-156.
12. Kluyev D. A. Structural and functional changes in hemograms of patients with tubulopathy associated with arterial hypertension / D. A. Kluyev, L. E. Muravlyova, V. B. Molotov-Luchanskiy // EUROPEAN JOURNAL OF NATURAL HISTORY. – 2009. – № 6. – P. 17-20.

Надійшла до редакції 20.05.2016

Прийнята до друку 31.05.2016

© М. О. Колесник, В. Є. Дріянська, Г. М. Драннік, О. П. Петрина, М. Б. Величко, В. М. Непомнящий, Л. О. Ліксунова, Ф.З. Гайсенюк, 2016

УДК: 612.017.1:616.611-002-036.12+616.61-008.6

М. О. КОЛЕСНИК, В. Є. ДРІЯНСЬКА, Г. М. ДРАННИК, О. П. ПЕТРИНА, М. Б. ВЕЛИЧКО, В. М. НЕПОМНЯЩИЙ, Л. О. ЛІКСУНОВА, Ф.З. ГАЙСЕНЮК

HLA-ФЕНОТИП У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ З РІЗНИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ФОРМАМИ ТА З НЕФРОТИЧНИМ СИНДРОМОМ

M.KOLESNYK, V. DRIYANSKA, G. DRANNIK, O. PETRINA, M. VELYCHKO, V. NEPOMNYASCHIY, L. LIKSUNOVA, F. GAYSENYUK

HLA-PHENOTYPE IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS WITH VARIOUS MORPHOLOGIC FORMS AND NEPHROTIC SYNDROM

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»
State Institution «Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine»

Ключові слова: HLA-фенотип, хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, гормонрезистентність, хронічна ниркова недостатність.

Key words: HLA-phenotype, chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, steroid resistance, chronic renal failure.

Резюме. Цель работы – определить особенности HLA-фенотипов у больных с разными морфологическими формами хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом (ХГН, НС) для выявления дополнительных предикторов течения заболевания.

Материалы и методы. Изучали распределение HLA-антигенов у 264 больных с ХГН, НС и 350 здоровых доноров путем типирования лимфоцитов с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста (Терасаки). Диагноз подтвержден морфологическими исследованиями материала почечной ткани с использованием тонкоигольной нефробиопсии.

Результаты. Установлена ассоциация ХГН, НС ($RR \geq 2$) с наличием у пациентов HLA-A23, -24, -28; B8, -38, -41, -44. У больных с пролиферативными формами ГН дополнительно выявлена причинная роль B27 ($\sigma \geq 0,1$), известного как антигена, повышающего риск аутоиммунных заболеваний. Выявлены антигены-провокаторы разных морфологических форм, среди которых A30, B41 ассоциируются с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных ФСГС, A10 – у больных МГН. Резистентность к преднизолону чаще наблюдалась у пациентов со сплитом A19+31+32 в случаях ФСГС, у больных с МГН и БМИ – при наличии B8.

Заключение. Выявленные достоверные ассоциации HLA антигенов (A23, -24, -28; B8, -38, -41, -44) с морфологическими формами ХГН, НС, с риском развития ХПН и/или ГР, что позволяют рассматривать их дополнительными маркерами резистентности к преднизолону и вероятного формирования ХПН.

Summary. In the work was determined the HLA-phenotype specificities in patients with different morphologic forms of chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome (CGN, NS) to define the additional predictors of a disease course.

Materials and methods. There was studied the HLA-antigens distribution in the 264 CGN, NS patients and 350 healthy donors by typing the lymphocytes with the aid of standard microlymphocytotoxic test (Terasaki's test). The diagnosis was confirmed morphologically using the thin needle nephrobiopsy.

Results. It is advisable to associate CGN, NS ($RR > 2$) with antigens HLA- A23, 24, 28; B8, 38, 41, 44 in patients; the causal role ($\sigma > 0.1$) was determined for A24, 28; B8. In proliferative GN was additionally revealed the etiologic role of B27 known as antigen associated with risk of autoimmune diseases. In patients with various morphologic forms is advisable the association of some antigens with development of chronic renal failure (CRF) – A30, B41 in FSGS, A10 – MGN; and also hormone resistance (HR) – A19+31+32 in FSGS, B8 – MGN and MC.

Conclusion. The revealed reliable associations of HLA types both with CGN, NS and its separate morphologic forms with the risk of CRF and/or HR allow take into consideration the availability of such antigens in phenotype of patients with confirmed by biopsy diagnosis as the additional diagnostic and prognostic markers.

ВСТУП. Відомо, що кооперація клітин імунної системи неможлива без участі антигенів гістосумісності – human leucocyte antigens (HLA), екс-

пресованих на мембрані клітин в індивідуальних для кожного фенотипах. Дослідження механізмів зв'язку між системою HLA і патологією нирок, яке було започатковане в області трансплантації нирки, знайшло широке поширення при багатьох патологічних станах, в першу чергу імунозапальної природи [5, 8, 11, 12].

За даними європейських медичних центрів, тільки спадкові гломерулопатії складають від 6,5 до 15% серед патологій, які призводять до хро-

Вікторія Євгенівна Дріянська
kirin@inephrology.kiev.ua

нічної ниркової недостатності (ХНН) [6]. До захворювань, в основі розвитку яких лежать імунні механізми, належить хронічний гломерулонефрит, перебіг якого супроводжується формуванням нефротичного синдрому (ХГН, НС).

Патогенез гломерулонефриту (ГН) включає різні реакції клітинної і гуморальної ланок імунітету на чужі та свої антигени і закінчується утворенням цитотоксичних лімфоцитів, імунних комплексів, аутоантитіл [4, 7]. В даний час не викликає сумніву те, що основою розвитку більшості форм ГН може бути дисфункція Т-лімфоцитів. За сучасною теорією, білки системи HLA являються маркерами ідентичності клітин, з якими Т-лімфоцити взаємодіють через свої ж рецептори. При цьому білки HLA-системи 2 класу зв'язуються з Т-хелперами за допомогою специфічного корецептора CD-4, а білки 1 класу системи HLA - з Т-супресорами за допомогою корецептора CD-8 [1].

Наявність того чи іншого антигену системи HLA може визначати схильність не тільки до захворювань нирок, але й до розвитку певних варіантів гломерулонефриту, відповідної реакції на лікування.

Нами протягом останніх років досліджувався розподіл HLA 1-го та 2-го класів у хворих на ХГН з НС, в тому числі зі збереженою та порушеною функцією нирок [3], але аналіз особливостей розподілу антигенів системи HLA залежно від його морфологічної форми проведений вперше.

МЕТА роботи: визначити особливості HLA-фенотипів у хворих на різні морфологічні форми ХГН, НС для виявлення додаткових предикторів перебігу захворювання.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Досліджували HLA-фенотипи у 264 хворих на ХГН, НС, серед яких аналізували дані 110 пацієнтів з підтвердженим методом нефробиопсії діагнозом – 14 з проліферативними (мезангіо- і мембранопрولیферативний ГН, IgA-нефропатія) та 96 непроліферативними формами ГН, серед яких фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС) – 46, мембранозний ГН (МГН) – 29 і хвороба мінімальних змін (ХМЗ) – 21

пацієнт. Групу порівняння склали 350 здорових донорів – мешканців м. Києва.

Антигени HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах Терасакі з застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – В і 9 – DR). Лімфоцити, що підлягали типуванню, виділяли з гепаринізованої периферичної крові шляхом центрифугування у градієнті щільності фікол-верографіна.

Достовірність різниці у частоті визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію хі-квадрат для таблиць 2x2. У випадках, коли один з показників був менше 10, для оцінки достовірності різниці використовували точний метод Фішера. Величину відносного ризику захворювання (RR) визначали за коефіцієнтом:

$RR = ab/(bc)$, де а – кількість хворих, позитивних за даним антигеном, б – кількість осіб у контролі, негативних за даним антигеном, в – кількість хворих, негативних за даним антигеном, г – кількість осіб у контролі, позитивних за даним антигеном. При цьому значимими вважали показники $RR > 2,0$ [2].

Етіологічну фракцію (атрибутивний ризик, σ) підраховували за формулою: $\sigma = x - y/(1 - y)$, де x – частота антигену у хворих, а у – частота у здорових. Даний показник дає змогу об'єктивно оцінити причинну роль у етіопатогенезі захворювання одного з декількох антигенів-провокаторів, для яких RR складав $> 2,0$. Достовірним вважали показник $\sigma > 0,1$ [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Визначені особливості HLA-фенотипу у 264 хворих з ХНН I-II ст., ГН, НС. Аналіз локусу А показав, що відносний ризик ХГН, НС несуть антигени A23, A24, A28, A30; а A24 та A28 з $\sigma=0,1$ ($p=0,005$ та $0,009$) складають етіологічну фракцію розвитку хвороби (табл. 1). HLA-A9 в групі хворих зустрічався достовірно рідше, ніж у здорових ($p=0,005$), можливо, за рахунок кращої виявляємості його окремих складових (A23 і A24), що обумовлювали етіологічну фракцію ХГН (табл. 1).

Таблиця 1

Частота розподілу HLA-A антигенів у хворих на ХНН I-II ст., ГН, НС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Локус А						
HLA-A	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=264	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
A1	98	68	28	25,76	0,89	-0,03
A2	173	126	49,4	47,73	0,94	-0,03
A3	60	33	17,1	12,50	0,69	-0,06
A9	70	30	20,0	11,36	0,51 P=0,005	-0,11
A10	60	37	17,1	14,02	0,80	-0,035

Продовження табл. 1

Локус А						
HLA-A	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=264	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
A11	57	58	16,3	21,79	1,43 P=0,150	0,07
A19	17	11	4,8	4,17	0,86	-0,007
A23	8	20	2,3	7,57	3,48 P=0,004	0,05
A24	22	35	6,3	13,26	2,27 P=0,005	0,1
A25	32	21	9,1	7,95	0,86	-0,01
A26	22	14	6,3	5,30	0,83	-0,01
A28	28	40	8,0	15,15	2,05 P=0,009	0,1
A29	1	6	0,3	2,27	7,72 P=0,052	0,02
A30	2	9	0,6	3,41	5,85 P=0,019	0,03
A33	2	3	0,6	1,13	1,90	0,005

В локусі В у хворих достовірно частіше, ніж в групі порівняння, зустрічалися антигени В8, В38, В41 та В44 (табл. 2). Наші результати співпадають з даними британських дослідників щодо асоціації В8 та В44 з деякими формами ГН [13]. Етіологічну

фракцію складає HLA-B8 ($\sigma=0,17$) (табл. 2), який в популяції зустрічається у осіб з сильним типом імунної відповіді.

Протекторна роль виявлена для антигенів В12, В16 та В18 (табл. 2).

Таблиця 2

Частота розподілу HLA-B антигенів у хворих на ХХН I-II ст., ГН з НС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Локус В						
HLA-B	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=264	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
B5	56	33	16,00	12,50	0,75	-0,04
B7	73	57	20,86	21,59	1,05	0,01
B8	47	74	13,40	28,03	2,52 p<0,001	0,17
B12	73	24	20,86	9,09	0,38 p<0,001	-0,15
B13	61	45	17,40	17,04	0,98	-0,004
B14	25	33	7,14	12,50	1,86 p=0,165	0,06
B16	33	6	9,43	2,27	0,22 p<0,001	-0,08
B18	29	8	8,30	3,03	0,35 p=0,018	-0,06
B21	20	18	5,71	6,82	1,20	0,012
B22	18	15	5,14	5,68	1,11	0,006
B27	29	32	8,30	12,12	1,50	0,04

Продовження табл. 2

Локус В						
HLA-B	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=264	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
B35	60	47	17,11	17,80	1,05	0,01
B38	3	13	0,86	4,92	5,97 p=0,004	0,04
B41	3	12	0,86	4,54	5,50 p=0,007	0,04
B44	1	18	0,30	6,82	24,32 p<0,001	0,07
B49	1	6	0,30	2,72	9,30 p=0,052	0,02

Таким чином, серед антигенів I класу асоційовані з ХГН, НС антигени: HLA-A23, A24, A28, A30; B8, B38, B 41, B44, а A24, A28 та B8 обумовлюють і атрибутивний ризик розвитку захворювання, тобто складають етіологічну фракцію захворювання. Протекторними для розвитку ХГН, НС є антигени B12, B16 і B18.

Пацієнтів з визначеним морфологічним діагнозом і HLA-фенотипом розділили на групи з проліферативними (I гр – 14 хв) та непроліферативними формами ГН (II гр – 96 хв). Аналіз I групи виявив, що не тільки відносний (як в цілому при ХГН), але й атрибутивний ризик обумовлює наявність антигенів A23 з RR=11,59 і σ =0,20 (p=0,041), B14 з RR=17,44 і σ =0,54 (p<0,001) та, зокрема, антигену B27 з RR=6,13 і σ =0,30 (p=0,024), частота визначення якого при аутоімунних захворюваннях (зокрема при хворобах Бехтерева та Рейтера) сягає 60-80% [9].

Описано [8], що за наявності в фенотипі HLA-B27 підвищена схильність до дефекту сполучної тканини і це, відповідно, сприяє розвитку аутоімунного компоненту, що супроводжує всі відомі на сьогодні патології так званого "кола захворювань HLAB27".

Аналіз II групи підтвердив відносний ризик ХГН у разі наявності A23, A24, A28, A30, B8, B38, B41, B44 (і абсолютний – для A28, B8) і виявив додатковий атрибутивний ризик у носіїв A19+31+32 з RR=2,52 і σ =0,13 (p=0,007) і відносний - B49 з RR=22,16 (p=0,002). Цікаво, що у разі непроліферативних форм ХГН частота виявлення описаного вище HLA-B27, асоціуючого з патологічними аутоімунними реакціями, не відрізняється від здорових донорів - RR=1,58 і σ =0,05 (p=0,069).

Підтверджена протекторна роль антигену A9 для обох груп (p=0,047 та p<0,001), а B12 та B16 – тільки для II гр. (відповідно, p<0,001 та p=0,001), у хворих I гр ця різниця недостовірна – відповідно, p=0,308 та p=0,379.

Аналіз особливостей розподілу HLA-антигенів залежно від морфологічного діагнозу (в групах з достатньою для такого аналізу кількістю обстежених) дозволив підтвердити абсолютний ризик розвитку ФСГС у носіїв A23, A24, A28, A30, A19+31+32, B14, B41, B44; антигени A2, A9, B12 і B14 зустрічалися у хворих достовірно рідше (табл. 3 і 4).

Таблиця 3

Частота розподілу HLA-A антигенів у хворих на ФСГС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Локус А						
HLA-B	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=46	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
A1	98	8	28,00	17,39	0,54	-0,15
A2	173	6	49,40	13,04	0,15 p<0,001	-0,72
A3	60	8	17,10	17,39	1,02	0,003
A9	70	2	20,00	4,35	0,18 p=0,004	-0,2
A10	60	7	17,10	15,22	0,87	-0,02
A11	57	10	16,30	21,74	1,43	0,065
A19	17	1	4,80	2,17	0,44	-0,03

Продовження табл. 3

Локус А						
HLA-B	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=46	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
A23	8	7	2,30	15,22	7,63 p=0,004	0,13
A24	22	8	6,30	17,39	3,13 p=0,043	0,12
A25	32	4	9,10	8,69	0,95	-0,004
A26	22	2	6,30	4,35	0,68	-0,02
A28	28	15	8,00	32,61	5,57 p<0,001	0,27
A30	2	7	0,60	15,22	29,74 p<0,001	0,15
A19+31+32	35	14	10,00	32,61	4,36 p=0,021	0,25

Таблиця 4

Частота розподілу HLA-B антигенів у хворих на ФСГС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Локус В						
HLA-B	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=46	Частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	
B5	56	1	16,00	2,17	0,17	-0,16
B7	73	8	20,80	17,39	0,80	-0,04
B8	47	9	13,40	19,57	1,57	0,07
B12	73	1	20,80	2,17	0,09 p<0,001	-0,21
B13	61	6	17,40	13,04	0,70	-0,05
B14	25	11	7,10	23,91	4,10 p=0,004	0,18
B15	34	4	9,70	8,69	0,89	-0,01
B16	33	0	9,40	0	p=0,009	
B17	50	3	14,30	6,52	0,42	-0,09
B18	29	2	8,30	4,35	0,50	-0,04
B21	20	1	5,70	2,17	0,37	-0,04
B22	18	6	5,10	13,04	2,79 p=0,124	0,08
B27	29	5	8,30	10,87	1,35	0,03
B35	60	1	17,10	2,17	0,11	-0,18
B38	3	3	0,80	6,52	8,65 p=0,086	0,06
B39	1	1	0,30	2,17	7,39 p=0,617	0,02
B40	36	5	10,30	10,87	1,06	0,007
B41	3	7	0,80	15,22	22,26 p<0,001	0,15
B44	1	7	0,30	15,22	59,66 p<0,001	0,15
B49	1	2	0,30	4,35	15,11 p=0,140	0,04
B22+55	18	8	5,14	17,39	3,89 p=0,020	0,13

МГН асоціює з антигеном А10 (предиктор ХНН) - RR=2,55,44 і $\sigma=0,21$ ($p=0,031$) (табл. 5), В8 з RR=4,56,44 і $\sigma=0,32$ ($p=0,002$) (асоціює з ГР), В38 - RR=25,8,44 і $\sigma=0,17$ ($p=0,001$), В44 - RR=69,2,44 і $\sigma=0,17$ ($p<0,001$) (табл. 6); достовірно рідше зустрічалися ті ж самі, що у разі ФСГС, антигени А2 ($p=0,034$), А9 ($p<0,001$), В12 ($p<0,001$), а також В5 ($p=0,004$) (табл. 5 і 6).

Таблиця 5

Частота розподілу HLA-A антигенів у хворих на МГН, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Локус А						
HLA-A	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=29	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
A1	98	5	28,00	17,24	0,54	-0,15
A2	173	8	49,40	27,59	0,39 $p=0,034$	-0,22
A3	60	4	17,10	13,79	0,78	-0,04
A9	70	0	20,00	0	$p<0,001$	
A10	60	10	17,10	34,48	2,55 $p=0,031$	0,21
A11	57	5	16,30	17,24	1,07	0,01
A19	17	1	4,80	3,448	0,71	-0,01
A23	8	1	2,30	3,448	1,52 $p=0,865$	0,012
A24	22	2	6,30	6,897	1,10	0,006
A25	32	4	9,10	13,79	1,60	0,05
A26	22	2	6,30	6,897	1,10	0,006
A28	28	5	8,00	17,24	2,40 $p=0,172$	0,1
A30	2	1	0,60	3,448	5,90 $p=0,624$	0,03
A10+25+26	114	16	32,57	55,17	2,55 $p=0,021$	0,34
A19+31+32	35	6	10,00	20,69	2,35 $p=0,304$	0,12

Таблиця 6

Частота розподілу HLA-B антигенів у хворих на МГН, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Локус В						
HLA-B	п-аг контроль n-350	п-аг хворі n=29	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
B5	56	0	16,00	0	$p=0,004$	
B7	73	2	20,80	6,89	0,28	-0,18
B8	47	12	13,40	41,38	4,56 $p=0,002$	0,32
B12	73	0	20,80	0	$p<0,001$	
B13	61	3	17,40	10,34	0,55	-0,09
B14	25	4	7,10	13,79	2,09 $p=0,313$	0,07
B16	33	0	9,40	0	$p=0,067$	
B17	50	1	14,3	3,46	0,21	-0,11
B18	29	0	8,30	0	$p=0,104$	
B27	29	4	8,30	13,79	1,77	0,06

Продовження табл. 6

Локус В						
HLA-B	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=29	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
B35	60	3	17,10	10,34	0,56	-0,08
B38	3	5	0,80	17,24	25,83 p=0,001	0,17
B41	3	1	0,80	3,45	4,43 p=0,704	0,03
B44	1	5	0,30	17,24	69,23 p<0,001	0,17
B45	1	0	0,30	0		
B49	1	4	0,30	13,79	53,16 p=0,002	0,14
B51	5	2	1,40	6,89	5,2 p=0,251	0,06
B52	2	1	0,60	3,45	5,9 p=0,590	0,03

У 21 хворого з ХМЗ виявлено, що частіше зустрічаються антигени А28 з RR=5,7 і =0,28 (p=0,002), В8 (асоціює з ГР) з RR=5,9 і =0,40 (p=0,006), А11 - (p=0,047) В44 з RR=103,8 і =0,24 (p=0,011), які обумовлюють відносний ризик ХГН, НС в цілому у всіх проаналізованих хворих (табл. 7

і 8). Цікаво, що аналогічні дані щодо високого ризику захворювання на МГН та ХМЗ за наявності в фенотипі антигену В8 виявили також Н.У. Rashid et al. [13]. В12 при ХМЗ виступає протектором так само, як і в інших групах непроліферативних ГН (ФСГС, МГН).

