



Український журнал нефрології та діалізу

Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

4 (56) '2017

ПРОБЛЕМИ ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ

КЛАСИФІКАЦІЯ ХВОРОБ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ	3
КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ. «ПЕРЕНАВЧАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ МЕТОДИЦІ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ»	17

ОРИГІНАЛЬНІ НАУКОВІ РОБОТИ

ДИСЛИПІДЕМІЯ У ДІТЕЙ НА ДІАЛІЗЕ І ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПОЧКИ С. В. Байко	25
ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ТА ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХВОРОБИ ФАБРІ Н. О. Пічкур	30
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОБІОТИКУ З ЛАКТОБАКТЕРІЯМИ У ЗНИЖЕННІ ЕКСКРЕЦІЇ ОКСАЛАТУ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ РЕЦИДИВУЮЧОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ Н. Степанова, Н. Сташевська, Л. Лебідь, М. Колесник	37

ШКОЛА НЕФРОЛОГА

ПРОБЛЕМА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕННЯ ПОЧЕК У ДІТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ Лавренчук О. В.	42
ІНФЕКЦІЯ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ: ПРОЕКТ КЛІНІЧНОГО ПРОТОКОЛУ С. П. Фоміна	48

РЕДАКЦІЙНА ІНФОРМАЦІЯ

ІНФОРМАЦІЯ ДО ЧИТАЧІВ	68
ПОВІДОМЛЕННЯ	70



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

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ НЕФРОЛОГІЇ ТА ДІАЛІЗУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (56) 2017

Заснований 04.2004.

ВИХОДИТЬ 4 РАЗИ НА РІК

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

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

Засновники – Державна установа «Інститут нефрології 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 № 7 від 13.12.2017 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 14.12.2017. **Підписано до друку** 24.12.2017
Формат паперу 64×90 1/8. Гарнітура НьютонС. Ум. друк. арк. 9,75. Замовлення № 240917

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) 466-14-42
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, російською або англійською).
За достовірність і орфографію рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

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

UKRAINIAN JOURNAL OF NEPHROLOGY AND DIALYSIS

PRACTICAL, SCIENTIFIC, MEDICAL JOURNAL

№ 4 (56) 2017

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 № 7 from 13.12.2017)

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 14.12.2017. **Signed to print** 24.12.2017.

Paper size 64x90 1/8. Headset NewtonC. conventionally printed sheets 9,75. Order № 241217

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) 466-14-42
e-mail: office@poligraph-plus.kiev.ua

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

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

Editorial office not always agrees with the authors.

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

КЛАСИФІКАЦІЯ ХВОРОБ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

Класифікація хвороб сечової системи була запропонована співробітниками ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (М. Колесник, І. Дудар, Н. Степанова, С. Фоміна, М. Величко, І. Шіфріс, О. Лобода, К. Законь, Л. Лебідь, Ю. Гончар) та затверджена V з'їздом нефрологів України (м. Вінниця, вересень 2017 року).

Класифікації хвороб сечової системи узгоджується з міжнародною статистичною класифікацією хвороб МКХ-10 та складається з класів (нумеруються римськими цифрами I-VIII), рубрик, позначених арабськими цифрами (1-10), та підрубрик, позначених арабськими цифрами (1-4) і малими літерами кирилиці (а-к).

I. Гостра хвороба нирок

1. Швидкопрогресуючий гломерулонефрит

1.1. Первинний (N01)

1.2. Вторинний, обумовлений (N08.0):

- а) інфекційними хворобами (N08.0)
- б) системними хворобами сполучної тканини, системними васкулітами (N08.5)
- в) злоякісними новоутвореннями (N08.1)
- г) гіперчутливістю до медикаментів (N14)
- д) іншими причинами (N15)

2. Гострий гломерулонефрит (N00)

3. Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (N10):

- а) неінфекційний
- б) інфекційний, в т.ч. гострий пієлонефрит

4. Гемолітико-уремічний синдром з уточненням – типовий, атипичний, інший варіант (D59.3)

5. Гостре пошкодження нирок (N17)

II. Гострі інфекції сечовивідної системи

1. Гострі інфекції неуточної локалізації (N39.0)

2. Гострий цистит (N30.0)

3. Гострий уретрит (N34.1), уретральний синдром (N34.3)

4. Гостра катетер-асоційована інфекція сечовивідної системи

III. Хронічна хвороба нирок

1. Хронічний гломерулонефрит (N03)

2. Гломерулопатія (нефропатія мінімальних змін, ФСГС, інші подоцитопатії, мембранозна нефропатія, Ig-A нефропатія)

2.1. Нефротичний синдром (N04)

3. Хронічний гломерулонефрит вторинний (N08), обумовлений:

- а) системними хворобами сполучної тканини (N08.5)
- б) «вовчаковий нефрит» (†M32.1)
- в) системними васкулітами: вузликівий поліартеріїт (M30.8), ювенільний поліартеріїт (M30.2), інші некротизуючі васкулопатії (M31), геморагічним васкулітом (хвороба Шенлейн-Геноха) (D69.0)

- г) хворобами крові та імунними порушеннями (N08.2), множинною мієломою (C90), іншими

4. Нефропатії вторинні, обумовлені:

- а) цукровим діабетом (N08.3†E11.2; E10.2, E14)
- б) гіпертонічною хворобою (I12.9)
- в) первинним або вторинним амілоїдозом (E85.3, E85.8)
- г) вірусами гепатиту В або С, ВІЛ, мікобактеріями туберкульозу (N08.0)
- д) неопластичними процесами (N08.1)
- е) іншими причинами (N08.8)

5. Спадкові та вроджені нефропатії:

5.1. З переважно гломерулярними пошкодженнями

- а) спадковий нефрит без порушення слуху та з туговухістю (синдром Альпорта) (Q87.8)
- б) доброякісна сімейна гематурія (N02)
- в) сімейний ФСГС (N03.1)
- г) генетично обумовлений нефротичний синдром (вроджений, інфантильний, синдром-асоційований, інші)
- д) дифузний мезангіальний склероз та інші (N07)
- е) олігомеганефронія

5.2. З переважно тубулярними пошкодженнями

- а) проксимальними (проксимальний нирковий тубулярний ацидоз 2 типу (N25.8), гіпофосфатемічний діабет (N25.0), синдром Дента (N25.0), хвороба де Тоні-Дебре-Фанконі, ниркова глюкозурія, інші порушення амінокислотного транспорту (E72.0); цистінурія, лізінурія; хвороба Хартнупа, метіонінурія, імміногліцинурія, гліцинурія
- б) петльовими (синдром Бартера)
- в) дистальними (синдром Гітельмана, дистальний нирковий тубулярний ацидоз 1 типу (синдром Батлера-Олбрайта), псевдогіпоальдостеронізм, нефрогенний нецукровий діабет (N25.1), синдром Ліддла, первинна гіпероксалурія 1 типу, сімейна гіпомагніємія з гіперкальциурією
- г) інші (N25.8-9)

5.3. Нефропатії, обумовлені генними синдромами та спадковою патологією обміну речовин (синдром Найл-Пателли, Деніс-Драша синдром, сімейна середземноморська лихоманка (E85.8), галактоземія, цистіноз, подагра, хвороба Фабрі, інші)

5.4. Вроджена ниркова недостатність (P96.0)

а) неуточнена (P96.9)

6. Дисплазія нирок

6.1. Дисплазія нирки (Q61.4)

6.2. Кістозна дисплазія:

а) полікістозна хвороба нирок, аутосомнодомінантний тип успадкування («дорослого типу») (Q61.2)

б) полікістозна хвороба нирок, аутосомнорецесивний тип успадкування («дитячого типу») (Q61.1)

в) полікістоз нирок не уточнений (Q61.3)

г) нефронофтіз Фанконі (медулярний кістоз) (Q61.5)

д) мікрокістоз нирок (вроджений нефротичний синдром фінського типу)

е) кіста нирки вроджена (Q61.0)

ж) мультикістоз нирки

з) губчаста нирка

і) туберозний склероз (Q85.1)

й) інші уточнені (синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля, синдром Зольвегера, тощо) (Q61.8)

к) інші не уточнені (Q61.9)

6.3. Редукційні та інші анатомічні дефекти нирки

а) агенезія одностороння (Q60.0)

б) гіпоплазія одностороння (Q60.3)

в) гіпоплазія двостороння (Q60.4)

г) фібромускулярна дисплазія

д) сегментарна гіпоплазія (хвороба Аска-Упмарка)

е) аплазія нирки

ж) додаткова нирка (Q63.0)

з) аномалія форми (підковоподібна, S-подібна, L-подібна нирка) (Q63.1)

і) гідронефроз вроджений (Q62.0)

й) інші (Q63.8-9)

7. Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит

7.1. Неінфекційний (N14-N14.2), спричинений лікарськими засобами та важкими металами (N14.3)

7.2. Інфекційний, в т.ч. піелонефрит (ускладнений / неускладнений; активність: легка, середня, важка, уросепсис; перебіг: спорадичний, рецидивуючий) (N11)

7.3. При хворобах, класифікованих в інших рубриках (N16- N16.8)

7.4. Неуточнений (N11.9)

IV. Хронічні інфекції сечовивідної системи

1. Хронічний уретрит

2. Хронічний цистит (перебіг: спорадичний / рецидивуючий) (N30.1-2)

3. Хронічна катетер-асоційована інфекція сечовивідної системи

V. Гіпертензивні розлади у вагітних, роділь і породіль

1. Хронічна гіпертензія (O10).

2. Гестаційна гіпертензія (O13).

3. Помірна преєклампсія (O14.0).

4. Тяжка преєклампсія (O14.1).

5. Еклампсія (O15).

6. Поєднана преєклампсія (O11).

7. Гестаційна гіпертензія неуточнена (O16).