Таблиця 7

Частота розподілу HLA-A антигенів у хворих на ХМЗ, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Локус А						
HLA-A	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=21	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
A1	98	5	28,00	23,81	0,80	-0,06
A2	173	5	49,40	23,81	0,32	-0,49
A3	60	2	17,10	9,52	0,50	-0,09
A9	70	2	20,00	9,52	0,42	-0,13
A10	60	3	17,10	14,29	0,25	0,03
A11	57	8	16,30	38,10	3,16 p=0,047	0,26
A19	17	0	4,80	0		
A23	8	1	2,30	4,76	2,10 p=0,646	0,025
A24	22	2	6,30	9,52	1,57 p=0,145	0,03
A25	32	4	9,10	19,05	2,35	0,11
A26	22	1	6,30	4,76	0,70	-0,02
A28	28	7	8,00	33,33	5,75 P=0,002	0,28
A32	9	1	2,60	4,76	1,87 p=0,984	0,02
A33	2	0	0,60	0	0	0

Таблиця 8

Частота розподілу HLA-B антигенів у хворих на ХМЗ, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

Локус В						
HLA-A	п-аг контроль n=350	п-аг хворі n=21	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR	σ
B5	56	0	16,00	0		
B7	73	4	20,80	19,05	0,90	-0,02
B8 – ГР	47	10	13,40	47,62	5,88 p=0,006	0,4
B12	73	0	20,80	0	P=0,012	
B13	61	1	17,40	4,76	0,24 p=0,263	-0,15
B14	25	6	7,10	28,57	5,23 P=0,010	0,23
B15	34	1	9,70	4,76	0,47	-0,05
B16	33	1	9,40	4,76	0,48 P=0,727	-0,05
B17	50	2	14,30	9,52	0,63	-0,06
B18	29	0	8,30	0	P=0,231	
B21	20	1	5,70	4,76	0,83	-0,01
B22	18	1	5,10	4,76	0,93	-0,004
B27	29	3	8,30	14,29	1,84	0,07
B35	60	1	17,10	4,76	0,24	-0,15
B38	3	1	0,80	4,76	6,20 p=0,624	0,04
B39	1	1	0,30	4,76	16,61 P=0,424	0,045
B41	3	2	0,8	9,52	13,10 p=0,129	0,1
B44	1	5	0,30	23,81	103,86 p=0,011	0,24

Звертає увагу підвищена частота зустрічаємості антигенів, що несуть, за нашими даними [3], високий відносний ризик 1) розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) - А30, В41 при ФСГС, А10 (+атрибутивний ризик) у хворих на МГН; а також 2) гормонрезистентності - А19+31+32 у хворих на ФСГС, В8 у разі МГН та ХМЗ. Наявність цих антигенів в HLA-фенотипі у хворих на ХГН можна вважати прогностично несприятливою ознакою, особливо для пацієнтів з підтвердженими нефробіопсією відповідними формами.

В12 і В16 (перший з яких виявлено лише у 1 хворого з ФСГС, а другий – у одного пацієнта з ХМЗ серед 96 пацієнтів II гр.) виступають протекторами захворювання на непроліферативні форми ХГН, тобто їх можна вважати додатковими діагностичними маркерами.

ВИСНОВКИ:

1. Предикторами розвитку ХГН, НС є наявність в HLA-фенотипі А23, 24, А28; В8, В38, В41, В44, з яких причинну фракцію складають А24, А28, В8.
2. У хворих з проліферативними формами ГН не тільки відносний (як у цілому при ХГН), але й атрибутивний ризик обумовлюють А23 і В44; відносний ризик непроліферативних форм ХГН підтверджується у разі наявності в фенотипі А23, А24, А28, А30, В8, В38, В41, В44, абсолютний – у носіїв А28, В8, а також за наявності А19+31+32.
3. Встановлена належність В27 до антигенів причинної фракції проліферативних ГН.
4. У пацієнтів з непроліферативними формами ХГН виявлена достовірно підвищена

частота ($p < 0,05$) антигенів високого відносного ризику розвитку ХНН - А30, В41 у хворих на ФСГС, А10 (+атрибутивний ризик) у пацієнтів з МГН; а також гормонрезистентності - А19+31+32 у хворих на ФСГС, В8 у пацієнтів з МГН або ХМЗ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – К. : ООО «Полиграф Плюс» - Киев, 2011 р. - 560 с.
2. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю.М. Зарецкая. - М. : Медицина, 1983. – 208 с.
3. Колесник М. О. HLA-фенотип у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / М. О. Колесник [та ін.] // Журнал НАМН України. – 2014. - Т. 20, № 2. – С. 206-211.
4. Корякова Н. Н. Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита / Н. Н. Корякова // Нефрология. - 2005. - Т. 9, № 1. - С. 58-62.
5. Al-Elise A. A. HLA DR alleles in Kuwaiti children with idiopathic nephritic syndrome / A. A. Al-Elise // Ped. Nephrol. – 2000. – 15 (1-2). – P. 79-81.
6. Clark A. G. B. Genes encoding the be chains of HLA DR7 and HLA DQw2 define major susceptibility determinants for idiopathic NC / A. G. B. Clark [et al.] // Clin. Sci. - 1990. – 78. – P. 391-397.
7. Fogo A. B. Nephrotic syndrome: Molecular and genetic basis / A. B. Fogo // Nephron. – 2000. – Vol. 85, № 1. – P. 8-13.
8. Krensky Alan M. Molecular Biology of Transplantation / Alan M. Krensky // Nephron. – 2000. – 86. – P. 260-265.
9. Lechler R. HLA and disease / R. Lechler. - London, Academic press limited, 1994. – 186 p.
10. Levey A. S. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes / A. S. Levey, R. Atkins, J. Coresh [et al.] // Kidney International. – 2007. – V. 72. – P. 247-259.
11. Noss G. Association of minimal change NS with HLA B8 and B13-Clin / G. Noss [et al.] // Nephron. – 1981. – 15. – P. 172-174.
12. Park Cheol Whee. Urinary Soluble HLA Class I Antigen in Patients with Minimal Change Disease : A Predictor of Steroid Response / Cheol Whee Park [et al.] // Nephron/ - 1998. – 79. - P. 44-49.
13. Rashid H. U. The association of HLA and other genetic markers with glomerulonephritis / H. U. Rashid, S. S. Papiha, B. Agroyannis et al. // Hum Genet. – 1983. – 63. – P. 38-44.

Надійшла до редакції 28.03.2016

Прийнята до друку 20.04.2016

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

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

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

НЕСПЕЦИФІЧНІ ФАКТОРИ ЗАХИСТУ ТА МЕДІАТОРИ ЗАПАЛЕННЯ В СЕЧІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, ЗА НАЯВНОСТІ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПОВІДОМЛЕННЯ 2. ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ІЛ-8 ТА SLPI

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

NON-SPECIFIC PROTECTION FACTORS AND INFLAMMATORY MEDIATORS IN URINE OF CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS IN THE PRESENCE OF HERPESVIRAL INFECTION NOTICE 2. DETERMINATION OF THE LEVEL OF IL-8 AND SLPI

ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

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

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

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

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

Матеріали і методи. Проведена кількісна оцінка вмісту ІЛ-8 та SLPI в сечі 47 хворих на гломерулонефрит та 6 умовно здорових осіб.

Результати дослідження. У хворих на гломерулонефритом відзначено незначительне підвищення рівня ІЛ-8 в сечі. Рівень мочевого SLPI був достовірно

Корніліна Олена Михайлівна
elenkorni@mail.ru

выше контрольного показателя, при этом у большинства больных (74,0%) он не превышал верхнюю границу физиологической нормы. Значительный рост содержания ИЛ-8 в моче отмечен у 13 больных детей, SLPI – у 12 пациентов. Увеличение уровня ИЛ-8 и SLPI чаще наблюдалось у больных с гематурической формой гломерулонефрита, со стероидорезистентным вариантом нефротической формы, при отсутствии ремиссии, а в случае с ИЛ-8 – еще и с тяжелым течением заболевания. В большей степени такие изменения выявлены у детей с активной (реактивированной) герпесвирусной инфекцией.

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

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

Materials and methods. A quantitative estimation of the content of IL-8 and SLPI in urine of 47 patients with glomerulonephritis and 10 apparently healthy individuals was conducted.

Results. A insignificant increase of IL-8 level in urine was showed in patients with glomerulonephritis. The level of urinary SLPI was reliably higher than the control value, at the same time the majority of patients (74,0 %) did not exceed the upper limit of the physiological norm. The essential increase of IL-8 level in urine was observed in 13 sick children, and of SLPI – in 12 patients. The increase of IL-8 and SLPI levels was observed more frequently in patients with hematuric form of glomerulonephritis, with nephrotic steroidoresistant variant of nephrotic form, in the absence of remission, and in the case of IL-8 - with severe course of the disease. More such changes were found in children with active (reactivated) herpesviral infections.

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

ВСТУП. За останні роки був досягнутий значний прогрес у вивченні і розумінні патогенезу гломерулонефриту (ГН), який умовно може бути поділений на дві стадії: імунну та запальну. Перша стадія включає всілякі ланки імунної відповіді на чужорідні або власні антигени і закінчується утворенням імунних комплексів (ИК), сенсibiliзованих нефритогенних лімфоцитів та аутоантитіл. Друга стадія припускає ниркове запалення, яке запускається та пролонгується даними імунними агентами, і включає активацію різних клітин нирки, міграцію моноцитів, лімфоцитів, нейтрофілів в гломерулу та інтерстицій, а також вивільнення медіаторів тканинного пошкодження [12]. Першими ефекторними клітинами, які надходять у вогнище запалення, вивільняючи комплекс різних агентів, що порушують нормальну діяльність клітин, є нейтрофіли, тому їх переміщення з кровоносних судин в тканину нирки є важливим фактором розвитку багатьох ниркових захворювань [22]. Неконтрольований розвиток лейкоцитарної інфільтрації, клітинної проліферації, акумуляції екстрацелюлярного матриксу у гломерулах і інтерстицію відбувається на тлі порушення нормальної експресії молекул клітинної адгезії при обов'язковій участі цитокінів, які продукуються моноцитами/макрофагами, Т-лімфоцитами, резидентними нирковими клітинами у відповідь на пошкодження різними екзо- або ендогенними факторами. Однією з важливих функцій цитокінів є модуляція як системних, так і локальних механізмів захисту організму [6].

Самим раннім прозапальним цитокіном, який забезпечує контроль і регуляцію хемотаксису поліморфноядерних гранулоцитів, є інтерлейкін-8 (ІЛ-8), який виступає також в якості активуючого фактора для нейтрофілів, тому ІЛ-8 можна вважати потужним медіатором запалення. Підвищений рі-

вень ІЛ-8 асоціюється з гострими і хронічними запальними станами при різних патологіях [3]. Розвиток гострого ГН супроводжується підвищенням в сироватці крові прозапальних цитокінів, в тому числі ІЛ-8, а при формуванні хронічного ГН високий рівень даного цитокіну зберігається [11]. У хворих з різними захворюваннями, при яких в патологічний процес залучаються нирки, виявляється значне підвищення концентрації ІЛ-8 у сечі [24]. Доведено, що рівень ІЛ-8 в сечі може відобразити ступінь запального процесу в нирці, а його підвищення, наприклад, в сечі хворих на пієлонефрит, було запропоновано вважати показником активності процесів ниркового фіброгенезу [5].

Експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що ІЛ-8 належить важлива патофізіологічна роль в розвитку ГН з нефротичним синдромом (НС) – підвищення продукції хемокіну посилює лейкоцитарну інфільтрацію гломерул, сприяючи злиттю ніжок подоцитів [18, 23]; може вносити свій внесок при пошкодженні гломерулярного ендотелію при ANCA-асоційованому ГН [16]. Н. Уокоуата із співавт. [26] виявили підвищений рівень ІЛ-8 в сечі хворих з ІgА-нефропатією при гострому перебігу захворювання і кореляцію з гломерулярною ендокапілярною проліферацією, а також із ступенем гематурії. Виявлений високий рівень ІЛ-8 в сечі хворих на системний червоний вовчак пов'язаний з активністю ниркового ураження з тубулоінтерстиціальним ушкодженням [15]. Прямий кореляційний зв'язок був установлений між активністю НС і рівнем ІЛ-8 в сечі дітей із стероїдочутливим варіантом нефротичної форми ГН, в яких за даними вірусологічного обстеження виявлена висока частота герпесвірусної інфекції (ГВІ) [2], але взаємозв'язку між рівнем ІЛ-8 та наявністю ГВІ встановлено не було.

Вищезазначені дані вказують на патогенетичне значення ІЛ-8 в розвитку та прогресуванні ГН як первинного, так і обумовленого системними захворюваннями. Але недостатніми і суперечливими залишаються дані щодо клінічного значення визначення даного цитокіну в сечі хворих на ГН за наявністю активної (реактивованої) герпесвірусної інфекції (ГВІ).

Розвиток захисних запальних реакцій (у відповідь на інвазію патогенів, при взаємодії імунних комплексів з рецепторами на поверхні клітин) супроводжується вивільненням та активацією великої родини протеаз – серинових протеаз, екстрацелюлярних матриксних металопротеаз, які синтезуються й акумулюються в первинних лізосомальних гранулах поліморфноядерних лейкоцитів і відіграють основну роль в деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу, і тим самим визначають характер та прогноз перебігу захворювання. Регуляція рівня активності протеаз здійснюється системними та місцевими інгібіторами, які попереджають надмірний протеоліз. Основна функція антипротеаз – перешкоджання деструкції тканин при надмірній імунній відповіді. Одним з важливих інгібіторів є інгібітор секреторної лейкоцитарної протеази (secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI). Відомо, що SLPI – катіонний неглікозильований білок з м. м. 11,7 кДа, включає 107 амінокислот, продукується епітеліальними клітинами, в тому числі епітеліальними клітинами ниркових каналців, нейтрофілами та макрофагами слизових оболонок і як учасник місцевого імунітету може забезпечувати контроль локальної запальної реакції [13] і виступати в якості важливого регулятора вродженого і адаптивного імунітету [21]. Продукція SLPI підвищується під впливом LPS, ІЛ-1, фактора некрозу пухлин- α , епідермального фактору росту, нейтрофільної еластази. SLPI здатний пригнічувати дію нейтрофільної еластази, в меншій мірі – трипсину та катепсину G; впливає на регуляцію продукції антизапальних цитокінів ІЛ-10 та ТФР- β макрофагами [14]. SLPI володіє як антипротеазною (С-термінальний домен), так і антибактеріальною дією (N-термінальний домен, пов'язаний з областю WAP-мотиву), є ефективним проти широкого спектру грибів та вірусів [1]. Показано, що SLPI відіграє важливу роль в місцевій регуляції протеолітичної активності, оскільки при різних запальних станах у нирці порушується протеазо-антипротеазний баланс [17].

Даних щодо визначення рівня SLPI у хворих із захворюваннями нирок недостатньо. Зустрічаються окремі дані про підвищення рівня SLPI в сечі хворих на пієлонефрит [7], частіше – при захворюваннях бронхолегеневої системи та шлунково-кишкового тракту, де встановлено, що SLPI здатний індукувати хемотаксис нейтрофілів, знижувати їх апоптоз і при цьому не впливає на вивільнення ІЛ-8, тому різні варіанти реагування інгібіторів можуть бути використані для оцінки стану хворих і хронізації патологічного процесу [20].

Дані щодо рівня SLPI при різних захворюваннях за наявності вірусної інфекції є суперечними – посилення його рівня в слині спостерігалось у хворих з ВІЛ-інфекцією [19] і зниження експресії SLPI в Епштейна-Барр-позитивних клітинах тканин у онкологічних пацієнтів [25]. Отже, значимість інгібіторів у регуляції внутрішньоклітинного протеолізу при розвитку патологічних процесів, в тому числі в нирці, залишається до кінця не розкритою.

Враховуючи особливий інтерес, який викликає питання про вплив цитокінів (медіаторів запалення) та факторів захисту (інгібіторів протеаз) на процес розвитку та підтримки запального процесу в нирках при ГН, зв'язок з тяжкістю захворювання, формуванням гормонорезистентності, ризиком розвитку рецидивів, метою дослідження було вивчити стан місцевого імунітету при дослідженні рівнів ІЛ-8 та SLPI в сечі дітей з різними клінічними варіантами гломерулонефриту, в тому числі за наявності активної герпесвірусної інфекції, та встановити їх вплив на важкість та перебіг захворювання.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Було обстежено 47 дітей, хворих на ГН, віком від 3 до 18 років (в середньому $11,4 \pm 1,2$ років), з яких у 24 діагностована нефротична форма (НФ), у решти 23 дітей – гематурична форма (ГФ) гломерулонефриту. Клінічну верифікацію діагнозу проведено згідно прийнятої в Україні класифікації первинного ГН у дітей (м. Вінниця, 1976). Пацієнти отримували терапію ГН згідно протоколу, затвердженого МОЗ України [8]. Відповідь на терапію класифікували як: ремісія (повна ремісія - нормалізація біохімічних показників та аналізів сечі; часткова ремісія - покращення біохімічних показників, зменшення протеїнурії < 2 г/доба при НС, значне зменшення або ліквідація гематурії при ГФ); відсутність ремісії (відсутність ефекту впродовж 3-х і більше місяців - збереження активності НС або ступеню гематурії при ГФ, рецидив ГН). Хворі з НФ додатково розподілені на стероїдочутливих (СЧ, $n=12$) та стероїдорезистентних (СР, $n=12$) залежно від чутливості до глюкокортикостероїдів на 6-му тижні терапії. З числа всіх обстежених хворих у 28 пацієнтів відзначалась відсутність ремісії; 19 хворих знаходились в стадії клініко-лабораторної ремісії. За тяжкістю перебігу хвороби всі хворі були розподілені на дві групи – з тяжким перебігом (тривалий генералізований набряковий синдром, некорегована артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок, наявність ускладнень з боку інших органів, $n=18$) та середньої тяжкості (швидка ліквідація набрякового синдрому, відсутність тривалої гіпертензії, нормальна функція нирок, перебіг без ускладнень з боку інших органів, $n=29$). За допомогою методів імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у 37 хворих дітей виявлено активну (реактивовану) ГВІ. До ГВІ відносили одну або декілька найбільш поширених інфекцій, а саме обумовлених ВПГ 1/2, ЦМВ та ВЕБ. Конт-

рольну групу склали 6 умовно здорових дітей відповідного віку.

Кількісне визначення ІЛ-8 та SLPI у ранковій сечі проводилось за методом ІФА з використанням наборів реактивів фірм «Вектор Бест» (Росія) та «Нускул Біотек» (Нідерланди).

Для статистичної обробки результатів застосовували пакет програм Statistica for Windows (версія 6.1) та Microsoft Excel 2003 [9]. При цьому розраховували значення середньої величини показника (M), стандартної помилки середнього (m), медіани вибірки (Me), нижнього (25%) та верхнього (75%) квартилів. Для виявлення міжгрупових відмінностей використовували параметричний t-критерій Стюдента та непараметричний U-критерій Ман-

на-Уїтні. Кореляційні зв'язки оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (ρ) та тау-коефіцієнта Кендалла (τ). Наявність статистичної значимості визначена при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ. У дітей, хворих на ГН, спостерігалось незначне підвищення медіани та інтерквартильного діапазону для ІЛ-8 при порівнянні показників в сечі із здоровими особами; збереження такого рівня спостерігалось і у дітей з ГН за наявності ГВІ (табл. 1).

Слід зазначити, що у 13 хворих дітей визначались занадто високі (більше 15 пг/мл) рівні ІЛ-8 в сечі, у решти – величина хемокіну була в межах норми;

Таблиця 1

Рівень ІЛ-8 в сечі хворих з різними клінічними формами ГН, в залежності від чутливості до гормонів, перебігу та тяжкості захворювання

Групи обстежених	n	Рівень ІЛ-8 пг/мл	
		Me	25%–75 %
Контрольна група	6	3,50	3,0 – 5,6
Хворі на ГН - заг. група	47	5,20	0,9 – 16,5
- з ГВІ	37	6,60	1,6 – 17,0
- без ГВІ	10	3,25	0,4 – 12,6
Варіанти клінічного перебігу			
Хворі на ГН, НФ - заг. група	24	2,25	0,15 – 14,15
- з ГВІ	19	4,8	0,2 – 16,5
- без ГВІ	5	0,80	0,05 – 2,50
Хворі на ГН, ГФ - заг. група	23	8,0	2,75 – 37,50
- з ГВІ	18	7,45	2,75 – 37,50
- без ГВІ	5	9,5	4,0 – 13,5
Чутливість до гормонів			
Хворі з НФ, СЧ - заг. група	12	0,50	0,08 – 4,55
- з ГВІ	9	0,20	0,10 – 6,60
Хворі з НФ, СР - заг. група	12	7,95 §	1,90 – 16,35
- з ГВІ	10	7,95 §	2,0 – 17,0
Перебіг гломерулонефриту			
Ремісія - заг. група	19	1,60	0,10 – 9,60
- з ГВІ	15	1,60	0,10 – 9,60
- без ГВІ	4	1,65	0,42 – 37,75
Відсутність ремісії - заг. група	28	8,10 ·	2,38 – 24,25
- з ГВІ	22	8,10 ·	2,75 – 37,50
- без ГВІ	6	6,75	0,45 – 12,60
Тяжкість перебігу			
Тяжкий - заг. група	18	10,40	4,80 – 17,00
- з ГВІ	16	8,10	3,40 – 24,20
Середньої тяжкості - заг. група	29	2,75	0,45 – 9,60
- з ГВІ	21	3,50	1,50 – 10,50
- без ГВІ	8	1,65	0,25 – 6,75

Примітки: 1. ♣ - достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно відповідної групи стероїдочутливих хворих;

2. · - достовірні відмінності ($P < 0,05$) відносно групи хворих з ремісією

середні величини становили, відповідно, $(47,1 \pm 6,7)$ пг/мл та $(3,86 \pm 0,67)$ пг/мл, різниця достовірна ($p < 0,05$). Можна уявити, що саме у цих 13 хворих, в 12 з яких виявлена реактивована ГВІ, на момент обстеження відбувалось загострення запального процесу в нирці, проявленням якого є викид у сечу прозапальних цитокінів, одним з яких є ІЛ-8.

При порівнянні хворих з різними клінічними формами ГН спостерігалось зростання рівня ІЛ-8 у хворих з ГФ ГН, але достовірних відмінностей не було встановлено. При цьому більш широкий міжквартильний діапазон для ІЛ-8 виявлено за наявності ГВІ у хворих обох форм ГН. Незважаючи на те, що у хворих без ГВІ величина медіани для ІЛ-8 значно відрізнялась від контрольної, достовірної різниці не встановлено, оскільки коливання показника були суттєві – у хворих з НФ ХГН від 0 до 12,6 пг/мл, у хворих з ГФ – від 0,46 до 73,0 пг/мл. При аналізі значень даного показника серед пацієнтів з високим та нормальним рівнем ІЛ-8 відмінностей не спостерігалось зовсім: у хворих нефротичною ($n=6$, всі СР пацієнти) та гематуричною ($n=7$) формами ГН і з високим вмістом ІЛ-8 в сечі встановлені такі середні величини – $(43,6 \pm 13,3)$ пг/мл та $(50,1 \pm 6,0)$ пг/мл; у хворих з НФ ($n=18$) та ГФ ($n=16$) і з нормальним вмістом ІЛ-8 в сечі середні значення дорівнювали $(2,8 \pm 0,9)$ пг/мл та $(5,1 \pm 1,0)$ пг/мл, відповідно.

Достовірне підвищення рівня ІЛ-8 спостерігалось у СР хворих при порівнянні з СЧ хворими, в тому числі за наявності ГВІ, і кількість епізодів з високим рівнем показника у СР пацієнтів була більшою (33,3% проти 16,7%). Результати наших досліджень співпадають з даними Сіраєвої Т. А., яка встановила, що перебіг гормонорезистентної форми хронічного ГН супроводжується стабільно високими рівнями екскреції з сечею ІЛ-8, а перебіг гормоночутливої – низькими [10].

В сечі хворих дітей в стадії ремісії медіана для ІЛ-8 була зниженою відносно хворих за відсутності ремісії ($p < 0,05$), а також контролю ($p > 0,05$). Міжквартильний діапазон був широким в обох порівняльних підгрупах хворих за рахунок 13 дітей з високим рівнем ІЛ-8: 9 дітей характеризувались від-

сутністю ремісії (у 100 % виявлена ГВІ), у чотирьох – встановлена часткова ремісія (у 75 % – ГВІ).

Тяжкий перебіг захворювання характеризувався підвищенням величини медіани для ІЛ-8 в порівнянні з перебігом середньої тяжкості. Наявність ГВІ сприяла підвищенню міжквартильного діапазону для ІЛ-8 в сечі дітей обох підгруп. Високий рівень ІЛ-8 визначався у 7 з 13 (53,8 %) хворих з тяжким перебігом захворювання.

Таким чином, в сечі хворих на ГН дітей було виявлено незначне підвищення рівня ІЛ-8 і тільки у 13 дітей (27,6 %) визначалось суттєве зростання рівня хемокіну, яке, можливо, обумовлено загостренням запального хронічного процесу в нирках. Підвищення рівня ІЛ-8 частіше спостерігалось у пацієнтів з гематурією, за наявності СР варіанту ГН, за відсутності ремісії і з тяжким перебігом захворювання, в багатьох випадках за наявності герпесвірусної інфекції.

Другим етапом роботи було дослідження в сечі хворих на ГН дітей концентрації SLPI. Проведені дослідження показали, що у більшості хворих визначався високий рівень SLPI у сечі при порівнянні із здоровими особами, а наявність ГВІ сприяла більшому зростанню показника. У дітей без ГВІ рівень SLPI був також достовірно підвищений відносно контролю (табл. 2). Слід зазначити, що у 34 (74,0 %) дітей рівень SLPI не перевищував верхню межу фізіологічної норми (4000 пг/мл) і середнє значення становило $(1478,2 \pm 157,9)$ пг/мл; у 12 пацієнтів показники були набагато вище – від 4000 до 22500 пг/мл, $(11075,0 \pm 1922,8)$ пг/мл; різниця між середніми рівнями достовірна ($p < 0,05$).

При порівнянні груп хворих дітей в залежності від клінічного варіанту ГН найбільше перевищення рівня SLPI спостерігалось у хворих з гематурією, а серед хворих НФ ГН більші значення мали СР пацієнти і, саме, за наявності ГВІ.

Хворі на ГН мали підвищений ($p < 0,05$) рівень SLPI в сечі в порівнянні з групою контролю не тільки за відсутності ремісії, а й в стадії часткової ремісії. За наявності ГВІ спостерігалось зростання рівня SLPI в обох групах, в більшій мірі у хворих за відсутності ремісії.

Таблиця 2

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

Групи обстежених	n	Рівень SLPI, пг/мл	
		Me	25%–75 %
Контрольна група	6	435	370 – 510
Хворі на ГН - заг. група	46	1800*	950 – 4050
- з ГВІ	37	1800*	1070 – 4200
- без ГВІ	9	960*	700 – 2100
Варіанти клінічного перебігу			
Хворі на ГН, НФ - заг. група	24	1355 *	700 – 3425
- з ГВІ	19	1510 *	810 – 4800
- без ГВІ	5	700 *	530 – 820

Продовження табл. 2

Групи обстежених	n	Рівень SLPI, пг/мл	
		Me	25%–75 %
Хворі на ГН, ГФ - заг. група	22	2340 *	1270 – 4050
- з ГВІ	18	2675 *	1270 – 4200
- без ГВІ	4	2000 *	1430 – 2150
Чутливість до гормонів			
Хворі з НФ, СЧ - заг. група	12	900 *	700–1565
- з ГВІ	9	1070 *	810–1650
Хворі з НФ, СР - заг. група	12	2260 *	880–8550
- з ГВІ	10	2835 *	1230–12000
Перебіг гломерулонефриту			
Ремісія - заг. група	19	1480 *	700 – 2500
- з ГВІ	15	1500 *	810 – 3600
- без ГВІ	4	760 *	590 – 1510
Відсутність ремісії - заг. група	27	2200 *	1100 – 4200
- з ГВІ	22	2665 *	1230 – 5100
- без ГВІ	5	1900 *	960 – 2100
Тяжкість перебігу			
Тяжкий - заг. група	17	1670 *	1100 – 4000
- з ГВІ	16	1590 *	1025 – 4550
Середньої тяжкості - заг. група	29	1800 *	820 – 3600
- з ГВІ	21	2200 *	1070 – 4200
- без ГВІ	8	890*	615– 2000

Примітки: 1. * - достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно групи контролю;

2. ♦ - достовірні відмінності ($p < 0,05$) відносно групи хворих з ГВІ

Різний ступінь тяжкості перебігу ГН майже не впливав на рівень SLPI в сечі хворих дітей – достовірно високий рівень був виявлений в обох підгрупах хворих. Серед хворих дітей із середньою тяжкістю хвороби встановлено достовірне зростання медіани для SLPI у дітей з ГВІ відносно хворих без інфекції.

Таким чином, в сечі дітей, хворих на ГН, спостерігалось суттєве підвищення рівня SLPI, що можливо обумовлено не тільки реакцією організму на запалення, а й застосуванням кортикостероїдів, які здатні посилювати синтез антизапальних білків, до яких відноситься і інгібітор секреторної лейкоцитарної протеази. Найбільше його зростання визначалось у хворих з ГФ ГН, у СР хворих з НФ, за відсутності ремісії і за наявності ГВІ. Підвищення рівня SLPI в сечі хворих на ГН в межах фізіологічної норми можна розглядати як позитивний момент, направлений на відновлення протеазо-антипротеазного балансу, проте значне зростання рівня інгібітору у окремих пацієнтів може спричинювати й негативні процеси, одним з яких є посилення синтезу ТФР- β макрофагами, який вважають основним профіброгенним цитокіном.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок вмісту ІЛ-8 з рівнем SLPI в сечі хворих дітей ($\rho = 0,50$, $p = 0,0004$; $\tau = 0,35$ $p = 0,0007$). У хворих на ГН без ГВІ виявлений зв'язок характеризувався більшим коефіцієнтом кореляції ($\rho = 0,75$, $p = 0,02$; $\tau = 0,56$, $p = 0,04$), ніж у хворих, в яких була виявлена ГВІ ($\rho = 0,42$, $p = 0,01$; $\tau = 0,30$, $p = 0,008$), що вказує на зменшення сили кореляційного зв'язку між даними показниками у хворих на ГН за наявності герпесвірусної інфекції. Виявлена позитивна кореляція між показниками вказує на однонаправленість змін, які можна розглядати як компенсаторну реакцію організму на формування запальної реакції при пошкодженні ниркової тканини, в тому числі обумовленої герпесвірусами. Проте суттєве підвищення в сечі концентрації такого медіатора запалення як ІЛ-8 призводило до зменшення кореляційних зв'язків з SLPI ($\rho = -0,03$, $p = 0,93$); аналогічна особливість кореляції між даними показниками спостерігалась і у хворих з патологічно високими значеннями SLPI ($\rho = -0,01$, $p = 0,96$), що свідчить про формування дисбалансу в системі імунологічного захисту у відповідь на загострення запального

процесу. Відомо, що при деяких умовах SLPI здатний пригнічувати рекрутування нейтрофілів у вогнищі запалення, а суттєве підвищення його рівня може бути слідством порушення зв'язку протеаза-інгібітор (при адгезії з нейтрофілами, при адсорбції на молекул ДНК або при взаємодії з реактивними формами кисню, що вивільнюються при респіраторному вибуху нейтрофілів), що в подальшому може сприяти зменшенню деградації компонентів позаклітинного матриксу та його накопиченню, а це, в свою чергу, може забезпечувати прогресування гломерулонефриту.

Таким чином, проведені дослідження дозволили висловити думку, що підвищення в сечі вмісту IL-8 та SLPI в межах фізіологічної норми можна розглядати як компенсаторну реакцію організму на пошкодження ниркової тканини, обумовленої ендо- та екзогенними факторами (імунними комплексами, бактеріями, вірусами тощо), а суттєве збільшення показників свідчить або про загострення ситуації (у разі з IL-8), або про можливе прогресування хвороби на тлі подальшої хронізації запального процесу (SLPI).

ВИСНОВКИ:

1. В сечі дітей, хворих на ГН, виявлено незначне підвищення рівня IL-8, в першу чергу, за рахунок 13 дітей (27,6 %), у яких визначалось суттєве зростання рівня хемокіну, що свідчить про підвищення ступеню вираженості запального процесу в нирках. Підвищення рівня IL-8 частіше спостерігалось у пацієнтів з гематурією, за наявності СР варіанту ГН, за відсутності ремісії і з тяжким перебігом захворювання, а також за наявності герпесвірусної інфекції.
2. У хворих на ГН встановлено достовірне підвищення сечового рівня SLPI відносно групи здорових осіб, але у значної кількості хворих (74,0 %) цей показник знаходився в межах фізіологічної норми. Наявність герпесвірусної інфекції сприяла більшому зростанню показника. Найбільше його зростання визначалось у хворих з ГФ ГН, у СР хворих з НФ, за відсутності ремісії.
3. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між IL-8 та SLPI у хворих на ГН, що свідчить про однонаправленість змін при формуванні місцевого імунітету у відповідь на пошкодження ниркової тканини, в тому числі обумовленої герпесвірусами. Наявність ГВІ зменшує кореляційну силу між показниками, що вказує на виникнення дисбалансу в системі імунологічного захисту. При занадто високих рівнях SLPI та IL-8 реєструвалось зникнення кореляційних зв'язків.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Абатуров А. Е.* Роль местных ингибиторов протеаз в неспецифической защите респираторного тракта / А. Е. Абатуров [электронный ресурс] // *Новости медицины и фармации. "Child's*

Health". — 2011. — № 4 (31). Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-17741/article-23063/>.

2. 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.] // *Клиническая нефрология*. — 2011. — № 4. — С. 31-35.
3. *Ковальчук Л. В.* Система цитокинов: Учебное пособие / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Э. И. Рубакова. — М.: Янус-К, 2000. — 64 с.
4. *Лопач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лопач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — 2001. — 408 с.
5. *Меркоданова Ю. А.* Цитокиновый профиль мочи при различных этиопатогенетических вариантах хронического пиелонефрита у детей / Ю. А. Меркоданова, И. А. Ути // *Саратовский науч.-мед. ж.* — 2011. — 7 (4). — С. 901-904.
6. Особенности цитокинового профиля у больных хроническим гломерулонефритом с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью / Н. Н. Корякова, Е. Д. Рождественская, С. В. Казанцева, Т. В. Бушуева, И. Е. Валамина // *Тер архив*. — 2006. — Т. 7/8, № 5. — С. 14-17.
7. Особливості продукції секреторного лейкопротеазного інгібітора (SLPI) у дітей, хворих на гострий або хронічний пієлонефрит / О. В. Лавренчук, Т. В. Порошина, І. В. Багдасарова [та ін.] // *Укр. ж. нефрології та діалізу*. — 2014. — № 3. — С. 51-56.
8. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія» (2005). Наказ МОЗ України № 365 від 20.07.2005. Київ. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050720_365.html.
9. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
10. *Сураева Т. А.* Клиническое значение показателей обмена соединительной ткани и провоспалительных цитокинов MCP-1 и IL-8 при гломерулонефрите у детей: дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2014. — 122 с.
11. *Хмелевская И. Г.* Прогностическое значение иммунологических показателей при гломерулонефритах у детей / И. Г. Хмелевская, И. И. Жизневская, Н. С. Разинькова // *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. — 2014. — Т. 28, вып 24-1 (195). — С. 56-59.
12. *Couser W. G.* Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis / W.G. Couser // *Nephrol. Dial. Transplant*. — 1998. — 13. — P. 10-15.

13. *Doumas S.* Anti-inflammatory and antimicrobial roles of secretory leukocyte protease inhibitor / S. Doumas, A. Kolokotronis, P. Stefanopoulos // *Infection and Immunity*. – 2005. – № 3. – P. 1271-1274.
14. Effect of secretory leukocyte protease inhibitor on the production of the anti-inflammatory cytokines, IL-10 and transforming growth factor-beta (TGF- β) / C. Sano, K. Bergenfeldt, H. Sato [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – 121. – P. 77-85.
15. Increased excretions of beta2-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis / C. Y. Tsai, T. H. Wu, C. L. Yu [et al.] // *Nephron*. – 2000. – 85 (3). – P. 207-214.
16. Interleukin-8: A pathogenetic role in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis / P. Cockwell, C. J. Brooks, D. Adu, C. O. Savage // *Kidney Int.* – 1999. – 55 (3). – 852–863.
17. Novel distribution of the secretory leukocyte proteinase inhibitor in kidney / S. Ohlsson, I. Ljungkrantz, K. Ohlsson [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2001. – 10 (6). – P. 347-350.
18. Prevention of proteinuria by the administration of anti-interleukin 8 antibody in experimental acute immune complex-induced glomerulonephritis / T. Wada, N. Tomosugi, T. Naito [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1994. – 180, № 3. – P.1135–1140.
19. *Pushpanshu K.* Estimation and comparison of salivary secretory leukocyte protease inhibitor in human immunodeficiency virus patients and healthy individuals / K. Pushpanshu, R.S. Sathawane, R. Kaushik // *Indian. J. Palliat. Care*. – 2014. – 20 (1). – P. 26-30.
20. Secretory leukocyte protease inhibitor inhibits neutrophil apoptosis / D. Subramaniam, C. Hollander, U. Westin [et al.] // *Respirology*. – 2011. – 16 (2). – P. 300-307.
21. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI), a multifunctional protein in the host defense response / M. Majchrzak-Gorecka, P. Majewski, B. Grygier [et al.] // *Cytokine and Growth Factor Reviews*. – 2015. – pii: S1359-6101(15)30017-4. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.12.001.
22. *Seegerer S.* Chemokines, chemokine receptors and renal disease: From Basis Science to pathophysiologic and therapeutic studies / S. Seegerer, P. J. Nelson, P. Schlondorff // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – 11, № 1. – P. 152-176.
23. *Sekikawa T.* Expression of interleukin-8 in human glomerulonephritis / T. Sekikawa, N. Kashihara, K. Maruyama // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* – 1998. – 99, № 2. – P. 217–224.
24. *Taha A. S.* Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases / A. S. Taha, V. Grant, R. W. Kelly // *Postgrad. Med. J.* – 2003. – 79. – P. 159-163.
25. The relationship between secretory leukocyte protease inhibitor expression and Epstein-Barr virus status among patients with nasopharyngeal carcinoma // K. P. Tse, C. S. Wu, C. Hsueh [et al.] // *Anticancer Res.* – 2012. – 32 (4). – P. 1299-1307.
26. Urinary levels of chemokines (MCAF/MCP-1, IL-8) reflect distinct disease activities and phases of human IgA nephropathy / H. Yokoyama, T. Wada, K. Furuichi [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 1998. – 63 (4). – P. 493–499.

Надійшла до редакції 13.04.2016

Прийнята до друку 24.05.2016

© Чуб О. І., Більченко О. В., 2016

УДК: 616.61 – 002.3 – 085.33 + 615.015.8

О. І. ЧУБ, О. В. БІЛЬЧЕНКО

СТАН ПЛАЗМІД-ІНДУКОВАНОЇ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ СЕРЕД ЗБУДНИКІВ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ: ПОШИРЕНІСТЬ ГЕНІВ ТА ОСНОВНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ

О. CHUB, O. BILCHENKO

PLASMID-INDUCED ANTIBIOTIC RESISTANCE AMONG PATHOGENS OF CHRONIC PYELONEPHRITIS: PREVALENCE OF GENES AND MAJOR RISK FACTORS

Харківська медична академія післядипломної освіти

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, антибактеріальні препарати, резистентність, фактори ризику, плазмідни.

Keywords: chronic pyelonephritis, antibiotics, resistance, risk factors, plasmids.

Резюме. Цель работы - изучение наличия плазмидных генов устойчивости среди уропатогенных штаммов, определение основных факторов риска выявления генов антибиотикорезистентности у больных хроническим пиелонефритом (ХП).

Матеріали і методи. Обследовано 105 пацієнтів ХП. Исследование плазмид-индуцированных генов резистентности проводили методом полимеразной цепной реакции. Определение факторов риска проводили методом анализа отношения шансов.

Результаты. Распространенность плазмид-индуцированных механизмов резистентности среди возбудителей ХП составляет 36,7%, преимущественно за счет β-лактамаз расширенного спектра (25%). К основным факторам риска выявления плазмидных генов резистентности у больных ХП относятся: возраст старше 55 лет (OR 3,05), артериальная гипертензия (OR 2,57), ХБП III ст. (OR 2,03), факт стационарного лечения (OR 2,02), длительность ХП больше 10 лет (OR 1,97), прием антибиотиков в текущем году (OR 1,41) и ХБП IV стадии (OR 1,1).

Заключення. Изучение и выделение плазмидных генов резистентности среди уропатогенных штаммов является необходимым с целью повышения эффективности эмпирической антибиотико-терапии (АБТ). Определение основных факторов риска выделения плазмидных механизмов резистентности позволит выделить основные категории больных ХП которым целесообразно включать в план обследования экспрессию плазмидных генов устойчивости.

Summary. The aim of the study is to determine the prevalence of plasmid-mediated resistance genes among uropathogens from hospitalized patients with chronic pyelonephritis.

Methods. A cross-sectional study of 105 patients with chronic pyelonephritis and different stage of chronic kidney disease, was carried. Screening for the presence of plasmid-mediated genes was performed by polymerase chain reaction. Determining the risk factors was performed by analysis of prevalence Odd-ratio.

Results. The prevalence of plasmid-mediated resistance mechanisms among uropathogens is 36.7%, mainly due to extended-spectrum β-lactamase (25%). The main factors related with appearance of plasmid-mediated resistance genes were age range above 55 years (OR 3.05), hypertension (OR 2.57), Chronic Kidney Disease stage III (OR 2,03) and IV (OR 1,1), in-patient treatment history (OR 2.02), duration of CP more than 10 years (OR 1,97), history of using antibiotics last year (OR 1,41).

Conclusion. Isolation and detection of plasmid-mediated resistance mechanisms among urinary strains are essential for the selection of the most effective antibiotic for the empiric treatment.

ВСТУП. Інфекції сечової системи (ІСС), є найбільш поширеною групою інфекційних захворювань, поступаючи лише респіраторним інфекціям [5, 11]. Згідно даних Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) в Україні,

хронічний пієлонефрит (ХП) посідає перше місце (67,3%) серед причин ХХН за 2013 рік [1]. «Емпірична» антибіотико-терапія (АБТ) продовжує залишатися основою лікування хворих з ІСС, зокрема ХП [3].

В останні роки знижується ефективність «емпіричної» АБТ [2], що відбувається внаслідок збільшення поширеності резистентності Грам-негативних уропатогенів в результаті горизонтального переносу генів між бактеріями за допомогою плазмід, відповідальних за одночасну резистентність до великої кількості антибіотиків

Чуб Ольга Ігорівна
o.chub@mail.ru

[6]. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за 2014 рік, поширеність плазмідних β-лактамаз в деяких країнах досягає 50% [8]. В Європі, товариство з епіднагляду за антимікробною резистентністю EARS-Net за 2013 рік звітує о 85-100% наявності βЛРС серед клінічних штамів *E. coli* та *K.pneumoniae*, резистентних до 3-ї генерації цефалоспоринів [7]. Проте в Україні немає даних щодо наявності плазмідних механізмів резистентності серед уропатогенних штамів. Крім того, невизначені основні фактори ризику виявлення плазмід-індукованих механізмів резистентності у хворих на ХП, дослідження яких дозволить відокремити основні категорії пацієнтів, яким в план обстеження доцільно включати визначення експресії плазмідних генів резистентності.