VI. Пошкодження (хвороби) трансплантованої нирки

1. Невдала трансплантація та відторгнення трансплантату нирки (T86.1)

VII. Сечокам'яна хвороба (N20)

1. Камінь або камені з локалізацією в:

а) паренхімі нирок (N20.0)

б) чашечках, мисці (N20.0)

в) сечоводі (N20.1)

г) сечовому міхурі (N21.1)

д) уретрі (N21.1)

е) коралоподібний камінь (N20.0)

2. Камені сечової системи при інших хворобах (N22)

VIII. Некласифіковані зміни

1. Бактеріурія безсимптомна (R82.7)

2. Протеїурія безсимптомна (ізольована) (R80), ортостатична (N39.2)

3. Ізольована лейкоцитурія (R82)

4. Ізольована еритроцитурія (R31), гемоглобінурія (R82.3), рецидивуюча та стійка гематурія (N02)

5. Нефротичний синдром (N04)

6. Гепаторенальний синдром I-го або II-го типу (K76.7)

7. Кардіоренальний синдром I-V типу (I42.8)

8. Пульморенальний синдром (J99.8)

9. Кристалурія уратна (E79.0), фосфатна, оксалатна, змішана (R82.6)

10. Набуті кісти нирок (N28.1)

11. Уросепсис

РОЗ'ЯСНЕННЯ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ

Наявність хоча б одного з маркерів патологічних змін сечової системи (таблиця 1) вимагає встановлення їх причин.

Таблиця 1

Маркери патологічних змін сечової системи (KDIGO 2012, адаптовано)

№	Маркер	Примітки
1	Альбумінурія	Співвідношення альбумін/креатинін сечі (САК) ≥ 30 мг/г; ≥ 3 мг/ммоль або альбумінурія > 30 мг/доба
2	Зміни осаду сечі	Наявність стійких (підтвердження 2-3 рази з інтервалом 2-3 дні) змін осаду сечі: еритроцитурія/еритроцитарні циліндри, лейкоцитурія/лейкоцитарні циліндри, зернисті циліндри, клітини тубулярного епітелію
3	Лабораторні прояви тубулярних дисфункцій або синдромів	Зміни концентрації електролітів сироватки та/або сечі, порушення кислотно-лужної рівноваги, синдром Фанконі, нирковий тубулярний ацидоз, синдроми Бартера, Гітельмана, нефрогенний нецукровий діабет, інші
4	Патогістологічні зміни	Пошкодження клубочків, каналців, інтерстицію
5	Структурні зміни, встановлені під час візуалізації нирок	Камені, гідронефроз, кісти, збільшені або зменшені розміри нирок, асиметрія розмірів нирок
6	Стійке зниження рШКФ < 60 мл/хв./1.73 м²	Інші маркери уражень сечової системи відсутні

I Гостра хвороба нирок (ГХН) – наявність одного чи декількох маркерів патологічних змін сечової системи (див. табл. 1, пункти 1-4) тривалістю ≤ 12 тижнів та різним рівнем ШКФ (таблиця 2).

Таблиця 2

Класифікація ГХН

Стадія	Рівень ШКФ (СКД-ЕРІ, мл/хв./1,73 м ²)
I	≥ 60
II	16-59
III	≤ 15

Швидкопрогресуючий гломерулонефрит (ШПГН) – пошкодження нирок, для якого характерне утворення напівмісяців у $> 50\%$ клубочків. Діагноз встановлюють клінічно на основі подвоєння концентрації креатиніну від вихідного рівня за період від 2 до 12 тижнів при відсутності іншого пояснення або за даними морфологічного дослідження біоптату нирки.

Додатково виділяють серологічний тип ШПГН залежно від наявності антитіл до гломерулярної базальної мембрани (АТ ГБМ) та антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА) (таблиця 3). За відсутності результатів серологічного дослідження серологічний тип в діагнозі не вказують.

Таблиця 3

Серологічна класифікація ШПГН

ШПГН	АТГБМ	АНЦА	Варіант ГН
Обумовлений АТГБМ	+	-	а) первинний ренально-лімітований з напівмісяцями без легеневих геморагій; б) первинний ренально-лімітований з легеневими геморагіями (синдром Гудпасчера); в) ініційований з іншим первинним ураженням нирок (наприклад: мембранозна нефропатія); г) викликаний пухлинами, вірусами, лікарськими засобами

Продовження таблиці

ШПГН	АТГБМ	АНЦА	Варіант ГН
Імуно-комплексний	-	±	а) первинний ренально-лімітований; б) ініційований іншим первинним ураженням (наприклад: Ig-A нефропатія); в) обумовлений системними хворобами (наприклад: СЧВ, хвороба Шенляйн-Геноха, кріоглобунемія); г) вторинно обумовлений (наприклад: інфекція, пухлина, вправ лікарського засобу)
Малоіmunний	-	+	а) первинний ренально-лімітований або ренально-лімітований мікроскопічний поліангіт (МПА); б) обумовлений системними хворобами (МПА, гранулематозом Вегенера); в) медикаментозно-індукований (наприклад: гідралазин, алопуринол)
Ідіопатичний малоіmunний	-	-	
Подвійний антитільний	+	+	

Гострий гломерулонефрит (ГН) – гострий постінфекційний гломерулонефрит, діагноз якого встановлюється на підставі даних анамнезу та наявності маркерів пошкодження сечової системи, характерних для нього, тривалістю менше 12 тижнів.

В дитячій практиці не тільки розрізняють ГН залежно від клінічного варіанту, але й виділяють активність та зазначають функцію нирок (таблиця 4).

Таблиця 4

Класифікація ГН у дітей

клінічний варіант	нефритичний синдром (N00)
	ізольована протеїнурія з відомим морфологічним діагнозом (N06) або неуточнена
	ізольована еритроцитурія (R31)
активність	період розгорнутих проявів
	період зворотного розвитку
	період ремісії (повної, часткової)
функція нирок	збережена
	порушена (уточнення: тотальна, парціальна)

Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит (ГПН) – ураження нирок з наявністю характерних для нього клінічних та лабораторних проявів (див. табл. 1) тривалістю <12 тижнів; може бути верифікований морфологічно.

Гострий пієлонефрит (ГП) – перший епізод бактеріально-обумовленого ураження інтерстицію нирки тривалістю < 12 тижнів. До додаткових характеристик відносять наявність ускладнень (таблиця 5) та уточнення ступеню активності (таблиця 6).

Таблиця 5

Визначення ускладнюючих факторів пієлонефриту

Неускладнений ПН	Гострий ПН у не вагітних жінок передменопаузального віку без відомих анатомічних чи функціональних порушень сечової системи або супутніх захворювань.
Ускладнена ІСС	Діагноз ускладненого ПН встановлюють пацієнтам з підвищеним ризиком ускладненого перебігу: усім чоловікам, вагітним жінками, пацієнтами з анатомічними або функціональними порушеннями сечовивідних шляхів, пацієнтам з сечовим катетером, нирковими захворюваннями та / або іншими супутніми імунодефіцитними захворюваннями, наприклад, цукровий діабет.

Таблиця 6

Критерії визначення ступеня активності пієлонефриту

Легкий (I)	відсутність ознак обструкції сечової системи, бактеріурія, субфебрильна температура тіла, біль в костовертебральній ділянці; ± ознаки циститу (дизурія, часте сечовипускання, біль в надлобковій зоні)
Середній (II)	відсутність ознак обструкції сечової системи, бактеріурія, субфебрильна температура тіла, нудота, блювота, лейкоцитоз, підвищення СРП (>10 <30 мг/л); ± ознаки циститу
Тяжкий (III)	лихоманка, озноб, СРП ≥ 30 мг/л, прокальцитонін сироватки >0,5 нг/мл, бактеріурія; ± порушення уродинаміки
Уросепсис	температура тіла >38°C або <36°C, частота пульсу >90/хв., частота дихання >20/хв., або РаСО ₂ < 32 мм рт. ст., лейкоцити крові >12 000/мкл або <4 000/мкл, або >10% незрілих форм нейтрофілів; ± порушення уродинаміки

При визначенні **ГП у дітей** підкреслюють неспецифічність мікробно-запального процесу в нирках з переважно вогнищевим інфекційно-запальним ушкодженням тубулоінтерстиціальної тканини та зв'язок з інфекцією сечової системи, яка потрапляє в нирки гематогенним, лімфогенним чи висхідним шляхом. Діагноз ГП встановлюють при тривалості захворювання до 6-ти місяців, стадійність та функцію нирок документують за загальною для гострого та хронічного пієлонефриту у дітей класифікацією (див. далі).

Інфекція сечової системи (ІСС) – поняття інфікованості органів сечової системи без уточнення топіки ураження, яка підтверджується наявністю піурії (нейтрофільної лейкоцитурії) та діагностично значущої бактеріурії. В дитячій практиці виділяють **рецидивуючу ІСС** (два чи більше епізодів ПН, або один епізод ГП та один чи більше

епізодів циститу, або три чи більше епізодів циститу) та **атипову ІСС**, для якої характерна хоча б одна з ознак:

- важкохвора дитина (синонімічно з наявністю ознак системного запалення);
- порушення сечопуску, в т. ч. слабкий сечопуск;
- пальпація додаткового об'єму в животі чи в зоні сечового міхура;
- уповільнення ШКФ;
- септицемія;
- відсутність клінічного покращення протягом 48 годин антибактеріальної терапії;
- визначення нетипового збудника (не *E. coli*).

ІСС у дітей розрізняють не тільки за видом, локалізацією, але й за перебігом та клінічними проявами (таблиця 7).