МЕТОЮ нашого дослідження було вивчення наявності плазмід-індукованих механізмів стійкості серед уропатогенних штамів та визначення основних факторів ризику виявлення генів антибіотикорезистентності у хворих на хронічний пієлонефрит.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Було обстежено 105 хворих на ХП: 91 (86,7 %) жінка і 14 (13,3 %) чоловіків, середній вік склав 56,9±1,7 років. Верифікація діагнозу ХП проводилася згідно діючих клінічних рекомендацій [3]. Серед обстежених, у 21 (20%) хворих на ХП було діагностовано I стадію ХХН, у 28 (26,7%) – II стадію, III стадію ХХН мали 27 (25,7%) пацієнтів, IV – 29 (27,6%) осіб. Стадію ХХН визначали по рівню швидкості клубочкової фільтра-

ції (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ (KDIGO 2012) [4]. Дослідження плазмід-індукованих механізмів резистентності проводили методом полімеразної ланцюжкової реакції (ПЛР). Вивчали експресію найбільш поширених генів: β-лактамази розширеного спектру дії (βЛРС) типів blaTEM, blaSHV, blaCTX-M; гени резистентності до фторхінолонів – протеїни QnrA, ефлюкс насос QepA та аміноглікозид-ацетилтрансферазу AAC(6')-Ib-cr [12]. Визначення факторів ризику проводили методом аналізу відношення шансів розподілу/виявлення (ОШ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Виявлення плазмід-індукованих механізмів резистентності серед збудників ХП становило 36,7% (44/120 - зі 120 виділених збудників 44 патогена мають плазмідні гени): 30 (25%) β-лактамаз розширеного спектру та 14 (11,7%) – генів стійкості до фторхінолонів. Серед 30 виявлених βЛРС було 11 (25%) генів blaTEM, 11 (25%) – blaCTX-M та 8 (18,2%) – blaSHV. Серед генів резистентності до фторхінолонів було виявлено 4 (9,1%) протеїна QnrA, 3 (6,8%) – аміноглікозид-ацетилтрансферази AAC(6')-Ib-cr, та 7 (15,9%) генів QepA (рис. 1).

При подальшому аналізі виявлених генів встановлено, що з 105 обстежених хворих, у 31 (29,5%) особи збудником ХП були штами з плазмідними механізмами резистентності: у 20 (19%) пацієнтів за рахунок βЛРС, у 9 (9%) - склали гени стійкості до фторхінолонів та у 2 (2%) пацієнтів виявилася комбінація зазначених генів (рис. 2).

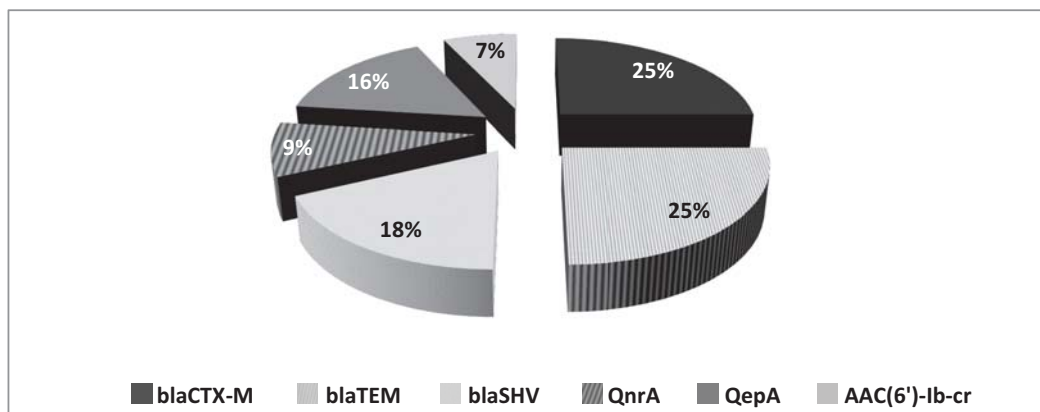


Рис. 1. Типи виявлених плазмідних генів резистентності серед збудників ХП.

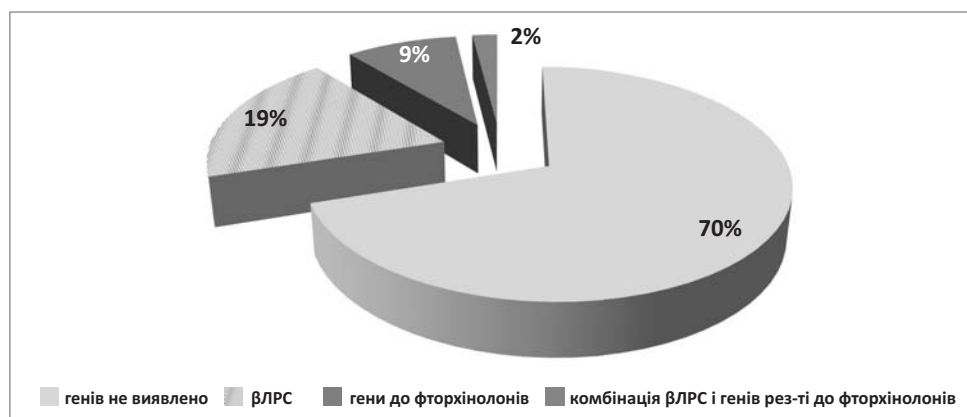


Рис. 2. Виявлення плазмід-індукованих механізмів резистентності у хворих на ХП.

Отже, виявлення плазмід-індукованих механізмів резистентності серед збудників ХП становить 36,7%. Найбільш поширеними генами визначені βЛРС (25%), розповсюдження генів резистентності до фторхінолонів складає 11,7%. Домінуючими генами серед βЛРС визначені типи blaTEM і blaCTX-M; серед генів резистентності до фторхінолонів – еффлюкс насос (efflux pump) QepA. Серед обстежених хворих, у 31 (29,5%) особи збудником ХП були штами з плазмідними механізмами резистентності.

Визначені основні фактори, що пов'язані з наявністю плазмід-індукованих механізмів антибіотикорезистентності у хворих на ХП, з метою відокремлення основних категорій хворих, яким доцільно в план обстеження включати дослідження експресії плазмід-індукованих механізмів резистентності. Встановлено, що у пацієнтів, які страждають ХП на тлі ХХН III та IV стадій; або із супутніми: артеріальною гіпертензією; наявністю епізодів перенесеного простатиту або циститу, можливість колонізації сечової системи бактері-

ями з плазмідними генами резистентності достовірно вище. Крім того, визначені фактори ризику, що достовірно пов'язані з виявленням плазмід-індукованих механізмів стійкості: вік 55 років і вище (53%, $p \leq 0,05$), факт стаціонарного лікування упродовж останнього року (70,8%, $p \leq 0,05$), прийом β-лактамів та фторхінолонів з різних причин у поточному році (44,7%, $p \leq 0,05$). Враховуючи все вищезазначене, з метою визначення ступеня впливу факторів на виявлення плазмід-індукованих механізмів резистентності у хворих на ХП проведений аналіз відношення шансів (prevalence odd-ratio). Встановлені наступні фактори: вік старше 55 років (OR 3,05), артеріальна гіпертензія (OR 2,57), ХХН III ст. (OR 2,03), факт стаціонарного лікування у поточному році (OR 2,02), тривалість хронічного піелонефриту більше 10 років (OR 1,97), прийом антибіотиків упродовж останнього року з різних причин (OR 1,41) та ХХН IV стадії (OR 1,1). Усі вищеперераховані фактори були достовірно значимі з коефіцієнтом достовірності $p < 0,05$, таблиця 1.

Таблиця 1

Фактори пов'язані з наявністю генів резистентності у хворих на ХП

Фактори	Відношення шансів (prevalence odd-ratio)	Довірчий інтервал
Вік старше 55 років	3,05	(1.12, 8.32)
АГ	2,57	(0.94, 7.04)
ХХН III ст.	2,03	(0.80, 5.10)
Факт стац. лікування	2,02	(0.40, 2.60)
Тривалість ХП більше 10 років	1,97	(0.78, 5.23)
ХХН IV ст.	1,1	(0.80, 4.83)
Прийом АБП упродовж останнього року	1,41	(0.60, 3.33)

ОБГОВОРЕННЯ. В нашому дослідженні визначено поширеність плазмід-індукованих генів резистентності серед збудників ХП, що становить 36,7%: 25% складають βЛРС, 11,7% – гени стійкості до фторхінолонів. Серед обстежених пацієнтів, у 29,5% осіб збудником ХП були штами з плазмідними механізмами резистентності: у 19% пацієнтів за рахунок βЛРС, 9% - склали гени стійкості до фторхінолонів та у 2% пацієнтів виявилася комбінація зазначених генів. Таким чином, β-лактамази розширеного спектру визначені домінуючими генами антибіотикорезистентності. Згідно опублікованих міжнародних звітів по вивченню та контролю за антибіотикорезистентністю, поширеність останньої щорічно зростає переважно за рахунок плазмідних генів. Так, Європейська організація EARS-Net звітує о 85-100% наявності плазмідних βЛРС серед клінічних штамів *E. coli* та *K.pneumoniae*, резистентних до 3-ї генерації цефалоспоринов [7]. Згідно даних ВООЗ, поширеність плазмідних βЛРС в деяких країнах досягла 50% станом на 2014 рік [8]. Таким чином, відсоток резистентних уропатогенних

штамів у світі дуже високий, що підтверджує необхідність ретельного дослідження та пильної уваги за антибіотикорезистентністю у зв'язку зі швидким поширенням генів стійкості за допомогою плазмід.

Основні фактори, що були достовірно пов'язані з виявленням плазмід-індукованих механізмів резистентності серед збудників ХП: вік старше 55 років (OR 3,05), АГ (OR 2,57), ХХН III (OR 2,03) та IV стадій (OR 1,1); факт стаціонарного лікування упродовж останнього року (OR 2,02), тривалість ХП більше 10 років (OR 1,97), прийом β-лактамів та фторхінолонів з різних причин у поточному році (OR 1,41). Тому, в план обстеження пацієнтів із наявністю факторів ризику доцільно включати дослідження плазмід-індукованих механізмів резистентності для вибору тактики емпіричної АБТ.

Отримані нами результати узгоджуються з даними Lee CH. et al., які теж виявили достовірний вплив випадку не давньої госпіталізації (95%, $p \leq 0,001$), лікування в попередні 3 місяці цефалоспоринами, пеніцилінами або фторхінолонами та

тривалості ХП більш 10 років, на колонізацію сечової системи бактеріями з плазмідними генами стійкості [9, 10].

Щодо вікових відмінностей, в нашому дослідженні виявлено віковий діапазон старше 55 років, коли колонізація сечової системи резистентними бактеріями достовірно вище, однак Valenza G. et al. та Kang C.I. et al. демонструють вік 65 років і вище [9, 13]. Крім того, ми встановили достовірний вплив артеріальної гіпертензії на виявлення плазмідних генів резистентності серед пацієнтів із ХП. Тоді як опублікованих даних щодо цього факту в світовій літературі нема.

Таким чином, в нашому дослідженні було уточнено віковий діапазон (старше 55 років), підтверджені дані щодо впливу факту стаціонарного лікування та прийому АБП у поточному році, та вперше встановлений вплив АГ та різних стадій ХХН на виявлення плазмід-індукованих механізмів резистентності серед збудників ХП.

ВИСНОВКИ:

1. Поширеність плазмід-індукованих механізмів резистентності серед збудників ХП становить 36,7%, переважно за рахунок ЛРС (25%).
2. У 29,5% хворих збудником ХП визначені штами з плазмідними механізмами резистентності, серед яких у 2% осіб – в штаммах виявлена комбінація βЛРС та генів стійкості до фторхінолонів.
3. Факторами ризику визначення плазмідних генів стійкості у хворих на ХП є: вік старше 55 років, наявність АГ, ХХН III та IV стадій, факт стаціонарного лікування та прийому АБП у поточному році, тривалість ХП більше 10 років.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Козлюк Н. І. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок: 2013 рік / Н. І. Козлюк [та ін.]; Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Державна установа «Інститут нефрології АМН України»; гол. ред. М. О. Колесник. – К., 2015. – 202 с.
2. Колесник М. О. Етіологічний спектр та десятирічний патерн антибактеріальної резистентності збудників інфекції сечової системи / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, В. Т. Кругліков // Український журнал нефрології та діалізу. – 2016. - №1(49). – С. 32-41.
3. Колесник М. О. Адаптована клінічна настанова з кращої практики діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи / М. О. Колесник, Н. М. Степанова, Л. О. Лебідь та ін. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – №2(34). – С. 53-77.

4. Adeera Levin, Paul E Stevens, Garabed Eknayan, Norbert Lameire, Bertram L Kasiske [et al.] / KDIGO clinical practice guideline for evaluation and management of CKD // KDIGO Public Review Draft 2012.
5. Ana L. Flores-Mireles. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options / Ana L. Flores-Mireles, Jennifer N. Walker, Michael Caparon, Scott J. Hultgren // Nature Reviews Microbiology – 2015. – V. – 13. – P. 269-284.
6. Calhau V. Interplay between pathogenicity island carriage, resistance profile and plasmid acquisition in uropathogenic Escherichia coli / V. Calhau, S. Domingues, G. Ribeiro [et al.] // J Med Microbiol. – 2015. - №64(8). – P. 828-35.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2013.
8. Hellen Gelband. The state of the world's antibiotics 2015 / H. Gelband, M. Miller-Petrie, S. Pant [et al.] // Annual Report of World Health Organization. – 2015. – p. 79.
9. Kang C.I. Epidemiology and Risk Factors of Community Onset Infections Caused by Extended-Spectrum β-Lactamase Producing Escherichia coli Strains / C.I. Kang, Y.M. Wi, M.Y. Lee, [et al.] // J Clin Microbiol.- 2012.- №50(2).- P. 312-317.
10. Lee CH. Risk factors of community-onset urinary tract infections caused by plasmid-mediated AmpC β-lactamase-producing Enterobacteriaceae / Lee CH., Lee YT, Kung CH [et al.] // J Microbiol Immunol Infect. 2015. - №48(3):269-75.
11. M. Grabe. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. – 2015.
12. Sundsfjord A. Genetic methods for detection of antimicrobial resistance / A. Sundsfjord // DAHLAPMIS. – 2005. - №12. – P. 815–837.
13. Valenza G. Extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli as intestinal colonizers in the German community / Valenza G, Nickel S, Pfeifer Y [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2014. - №58(2). – P. 1228-30.

Надійшла до редакції 26.05.2016

Прийнята до друку 03.06.2016

© Дудар І.О., Шимова А.Ю., Красюк Е.К., Буржинська І.В., 2016

УДК: 616.61:616.381-089.819

І.О. ДУДАР¹, А.Ю. ШИМОВА², Е.К. КРАСЮК², І.В. БУРЖИНСЬКА²

ПОРУШЕННЯ НУТРИЦІЙНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ, ЯКІ ЛІКУЮТЬСЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ ДІАЛІЗОМ

I.DUDAR¹, A.SHYMOVA², E. KRASYUK², I. BURZHYNska²

DISTURBANCES OF NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS TREATED BY PERITONEAL DIALYSIS

¹Державна установа «Інститут нефрології НАМН України»

²Київський Міський науково-практичний центр нефрології та діалізу

¹*SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»*

²*Kyiv City Research Center of Nephrology and Hemodialysis*

Ключові слова: *хроническая болезнь почек, заместительная почечная терапия, перитонеальный диализ, нутриционный статус, белково-энергетическая недостаточность.*

Keywords: *chronic kidney disease, renal replacement therapy, peritoneal dialysis, nutritional status, malnutrition.*

Резюме: *робота посвящена проблеме нарушения нутриционного статуса у больных, которые лечатся перитонеальным диализом, оговорены основные причины нарушений нутриционного статуса, также описана классификация белково-энергетической недостаточности.*

Summary: *this work is devoted to the problem of malnutrition in patients who are treated by peritoneal dialysis, the main causes of violations of nutritional status were observed, and also the classification of protein-energy malnutrition was described.*

Кількість хворих з термінальною стадією хронічною хворобою нирок (ХХН) у світі прогресивно збільшується. Більше, ніж 500 млн. осіб у світі (кожен десятий дорослий), мають ураження нирок. На сьогодні у світі відсутні принципово нові досягнення, щодо попередження розвитку хронічних ниркових захворювань або альтернативних нирковій замісній терапії (НЗТ) методів лікування. Очікується, що кожні 7–10 років кількість хворих на ХХН ВД стадії буде збільшуватися вдвічі [1]. Причини, що призводять до збільшення популяції хворих, які лікуються методами НЗТ, наступні: глобальне постаріння населення, поширеність цукрового діабету та гіпертоній, поліморбідність популяції, впровадження НЗТ в країнах, де нещодавно ці види лікування були недоступні, майже відсутність протипоказів до застосування методів НЗТ.

Необхідно зазначити, що лікування діалізними методами (гемодіаліз (ГД) та перитонеальний діаліз (ПД)) є, з одного боку, майже безальтернативними методами лікування, а з другого – це важкі методи лікування, пов'язані зі зниженням якості життя хворих, необхідністю постійного лікарського нагляду, частим перебуванням у стаціонарах, розвитком коморбідних станів та ускладнень, необхідності у супровідній медикаментозній терапії. Однією з важливіших проблем, у даної категорії па-

цієнтів є розлади харчування, які в багатьох відношеннях визначають якість життя пацієнтів та впливають на виживаємість, захворюваність, розвиток ранніх ускладнень і рівень реабілітації хворих [5].

В літературі немає загальноприйнятого терміна для оцінки стану харчування хворого. Різними авторами використовуються поняття: стан харчування, харчовий статус, трофологічний статус, білково-енергетичний статус. В подальшому ми будемо використовувати термін нутриційного статусу (НС), як найбільш близький до міжнародної термінології, що відображає харчовий і метаболічний компоненти стану харчування [14].

Варто зазначити, що порушення нутриційного статусу зустрічається у 20-50 % хворих у додіалізній стадії ХХН [17] і ще частіше у хворих на діалізі – 10-70 % [8]. Причому порушення нутриційного статусу частіше зустрічаються у хворих, які лікуються ПД-33-64 % переважно середньоважкого і важкого ступеня, в той час як у хворих, які лікуються ГД цей процент коливається від 18-36 % і проявляється і основному легким і середнім ступенем важкості [11].

Нутриційний статус – це сукупність метаболічних процесів організму, що забезпечують адекватне функціонування його систем з метою підтримки сталого гомеостазу та широких адаптаційних резервів, які залежать від попереднього харчування, умов існування чи хвороби. Важливість нутриційного статусу в якості прогностичного фактора захворюваності і смертності доводиться багатьма дослідженнями. Вивчається вплив НС на якість життя хворих [3].

Дудар Ірина Олексіївна
irina_d@ukr.net

Багатьма дослідженнями встановлено, що на відміну від загальної популяції у хворих, які лікуються НЗТ відмічається більш низька летальність серед пацієнтів з більшою масою тіла. Вперше цей факт був зафіксований у французькому дослідженні у 1982 році. В подальшому S.F. Leavey показав, що більш висока виживаємість хворих, які лікуються гемодіалізом відмічалась при підвищеному індексі маси тіла (ІМТ > 27,5). У хворих з нормальним показником і зниженим ІМТ виживаємість була нижче [19]. При спостереженні 1346 пацієнтів, які знаходилися на лікуванні ГД Е. Fleischmann і співавт. [13] продемонстрували, що збільшення ІМТ на одну одиницю супроводжується зниженням летальності на 10 %. Краща виживаємість серед хворих з високим ІМТ спостерігається і у хворих на ПД [15]. Цей феномен був названий «зворотня епідеміологія» [9,13]. Однією з причин, що пояснює зворотню епідеміологію у виживаємісті пацієнтів зі збільшеною масою тіла є різна швидкість проявів негативних наслідків від недостатності харчування і ожиріння. Більшість хворих на діалізі живуть не дуже довгий період часу і негативні наслідки ожиріння часто не встигають розвинути.

Також варто зазначити, що в генезі летальності у хворих з ХХНВД стадії перше місце займають кардіоваскулярні захворювання. Причини, що сприяють розвитку атеросклерозу у цих хворих такі ж, що і у загальній популяції: дисліпідемія, гіпертензія, паління,

цукровий діабет [14,13]. Однак ключове значення у розвитку атеросклерозу останнім часом надається синдрому запалення. Синдром запалення призводить до розвитку атеросклерозу і порушенню нутриційного статусу, формуючи МІА (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) синдром [6]. Відомо, що вживання їжі зі збільшеним вмістом холестерину у здорових добровольців не призводить до розвитку атеросклерозу, в той час як розтин трупів в'язнів концтаборів, що страждали вкрай важким ступенем виснаження, показало істотне атеросклеротичне пошкодження судин. Це пов'язано з тим, що у хворих з ожирінням нижчий рівень В-натрійуретичного гормону – незалежного предиктора летальності хворих з серцевою недостатністю [16,17].

І насамкінець, всі попередні дані історії людства свідчать про кращу виживаємість людей з підвищеною масою тіла у порівнянні з особами з недостатністю харчування. В даний момент у розвинених країнах, не дивлячись на проблеми, що виникають у зв'язку з різким збільшенням кількості людей з ожирінням, тривалість життя вище, ніж у нерозвинених країнах. Таким чином, можна зробити висновок, що рекомендації щодо оптимальної ваги, рівню холестерину і артеріального тиску, принаймні у хворих з важкими хронічними захворюваннями, мають відрізнятися від загальноприйнятих норм. Причини «зворотньої епідеміології» представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Можливі механізми зворотної епідеміології у хворих з підвищеною масою тіла

1. Часові відмінності у негативному впливі недостатності нутриційного статусу і підвищеної маси тіла
2. Зворотна залежність між ІМТ і кінцевим результатом
3. Наявність синдрому запалення і недостатності харчування
4. Зміна традиційних факторів ризику у хворих з ХХН
5. Зниження рівня В-типу натрійуретичного гормону

Причини розвитку білово-енергетичної недостатності у хворих, які лікуються ПД.

У 20-60% пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які отримують лікування ПД, виявляються різноманітні порушення гомеостазу внаслідок недостатності харчування. Це обумовлено багатьма причинами, які властиві самій ХХН, а також приєднанням факторів, що пов'язані з процедурою ПД [10,12,13].

Причини розвитку БЕН у хворих, які отримують терапію ПД

Загальні:

1. Метаболічні

- 1) Підвищення катаболізму білка внаслідок уремічної інтоксикації.
- 2) Обмеження поступлення білка (внаслідок анорексії, нудоти і блювоти, які розвиваються при уремії).
- 3) Резистентність до уремічних гормонів (інсулін, соматостатин).

- 4) Підвищення рівня катаболічних гормонів (глюкагон, паратгормон).
- 5) Пошкодження енергетичного метаболізму в клітинах і негативний енергетичний баланс.
- 6) Втрата метаболічної активності нирок.
2. Ятрогенні
Дієтичні обмеження
3. Пов'язані з ПД
 - 1) Втрати амінокислот і вітамінів в ході процедури діаліза.
 - 2) Гострі інфекційні захворювання.
 - 3) Напруження процесів хронічного запалення, катаболічний ефект перитонітів.
 - 4) Збережена залишкова функція нирок, наявність цукрового діабету, нефротичний синдром.
 - 5) Постійне всмоктування глюкози з діалізного розчину, що може призвести до анорексії, гіперглікемії, гіперінсулінемії, гіперліпідемії.

- 6) Анорексія у зв'язку з абсорбцією глюкози.
- 7) Хибне відчуття ситості внаслідок наявності діалізату в черевній порожнині.
- 8) Втрата деяких водорозчинних вітамінів в діалізат.

У хворих з ХХН, які отримують лікування перитонеальним діалізом також наявні додаткові фактори, що сприяють виникненню недостатності харчування. Так, якщо втрати амінокислот при перитонеальному діалізі порівнювати з втратами на гемодіалізі, то добові втрати білку тут значно вищі і складають 3-15 г/д. Втрати білку призводять не

тільки до порушення нутриційного статусу, але й до появи дисліпідемії. Варто зазначити, що у хворих з високими транспортними характеристиками очеревини внаслідок підвищених втрат нутрієнтів в діалізат та зниженого апетиту (в результаті підвищеного всмоктування глюкози), частіше виникає недостатність харчування, ніж у пацієнтів з низькою проникною очеревиною. Особливо сильно пошкоджується очеревина під час перитоніту, коли втрати білку збільшується у 2-3 рази, що негативно впливає на нутриційний статус хворого. Крім того, при діалізованому перитоніті підвищується вміст цитокінів, збільшується катаболізм [4,11].

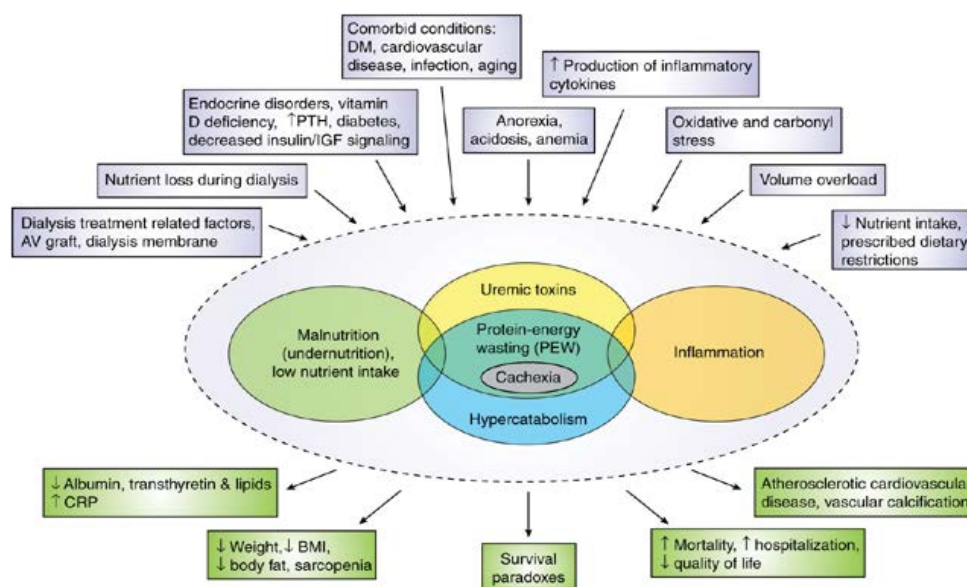


Рис. 1. Причини БЕН у хворих, які перебувають на замісній нирковій терапії.

У хворих на ПД при використанні діалітичних розчинів, що містять глюкозу відбувається її реабсорбція від 100 до 300 г глюкози на добу, що супроводжується хибним відчуття ситості і як наслідок, зниженням апетиту. Додатковим фактором, що обмежує вживання їжі у хворих на ПД, є надходження діалізату об'ємом 2-3 л у черевну порожнину, що призводить до підвищення інтраабдомінального тиску і відчуття повного живота. Було показано, що хворі, які знаходяться на ПД, вживають за 1 прийом у 1, 5-2 рази менший об'єм їжі, ніж здорові люди [11].

Аналіз динаміки нутриційних порушень у пацієнтів, які лікуються ПД, засвідчив, що частота їх змінюється з часом: в перші роки лікування ПД вага і жирова маса хворого збільшується в першу чергу за рахунок абсорбції глюкози з діалізату, а також за рахунок зниження фізичної активності [12]. В подальшому під дією бінесумісних діалітичних розчинів проникність очеревини збільшується, що призводить до збільшення втрат білку, амінокислот, електролітів, і вітамінів і сприяє виникненню недостатності харчування.

Деякі хворі при лікуванні ПД в зв'язку з супутньою патологією вимушені отримувати різ-

номанітні препарати (інгібітори ангіотензин перетворюючого фермента, антациди і ряд інших препаратів), які здатні безпосередньо впливати на апетит, змінюючи смакові відчуття, що призводить до зниження вживання основних нутрієнтів і сприяє прогресуванню БЕН. Також ряд лікарських засобів (препарати заліза, різноманітні антибактеріальні препарати та інші медикаменти) викликають розвиток нудоти, блювоти, розлад стільця, що негативно впливає на стан харчування хворих і прискорює темпи розвитку БЕН. Використання ж таких препаратів, як тетрацикліни, напряму здатні посилювати катаболізм білків, що веде до розвитку негативного азотистого балансу.

В роботах різноманітних дослідників показана роль метаболічного ацидоза як значимого катаболічного фактора. З наростанням ацидоза відбувається збільшення швидкості розпаду білка і прискорення окислення амінокислот [6,7,9].

Подальші дослідження W.E.Mitch et al. [12] показали, що сприяють розпаду білків при ацидозі АТФ-залежні протеолітичні системи. Ацидоз при уремії також стимулює окислення есенціальних амінокислот в м'язах [10,15], в особливості амінокислот з розгалуженим вуглецевим ланцюгом (ва-

лін, лейцин, ізолейцин). Зокрема, J. Bergstrom et al. [6] показали, що має місце лінійна залежність між ступенем ацидоза і концентрацією вільного валіна в м'язах хворих, які лікуються ПД.

Класифікація БЕН. На основі Міжнародної статистичної класифікації хвороб, травм і причин смерті 10-го перегляду виділяють 3 основні форми БЕН: маразм, квашиоркор і маразм-квашиоркор. Основними характеристиками маразма є: знижена маса тіла, виснаження енергетичних (підшкірно-жирова клітковина) і периферійних білкових (соматичний пул) запасів (атрофія скелетних м'язів), при збереженій функції печінки та інших внутріш-

ніх органів (вісцеральний пул білка) на фоні можливого імунодефіцита. Для квашиоркора характерні: підвищена або нормальна маса тіла, збережені запаси жиру і соматичного пулу білка, знижені вісцеральні білки (гіпопротеїнемія), набряки, десквамація шкіри і зміна її дериватів, анорексія, дистрофічні і функціональні порушення вісцеральних органів, в першу чергу, гепатомегалія і печінкова дисфункція, можливий імунодефіцит. Поєднаній формі притаманні: знижена маса тіла, риси білкового (периферійного і вісцерального), енергетичного, а також імунологічного дефіциту [10,12].

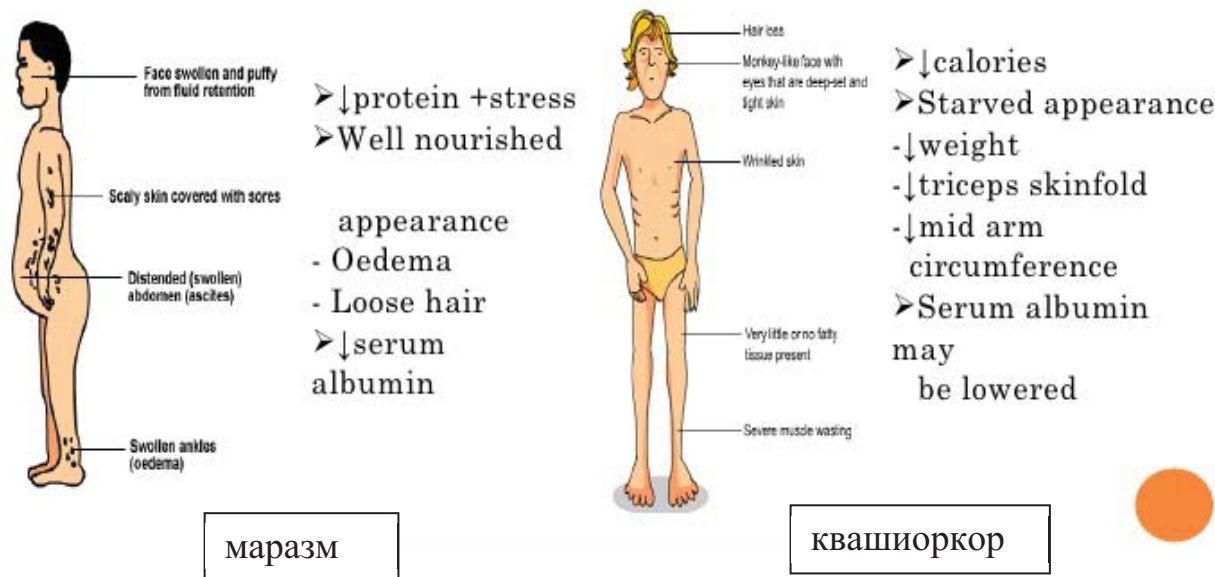


Рис. 2. Форми БЕН

Білко-енергетична недостатність буває легкого, помірного і важкого ступеня. Стадія встановлюється шляхом визначення різниці в процесах реальної і розрахункової ваги пацієнта, що підпорядкована зросту, використовуючи міжнародні стандарти (в нормі 90-110 %): легка БЕН- 85-90%, помірна – 75-85 %, важка - менше 75 %.

Білково-енергетична недостатність буває первинною і вторинною. Первинна обумовлена неадекватним надходженням харчових речовин, а вторинна є наслідком різних розладів чи прийому лікарських засобів, що утруднює використання харчових речовин. У хворих на ПД зустрічається обидва типи БЕН [8].

Отже, як можна побачити, порушення нутриційного статусу є вкрай важливою проблемою у хворих, які лікуються ПД. Висока прогностична значимість БЕН у пацієнтів на ПД пояснює необхідність своєчасної і точної діагностики цього стану. Однак до теперішнього часу в Україні існують певні труднощі в оцінці ряду параметрів у даній категорії пацієнтів, що значно утруднює виявлення БЕН. До них відносяться: відсутність штатно-

го дієтолога, недосконалість методів діагностики БЕН, спрощеність підходів, відсутність поділу порушень харчування за формами і ступенем вираженості та ін. На сьогодні, залишаються не вивченими частота та тяжкість розладів нутриційного статусу у пацієнтів, які лікуються ПД в Україні, не встановлені фактори ризику їх виникнення та не розроблені підходи до лікування. Не вивчені сукупний вплив хронічного запалення та коморбідних станів на розвиток нутриційних розладів у пацієнтів на перитонеальному діалізі та навпаки. Розуміння причин, що викликають БЕН у пацієнтів на ПД дозволяє більш ефективно вплинути на корекцію БЕН та покращити якість і подовжити період життя.

Таким чином, БЕН є важливою проблемою діалітичних хворих, яка тісно пов'язана із якістю життя пацієнтів, захворюваністю та смертністю. Оцінка НС діалітичних пацієнтів грає суттєву роль в щоденній нефрологічній практиці, так як важливо виявляти пацієнтів, які мають ризики виникнення нутриційних розладів, вчасно займатися профілактикою та лікуванням цих розладів.

ЛІТЕРАТУРА :

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2011 гг. / Б.Т.Бикбов, Н.А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16, №1. – С. 11-127.
2. Bergstrom J. Plasma and muscle free amino acids in maintenance dialysis patients without protein malnutrition / J. Bergstrom, A. Alvestrand, P. Furst // Kidney Int. - 2010. - Vol. 38, № 1. - P. 108-114.
3. Bergstrom J. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? / J. Bergstrom, B. Lindholm, E. Lacson [et al.] // Semin. Dial. - 2000. - Vol. 13, № 3. - P. 163-175.
4. Beto J. A. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis / J. A. Beto, V. K. Bansal, J Hart [et al.] // J. Ren. Nutr. – 2009 – Vol. 9. № 1. - P. 2-8.
5. Carvalho K. T. Nutritional profile of patients with chronic renal failure / K. T. Carvalho, M. I. Silva, R. Bregman // J. Ren. Nutr. - 2004. - Vol. 14, № 2. - P. 97-100.
6. Chertow G. M. Nutrition and the dialysis prescription / G. M. Chertow, A. Bullard, J. M Lazarus // Am. J. Nephrol. - 2006. - Vol. 16, № 1. - P. 79-89.
7. Delege M. H. Nutrition and renal disease. Practical Handbook of Nutrition in Clinical Practice / M. H. Delege, D. F. Kirby, S. J. Dudrick // CRC Press: Boca Ratin-Ann Arbor-London-Tokyo - 2011. - P. 197-214.
8. Foley R. N. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease / R. N. Foley, P. S. Parfrey, J. D. Harnett // J. Am. Soc. Nephrol. - 2006. - Vol. 7. - P. 728-736.
9. Garibotto G. Muscle amino acid metabolism and the control of muscle protein turnover in patients with chronic renal failure / G. Garibotto // Nutrition - 2009 - Vol. 15, № 2. - P. 145-155.
10. Loudon J. D. Acidosis and nutrition / J. D Loudon, R. R. Roberts T. H. Goodship // Kidney Int. - 2009. - Suppl. 73. - P. S85-S88.
11. Marckmann P. Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis / P. Marckmann // Clin Nephrol 2008; - Vol. 29, - P.75-78
12. Mitch W. E. Metabolic acidosis stimulates protein metabolism in uremia / W. E. Mitch // Miner. Electrolyte Metab. - 2006. - Vol. 22, № 1-3. - P. 62-65.
13. Reaich D. Correction of acidosis in humans with CRF decreases protein degradation and amino acid oxidation / D. Reaich, S. M. Channon C. M. Scrimgeour [et al.] // Am. J. Physiol. - 2008. - Vol. 265. - P. 230-235.
14. Rosman J. B. Amino acid profiles during prolonged dietary protein restriction . J. B. Rosman, M. Brandl, K Langer // Contrib. Nephrol. - 2010. - Vol. 81 - P. 188-193.
15. Schofield C. Why have mortality rates for severe malnutrition remained so high? / C. Schofield, A. Ashworth // Bull. World Health Organ – 2006 - Vol. 74, № 2 - P. 223-229.
16. Torun B. Protein - energy malnutrition. Modern nutrition in Health and Disease. (8th ed.) / B. Torun, F Chew, M Shils [et al.] // Williams and Wilkins. - 2004. - P. 950-976.
17. Walser M. Dialysis and protein malnutrition / M Walser // Kidney Int. - 2009. - Vol. 56, № 1. - P. 353.

Надійшла до редакції 29.04.2016

Прийнята до друку 17.05.2016

ГІПЕРКАЛІЄМІЯ: СУЧАСНА КОНЦЕПЦІЯ ТА НОВІ ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ

© Murray Epstein, 2016 International Society of Nephrology

Оригінальна версія роботи «Hyperkalemia: current concepts and emerging therapeutic options» опублікована у Kidney International Supplements (2016), Volume 6, Issue 1, 1-2 та доступна у електронному вигляді: [http://www.kisupplements.org/article/S2157-1716\(16\)00005-8/](http://www.kisupplements.org/article/S2157-1716(16)00005-8/)

Переклад: Снісар Л. М.

Гіперкаліємія є одним з найбільш важливих електролітних порушень через її потенційну здатність до аритмій, що загрожують життю. Гіперкаліємія залишається неприємною та складною проблемою для клініцистів, особливо в лікуванні пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) та серцево-судинними захворюваннями, зокрема, застійної серцевої недостатності (СН).

Протягом останніх 2-х десятиріч, медична спільнота стала свідком покращення розуміння фізіології нирок, обміну калію та недооціненої ролі екстраренальних кишкових механізмів моделювання обміну калію.

Основним фактором ризику розвитку гіперкаліємії є застосування інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС).

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ГІПЕРКАЛІЄМІЇ

У осіб з нормальною функцією нирок гіперкаліємія є рідкою. Набагато частіше гіперкаліємія реєструється у пацієнтів з ХХН, в силу зниженої здатності виводити з організму калій, наявності супутніх захворювань (наприклад, цукрового діабету), а також використання різних лікарських засобів, найбільш важливими з яких є іРААС.

Частота та предиктори гіперкаліємії.

Мало що відомо про захворюваність та поширеність гіперкаліємії серед загальної популяції населення, оскільки не існує серйозних досліджень з цього приводу. У дослідженні 129076 випадків госпіталізації серед пацієнтів старших за 65 років в Онтаріо, Канада, гіперкаліємію за МКБ-10 діагностовано у 2,6% пацієнтів швидкої допомоги та 3,5% стаціонарної допомоги. Специфічність діагностики гіперкаліємії була високою (99%), але її чутливість дуже низькою (14,6%), що свідчить про те, що справжня частота гіперкаліємії може бути вищою. Так само, низька частота гіперкаліємії представлена у 2-х великих дослідженнях, які проведені у американських ветеранів – 3,2% та 2,6%, відповідно.

Частота гіперкаліємії може змінюватись залежно від досліджуваної популяції. Дійсно, у пацієнтів з ХХН визначено значно вищу її частоту. У невеликому, одноцентровому дослідженні, у якому залучені дані 238 пацієнтів з середньою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) 14,6 мл/хв/1,73м², частота рівня калію сироватки крові 5,0 та 5,5 мекв/л складала 54% та 40%, відповідно. Інше

дослідження, в якому у 1277 ветеранів з середньою ШКФ 37 мл/хв/1,73м² автори аналізували частоту вмісту калію в сироватці крові > 5,3 мекв/л, яку визначили у 7,7% хворих. Проте, аналіз послідовних вимірювань калію в сироватці крові визначив принаймні 1 епізод гіперкаліємії під час медіани спостереження 2,7 року у 42% пацієнтів.

Пацієнти, які лікуються діалізом, мають високий ризик розвитку гіперкаліємії, через часту анурію. У дослідженні за участю 74219 пацієнтів, які лікувались гемодіалізом (ГД) у середньому 3 місяці, 12,5% з них мали рівень сироваткового калію > 5,5 мекв/л. Гіперкаліємія, також, часто спостерігається у пацієнтів з трансплантованою ниркою: від 44% до 73% у разі прийому інгібіторів кальциневрину.

Предиктори гіперкаліємії.

Основними предикторами підвищеного рівня калію сироватки крові в когортних дослідженнях були наявність цукрового діабету (ЦД), підвищене споживання білка, зниження сироваткового бікарбонату, біла раса та, найголовніше, знижена ШКФ. Пацієнтами з найвищим ризиком є хворі з наявністю декількох факторів. Дослідження, що проводилось за участю 245808 госпіталізованих ветеранів США, визначили ХХН як найбільш важливий фактор ризику розвитку гіперкаліємії, поряд з використанням іРААС. У цьому дослідженні скориговані показники гіперкаліємії у хворих з ХХН та без терапії іРААС були 8,22 та 1,77 на 100 людино-місяців, ретроспективно. Цікаво, що іРААС, викликають гіперкаліємію навіть у пацієнтів, які отримують діаліз, швидше за все, через їх дію на секрецію калію у шлунково-кишковому тракті.