Таблиця 7

Класифікація ІСС у дітей

вид	неускладнена
	ускладнена (уточнення: анатомічні дефекти, функціональні порушення, супутні захворювання – сечокам'яна хвороба, цукровий діабет тощо)
локалізація	нижні сечові шляхи (уточнення: цистит, уретрит)
	верхні сечові шляхи (пієлонефрит)
перебіг	перший епізод (уточнення: гостра, персистуюча/латентна)
	повторний епізод (уточнення: рецидив (той же збудник), реінфекція (інший збудник))
клінічні прояви	симптоматична (уточнення: типова, атипова)
	асимптоматична (уточнення: типова, атипова)

Гостре пошкодження нирок (ГПН) – наявність одного з наведених проявів:

- підвищення креатиніну крові $\geq 26,5$ мкмоль/л впродовж 48 годин, або
- підвищення креатиніну крові $\geq 1,5$ рази від початкового відомого рівня, який
- був визначений протягом попередніх 7 днів, або
- діурез <0,5 мл/кг/год. протягом 6 годин.

Діагноз ГПН встановлюють у разі об'єм залежної втрати функції нирок, яка відновлюється за досягнення еуволемії на протязі 3-5 діб та/або за відсутності клінічної або морфологічної верифікації основи ГХН. Стадійність ГПН залежить від віку (таблиці 8, 9, 10). Стадії ГПН співвідносяться з критеріями **RIFLE**: I стадія – **Risk** (ризик), II стадія – **Injury** (пошкодження), III стадія – **Failure** (недостатність). Наступні стадії: **Limitation** (обмеження) – відсутність функції нирок протягом 4-х тижнів, **End stage** (кінцева стадія) – відсутність функції нирок > 3-х місяців

Таблиця 8

Стадії ГПН (дорослі: вік від 18-ти років і старше)

Стадія	Креатинін крові	Діурез
I	Збільшення в 1,5–1,9 разів від попереднього або збільшення $\geq 26,5$ мкмоль/л	$< 0,5$ мл/кг/год протягом від 6 до 12-ти год
II	Збільшення в 2,0–2,9 разів від попереднього	$< 0,5$ мл/кг/год протягом від ≥ 12 до 24-х год
III	Збільшення в 3 рази від попереднього або збільшення $\geq 353,6$ мкмоль/л, або ініціація замісної ниркової терапії	$< 0,5$ мл/кг/год протягом ≥ 24 год, або анурія ≥ 12 год

Примітка. Межеві значення діурезу для критеріїв RIFLE: стадія R - $\leq 0,5$, стадія I - $\leq 0,5$, стадія F - $\leq 0,3$ мл/кг/годину.

Таблиця 9

Стадії ГПН (діти: вік до 18-ти років)

Стадія	Креатинін крові	Діурез
I	Збільшення в 1,5–1,9 разів від попереднього, або збільшення $\geq 26,5$ мкмоль/л, або зменшення рШКФ на 25%	$< 0,5$ мл/кг/год протягом від 8 до 16-ти годин
II	Збільшення в 2,0–2,9 разів від попереднього, або зменшення рШКФ на 50%	$< 0,5$ мл/кг/год протягом від ≥ 16 до 24-х годин
III	Збільшення в 3 рази від попереднього, або збільшення $\geq 353,6$ мкмоль/л, або ініціація замісної ниркової терапії, або рШКФ < 35 мл/хв./ст.п. або зменшення рШКФ на 75%	$< 0,3$ мл/кг/год протягом ≥ 24 годин або анурія ≥ 12 годин

Таблиця 10

Стадії ГПН (новонароджені: 0-4 тижні)

Стадія	Креатинін крові	Діурез
0	Без змін або збільшення $< 26,5$ мкмоль/л	$\geq 1,5$ мл/кг/год
I	Збільшення на 26,5 мкмоль/л або збільшення на 150-200% від попереднього	$< 1,5$ мл/кг/год протягом 24-х годин
II	Збільшення на 200-300% від попереднього	$< 1,0$ мл/кг/год протягом 24-х годин
III	Збільшення на 300% від попереднього або збільшення ≥ 221 мкмоль/л, або ініціація замісної ниркової терапії	$< 0,7$ мл/кг/год протягом 24 годин або анурія 12 годин

II. Гострі інфекції сечовивідної системи: уретрит – запалення слизової оболонки сечовипускного каналу; **цистит** – перший епізод запального процесу слизового шару сечового міхура.

III. Хронічна хвороба нирок (ХХН) – наявність маркерів патологічних змін сечової системи трива-

лістю понад 12-ти тижнів незалежно від їх причини (див. табл. 1). Основним показником стадії ХХН є рівень швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яка точно та просто (одним числовим значенням) характеризує функціональний стан нирок (таблиця 11).

Таблиця 11

Стадії ХХН

Стадія	Характеристика	ШКФ (мл/хв./1,73 м ²)
ХХН-I	Ураження нирок з нормальною або збільшеною ШКФ	90
ХХН-II	Ураження нирок з незначним зниженням ШКФ*	60-89
ХХН-IIIa	ШКФ незначно або помірно знижена	45-59
ХХН-IIIб	ШКФ помірно або виражено знижена	30-44
ХХН-IV	Виражено знижена ШКФ	15-29
ХХН-V	Ниркова недостатність	< 15

Примітка. *ШКФ знижена порівняно з рівнем у молодих дорослих (в нормі у середньому складає 125 мл/хв./1,73 м²).

Якщо ШКФ відповідає стадіям I або II ХНН, але відсутні маркери ураження нирок (див. табл. 1), діагноз ХНН не підтверджують.

Для розрахунку ШКФ у осіб старше 18-ти років використовують формулу СКД-ЕРІ, у дітей – формулу Шварца (Bedside Schwartz) (таблиця 12).

Таблиця 12

Актуальні он-лайн калькулятори для розрахунку ШКФ

Когорта	Доступ
Дорослі	http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr.cfm
	http://www.kidney.org.uk/Medical-Info/kidney-basics/calc-kidney-fn.html
Діти 1-13 років, підлітки	http://nephron.com/bedside_peds_nic.cgi
Діти з народження та підлітки	https://www.ebmconsult.com/app/medical-calculators/pediatric-gfr-calculator-renal-function

Відповідність стадій ХНН кодуванню МКХ-10 подано у таблиці 13 (<http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes>).

Таблиця 13

Відповідність стадій ХНН кодуванню МКХ-10

Стадії ХНН	Код*
1	N18.1
2	N18.2
3	N18.3
4	N18.4
5	N18.5
неуточнена	N18.9

Примітка. Для позначення причини ХНН використовують коди відповідних захворювань.

Рівень **альбумінурії** визначають з урахуванням добової екскреції альбуміну або його співвідношення з креатиніном сечі (таблиця 14).

Таблиця 14

Характеристика альбумінурії

Рівень альбумінурії	Співвідношення альбумін / креатинін сечі		ДЕА (добова екскреція альбуміну), мг/доба	Оцінка
	Мг/ммоль	Мг/г		
A1	<30	<3	<30	Нормальна або незначно підвищена
A2	30-300	3-30	30-300	Помірно підвищена
A3	>300	>30	>300 або наявність нефротичного синдрому	Значне підвищення

Примітка. значне підвищення включає нефротичний рівень (понад 2200 мг/добу).

Нефротичний синдром – симптомокомплекс, для якого характерні наявність протеїнурії >3,5 г на добу, поєднаної з гіпоальбумінемією, гіперхолестеринемією (визначення для пацієнтів >18-ти років). В дитячому віці – це протеїнурія > 40 мг/м/год (в молодшій віковій групі > 1 г/м²) або співвідношення протеїн/креатинін сечі >2.0 мг/мг (0.2 г/ммоль),

або альбумін/креатинін сечі >220 мг/ммоль (2220 мг/г), поєднані з альбумінемією (<25 г/л) і набряками, можлива гіперхолестеринемія.

Артеріальну гіпертензію (АГ) діагностують при підвищенні артеріального тиску (АТ) згідно категорій (таблиця 15).

Таблиця 15

Класифікація артеріальної гіпертензії

Категорія	Рівень АТ (мм рт. ст.)		
	систоличний АТ		діастолічний АТ
Нормальний АТ	<120	i	<80
Підвищений АТ	120-129	i	<80
Високий АТ (АГ стадія 1)	130-139	або	80-89
Високий АТ (АГ стадія 2)	≥140	або	>90
Гіпертензивний криз	>180	i та або	>120

Категорії та стадії АГ у дітей та підлітків визначають з урахуванням віку, статі хворого та коефіцієнту ваги (таблиця 16) (<http://>

pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2017/08/21/peds.2017-1904.full.pdf).

Таблиця 16

Класифікація артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків

Категорія	Рівень АТ	
	діти (1-13 років)	підлітки (>13-18 років)
Нормальний АТ	<90th перцентилі	<120/80 мм рт. ст.
Підвищений АТ	≥90th перцентилі (або 120/80 мм рт. ст.)* до 95th перцентилі	від 120/<80 до 129/<80 мм рт. ст.
Високий АТ (АГ стадія 1)	≥95th перцентилі до 95th перцентилі+12 мм рт. ст. (або від 130/80 до 139/89 мм рт. ст.)*	від 130/80 до 139/89 мм рт. ст.
Високий АТ (АГ стадія 2)	≥95th перцентилі+12 мм рт. ст. (або ≥140/90 мм рт. ст.)*	≥140/90 мм рт. ст.

Примітка. *Нижчий з отриманих.

Анемію визначають за критеріями KDIGO (2012) за зменшення рівня гемоглобіну (Hb, г/л): чоловіки – Hb < 130, жінки (не вагітні) та діти > 12 років – Hb < 120, діти від 5 до 11-ти років – Hb < 115, діти від 6 до 59-ти місяців – Hb < 110, вагітні жінки – Hb < 110 (1 та 3-й триместр) або Hb<105 (2-й триместр).

Класифікація **хронічного гломерулонефриту** у дітей, так само як і гострого, включає додаткові клінічні характеристики – уточнення клінічного варіанту та активності захворювання (таблиця 17).