Важливість застосування іРААС, як фактору ризику гіперкаліємії, продемонстровано результатами клінічних досліджень з використанням цих лікарських засобів у пацієнтів з ХХН та без неї. Загалом, частота гіперкаліємії має тенденцію до поширення у хворих на ХХН, особливо за застосування двох препаратів іРААС проти одного. Частота гіперкаліємії також може варіювати залежно від визначеного порогу. Беручи до уваги всі ці фактори, не дивно, що частота розвитку гіперкаліємії, пов'язаної з іРААС істотно варіює в межах від 1,9% до 38,4% за даними клінічних досліджень, проведених за участю пацієнтів з ХХН (табл. 1).

Таблиця 1

Частота гіперкаліємії, асоційованої з використанням інгібіторів РААС у пацієнтів з ХХН

Дослідження	Пацієнти на іРААС	Визначення гіперкаліємії	Випадки	Виключені через гіперкаліємію
RENAAL 2011	675 хворих з діабетичною нефропатією SCr 1,3-3 мг/дл	>5,0 та > 5,5 мекв/л	38,4% (>5,0) та 10,8% (> 5,5)	Не повідомляється
IDNT 2001	579 хворих з діабетичною нефропатією SCr 1-3 мг/дл	> 6,0 мекв/л	18,6%	2,1% проти 0,4% (ірбесартан у порівнянні з плацебо)
J-LIGHT 2004	58 японських пацієнтів, SCr 2,04 ± 0,48	> 5,1 мекв/л	5,2%	Не повідомляється
Benazepril в розширеному СКД 2006	226 китайських пацієнтів з пізніми стадіями ХХН, ШКФ 37,1 ± 6,3 (1 група) та 26,3 ± 5,3 (група 2)	≥ 6 мекв/л	1,9% (група 1) та 5,3% (група 2)	3 пацієнтів (1,3%) з групи 2 (неясно, з яких груп лікування)
AASK 2009	417 афро-американських пацієнтів, ШКФ 46,3 ± 13,5	> 5,5 мекв/л	7,2%	Не повідомляється
NEPHRON-D 2013	1448 американських ветеранів (99% чоловіків) з діабетичною нефропатією, СКФ 30-90	>6 мекв/л, або потреба у невідкладній допомозі, госпіталізації, чи діалізі	4,4% (лозартан + плацебо) та 9,9% (лозартан + лізиноприл)	Не повідомляється

AASK, African American Study of Kidney Disease and Hypertension; CKD, chronic kidney disease; IDNT, Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; J-LIGHT, Japanese Losarte- Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients; NEPHRON-D, Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes; RAASi, renin-angiotensin-aldostero-5 system inhibitor; RENAAAL, Reduction of Endpoints in NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus) with the Angiotensin II Antagonist Losartan; SCr, serum creatinire Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2014;10:653-662.

Ключову роль іРААС у розвитку гіперкаліємії підсумували 2 мета-аналізи, які вивчали клінічні випробування одного препарату іРААС у порівнянні з двома іРААС. Перший мета-аналіз 33 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 68405 пацієнтів повідомив, що використання двох іРААС було пов'язане зі збільшенням відносного ризику гіперкаліємії у 55% пацієнтів. Другий мета-аналіз 59 рандомізованих контрольованих досліджень з загальною кількістю 4975 хворих на ХХН повідомив, що використання двох препаратів іРААС призводить до збільшення концентрації калію сироватки у 3,4% пацієнтів та збільшення абсолютної швидкості розвитку гіперкаліємії.

Наслідки, асоційовані з гіперкаліємією.

Гіперкаліємія була пов'язана з підвищеною смертністю у пацієнтів з нормальною функцією нирок та у пацієнтів з ХХН різної стадії. У вели-

кій групі пацієнтів, які були госпіталізовані з гострим інфарктом міокарда, рівні калію сироватки продемонстрували U-подібну асоціацію з несприятливим прогнозом, більш висока смертність спостерігалась за рівня калію сироватки крові вищого за 4,0 мекв/л, більш високий ризик фібриляції шлуночків, пов'язаний з калієм сироватки крові > 5,0 мекв/л.

Схожі U-подібні асоціації між калієм сироватки та віддаленою смертністю були присутні у пацієнтів з діалізнезалежною ХХН та у хворих, що лікуються гемодіалізом. В останніх дослідженнях низький рівень смертності спостерігався у пацієнтів з рівнем калію сироваткою від 4,0 до 5,0 мекв/л. У пацієнтів, які отримували перитонеальний діаліз, гіперкаліємія та мінливість рівня калію сироватки були пов'язані з більш високою смертністю 1-го року лікування, але не з віддаленою смертністю.

Цікаво відзначити, що ризик, пов'язаний з гіперкаліємією був значно вищий у пацієнтів з нормальною функцією нирок та поступово зменшувався у випадках з більш вираженою ХХН. Ці знахідки припускають, що пацієнти з більш частими епізодами гіперкаліємії можуть мати кращі адаптаційні механізми до них. Дослідження також підкреслюють серйозний характер гіперкаліємії у пацієнтів з нормальною функцією нирок, незважаючи на її рідкісне явище в цій групі.

Особливу увагу слід приділяти хворим на діалізі. Переривчастий характер лікування викликає великі коливання рівня калію сироватки крові, які часто супроводжуються іншими аритмогенними електролітними та кислотно-основними порушеннями, такими як гіпокальціємія, гіпомагніємія та метаболічний алкалоз. Всі ці зміни у значній частині пацієнтів на діалізі відбуваються на тлі існуючих серцево-судинних захворювань та гіпертрофії лівого шлуночка, що потенціює умови високого ризику зловкісних аритмій.

Масштабні докладні епідеміологічні дослідження, що зв'язують динамічні інтрадіалізні зміни з аритміями, відсутні. Хоча наявні дослідження дозволяють припустити, що переддіалізна гіперкаліємія, гіпокальціємія та гіпомагніємія пов'язані з більш високою смертністю.

Гомеостаз калію та дискаліємія: ренальні, екстраренальні та кишкові ланки обміну калію.

Інтегровані механізми, що контролюють гомеостаз калію добре відомі та визначаються класичним балансом калію. Останнім часом все більшу увагу зосереджено на нових фізіологічних парадигмах, які збільшують складність та точність гомеостазу.

Дослідження, проведені у декількох видів тварин, а останнім часом і у людей, підтвердили наявність прямого механізму управління, який здатний контролювати екскрецію калію незалежно від змін концентрації сироваткового калію та альдостерону. Розуміння цього оновленого інтеграційного механізму управління гомеостазом калію є більш актуальним сьогодні, адже медична спільнота все більше орієнтується на розширення режимів лікування іРААС та ефективного лікування гіперкаліємії, яка викликана іРААС.

Добре відомо, що іРААС надають суттєві переваги, такі як зниження серцево-судинних ускладнень та уповільнення прогресування ХХН, застійної серцевої недостатності та діабетом. На жаль, лікування іРААС ускладнюється гіперкаліємією.

Нормальний баланс калію та ренальна екскреція калію.

Здорові люди споживають приблизно 70-80 ммоль калію на добу. Кишківник поглинає практично увесь спожитий калій та доставляє його у печінку за допомогою портальної циркуляції, де він виводиться. У нормальних умовах, мінімальна кількість калію з організму виводиться з калом.

Ренальна екскреція калію є основним регулятором його гомеостазу, який залежить від вільної фільтрації у клубочках, реабсорбції у великих проксимальних канальцях та строго регулюється секреторним процесом в дистальних звивистих канальцях та сегментах збірних канальців у корі та зовнішньому мозковому шар. Головними клітинами є 2 типи клітин збиральних трубочок, які складають приблизно 75% клітин. Вони опосередковують реабсорбцію натрію та секрецію калію, а також представляють собою мішені для ангіотензину II, альдостерону, рецепторів антагоністів мінералокортикоїдів та калійзберігаючих діуретиків.

Головні клітини діють за принципом електрохімічного градієнту на вході натрію в клітку через натрієвий канал у просвіті мембрани (молекулярна мішень амилорид) та базолатеральної мембрани натрій-калійної аденозінтрифосфатази (Na-K-АТФази).

Перший клас, канали ниркового зовнішнього медулярного калію (так званий ROMK), секретує калій за нормальних трубчастих потоках рідини та засвоюється залежно від попиту на секрецію калію. Інший клас калієвих каналів є «великі» канали провідності, які за нормальних умов є неактивними але виявляють підвищену активність під час високого трубчастого потоку або високої концентрації калію.

Фактори, які регулюють секрецію основного клітинного калію наступні: попереднє споживання калію; внутрішньоклітинний рівень калію; доставка натрію до клітин; швидкість потоку сечі; гормони, такі як альдостерон та катехоламін (рис 1).

Підводячи підсумок, нирки виділяють потрібну кількість калію для підтримки загального гомеостазу в організмі. У проксимальному відділі нефрону реабсорбується основна частина, а у дистальній ділянці відбувається екскреція калію. Таким чином, визначається остаточна кількість калію, що виводиться з організму з сечею.

Контроль балансу калію за принципом зворотного зв'язку.

Класичним прикладом контролю калію зі зворотнім зв'язком є гомеостатична система, яка визначається ступеневим каскадом. У відповідь на прийом їжі з високим вмістом калію, що включає глюкозу, секреція інсуліну підшлунковою залозою активує скелетні м'язи та печінку, яка перекачує калій (Na/K обмін) з плазми до внутрішньоклітинної рідини. Цей механізм мінімізує збільшення концентрації калію плазми. Під час м'язової активності, калій вивільняється у плазму та фільтрується у клубочках. Для підтримки балансу, кількість калію, що споживається з їжею (мінус невелика кількість втрати з калом) виводиться з організму з сечею.

У разі збільшеного споживання калію збільшується і його концентрація у плазмі, що викликає

синтез та вивільнення альдостерону з наднирників, який стимулює активність та синтез Na-K-АТФази та секрецію надлишку калія головними клітинами калієвих каналів у збиральних трубочках (рис 1 та

2). Альдостерон також підсилює виведення калію у дистальних відділах товстої кишки. Ця остання функція може бути надзвичайно важливою для адаптації у хворих на ХХН.

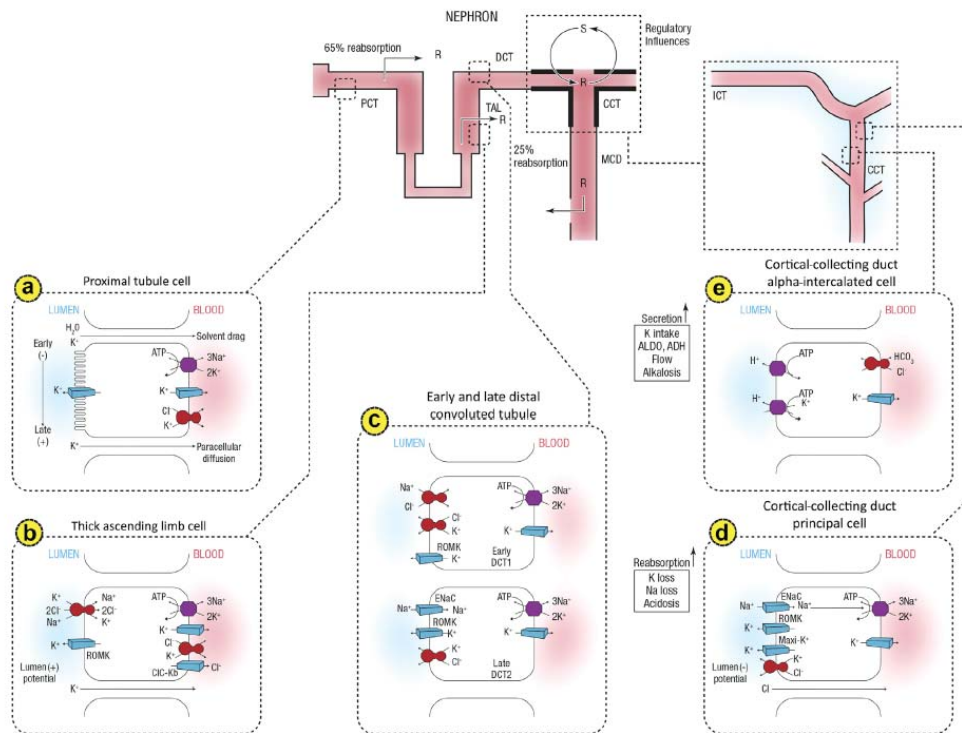


Рис. 1. Ренальна екскреція калію.

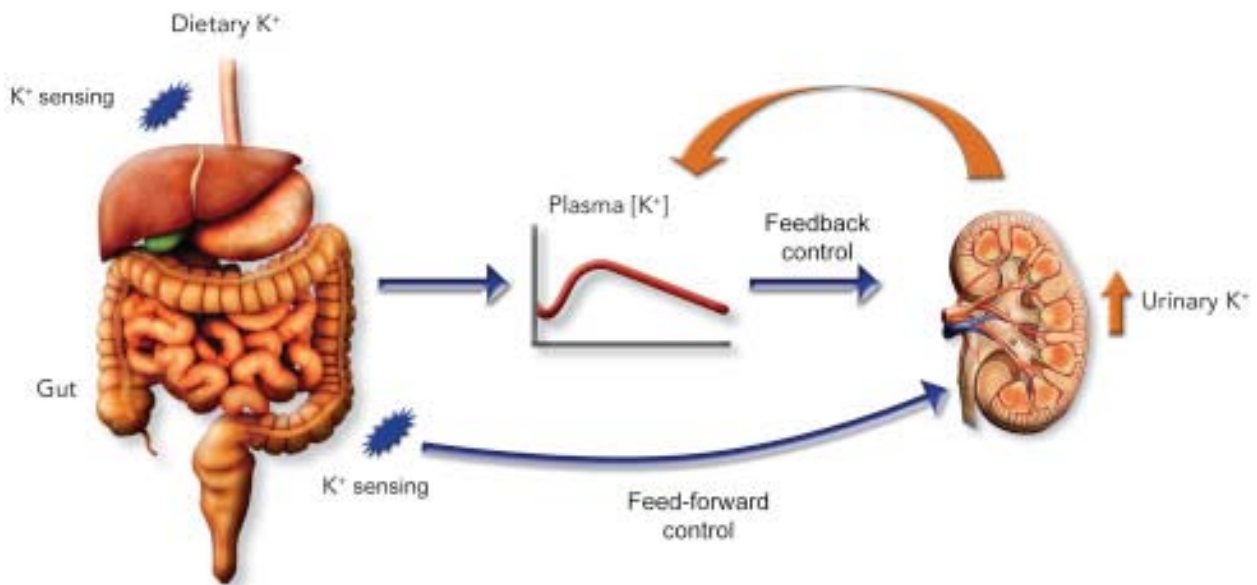


Рис. 2. Схематичне зображення взаємодоповнюючі ролі класичного зворотного зв'язку та безпосереднього механізму контролю гомеостазу калію.

Та навпаки, якщо споживання калію є дуже низьким або за надмірного виведення з сечею, концентрація калію у плазмі знижується та викликає регулювання за типом зворотного зв'язку, перерозподіляючи калій з внутрішньоклітинної рідини у плазму крові, тим самим зводячи до мінімуму

гіпокаліємію. Одночасно, скелетні м'язи стають інсулінорезистентними до поглинання калію (але не глюкози). Зокрема, інсулін продовжує бути посередником потрапляння глюкози у клітини, але надходження калію у клітини притупляється. Це може бути пов'язано зі зменшенням активності на-

трієвого насосу. Пригнічення споживання калію відбувається ще до зниження його концентрації у плазмі, що зменшує перехід калію з плазми у клітину.

У разі виникнення гіпокаліємії, зменшується вплив Na-K-АТФази на скелетні м'язи, що полегшує «витік» калію з внутрішньоклітинної рідини у плазму. Низька концентрація калію у плазмі пригнічує вивільнення альдостерону наднирниками; у результаті, нирка може повернути собі близько 1% профільтрованого калію (рис. 1). В умовах недостатності калію, реабсорбція калію може відбуватися навіть у збиральних трубочках. Цей складний механізм зворотного зв'язку для регулювання калію є не єдиним механізмом для компенсації ниркової екскреції калію. Швидше за все, існує додатковий механізм регулювання. «Безпосередній» контроль регулювання калію діє лише взаємодоповнюючим чином.

Випереджаюче управління балансу калію.

Випереджаюче управління відноситься до шляху у гомеостатичній системі, яке реагує на сигнал заздалегідь. Широко визнаним прикладом випереджаючого управління є умовне слиновиділення собак Павлова в очікуванні їжі. Навіть незначні зміни раціону калію, які недостатні для зміни його концентрації у плазмі або альдостерону та недостатні для активації управління зворотним зв'язком, здатні викликати швидкі зміни ниркової екскреції калію за допомогою механізмів випереджаючого управління.

Майже 30 років тому, Рабинович та ін. провели серію експериментів та продемонстрували, що споживання калію з їжею або його введення безпосередньо у шлунок вівці, було пов'язано з великим та значним збільшенням екскреції калію. Як продемонстровано у таблиці 1, збільшення екскреції калію не було пов'язано з збільшенням калію у сироватці крові або ШКФ.

Таблиця 1

Фактори збільшення екскреції калію з сечею, які пов'язані з харчуванням

1. Не пов'язано з збільшенням калію у сироватці крові або ШКФ і, таким чином, не є наслідком збільшення фільтрації калію.
2. Відсутність змін концентрації альдостерону у плазмі.
3. Введення альдостерону не змінює екскрецію калію.
4. Призначення антагоністу альдостерона не змінює ефект.
5. Екскреція калію зберігається навіть за змінення швидкості потоку сечі, екскреції натрію, або рН сечі.

Рабинович та ін. прийшли до висновку: «Еферентні фактори: альдостерон, потік сечі, екскреція натрію, або кислотно-основний статус, зміни калію в плазмі, не призводять до змін екскреції калію». Вони вважають, що існують рецептори, розташовані у системній циркуляції, які реагують на рівень ентэрального калію та впливають на ренальну екскрецію калію.

Згодом були проведені численні дослідження, які підтверджують ці висновки, додаткові дослідження намагаються визначити місце цього уявного «датчика» калію; оцінити потенціал сигналів, які можуть збільшити ренальну екскрецію калію.

Що стосується глюкагону, то діє він на рівні проксимальних каналців, а його потенційна роль у якості медіатора екскреції калію, спричиненого пероральною завантаженістю калієм, не доведена.

На рис. 3 наведені інтегровані функції нирок, екстрауренальні механізми та ефектори шлунково-кишкового тракту, які приймають участь у модуляції гомеостазу калію. Збільшення калію плазми у відповідь на його введення поступово послаблює адаптивні реакції з боку нирок, за допомогою ієрархії неренальних механізмів, включаючи участь інсуліну та глюкози, а також «датчиків» калію у шлунково-кишковому тракті.

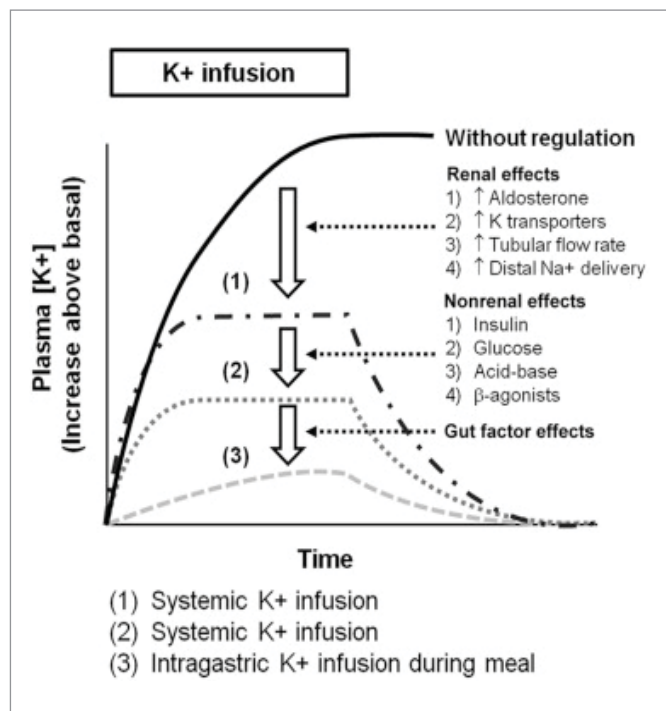


Рис. 3. Резюме інтегрованої ролі нирок, екстрауренальних механізмів та ефекторів шлунково-кишкового тракту у моделюванні гомеостазу калію.

Додаткові детермінанти ниркової екскреції калію.

Добовий ритм екскреції калію. Наявність циркадних ритмів, які характеризують функцію нирок, була зареєстровано понад 60 років тому. Ці ритми впливають на ШКФ, нирковий плазмоток, реабсорбцію та секрецію більшості основних електролітів. Піком циркадного ритму, який характеризує ниркову екскрецію калію в організмі людини, є середина доби. Цей шаблон не залежить від активності людини, харчування та більшості зовнішніх сигналів.

Цікаво відзначити, що ця модель ренальної екскреції калію спочатку вважалась обумовленою, головним чином, зовнішніми факторами. Проте, нещодавні дослідження показали, що ритми всередині каналців пояснюють більшість з цих змін. Steel та ін. припустили, що трансцелюлярний градієнт калію може бути рушійною силою для циклів екскреції калію. Нарешті, оскільки альдостерон грає вирішальну роль у ренальній екскреції калію, демонстрація циркадного ритму секреції альдостерону та його наступні ефекти на рівні трубочок, допускають можливість того, що циклами ренальної екскреції калію можна управляти за допомогою позаниркових циклів.