Таблиця 17

Класифікація хронічного гломерулонефриту у дітей

клінічний варіант	нефритичний синдром (N03)
	ізольована протеїнурія з відомим морфологічним діагнозом (N06) або неуточнена
	ізольована еритроцитурія (R31)
активність	нефротичний синдром (N04)
	активна стадія
	торпідний перебіг
	стадія ремісії (повної, часткової)

Хронічний пієлонефрит – інфекційно індуковане вогнищеве запалення інтерстицію нирок з формуванням рубців і наступним ураженням усіх структур нефрону. Додаткові характеристики у дорослих визначають як при ГП - наявність ускладнень (див. табл. 5), уточнення ступеню активності (див. табл. 6). Окремо виділяють перебіг

хронічного пієлонефриту: рецидивуючий - >2-х рецидивів впродовж 6 місяців або ≥ 3 загострень протягом року; спорадичний - ≤ 2 рецидивів протягом року.

Класифікація пієлонефриту у дітей враховує форму захворювання, перебіг, активність, функцію нирок та наслідки (при їх наявності) (таблиця 18).

Таблиця 18

Класифікація пієлонефриту у дітей

форма	первинний (без порушень уродинаміки та інших явних причин фіксації мікробних агентів в тканині нирок)
	вторинний (з відомими факторами)
перебіг	гострий (<6 міс.)
	хронічний рецидивуючий (2 і більше загострень за 6 міс.)
	хронічний латентний (>6 міс.)
активність	активна стадія (для гострого пієлонефриту - фаза) (уточнення: наявність ознак системного запалення)
	стадія ремісії повної
	стадія ремісії часткової (альтернативні терміни: стадія часткового загострення, стадія нестійкої ремісії)
функція нирок	збережена
	порушена (уточнення: тотальна, парціальна)
наслідки	ХХН (уточнення: стадія)
	синдром артеріальної гіпертензії
	інші (рефлюкс-нефропатія, зморщення нирки тощо)

Уросепсис - синдром системної запальної відповіді організму на інфекцію сечової системи та/або чоловічих статевих органів; проявляється ознаками системного запалення, наявністю симптомів дисфункції органів і персистуючою гіпотензією.

Ризик кардіоваскулярних ускладнень (КВУ) зростає при ХХН (до 5-10% фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років при ХХН III ст., >10% - при ХХН IV-V ст. Ступінь ризику кардіоваскулярних подій (РКВП) враховує наявність факторів ризику, ураження органів-мішеней і супутніх хвороб (таблиця 19).

Таблиця 19

Характеристики, які впливають на ступінь РКВП

Фактори ризику	вік: чоловіки >55 років, жінки >65 років; паління; дисліпідемія; серцево-судинні захворювання у молодому віці в сім'ї; абдомінальне ожиріння: чоловіки >102 см, жінки >88 см
Ураження органів-мішеней	гіпертрофія лівого шлуночка серця; атеросклеротичні бляшки / потовщення стінок судин; уповільнення ШКФ, інше
Супутні хвороби	цукровий діабет; центральний венозний катетер в анамнезі; перенесені епізоди гострого коронарного синдрому, ревазуляризація; хронічна серцева недостатність; дихальна недостатність; ураження периферійних судин; ретинопатія

Градация РКВП залежать від рівню АТ і включають ступені від 1 до 4-х (відповідно: низький, помірний, високий, дуже високий) (таблиця 20).

Таблиця 20

Ступені РКВП залежно від рівню артеріального тиску (АТ)

Характеристики впливу	АТ систолічний/діастолічний (мм рт. ст.)		
	140-159/90-99	160-179/100-109	≥180/110
Відсутні	1	2	3
1-2 фактори ризику	2	2	4
≥3 факторів ризику	3	3	4
Ураження одного органу-мішеней	3	3	4
Цукровий діабет	3	3	4
Інші супутні хвороби	4	4	4

У хворих на ХХН-VD стадії доцільне використання оцінки факторів ризику та супутніх хвороб за балами (Таблиця 21).

Таблиця 21

Бальна оцінка факторів ризику та супутніх хвороб

Фактор ризику/супутній стан	Кількість балів
Цукровий діабет	2
Шемічна хвороба серця та/або кардіоваскулярна подія* в анамнезі у осіб >65 років	2
Хронічне обструктивне захворювання легень	1
Синдром обструктивного апное	1
Синдром недостатності харчування, II тип	1
Депресія	1
Чоловіча стать	1
Індекс маси тіла (ІМТ) низький (<18,5)	2
Ожиріння (ІМТ>30)	1
Гемоглобін <90 г/л або >120 г/л (на фоні використання еритропоезстимулюючих засобів)	1
Використання еритропоетин стимулюючих лікарських засобів в дозах, які більше ніж на 25% перевищують рекомендовані виробником	1
Фосфор сироватки <0,87 або >1,78 ммоль/л	1
Кальцій сироватки <2,1 або >2,65 ммоль/л	1
Паратгормон сироватки <100 або >600 пг/мл	1
Систолічний АТ** <120 мм рт. ст. (без антигіпертензивних засобів) або >130 мм рт. ст. (на фоні антигіпертензивних засобів)	1
Діастолічний АТ** <60 мм рт. ст. (без антигіпертензивних засобів) або >80 мм рт. ст. (на фоні антигіпертензивних засобів)	1
	1

Примітки:

- *інсульт, інфаркт міокарду, серцева недостатність тощо;
- **вимірюють у середині тижня, недіалізний день, досвідченим персоналом (лікарем або медичною сестрою), після 5 хвилин відпочинку, в зручному положенні сидячи, з інтервалом в 2 хвилини тричі (використовують середнє значення з трьох вимірювань).

Сума балів визначає ступінь ризику (таблиця 22).

Таблиця 22

Визначення ступеню РКВП у хворих на ХХН VD стадії

Ступінь	Кількість балів
1 ступінь (низький)	4
2 ступінь (помірний)	5-6
3 ступінь (високий)	7-8
4 ступінь (дуже високий)	>8

Мінералокісткові розлади (МКР) оцінюють за модифікаційними факторами, що включають гіперфосфатемію, гіпокальціємію, надмірне споживання фосфатів і наявний дефіцит вітаміну D.

Скринінг ХНН передбачає ранню діагностику самої ХНН так факторів ризику її розвитку. **Направлення на консультацію нефролога показано при** вперше виявлених та підтверджених при повторному дослідженні:

- протеїнурії або альбумінурії ≥ 30 мг/добу;
- гематурії;
- ШКФ менше 60 мл/хв./1,73 м²;
- підвищенні креатиніну та/або сечовини крові;
- підвищенні АТ та/або інших серцево-судинних захворюваннях;
- набряках;
- цукровому діабеті.

В дитячій практиці додатковими факторами є:

- стійка анемія;
- затримка росту, фізичного розвитку;
- ніктурія, поліурія, нейрогенні розлади сечового міхура, енурез;
- деформація скелету.

Направлення до нефролога залежить від можливостей нефрологічної служби, але є обов'язковим для пацієнтів з ХХН I-V стадії та рівнем альбумінурії А3, ХХН IIIб-V стадії та А2, ХХН IV-V стадії та А1. Стадії ХНН I-IIIа та А2, ХНН III та А1 потребують моніторингування.

Прогресування ХХН визначають за розрахунковою ШКФ (рШКФ) – при її зниженні на 25% або більше порівняно з попереднім (вихідним) значенням. Швидкий темп прогресування діагностують при стійкому (незворотному) зниженні рШКФ

на >5мл/хв./1,73м²/рік. Ризик прогресування залежить від стадії ХХН та рівня альбумінурії і визначає частоту обстеження (моніторингу) пацієнта на рік (таблиця 23).

Таблиця 23

Ризик прогресування ХХН та частота моніторингу

Стадія ХХН	Рівень альбумінурії		
	A1	A2	A3
I	1 (за наявності ХХН)	1	2
II	1 (за наявності ХХН)	1	2
IIIa	1	2	3
IIIб	2	3	3
IV	3	3	4+
V	4+	4+	4+

Примітки:

1. Зелений колір: низький ризик (якщо немає ХХН або інших маркерів хвороб нирок); жовтий: помірно підвищений ризик; помаранчевий: високий ризик; червоний: дуже високий ризик;

2. Цифри у клітинках (1, 2, 3, 4+): кількість оглядів нефрологом на рік.

Контроль біохімічних відхилень при МКР проводять регулярно, починаючи з ХХН IIIa стадії (у дітей – з ХХН II стадії) (таблиця 24).

Таблиця 24

Частота моніторингу МКР при ХХН

Стадія ХХН	Дослідження сироваткового рівня		
	кальцію та фосфору	паратгормону	лужної фосфатази
II (діти)	ситуаційно, але ≥ 1 раз на 6 місяців		
III	6–12 місяців	виходячи з базового рівня та прогресування ХХН	ситуаційно
IV	3–6 місяців;	6–12 місяців	12 місяців або частіше за наявності підвищеного паратгормону
V	1–3 місяці	3–6 місяців	

Частота дослідження сироваткового кальцію та фосфору, паратгормону, лужної фосфатази при функціонуючому нирковому трансплантаті залежить від ШКФ, співвіднесеною зі стадією ХХН.

Додаткові обстеження для діагностики МКР залежно від стадії ХХН представлено в таблиці 25.

Таблиця 25

Діагностика ХХН-МКР

Стадія ХХН	Метод	Мета
IIIa-VД (стан кісткової системи)	вимірювання рівня 25(ОН) D (кальцидіолу)	корекція дефіциту вітаміну D
	біопсія кістки	вплив типу ниркової остеодистрофії на подальше лікування
IIIa-VД (наявність васкулярної кальцифікації)	латеральна абдомінальна рентгенографія	виявлення змін судин
	ехокардіограма	виявлення змін клапанів як альтернатива комп'ютерній томографії
ХХН VД і/ або присутні ризик-фактори остеопорозу	тестування на щільність кісток	оцінки ризику переломів
ХХН II-VД, діти	вимірювання довжини тіла 1 раз на 3 міс.	оцінка лінійного росту

IV. Хронічні інфекції сечовивідної системи

Хронічний цистит класифікують за перебігом (спорадичний, рецидивуючий) та наявністю ускладнюючих факторів (ускладнений, неускладнений). Критерії діагностики такі самі, як за пієлонефриту (див. табл. 5).

Катетер-асоційована ІСС – ІСС, що виникають у пацієнтів з катетеризованими сечовими шляхами протягом останніх 48 годин.

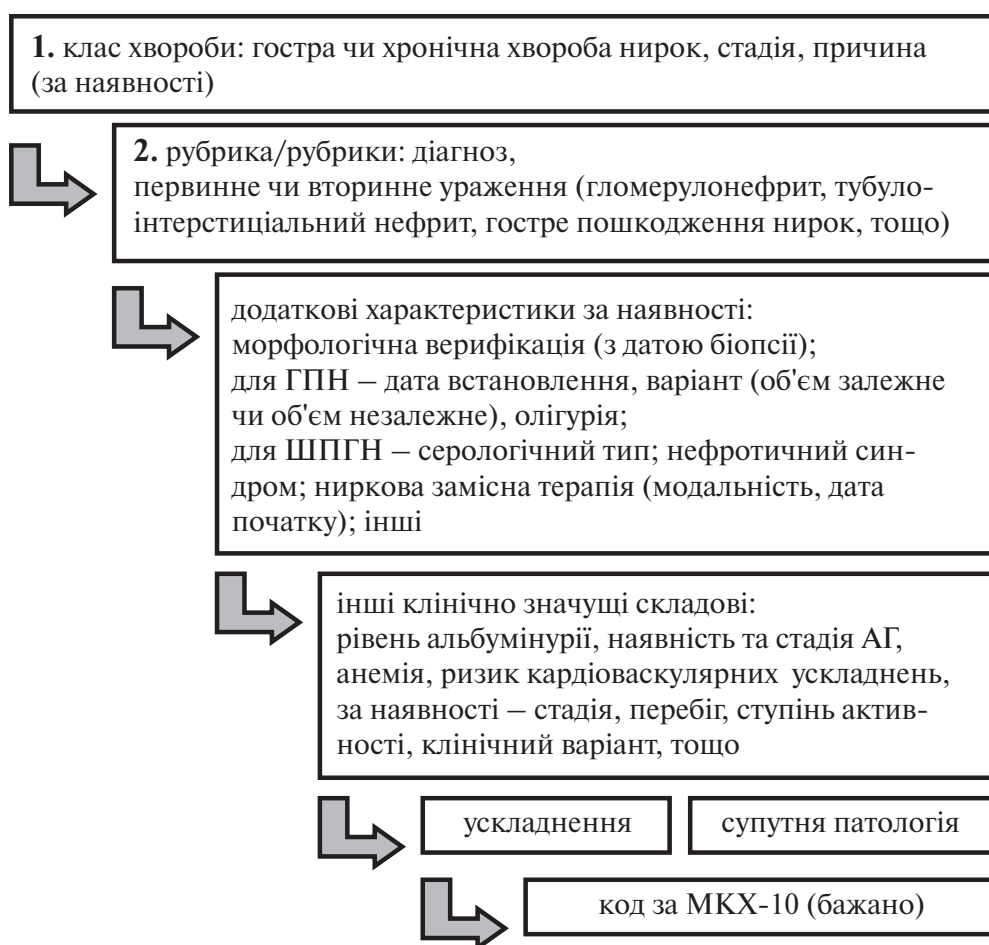
VI. Пошкодження (хвороби) трансплантованої нирки

Стан трансплантованої нирки характеризують відповідно критеріальності ХХН загалом.

VII. Сечокам'яна хвороба

VIII. Некласифіковані зміни

СТАНДАРТ ФОРМУЛЮВАННЯ ДІАГНОЗУ



Приклади формулювання діагнозу

I. Гостра хвороба нирок (ГХН) ШПГН

- ГХН II ст.: первинний ШПГН, АТГБМ «+», АНЦА «-», А3, АГ II.
- ГХН III ст.: вторинний ШПГН, люпус-нефрит, АТГБМ «-», АНЦА «-», А3, АГ II, анемія.
- ГХН II ст.: вторинний ШПГН, малоімунний некротизуючий ГН з напівмісяцями (біопсія 16.02.2017), АТГБМ «-», АНЦА «+» (PR3+, MPO-), А2, АГ II, еритроцитурія.

- ГХН II ст.: первинний швидкопрогресуючий гломерулонефрит, А2, АГ II.

Гострий гломерулонефрит

- ГХН: постінфекційний гломерулонефрит, А2, АГ II.
- ГХН: постінфекційний гломерулонефрит, дифузний ендокапілярний гломерулонефрит (біопсія 14.01.2017), А2, еритроцитурія, анемія, АГ I.

**Гострий гломерулонефрит
(до 18-ти років)**

- ГХН: гострий гломерулонефрит, нефритичний синдром, період зворотного розвитку зі збереженою функцією нирок.

Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит

- ГХН II ст.: тубулоінтерстиціальний нефрит, А2, АГ I.
- Цукровий діабет II типу, ГХН: тубулоінтерстиціальний нефрит.
- ГХН II ст.: тубулоінтерстиціальний нефрит (біопсія 05.02.2017), А2, анемія.

Гострий пієлонефрит

- ГХН I ст.: неускладнений пієлонефрит, середня активність.
- ГХН II ст.: ускладнений пієлонефрит, тяжкого ступеню активності, АГ II.
- СКХ: конкременти обох нирок. ГХН II ст.: ускладнений пієлонефрит, уросепсис.

Гострий пієлонефрит (до 18-ти років)

- ГХН: гострий первинний пієлонефрит, активна фаза без ознак системного запалення, зі збереженою функцією нирок.

Гостре пошкодження нирок (ГПН)

- ГХН III ст.: контраст-індуковане ГПН III ст. від 23.06.17.
- Цукровий діабет II тип. ХХН III ст.: діабетична нефропатія, А2, АГ II. ГПН III ст. від 23.06.17.

Гостре пошкодження нирок (до 18-ти років)

- ГХН II ст.: гемолітико-уремічний синдром, асоційований з гострою кишковою інфекцією (STEC-ГУС), ГПН III ст. від 23.06.17.
- ГХН III ст.: гостра гемолітична неімунна анемія, ГПН III ст. від 23.06.17.

II. Гострі інфекції сечовивідної системи

Гострий неускладнений цистит.
Гострий неспецифічний уретрит.

Гострі інфекції сечовивідної системи (до 18-ти років)

- Інфекція сечової системи, перший епізод, симптоматична, типова, неускладнена.
- Повторна інфекція нижніх сечових шляхів (цистит), асимптоматична, типова, ускладнена (супутній діагноз: цукровий діабет II тип, стадія медикаментозної компенсації).
- Гострий цистит, активна фаза, нейрогенний сечовий міхур, енурез;

III. Хронічна хвороба нирок (ХХН)**Хронічний гломерулонефрит**

- ХХН IIIa ст.: гломерулонефрит, А3, АГ II, РКВУ 3 (N18.3 †N04).

- ХХН V ст.: гломерулонефрит, перитонеальний діаліз (15.09.2011 р.), АГ III, анемія, ГПМК від 23.11.2017, РКВУ 4.

**Хронічний гломерулонефрит
(до 18-ти років)**

- ХХН I ст.: хронічний гломерулонефрит, ізольована еритроцитурія, стадія часткової ремісії.
- ХХН II ст.: хронічний гломерулонефрит, нефротичний синдром, еритроцитурія, АГ II, А3, торпідний перебіг.

Гломерулопатія

- ХХН II ст.: ФСГС (нефробиопсія 11.04.2016), А3, АГ II, анемія, РКВУ 2, (N18.2 †N04.1).

Гломерулопатія (до 18-ти років)

- ХХН I ст.: нефропатія мінімальних змін (нефробиопсія 14.01.2017), А1.

Хронічний гломерулонефрит вторинний

- СЧВ, ХХН V ст.: люпус-нефрит, АГ II, анемія, вторинний гіперпаратіреоз, гіперфосфатемія, РКВУ 4 (M32.1 † N18.5 † N08.5*).
- СЧВ, ХХН IIIa ст.: люпус-нефрит IV-G (A/C) клас (нефробиопсія 22.08.2015), А3, АГ II, анемія, РКВУ 3 (M32.1 † N18.3 † N08.5*).
- Геморагічний васкуліт, ХХН II ст.: фокальний проліферативний гломерулонефрит, клас III (нефробиопсія 5.12.2014), АГ I, анемія, РКВУ 3 (I77.8 † N18.2 † N08.5*).
- Мікроскопічний поліангіт, ХХН II ст.: фокальний некротизуючий гломерулонефрит (нефробиопсія 11.11.2014), АГ II, анемія, РКВУ 3 (D69.0 † N18.2 † N08.5).
- Вузликівий поліартеріт, ХХН II ст.: гломерулонефрит, А1, АГ I, РКВУ 2 (M30.8 † N18.2 † N03).
- Ювенільний поліартеріт, ХХН III ст.: гломерулонефрит, А2, АГ I, РКВУ 2 (M30.2 † N18.3 † N03).
- Тромботична тромбоцитопенічна пурпура, ХХН I ст.: гломерулонефрит, А1, АГ II, РКВУ 2 (M31.1 † N18.1 † N03).