Постава та екскреція калію. На відміну від циркадного ритму, дослідження 1950-тих рр. продемонстрували, що постава не впливає на ренальну екскрецію калію. «Постава мало впливала на пролонгований ефект абсолютної екскреції калію з урахуванням добових ритмічних варіацій». «Зміна постави призводить до незначних порушень добового ритму екскреції калію, порівняно з екскрецією натрію.» Таким чином, постава може істотно впливати на швидкість потоку сечі та екскрецію натрію, але зміни у екскреції калію є відносно невеликими.

Абсорбція та екскреція калію у шлунково-кишковому тракті.

Як було зазначено раніше, близько 10% вжитого з їжею калію виводиться зі стільцем. Таким чином, на стандартній західній дієті із вживанням приблизно 80 мекв калію/добу, приблизно 8 мекв виводиться із стільцем. У здорових людей, велика частина вжитого калію поглинається в тонкому кишківнику, у товстій кишці відбувається остаточне поглинання калію. Під час транспорту калію у дванадцятипалій кишці, худій, клубовій та ободовій кишках відбувається його пасивне поглинання. Пасивна секреція калію відбувається у товстому кишківнику та була продемонстрована її роль у гомеостазі калію у хворих на діалізі. Призначення мінералокортикоїдів призводить до збільшення екскреції калію зі стільцем.

Обмін калію у товстому кишківнику. Останні експериментальні дослідження визначили деталі обміну K^+ у ободовій кишці ссавців. Одним з важливих аспектів транспорту K^+ у товстій кишці є сегментарна різниця. За нормальних умов, про-

ксимальна частина товстої кишки виконує секрецію K^+ , у той час як поглинання K^+ спостерігається у дистальному відділі товстої кишки. Активна реабсорбція K^+ у дистальному відділі товстої кишки відбувається трансцелюлярним маршрутом та включає у себе первинний активний крок K^+ через апікальну мембрану. У ссавців цей активний транспорт у дистальному відділі товстої кишки, здійснюється за допомогою нешлункової Н-К-АТФази, яка локалізована у поверхневих клітинах дистального відділу товстої кишки. У разі блокування Н-К-АТФази, підтримка рівню K^+ сироватки спостерігалась за нормальної дієти, гіпокаліємія розвивалась за підтримки дієти з низьким вмістом K^+ . Таким чином, Н-К-АТФаза грає критичну роль в реабсорбції K^+ у товстій кишці.

Доведено секрецію K^+ у проксимальному та дистальному відділах товстої кишки тварин, які отримували насичену K^+ дієту. Наявні дані демонструють, що секреція K^+ здійснюється у K^+ -каналах. Важливо відзначити, що в умовах ХХН, зокрема діалізу, секреція K^+ в ободовій кишці значно посилюється та є важливим аспектом екскреції K^+ . Нещодавне схвалення K^+ -зв'язуючого полімеру - патіромер (Veltassa; Relypsa, Redwood City, CA) та майбутня поява калійбіндеру – цирконію натрія циклосікат (також відомий як ZS-9; ZS Pharma, Сан-Матео, Каліфорнія), обидва з яких моделюють ефекти в значній мірі у товстій кишці, ще більше підкреслюють важливість підвищення нашого розуміння фізіології обміну калію у товстому кишківнику.

Зв'язування калію в шлунково-кишковому тракті.

Роль калій-зв'язуючих смол у гіперкаліємії. Приблизно 5% - 10% K^+ секретується у ободовій кишці. Калій регулярно виводиться з організму разом з калом. Процес потенційно може бути збільшений за допомогою катіонообмінної смоли, що може призвести до подальшого збільшення екскреції калію з калом. В останній статті Weir розглядає потенційну роль та недоліки найбільш широко використовуваної натрій полістіролсульфонатної смоли (Kayexalate; Klovic Pharmaceuticals, Cary, NC, та інші).

Ці міркування заклали основу для раціонального використання калій-зв'язуючих патіромер та ZS-9. Як інформує Weir, один з цих нових агентів, патіромер, був схвалений комітетом з контролю за продуктами та ліками США 21 жовтня 2015 року. Інший агент, ZS-9, знаходиться у заключній стадії клінічної розробки для лікування гіперкаліємії та, після прийняття Комітетом з контролю за продуктами та ліками США, буде застосовуватись як новий лікарський засіб, передбачувана дата розгляду 26 травня 2016 року.

Резюме.

Ми всебічно розглянули комплексні механізми, що контролюють підтримку гомеостазу калію та модуля-

цію класичного «управління зі зворотним зв'язком». Ми також розглянули нещодавні дослідження, які зосередили увагу на нових фізіологічних парадигмах, що збільшують складність, але і точність гомеостазу калію. Розуміння цього оновленого інтеграційного механізму управління гомеостазом калію є більш актуальним сьогодні, коли медична спільнота орієнтується на розширення режимів лікування іРААС, які були зареєстровані для надання істотних переваг, таких як зниження серцево-судинних ускладнень та уповільнення прогресування захворювання нирок, але на жаль, з подальшим розвитком гіперкаліємії. Ми сподіваємося, що повідомлені знання будуть сприяти лікуванню гіперкаліємії.

ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ ГІПЕРКАЛІЄМІЇ.

Незважаючи на потенційно небезпечні для життя наслідки гіперкаліємії, симптоми часто відсутні або незначні. Проте, коли гіперкаліємію виявлено, оцінка життєвих показників має важливе значення для гемодинамічної стабільності та ідентифікації серцевих аритмій, пов'язаних з гіперкаліємією. Залежно від важкості та швидкості настання, гіперкаліємія може бути пов'язана з істотними змінами електрокардіограми (ЕКГ), які можуть призвести до смерті, якщо не надано належних заходів. Після визначення гіперкаліємії вся клінічна картина повинна бути прийнята до уваги, в тому числі оцінка гемодинамічної стабільності, наявності інших електролітних порушень та оцінка ЕКГ. Маніфестація ЕКГ та її еволюція можуть бути непередбачуваними.

Гіперкаліємія може бути класифікована відповідно до рівня сироваткового калію (K^+): м'яка (5,5-6,5 мекв/л), помірна (6,5-7,5 мекв/л) та важка (>7,5 мекв/л). Проте, важкість клінічних проявів залежить не тільки від рівня сироваткового K^+ , але і від наявності супутніх електролітних порушень та інших супутніх захворювань.

Симптоми, які пов'язані з гіперкаліємією, є неспецифічними та включають м'язовий біль, парестезії, слабкість, нудоту, блювоту, прискорене серцебиття. Життєво важливі ознаки, як правило, нормальні, однак, брадикардія внаслідок блокади серця або прискорене дихання внаслідок слабкості дихальних м'язів можуть бути присутніми. Під час обстеження серця час від часу виявляють екстрасистоли або брадикардію. Могуть бути присутніми слабкість скелетних м'язів та периферичний параліч, поряд з депресією або відсутністю глибоких сухожилкових рефлексів.

ЕКГ зміни, пов'язані з гіперкаліємією.

Досить часто, залежно від важкості та швидкості настання, гіперкаліємія може бути пов'язана з істотними змінами ЕКГ, які можуть призводити до смерті, якщо не проводити належні заходи. Через небезпечний для життя характер гіперкаліємії, ретельний скринінг у групах високого ризику має першорядне значення.

ЕКГ ознаками, пов'язаними з «м'якою» гіперкаліємією (сироватковий $K^+ = 5,5-6,5$ мекв/л)

є високі, загострені та вузькі Т-хвилі у передсерді (V2-V4) та блоки (лівої передньої та лівої задньої ніжок). Помірна гіперкаліємія (сироватковий K^+ від 6,5 до 7,5 мекв/л) може бути пов'язана з атріо-вентрикулярною блокадою першого ступеня, зниженням амплітуди Р-хвилі з подальшим зникненням хвиль Р та синусовим блоком. Також описані депресія сегменту ST, іноді підйом ST, які імітують гострий інфаркт міокарда. Важка гіперкаліємія (K^+ сироватки >7,5 мекв/л) проявляється атипичним розшаруванням пучка Гіса, порушенням внутрішньошлуночкової провідності, шлуночковою тахікардією, фібриляцією шлуночків, ідіоventрикулярним ритмом та асистолією. Важка гіперкаліємія може імітувати картину синдрому Brugada, який зникає швидко з корекцією гіперкаліємії. Інші зміни ЕКГ включають атріоventрикулярні аритмії, атріоventрикулярні блокади та псевдонормалізацію перегорнутих Т-хвиль. У пацієнтів з кардіостимуляторами можуть змінюватись Р-хвилі та QRS-комплекс. Ефект гіперкаліємії на серце змінюється залежно від тканини. Передсердні клітини міокарда більш чутливі до ефектів гіперкаліємії, ніж шлуночкові клітини, далі клітини синусового вузла, пучка Гіса та міжпередсердних шляхів. Симпатична нервова система, грає певну роль у опорі синусового вузла до гіперкаліємії.

Рівень сироваткового K^+ та ЕКГ прояви залежать і від наявності інших електролітних відхилень (концентрації кальцію, магнію, натрію, хлориду), кислотно-основних порушень, температури тіла, а також від супутніх захворювань, таких як кардіоміопатія, та призначення дигоксину. Супутнє застосування інших препаратів, також можуть мати значення. М'яка гіперкаліємія, що пов'язана з брадикардією, виникає у хворих, які отримують верапаміл. Хоча типові ЕКГ прояви гіперкаліємії більш вірогідні за присутності важкої гіперкаліємії (рис. 4), важливо відзначити, що характерні зміни ЕКГ не завжди присутні, навіть у хворих з важкою гіперкаліємією. Вкрай важливо під час лікування гіперкаліємії враховувати всю клінічну картину, а не тільки рівень калію. Крім того, зміни ЕКГ мають низьку чутливість у осіб з гіперкаліємією. Серед пацієнтів з термінальною стадією ХХН особливо високий ризик гіперкаліємії, відмінності у рівні кальцію можуть сприяти прогностичній цінності ЕКГ для діагностики гіперкаліємії. У старшому віці та у хворих на цукровий діабет низька ймовірність індукованих гіперкаліємією Т-хвиль.

Штучна гіперкаліємія та клінічні стани, які затрудняють встановлення діагнозу.

Як правило, рівень K^+ сироватки вимірюється у пацієнтів з гіперкаліємією натщесерце. Вочевидь, що це не враховує зміни K^+ сироватки крові, які можуть виникнути після прийому їжі. Як правило, навіть значна кількість K^+ , що надходить з їжею, може бути швидко поглинена завдяки дії на клітини інсуліну та катехоламінів на ранніх стадіях, а також за-

Гіперкаліємія

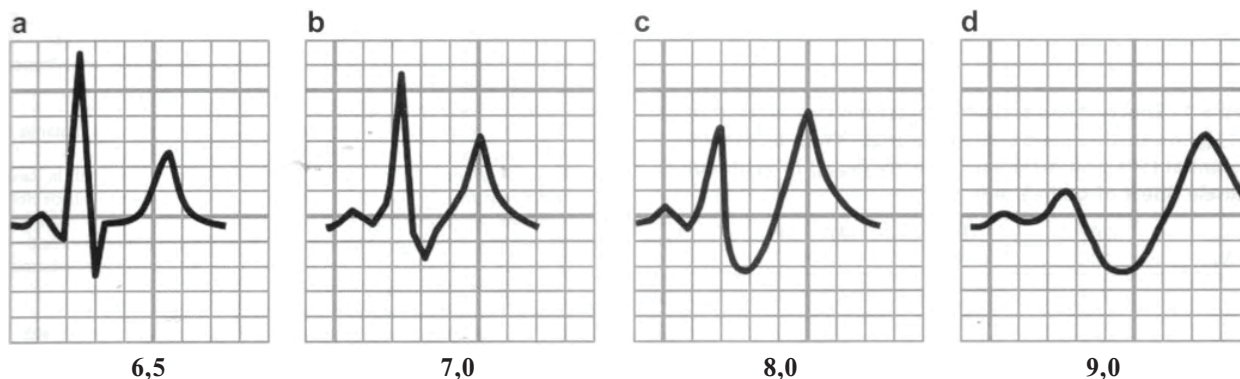


Рис. 4. Типове прогресування ЕКГ відхилень, які індуковані гіперкаліємією.

(а) Т хвилі досягли максимуму; (б, в) прогресивно пласкі Р-хвилі та подовження QRS; (д) потенційно термінальна аритмія.

вдяки дії альдостерону на ренальну каналцеву екскрецію K^+ . Екскреції K^+ також піддається циркадний ритм. Однак, пацієнти, у яких не виробляється інсулін, або у яких зменшено виробництво альдостерону, «синдром гіпоальдостеронізму», особливо поширений серед пацієнтів з діабетом, можуть відбуватись швидкі підйоми K^+ у сироватці крові до дуже небезпечного рівня. Додатковим клінічним наслідком гіперкаліємії є зниження ренального виробництва аміаку, а також наявність метаболічного ацидозу, що було пов'язано з тривалою гіперкаліємією. Це, як правило, лікарями не контролюється.

Неврологічні розлади, які пов'язані з гіперкаліємією.

У пацієнтів з гіперкаліємією можуть спостерігатись неврологічні розлади: м'язова слабкість та, рідше, параліч. Неврологічні розлади, пов'язані з високим рівнем K^+ сироватки, зустрічаються у пацієнтів з сімейним періодичним паралічем, або можуть бути спорадичними знахідками у хворих з важкою гіперкаліємією. Серед 119 пацієнтів з гіперкаліємією та неврологічними проявами, описаних в огляді, у 56 (47,1%) спостерігався млявий тетрапарез, у 38 (31,9%) - периферичний параліч, у 25 (21%) - м'язова слабкість, у 26 (21,8%) - парестезії або дизестезії, 22 (18,5%) хворих було важко дихати, 12 (10,1%) мали млявість, 7 (6,0%) мали втрату

чутливості та 6 (5,1%) мали дисфагію або утруднення під час жування. Також повідомлялось про гостру квадріплегію, як прояв гіперкаліємії.

Електрофізіологічні наслідки гіперкаліємії

Клінічні прояви гіперкаліємії є результатом істотних змін збудливості та швидкості провідності усіх збудливих клітин. Концентрація калію набагато більше всередині ($[K^+]_i$), ніж зовні ($[K^+]_o$) клітини, цей градієнт є найбільш важливим фактором, що визначає та регулює мембранний потенціал спокою (RMP). Рівняння Nernst є пре диктором ефекту змін K^+ - градієнта на RMP (V_m):

$$V_m = - 61,5 \log [K^+]_i / [K^+]_o$$

Зменшення позаклітинної концентрації K^+ призводить до зменшення провідності калію всередину та проникності мембрани для K^+ , що призводить до гіперполяризації RMP. Гіпокаліємія також призводить до зменшення затримки RMP, що пояснює коротшу тривалість потенціалу дії за низького $[K^+]$ та тривалішу за більш високої концентрації $[K^+]$. На противагу цьому, гіперкаліємія підсилює провідність та проникність мембрани для K^+ , що призводить до деполяризації клітинних мембран.

Різні рівні гіперкаліємії впливають на RMP та пороговий потенціал. Ця концепція добре ілюструється в експериментах, описаних у таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив позаклітинної концентрації калію $[K^+]_o$ на мембранний потенціал спокою (RMP), пороговий потенціал (TP) та максимальну швидкість (V_{max}) у м'язових волокнах шлуночків морських свинок

$[K^+]_o$ (mM)	RMP (mV)	TP (mV)	RMP - TP (mV)	V_{max} (V/S)
2.0	99.4	72.7	26.7	236
5.4	83.0	65.1	17.9	219
10.0	65.8	51.4	14.4	178
11.5	62.8	45.6	17.2	154
13.0	60.7	41.9	18.8	103
16.2	55.4	34.7	20.7	45

Адаптовано з дозволу Кішіда Н, Surawicz B, Fu LT. Вплив K^+ та K^+ поляризації на індукованої (dV/dt) max, пороговий потенціал, вхідний опір мембрани міокарда шлуночків у морських свинок та котів. Circ Res. 1979; 44: 800-814.

ВИСНОВОК

Через її вплив на РМП та збудливі клітини, гіперкаліємія є потенційно небезпечним для життя розладом. Клінічні та фізикальні симптоми часто відсутні. У пацієнтів з діагностованою гіперкаліємією вся клінічна картина повинна бути прийнята до уваги, у тому числі і оцінка гемодинамічної стабільності, наявність інших електролітних порушень та оцінка ЕКГ. Адже ЕКГ прояви та їх еволюції можуть бути непередбачуваними.

Гіперкаліємія є обмеженням для застосування іРААС: суттєва різниця між керівними принципами лікування та реальною клінічною практикою.

Нещодавні дослідження повідомили про значну різницю між рекомендаціями та реальною практикою у використанні іРААС. Комплексний, ретроспективний аналіз великої бази даних медичних записів (>7 мільйонів пацієнтів), провів оцінку 3 основних проблем: (I) - чи призначають іРААС у відповідності з керівними принципами лікування, (II) - що відбувається з призначенням іРААС після розвитку гіперкаліємії та (III) - які клінічні наслідки у пацієнтів після припинення іРААС, або якщо призначені дози нижче, ніж рекомендують. Отримані результати свідчать про те, що існує істотний розрив між рекомендаціями та реальними моделями призначення лікарських засобів іРААС. Так, більше половини пацієнтів з супутніми кардіоренальними захворюваннями отримували іРААС у нижчих, ніж рекомендовані, дозах; 14%-16% з них взагалі припинили терапію іРААС. За виникнення помірної або важкої гіперкаліємії терапію іРААС припиняють майже у половини пацієнтів на максимальній дозі та майже у одній третині пацієнтів на субмаксимальній дозі. Цей аналіз висуває на перший план проблему розпорядчих рішень терапії іРААС, які врівноважують ризик спровокувати гіперкаліємію та користь зниження кардіоренальної захворюваності та смертності. Хворі на ХХН з супутнім цукровим діабетом або серцевою недостатністю мають найвищий ризик розвитку гіперкаліємії. Ці спостереження є «закликом до дії», щоб розробити нові методи лікування для зниження калію в сироватці крові, досягнення та підтримки нормокаліємії у довгостроковій перспективі.

Гіперкаліємія, як електролітне порушення, вже давно цікавить як клініцистів, так і фізіологів. Як докладно описано Kovessy, Campese та Adenuga, гіперкаліємія є найбільш важливим гострим електролітним порушенням, через потенціал до заподіяння загрозливих для життя аритмій. Гіперкаліємія залишається неприємною та складною проблемою для лікарів, особливо у лікуванні пацієнтів з ХХН та серцево-судинними захворюваннями, зокрема, застійною серцевою недостатністю.

РААС відіграє центральну роль у патогенезі серцево-судинних захворювань та захворювань нирок. Пригнічення РААС дає кілька корисних ефектів: може знизити кров'яний тиск, запобігти ураженню органів-мішеней у пацієнтів з гіпертензією та цукровим діабетом. Важливо відзначити, що гальмування РААС продемонструвало поліпшені результати у пацієнтів з вищеперерахованими клінічними станами. Останні звіти були зосереджені на здійсненні належного гальмування РААС з акцентом на оптимізацію дозування.

Від моменту публікації CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) минуло 20 років, реалізація терапії іРААС отримала широке поширення з декількома стратегіями РААС гальмування у діапазоні від оптимізації одного препарату до реалізації комбінаційної терапії. На сьогодні у клінічній практиці використовуються 3 основних класи іРААС: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) та антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів (АРМ).

У таблиці 3 надається короткий опис рекомендацій щодо призначення іРААС з метою зниження захворюваності, сповільнення темпів прогресування ХХН та покращення виживання пацієнтів. Переваги іРААС встановлено у лікуванні серцево-судинних захворювань, недоліки цих препаратів – це підвищення ризику розвитку гіперкаліємії, особливо у пацієнтів з ХХН або у пацієнтів, які одночасно отримують декілька препаратів іРААС. Гіперкаліємія варіює у дослідженнях від 2% до >50%, залежно від популяції пацієнтів та стадії ХХН. Як не дивно, пацієнти з факторами ризику розвитку гіперкаліємії (наприклад, похилий вік, ЦД, ХХН), отримують найбільшу абсолютну перевагу від терапії іРААС.

Таблиця 1

Рекомендації нормативи лікування іРААС серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок та цукрового діабету.