Нефропатії вторинні

- Множинна міелома, ХХН IV: мембранозна нефропатія (нефробиопсія 11.12.2011), А3, АГ II, анемія; вторинний гіперпаратіреоз, гіпокальціємія, гіперфосфатемія; РКВУ 3 (C90.0 † N18.4 † N08.1 † N04.2)
- Цукровий діабет I типу, ХХН IIIa: діабетична нефропатія, А3, АГ II, РКВУ 4 (E10.2 † N18.3 † N08.3*).
- Цукровий діабет II типу, ХХН II ст.: діабетична нефропатія, А3, АГ I, анемія; РКВУ 3, діабетична стопа (E11.2 † N18.2 N08.3*).
- Гіпертонічна хвороба II ст., ХХН IIIa ст.: гіпертензивна нефропатія, А1, анемія, РКВУ 4 (I12.0 † N18.3).

- AL амілоїдоз, ХХН ІІІБ ст.: амілоїдоз нирок, А3, анемія; РКВУ 4 (E85.8† N18.3 †N08.3*).
- Вірусний гепатит С, ХХН ІІІ ст.: гломеруло-нефрит, А3, АГ ІІ, РКВУ 3 (B18.2† N18.3 †N08.0 †N04).
- Вірусний гепатит В, ХХН ІІ ст.: мембранозна нефропатія, стадія за Ehrenreich-Churg – ІІ (нефробиопсія 25.12.2016), А3, АГ ІІ, анемія; РКВУ 3 (B18.2† N18.2 †N08.0 †N04.2).
- Підгострий бактеріальний ендокардит, ХХН ІІІ ст.: гломерулонефрит, А2, АГ ІІ, РКВУ 3 (I133.0† N18.3 †N08.8 †N03).

Спадкові та вроджені нефропатії

- ХХН V ст.: синдром Альпорта, А2, АГ ІІ, вторинний гіперпаратиреоз, гіпокальціємія, гіперфосфатемія; анемія; РКВУ 3; двобічна нейро-сенсорна туговухість 2 ступеню (Q87.8† N18.5 †N03).
- ХХН ІІ ст.: доброякісна сімейна гематурія, А1 (N02† N18.2).
- ХХН ІІІ ст.: сімейний ФСГС (нефробиопсія 13.10.2015), А2, АГ ІІ, анемія, РКВУ 3 (N03.2† N18.3).
- ХХН ІІІ ст.: ренальний тубулярний ацидоз 2 типу, А1 (N25.8† N18.3).
- ХХН ІІ ст.: нефрогенний нецукровий діабет, А1 (N25.1† N18.2).
- ХХН І ст.: фосфат-діабет, А1 (N25.0† N18.1).
- ХХН ІV ст.: синдром де Тоні-Добре-Фанконі, А1, АГ І, РКВУ 3; вторинний гіперпаратиреоз, системний остеопороз (E72.0† N18.4).
- ХХН V ГД ст.: хвороба Фабрі (початок ГД 01.02.2017), А2, АГ ІІ, анемія, РКВУ 4 (E75.2† N18.5).
- ХХН І ст.: вроджений нефротичний синдром, А3.
- ХХН ІІ ст.: первинна гіпероксалурія 1 типу, сечокам'яна хвороба, вторинний піелонефрит, латентний перебіг.
- ХХН ІІІ ст.: вроджена ниркова недостатність, А3, АГ ІІ (P96.0).
- ХХН ІV ст.: полікістозна хвороба нирок, ауто-сомно-домінантний тип успадкування; А1, АГ ІІ, РКВУ 3 (Q60.0† N18. † 4Q61.2).
- ХХН V ПД ст.: кістозно-медулярна дисплазія нирок, ПД 04.01.2017, ускладнений піелонефрит, рецидивуючий перебіг, анемія, РКВУ 4.
- ХХН ІІІа ст.: нефронофтїз Фанконі, А1, АГ стадія 1, РКВУ 2, гіперурикемія (Q60.0. † N18.3 † Q61.5).
- Сімейна середземноморська лихоманка, ХХН ІІІа ст.: спадкова амілоїдна нефропатія, А3, АГ ІІ, анемія, РКВУ 4 (E85.0†N18.3).
- ХХН І ст.: гіпоплазія двостороння, А1 (Q60.4).

Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит

- ХХН ІV: тубулоінтерстиціальний нефрит (аналгетична нефропатія), А1, АГ І, анемія, РКВУ 2 (N18.4 †N14.0).
- ХХН І: ускладнений піелонефрит, середнього ступеню активності, рецидивуючий перебіг, А1, АГ ІІ, РКВУ 3 (N18.1 †N12.0).
- Токсоплазмоз, ХХН ІІБ ст.: тубулоінтерстиціальний нефрит, А1, АГ ІІ, РКВУ 3 (B58.8 † N18.3 †N16.0).
- ХХН ІІ ст.: неускладнений піелонефрит, рецидивуючий перебіг, легкий ступінь активності.
- ХХН ІІІ ст.: ускладнений піелонефрит, спорадичний перебіг, АГ І.

Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит (до 18-ти років)

- ХХН І ст.: необструктивний піелонефрит, рецидивуючий перебіг, стадія часткової ремісії.
- ХХН ІІ ст.: вторинний піелонефрит, стадія ремісії, міхурові-сечовідний рефлекс ІІІ ст. зліва анамнестично (ендоскопічна корекція 10.2015), рефлюкс-нефропатія, АГ І.

IV. Хронічні інфекції сечовивідної системи

Хронічна катетер-асоційована інфекція сечовивідної системи.

Хронічний неускладнений цистит, рецидивуючий перебіг.

VI. Пошкодження (хвороби) трансплантованої нирки

- ХХН ІІ ст.: Т, А2, АГ І.

VII. Сечокам'яна хвороба (СКХ)

- СКХ: конкремент миски правої нирки; ГХН ІІІ ст.: ускладнений піелонефрит, важкий ступінь активності, АГ ІІ, анемія.
- СКХ, коралоподібний камінь лівої нирки. ХХН І ст.: ускладнений піелонефрит, спорадичний перебіг.

VIII. Некласифіковані зміни

Безсимптомна бактеріурія.

Кристалурія змішана (уратно-оксалатна).

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

**«ПЕРЕНАВЧАННЯ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ МЕТОДИЦІ
ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ»**

Київ 2017

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі:

АКП – амбулаторна карта пацієнта	ПАПД – постійний амбулаторний перитонеальний діаліз
АПД – автоматизований перитонеальний діаліз	ПД – перитонеальний діаліз
ІПО – інтраперитонеальний об'єм	ТУ – тематичне удосконалення
ІМВК – інфекція місця виходу катетера	ХХН – хронічна хвороба нирок
МВК – місце виходу катетера	
НЗТ – ниркова замісна терапія	

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

Протокол затверджений V з'їздом нефрологів України (м. Вінниця, вересень 2017 року).

1.1. Діагноз: Хронічна хвороба нирок (ХХН) V стадії: гломерулонефрит (або інша нозологічна основа ХХН), перитонеальний діаліз ПД (дата початку). Артеріальна гіпертензія II. Анемія.

1.2. Шифр згідно МКХ-10: N18

1.3. Протокол призначений для лікарів-нефрологів, медсестер нефрологічних та діалітичних відділень, осіб, які доглядають за хворими на ХХН V стадії, та членів сімей хворих.

1.4. Мета протоколу: стандартизувати методику перенавчання хворих на хронічну хворобу нирок V Д стадії старших за 18 років, які лікуються перитонеальним діалізом, техніці виконання методу у разі необхідності зміни застосовуваних розхідних матеріалів одного виробника на розхідні матеріали іншого.

1.5. Дата складання протоколу – грудень 2017 рік.

1.6. Дата перегляду протоколу – грудень 2020 рік.

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

Колесник Микола Олексійович	директор Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор;
Степанова Наталя Михайлівна	завідувач відділу нефрології та діалізу Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», д.мед.н.;
Гресь Лариса Петрівна	старша медична сестра відділення нефрології, діалізу та ІТ-забезпечення Державної установи «Інститут нефрології НАМН України»

Адреса для листування: director@nephrology.kiev.ua

1.8. Коротка інформація:

Навчання хворих на ХХН V, які готуються до НЗТ методом ПД та їх регулярний тренінг кваліфікованим медичним персоналом (надалі, ПД-інструктор) є запорукою низької частоти виникнення інфекційних та інших ускладнень і, як наслідок, тривалого виживання методики.

Існуюча необхідність зміни розхідних матеріалів одного виробника на розхідні матеріали іншого та відсутність її методико-технологічної регламентації несе загрозу виникнення ПД-асоційованих інфекцій.

Методика перенавчання (ретренінгу) ПД-пацієнтів вимагає ретельної адаптації навчального плану та більшої уваги і терпіння з боку ПД-інструкторів, оскільки когнітивні навички хворих, які є інвалідами, значно знижені, що серйозно ускладнює процес навчання. Не меншої уваги вимагає і необхідність перенавчання пацієнтів, які вже лікуються ПД та змушені перейти на використання незвичних їм інших витратних матеріалів для ПД. Протокол є принципово новою формою забезпечення професійної підготовки та перепідготовки як задіяних ПД-спеціалістів, так і безпосередньо ПД-пацієнтів. Викладено конкретні методичні й практичні рекомендації ПД-інструкторам, що проводять навчання ПД-пацієнтів, методико-технологічні аспекти, алгоритми й принципи навчання ПД-пацієнтів.

II. ОСНОВНА ЧАСТИНА

Ретренінг методики ПД має бути проведений усім ПД-пацієнтам щонайменше 1 раз на рік. У разі перенесеної ПД-асоційованої інфекції, госпіталізації з будь-якого приводу та/або за необхідності переведення пацієнта на лікування ПД із застосуванням інших розхідних матеріалів ретренінг має бути проведений повторно, незалежно від попереднього навчання.

Крім того, ретренінг є необхідним пацієнтам:

- з низьким рівнем освіти
- <18 місяців на ПД
- > 36 місяців на ПД.

Перенавчання ПД-пацієнта здійснюється досвідченою медсестрою в умовах спеціалізованого діалізного центру, амбулаторно.

Планування перенавчання пацієнта починається з визначення його мети. Незалежно від того, чи пацієнт планує початок постійного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД) з використанням інших, незвичних для нього розхідних матеріалів, або планує перехід на лікування автоматизованим перитонеальним діалізом (АПД), загальною метою ретренінгу має бути: безпечне проведення процедури ПД та самостійне визначення основних ускладнень ПД з алгоритмом відповідних заходів.

Лікування ПД вимагає від пацієнта поєднання спеціальних знань та фізичних навичок. Тому вищезазначені цілі необхідно розділити на теми та підтеми, кожна з яких повинен опанувати пацієнт.

Незалежно від тривалості попереднього лікування ПД, ретренінг пацієнта має включати наступні обов'язкові теми:

Тематичний зміст освітньої ПД-програми

1.	Загальне уявлення про ПД;
2.	Асептична техніка, гігієна рук;
3.	Техніка виконання обміну ПАПД, АПД;
4.	Догляд за місцем виходу катетера (щоденний та за умов інфікування);
5.	ПД-ускладнення: інфекційні, механічні, затримка рідини, больовий синдром та надання первинної самопомоги;
6.	Коли звертатись до клініки?;
7.	Необхідність та періодичність лабораторного моніторингу
8.	Прийом лікарських засобів, дієта
9.	Інтраперитонеальне введення лікарських засобів;
10.	Облік розхідних матеріалів.

Організація занять.

Кожен етап навчання повинен логічно та послідовно переходити у наступний, забезпечуючи засвоєння пацієнтом інформації та навичок, необхідних для самостійного здійснення процедури ПД.

Навчання ПД – це послідовність складових подання навчального матеріалу за наступною схемою:



У разі успішного попереднього лікування (без розвитку ПД-асоційованих інфекцій та/або механічних ускладнень ПД) деякі інформаційні заняття можна починати з тесту. Наприклад, якщо ПД-пацієнт вважає, що він відмінно орієнтується у питанні обліку розхідних матеріалів, такий урок можна почати з тесту. За підтвердження відповідного рівня знань з однієї теми, слід більшу увагу приділити іншим.

Підготовка до занять.

Заняття необхідно проводити у окремій тихій кімнаті за закритими дверима, де ймовірність відволікання чи переривання зводиться до мінімуму. Тиха кімната також допомагає пацієнту зосередитись і забезпечує впевненість, що його успіх важливий для вас.

Кімната має бути обладнана:

- проточною водою,
- принаймні двома кріслами,

- столом,
- антибактеріальним милом та дезінфекційним засобом,
- тренувальним фартухом з ПД-катетером,
- штативом,
- настільними вагами або вагами-гачок для зважування мішків з розчином,
- вагами для пацієнта,
- медичною маскою та шапочкою,
- Y-подібною системою ПД або системою stay*safe.

Ключові моменти навчання ПД.

- Завчасно підготуйте пацієнта до наступного заняття: що він або вона будуть вивчати, що інструктор та хворий будуть робити.
- Пацієнт повинен повірити, що він здатний засвоїти необхідні навички. Це досягається простим повторенням завдань на кожному кроці процедури (дивись протокол НАВЧАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК У Д СТАДІЇ МЕТОДУ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ). Значну увагу приділяйте заохоченню пацієнта «Добре, Ви робите це правильно», його підтримці «Будьте уважні, до чого Ви торкаєтесь пальцями» та наслідкам неправильних рухів «Така помилка може спричинити перитоніт».
- Застосовуйте рольові ігри, які є ефективним способом репетиції нових навичок та майбутніх труднощів. Медсестри можуть моделювати різні ситуації під час уроку, тоді як пацієнти можуть грати роль за допомогою тренувального фартуху.
- Розробляючи підхід до вирішення проблем у програмі навчання, пацієнт потребує допомоги у визначенні проблеми, і тільки потім у висвітленні можливих рішень. Пацієнт повинен вибрати рішення, та спробувати оцінити результат. Якщо це рішення не спрацьовує, пацієнтові слід дозволити спробувати інше рішення або звернутися за порадою до медсестри.
- Пацієнт не здійснює обмін за допомогою свого власного катетеру, доки він не може продемонструвати свої навички самостійно, використовуючи навчальний фартух. Такий підхід підвищує вірогідність безпечного і успішного вивчення процедури.
- Питання ПД-інструктора – це потужний інструмент навчання. Вони дозволяють оцінювати навчальний процес та допомагають пацієнтам думати. Позитивні запитання «Що вам потрібно зробити далі?» займають у пацієнта менше часу для розуміння, ніж негативні запитання «Що вам потрібно, щоб уникнути цього?».
- Уникайте повторення переліку симптомів, наприклад перитоніту, оскільки пацієнт, як правило, може запам'ятати лише список. Визначення симптомів може бути представлене інструктором як «Я буду описувати симптоми, а Ви спробуйте визначити, який чи які можуть свідчити про початок перитоніту».
- Будь-яка тема уроку потребує часу, щоб інформація була вбудована у пам'ять перед тим, як перейти до наступного набору завдань навчання.

Тривалість навчання.

Тривалість ініціального тренінгу у різних країнах світу варіює від 20 до 45 годин, що обґрунтовано достовірно меншою частотою інфекційних ускладнень ПД за тривалості навчального процесу понад 20 годин.

Тривалість ретренінгу за необхідності переведення хворого на лікування ПД з використанням інших розхідних матеріалів повинна складати не менше 12 годин. Тривалість заняття не має перевищувати 30-60 хвилин з перервою між уроками 2 години. Обмежте навчальний план 3-4 ключовими питаннями за урок.

Навчання слід продовжувати, поки пацієнт не зможе безпечно виконувати всі необхідні навички та самостійно визначити інфекційне ускладнення.

**Приблизний план ретренінгу
з урахуванням базових знань пацієнта, розрахований на 10 годин
(2 години/добу – 5 днів).**

День	Мета заняття	Теорія	Практика	Навчальні матеріали (брошури, аудіо, відео) для підготовки до заняття	Вимоги до пацієнта в кінці заняття
1	Викликати зацікавленість ПД Пояснити важливе значення належного ставлення до ретренінгу	Вимоги до домашніх умов Шість кроків належної гігієни рук Необхідний інвентар	Демонстрація ПД-обміну медсестрою, пацієнт тільки спостерігає	Інструкція з використання необхідної системи ПД (мануал) План на наступний урок: догляд за МВК	Підсумок необхідних умов та обладнання для проведення ПД Повторити 6 кроків техніки миття рук
2.	Важливість правил асептики/антисептики Покрокова візуалізація ПД-обміну	Процедура обміну ПД Догляд за МВК	Демонстрація ПД-обміну медсестрою, пацієнт коментує Пацієнт демонструє правильне миття рук Проведення обміну з використанням фартуху під наглядом медсестри	Догляд за МВК План на наступний урок: інфекційні ускладнен-ня ПД	Удосконалення техніки миття рук Основні поняття ПД (тест) Пояснити техніку проведення ПД-обміну
3.	Удосконалення техніки проведення ПД-обміну Важливість інфекційного контролю	Процедура ПД-обміну Догляд за МВК Інфекційні ускладнення ПД	1 процедура ПД-обміну виконується медсестрою, 2 обміни виконує пацієнт	План на наступний урок: водний баланс	Удосконалення техніки проведення ПД-обміну Підсумок інфекційного контролю
4.	1. Впевненість пацієнта у собі, 2. Підготовка до самодопомоги	1. Інфекційні ускладнення ПД. 2. ІП введення лікарських засобів 3. Основи дієтичного харчування 4. Водний баланс: підрахунок та симптоми гіперволемії	Виконання 2-3 самостійних обмінів ПД під наглядом медсестри ІП введення лікарських засобів	ІП введення лікарських засобів	Самостійне проведення ПД-обміну Розрахунок загальної УФ (зважування мішку, підрахунок вжитої рідини та діурезу)
5.	1. Перевірка готовності пацієнта до самостійного лікування у домашніх умовах	1. Важливість дотримання дієти (соль, рідина, фосфор, калій, кальцій) 2. Лікарські засоби: ЕПО, фосфат-біндери, антигіпертен-зивні) 3. Важливість регулярних візитів до клініки	1. 2-3 обміни ПД самостійно 2. Вимірювання АТ, УФ 3. ІП введення лікарських засобів	Облік розхідних матеріалів	Тестування пацієнта лікарем-нефрологом

Перевірка знань та навичок пацієнта / якості тренінгу.

У кінці навчання пацієнта має протестувати лікар-нефролог та надати дозвіл щодо можливості переведення на лікування з використанням іншої ПД-системи та/або циклеру. У разі незадовільного результату – додаткові заняття з невивчених питань.

Перевірка підготовки ПД-пацієнта

- | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| ● Пацієнт розуміє необхідність початку/продовження діалізної терапії | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| ● Тренінг проведений в умовах спеціалізованої клініки досвідченою медсестрою | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| ● Тривалість тренінгу/ретренінгу не менше 20/10 годин | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| ● Пацієнт самостійно виконує ПД-обмін без помилок | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| ● Пацієнт орієнтується у щоденному догляді за МВК | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| ● Пацієнт розуміє необхідність: | | |
| – ПД-прескрипції | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – ведення документації | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – прийому інших лікарських засобів | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – асептичну техніку ПД | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – вчасного візиту до клініки | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| ● Пацієнт вміє визначити симптоми: | | |
| – перитоніту | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – інфекції МВК | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – гіпергідратації | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – дегідратації | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| ● Пацієнт усвідомлює що робити у випадку виникнення: | | |
| – проблем з під час проведення обміну (дренування) | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – інших проблем (біль, закреп) | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – контамінації | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| ● Пацієнт знає: | | |
| – як підігріти мішок | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – важливість та основні принципи дієти | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – контакти медсестри, ургентної допомоги | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – про необхідність та періодичність лабораторного контролю, свій розклад | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – розклад візитів до лікаря | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – як замовити поставку розхідних матеріалів | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – як вести облікову документацію | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| – про необхідність заміни перехідної трубки катетеру Тенкхофа кожні 6 місяців | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |
| ● Ви підтверджуєте належне навчання пацієнта | <input type="checkbox"/> так | <input type="checkbox"/> ні |

- Лікар: _____ дата: _____ підпис: _____

Заміна перехідної трубки (подовжувача) ПД-катетера.