Показання до застосування	Рекомендації	Джерело рекомендацій	Рівень рекомендацій	Рівень доказовості
Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (ФВ)	У хворих з ІМ та зниженою ФВ, іАПФ або БРА слід використовувати для запобігання СН.	ACC/АНА	I	A
	За умов відсутності протипоказань, іАПФ рекомендуються пацієнтам з СН та ФВ $\leq 40\%$.	ESC ACC/АНА	I	A
	БРА рекомендуються пацієнтам з СН та низькою ФВ у разі непереносимості іАПФ.	ESC ACC/АНА	I	A
	Додаткове призначення БРА може розглядатися у якості постійної симптоматичної терапії у пацієнтів з СН та зниженою ФВ, які вже приймають іАПФ і -блокатора та мають толерантність до антагоністів альдостерону.	ESC ACC/АНА	IIb	A
	АРМ рекомендуються пацієнтам з II по IV клас СН згідно NYHA та мають ФВ $< 35\%$.	ESC ACC/АНА	I	A
	АРМ рекомендовані пацієнтам, які перенесли гострий інфаркт міокарду та мають ФВ $\leq 40\%$, симптоми СН або ЦД, за відсутності протипоказань.	ACC/АНА	I	A
Хронічна хвороба нирок	БРА або іАПФ рекомендовані пацієнтам з ЦД та ХХН з альбумінурією від 30 до 300 мг/д з метою профілактики прогресування ХХН.	KDIGO	II	D
	Для профілактики прогресування ХХН, рекомендоване застосування БРА або іАПФ у дорослих хворих на ЦД обох типів та у хворих на ХХН з альбумінурією > 300 мг/д.	KDIGO	I	B
	Не рекомендовано припиняти лікування іАПФ, БРА, АРМ або прямим інгібітором реніну у пацієнтів зі ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м ² , оскільки вони залишаються нефропротективними.	KDIGO	H3	H3
	У популяції > 18 років з ХХН, початкове гіпотензивне лікування повинно включати іАПФ або БРА з метою нефропротекції. Це відноситься до всіх пацієнтів з ХХН та гіпертензією, незалежно від раси або наявності діабету.	JNC 8	Мінливі	B
Цукровий діабет	Фармакологічна терапія для пацієнтів з ЦД та гіпертензією повинна включати в себе або іАПФ, або БРА.	ADA		B
	іАПФ або БРА пропонуються для лікування діабетичної нефропатії у хворих з альбумінурією від 30 мг/добу.	ADA		B (30-299 мг/д) A (> 300 мг/д)
Медикаментозно резистентна гіпертензія	АРМ слід розглядати, якщо ніяких протипоказань не існує.	ESH/ESC	IIa	B

ACC - Американський коледж кардіології; іАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; ADA - Американська діабетична асоціація; АНА - Американська асоціація серця; БРА - блокатори рецепторів ангіотензину; ХХН - хронічна хвороба нирок; ЦД - цукровий діабет; ФВ - фракція викиду лівого шлуночка; ESC - Європейське товариство кардіологів; ESH - Європейське суспільство артеріальної гіпертензії; ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; СН - серцева недостатність; СНзФВ СН зі зниженою ФВ; JNC - Об'єднаний національний комітет; KDIGO - Захворювання Нирок Покращення Глобальних Результатів; ІМ - інфаркт міокарда; АРМ - антагоніст рецептора мінералокортикоїдів; H3 - не застосовується; NYHA - Нью-Йоркської асоціації серця.

КЛІНІЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ ІРААС ТА ГІПЕРКАЛІЕМІЯ.

Останні звіти виділили кілька важливих аспектів у схемах лікування іРААС, що не були достатньо оцінені. Реальну поширеність гіперкаліємії задокументовано у клінічних випробуваннях, в тому числі RALES, EFHESUS та EMPHASIS-HF.

Дослідники дійшли висновку, що спіронолактон використовується широко у хворих з серцевою недостатністю без урахування фракції викиду та рекомендацій New York Heart Association щодо оптимізації лікування іАПФ та -блокаторами. Автори продемонстрували, що за прогресування ХХН, поширеність СН та цукрового діабету збільшується, що ще більше підвищує ризик гіперкаліємії (рис. 5).

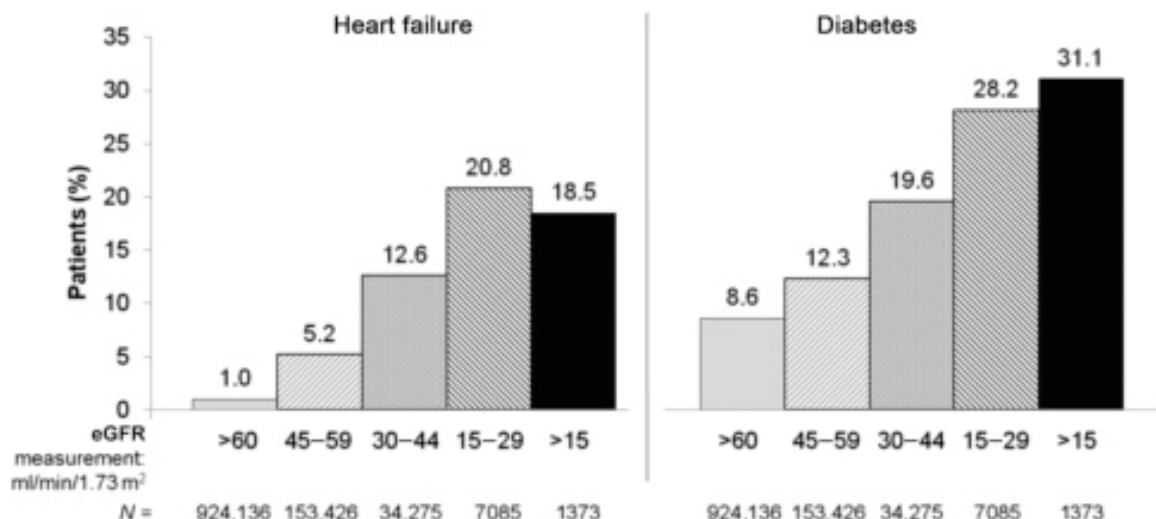


Рис. 5. Частота СН та ЦД залежно від стадії ХХН.

Терапія іРААС у пацієнтів зі ШКФ <30 мл/хв.

Багато чисельні дослідження демонструють недостатнє застосування іРААС у пацієнтів з ХХН та припускають, що гіперкаліємія є основною перешкодою для їх призначення. Проте, нещодавні публікації припустили, що пацієнтам з СН та супутньою ХХН III-IV стадій також слід призначати іРААС. Відносний ризик зниження смертності протягом 5-річного періоду спостереження склав 24%. Отже, існує висока ймовірність того, що пацієнти з хронічною СН та помітно зниженою нирковою функцією, більше не будуть виключені з клінічних досліджень. Проте, розумно очікувати,

що терапія іРААС у цієї когорти пацієнтів призведе до ще більш частого та більш серйозного розвитку гіперкаліємії.

Дозування іРААС після епізоду гіперкаліємії.

М. Епштейн та співавтори провели аналіз частоти застосування іРААС до та після епізоду гіперкаліємії у хворих на ХХН, СН і ЦД, а також виживаності пацієнтів залежно від призначення іРААС. Автори встановили, що у більшості пацієнтів з м'якою та помірною гіперкаліємією доза цих лікарських засобів була знижена або повністю відмінена (рис. 6).

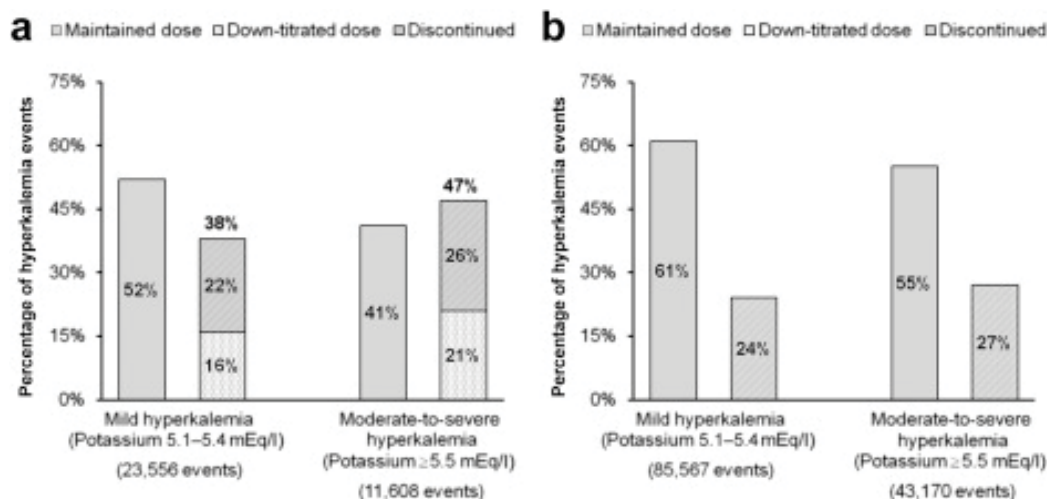


Рис. 6. Еволюція призначення іРААС залежно від частоти і рівня гіперкаліємії.

Проте, смертність пацієнтів, які отримували субмаксимальні дози іРААС або повністю припинили їх прийом, була вдвічі вищою, ніж у пацієнтів

на максимальних дозах, незалежно від статусу коморбідності (рис. 7).

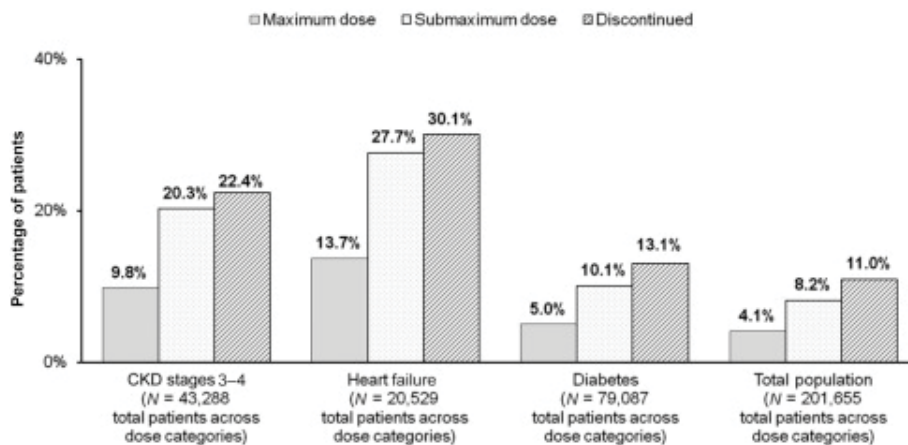


Рис. 7. Смертність пацієнтів залежно від попереднього застосування іРААС.

Висновки для наступних кроків.

Результати наведених досліджень демонструють значний розрив між існуючими рекомендаціями та реальною практикою призначення іРААС. Велика іронія полягає в тому, що саме ті пацієнти, яким необхідно отримувати максимальні дози іРААС (ХХН з супутнім ЦД або СН), перебувають у групі найвищого ризику розвитку гіперкаліємії.

Ці спостереження є закликком до дії – розробки нових методів зниження калію сироватки, досягнення та підтримки нормального рівня калію крові.

СУЧАСНІ ТА МАЙБУТНІ ОПЦІЇ ЛІКУВАННЯ ТА МЕНЕДЖМЕНТУ ГІПЕРКАЛІЄМІЇ.

Підвищення сироваткового калію від 0,4 до 0,5 мекв/л є звичайним явищем за застосування іРААС. Проте, збільшення може бути набагато більшим у разі одночасного прийому нестероїдних протизапальних лікарських засобів, замінників солі або харчових домішок, вживанні великої кількості фруктів, що містять калій, такі як диня або кавун. Таким чином, є важливою необхідністю утримувати калій сироватки в безпечному діапазоні, особливо у хворих ХХН або серцево-судинними захворюваннями, які отримують іРААС.

Гостра гіперкаліємія.

Існує 3 різні стратегії лікування гострого підвищення калію сироватки, що призводить до нестабільності клітинних мембран серця та потенційно летальних аритмій.

Перша з цих стратегій полягає у стабілізації мембранних потенціалів за рахунок підвищення порога потенціалу дії серця. Швидко введення глюконату кальцію піднімає поріг потенціалу дії серця протягом короткого періоду та надає час для реалізації інших заходів.

Надалі лікар може сприяти перерозподілу калію у клітині шляхом введення або глюкози та інсуліну або -агоністів. Проте, останній підхід може бути проблематичним, особливо у людей, які страждають серцево-судинними захворюваннями.

Та, нарешті, знизити рівень калію можна за рахунок застосування діуретиків. Лікар може також призначати бікарбонат натрію з діуретиками для подлуження сечі та підвищення екскреції калію шляхом надання більшої кількості натрію для обміну з калієм. Усунення калію через шлунково-кишковий тракт також може бути полегшене шляхом призначення калій зв'язуючих смол – полістерол сульфат натрію (SPS) (Kayexalate; Covis Pharmaceuticals, Cary, NC). Крім того, може знадобитися гострий гемодіаліз з метою швидкого зменшення рівня калію сироватки.

Хронічна гіперкаліємія.

Зменшення вживання калію з їжею є важливою стратегією для лікування хронічної гіперкаліємії. Наприклад, чашка нежирного молока має близько 11 мекв калію, а чашка простого йогурту має майже 14 мекв калію. Крім того, овочі або фрукти, такі як родзинки, кавун, авокадо, грейпфрут або диня багаті калієм. Багато овочів, в тому числі шпинат та брюссельська капуста, дуже багаті калієм, в той час як салат та боби значно нижче. Дієтична освіта є необхідною складовою лікування хронічної гіперкаліємії.

Таблетки бікарбонату натрію можуть бути використані у хворих з гіперкаліємією та важким ацидозом.

Полістерол натрію сульфат (ПНС) був схвалений Комітетом FDA (США) у 1958. Його можна приймати у дозі від 50 до 60 г 1 - 4 рази на добу, у 1 грамі ПНС міститься близько 100 мг натрію. У 2009 році FDA випустило попередження, зазначивши, що були випадки некрозу товстої кишки та інших

серйозних шлунково-кишкових подій, пов'язаних з використанням ПНС. FDA виступив проти використання ПНС та попередив про можливість застосування тільки у пацієнтів з нормальною функцією кишечника.

Лікування хронічної гіперкаліємії також включає відміну іРААС. Лікарі повинні радити пацієнтам виключити застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів та трав'яних / харчових домішок. Лікуючий лікар може також призначати таблетки бікарбонату натрію у поєднанні з діуретиками для збільшення екскреції калію. І, нарешті, лікар може використовувати ПНС вибірково, переважно у людей з нормальною функцією кишківника.

Лікування майбутнього.

Два нові методи лікування, швидше за все, змінять дизайн менеджменту гострої та хронічної гіперкаліємії: патіромер (Veltassa; Relypsa, Редвуд-Сіті, Каліфорнія) та цирконію натрій циклосілікат (ZS Pharma, Сан-Матео, Каліфорнія).

Патіромер був схвалений FDA у жовтні 2015. Активний фрагмент для пероральної суспензії є неабсорбуючим полімером, який зв'язує калій у обміні з кальцієм у шлунково-кишковому тракті, але це діє переважно у дистальному відділі товстої кишки, де концентрація вільного калію найвища. Кінцевим результатом є збільшення секреції та зменшення рівня калію у сироватці крові.

За результатами дослідження за участю пацієнтів з ХХН та гіперкаліємією, які отримували іРААС, визначено швидкий та стійкий ефект патіромеру, навіть, у пацієнтів з СН та ЦД (рис. 8). Пацієнти отримували патіромер залежно від вихідного рівню калію: за легкої гіперкаліємії (калій сироватки 5,1 - 5,5 мекв/л) отримували 4,2 г 2 р/д, з помірною та важкою гіперкаліємією (5,5 - 6,5 мекв/л) – 8,4 г 2 р/д. Цікаво, що більш ніж у половини учасників дослідження був ЦД, у 50% хворих ШКФ була нижчою за 30 мл/хв/1,73м² і майже 40% пацієнтів мали в анамнезі застійну СН. У початковій стадії лікування, запори повідомлялись у 11% хворих та були єдиним побічним ефектом.

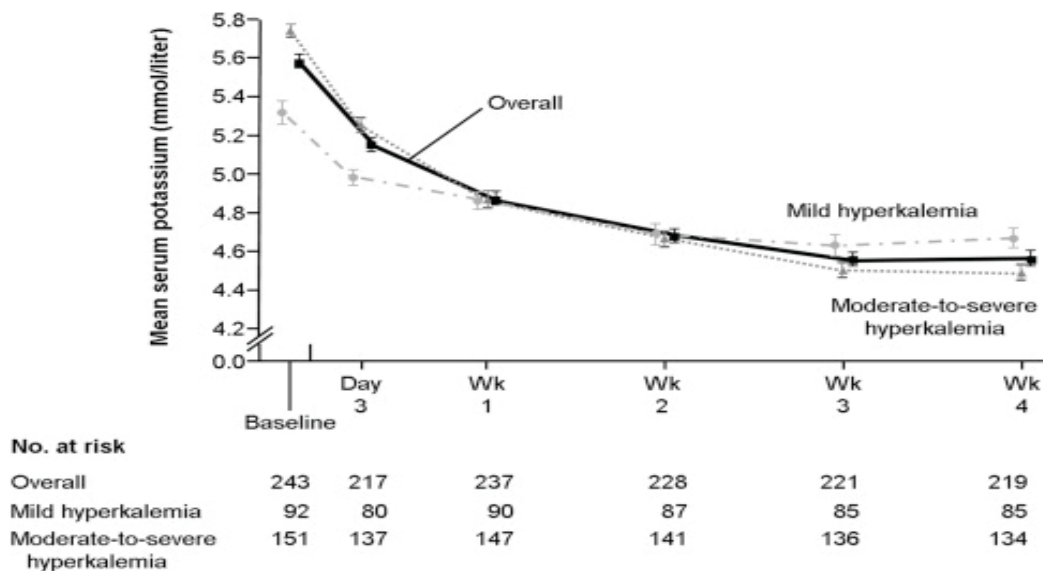


Рис. 8. Сироваткові рівні калію протягом 4 тижнів після початку лікування пацієнтів з ХХН та гіперкаліємією, які отримували іРААС.

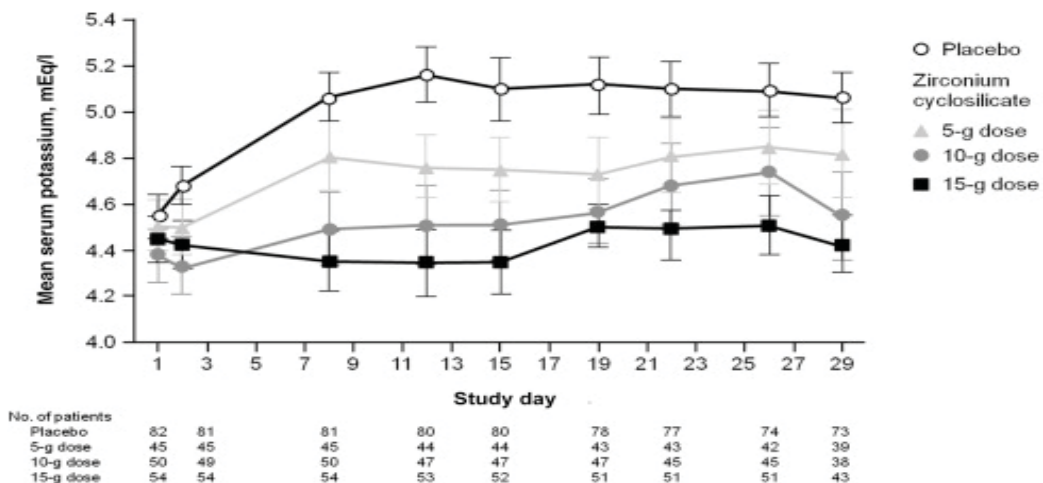


Рис. 9. Рівні калію сироватки під час рандомізованого дослідження (8-29 днів) у пацієнтів з ХХН, які отримували плацебо або ZS-9 у дозі 5 г, 10 г або 15 г один раз на добу (стовпчики помилок показують 95% довірчий інтервал).

Іншим важливим лікарським засобом, розглянутий FDA для лікування гіперкаліємії є цирконій натрію циклосилікат, відомий як ZS-9. Він зв'язує калій у шлунково-кишковому тракті в обмін натрію та водню. ZS-9 має у 9,3 рази більше зв'язувальну ємність калію, ніж ПНС та у 125 разів більшу селективну дію до калію, ніж ПНС.

Результати рандомізованого плацебо контрольованого дослідження показали, що ZS-9 є ефективним лікарським засобом для зниження калію сироватки, ефект якого реєструється через годину після введення. Зниження рівня калію у сироватці крові було найбільш виражене у пацієнтів з більш високим вихідним рівнем калію (рис. 9). ZS-9 був ефективний і у пацієнтів, які приймали іРААС. Проте, дослідження щодо застосування ZS-9 для забезпечення його ефективності протягом тривалого періоду продовжуються.

Висновки.

Патіромер та ZS-9 добре переносяться та є перспективними лікарськими засобами для послідовного та безпечно зниження рівня калію сироватки. У планах розвитку для обох цих препаратів є надання необхідної інформації щодо їх кращого застосування як для гострої, так і хронічної гіперкаліємії. Нещодавно затверджений патіромер та, ймовірно, ZS-9 дозволять застосовувати необхідні дози іРААС для лікування пацієнтів з ХХН та серцево-судинними захворюваннями. Крім того, з'явиться можливість більш широко використовувати антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів у хворих з ХХН та СН, адже цілком ймовірно, що антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів можуть посилювати ефект іРААС, іАПФ та БРА.

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

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

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

9. Текст статті;

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

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

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

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

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати слідувачі підрозділи.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

КОНТАКТИ:

телефон	e-mail	відповідальна особа
У разі неотримання журналу		
(044) 484-00-40	org-metod@inephrology.kiev.ua	к.пед.н. Козлюк Надія Іванівна
За необхідності додаткової інформації та/або публікації статті		
(044) 225-93-86	ukrjnd@yandex.ua	д.мед.н. Степанова Наталя Михайлівна