Заміна перехідної трубки ПД-катетера, з метою переведення ПД-пацієнта на лікування з використанням іншої ПД-системи, проводиться тільки після підтвердження належного оволодіння хворим нової методики ПД!

Заміну виконує досвідчена медсестра в умовах процедурного кабінету. Пацієнт має мати діалізуючий розчин у черевній порожнині, тобто бути «залитим».

Протокол заміни подовжувача ПД-катетера: Y-система ➔ Stay*Safe

1. Закрийте вікна та двері, вимийте та продезінфікуйте руки, приготуйте наступне обладнання:
 - очищений та незаражений процедурний столик;
 - кушетку;
 - штатив;
 - стерильну ємкість для повідон йоду;
 - стерильні марлеві серветки;
 - стерильний пінцет;
 - перехідну трубку Stay*Safe;
 - антисептичний розчин (повідон йоду);
 - антисептичний розчин для рук;
 - стерильні рукавички – 2 пари;
 - ПД-систему Stay*Safe у стерильній упаковці, розігріту (потрібно обов'язково перевірити концентрацію глюкози, термін придатності розчину; перевірити упаковку та мішки щодо наявності можливих пошкоджень перед розігріванням);
 - новий дезінфекційний ковпачок у стерильній упаковці – 2 шт.;
 - органайзер;
 - пов'язку (маску) на обличчя;
 - шапочку (косинку на голову).
2. Поясніть процедуру пацієнту / піклувальникам.
3. Одягніть маску (стосується кожного приймаючого участь у проведенні процедури, включаючи пацієнта, асистента і медсестру).
4. Ретельно вимийте руки з використанням антимікробного миючого засобу та продезінфікуйте їх.
5. Покладіть на процедурний столик 2 ковпачки, нову перехідну трубку, розчин для обробки рук, ємкість з повідон йодом, стерильні серветки, пінцет.
6. Проздезінфікуйте руки.
7. Покладіть систему на візок та розкрийте стерильну упаковку Stay*Safe та повісьте мішок з розчином на штатив.
8. Вдягніть рукавички.
9. Заміна перехідної трубки проводиться у лежачому положенні. Катетер з перехідною трубкою викладається на чистий рушник чи пелюшку. Обробіть існуючу перехідну трубку пацієнта за допомогою дезінфікуючого засобу. Умовно розподіляємо катетер та перехідну трубку на 3 зони. Кожну з яких обробляємо дворазово стерильними серветками, змоченими у деззасобі (за необхідності використовуємо більше серветок).
 - I зона – це сам катетер від місця виходу катетера (МВК) до адаптеру. Обробляємо рухами від МВК до адаптеру, відступаючи від МВК 3-4 см.
 - II зона – адаптер та частина перехідної трубки.
 - III зона – сама перехідна трубка. Обробляємо рухами від адаптеру до кінця перехідної трубки.На місце з'єднання перехідної трубки з адаптером накладаємо стерильну серветку, змочену у повідон йоді на 2-3 хв.
 - Встановлюємо стерильний затискач на ПД-катетер, відступаючи від адаптеру на 3-4 см.
10. Розкрийте упаковку перехідної трубки і також залиште її на упаковці.
11. Замініть використані рукавички на нові стерильні.
12. Тримаючи катетер однією рукою, зніміть серветку з повідон йодом.
13. Швидкими рухами від'єднайте перехідну трубку Y-системи і замініть її новою. Переконайтеся, що з'єднання є надійним!
 - Перед використанням нової перехідної трубки візуально перевірте її цілісність та закрийте замок.
14. Зніміть затискач на ПД-катетері.
15. Негайно почніть процедуру ПД-обміну (дивись ІНСТРУКЦІЮ З ВИКОРИСТАННЯ STAY*SAFE СИСТЕМИ ПОСТІЙНОГО АМБУЛАТОРНОГО ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ).
16. Після закінчення ПД-обміну утилізуйте обладнання відповідним чином.
17. Дезінфікуйте руки.
18. Запишіть деталі встановлених змін у амбулаторній карті пацієнта.

**Протокол заміни подовжувача ПД-катетера:
Stay*Safe ➔ Y-система**

1. Закрийте вікна та двері, вимийте та продезінфікуйте руки, приготуйте наступне обладнання:
 - очищений та незаражений процедурний столик;
 - кушетку;
 - штатив;
 - стерильну ємкість для повідон йоду;
 - стерильні марлеві серветки;
 - стерильний пінцет;
 - перехідну трубку Y-системи;
 - антисептичний розчин (повідон йоду)
 - антисептичний розчин для рук
 - стерильні рукавички – 2 пари;
 - Y-систему для ПД у стерильній упаковці, розігріту (потрібно обов'язково перевірити концентрацію глюкози, термін придатності розчину; перевірити упаковку та мішки щодо наявності можливих пошкоджень перед розігріванням);
 - новий дезінфекційний ковпачок у стерильній упаковці – 2 шт.;
 - затискачі;
 - пов'язку (маску) на обличчя;
 - шапочку (косинку на голову).
2. Поясніть процедуру пацієнту / піклувальникам.
3. Одягніть маску (стосується кожного приймаючого участь у проведенні процедури, включаючи пацієнта, асистента і медсестру).
4. Ретельно вимийте руки з використанням антимікробного миючого засобу та продезінфікуйте їх.
5. Покладіть на процедурний столик 2 ковпачки, нову перехідну трубку, розчин для обробки рук, ємкість з повідон йодом, стерильні серветки, пінцет.
6. Проздезінфікуйте руки.
7. РПокладіть систему на візок та розкрийте стерильну упаковку перехідної трубки Y-системи та повісьте мішок з розчином на штатив.
8. Вдягніть рукавички.
9. Заміна перехідної трубки проводиться у лежачому положенні. Катетер з перехідною трубкою викладається на чистий рушник чи пелюшку.

Обробіть існуючу перехідну трубку пацієнта за допомогою дезінфікуючого засобу. Умовно ділимо катетер та перехідну трубку на 3 зони. Кожну з яких обробляємо дворазово стерильними серветками, змоченими у деззасобі (за необхідності використовуємо більше серветок).

I зона – це сам катетер від МВК до адаптеру. Обробляємо рухами від МВК до адаптеру, відступаючи від МВК 3-4 см.

II зона – адаптер та частина перехідної трубки.

III зона – сама перехідна трубка. Обробляємо рухами від адаптера до кінця перехідної трубки.

На місце з'єднання перехідної трубки з адаптером накладаємо стерильну серветку, змочену у повідон йоді на 2-3 хв.

Встановлюємо стерильний затискач на ПД-катетер, відступаючи від адаптеру на 3-4 см.
10. Розкрийте упаковку перехідної трубки і також залиште її на упаковці.
11. Замініть використані рукавички на нові стерильні.
12. Тримуючи катетер однією рукою, зніміть серветку з повідон йодом.
13. Швидкими рухами від'єднайте перехідну трубку системи Stay*Safe і замініть її новою. Переконайтеся, що з'єднання є надійним!
14. Негайно почніть процедуру ПД-обміну (дивись протокол ПІДГОТОВКА ХВОРИХ ДО ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ ТА ЙОГО ІНІЦІАЦІЯ);
15. Після закінчення ПД-обміну утилізуйте обладнання відповідним чином;
16. Дезінфікуйте руки;
17. Запишіть деталі встановлених змін у амбулаторній карті пацієнта.

III. ВИМОГИ ДО УСТАНОВ, ЯКІ НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ.

На рівні первинної допомоги лікування хворих методом ПД не здійснюється.

Вимоги до установ, які надають вторинну допомогу.

Лікування методом перитонеального діалізу виконується в обласному, районному, міжрайонному, міському центрах нефрології та діалізу, а також у сателітних відділеннях.

Кадрові ресурси

Лікар-нефролог, медична сестра, хірург, мікробіолог, лікар-лаборант. За необхідності залучаються лікарі інших спеціальностей (радіолог, психолог, кардіолог та ін.).

Матеріально-технічне забезпечення

Наявність відповідного приміщення та обладнання для надання допомоги пацієнтам з ХХН-V ст., які лікуються методом ПД, а також кімната для занять із пацієнтами. Наявність клініко-діагностичної та бактеріологічної лабораторій у закладі; апарат УЗД, тощо.

Індикатори якості медичної допомоги

Індикатори	Порогове значення	Методика вимірювання	Заходи впливу
Наявність у закладі локального протоколу тренінгу/ретренінгу ПД-пацієнтів		Наявний/відсутній	
Наявність у закладі клініко-діагностичної та бактеріологічної лабораторій, апарату УЗД	100%	Наявне обладнання для культурального досліджень мазків із носа, виконання загально-клінічних аналізів, проведення ультразвукового дослідження	
Наявність у закладі учбової кімнати для ПД-пацієнтів, процедурної	100%	Наявні/відсутні	
Наявність методики визначення дози ПД; РЕТ-тесту	100% (в усіх пацієнтів, які лікуються ПД загальний $Kt/V \geq 1,7$)	Наявність в карті амбулаторного хворого записів, щодо вимірювання Kt/V , проведення РЕТ	
Облік ускладнень ПД	100%	Наявна медична документація, що засвідчує проведення аудиту	
Проведення медсестрою тренінгу/ретренінгу ПД-пацієнтів: після початку лікування, надалі 1 р/рік та додатково після перенесеної ПД-асоційованої інфекції, інших показань до ретренінгу	100%	Наявна медична документація, що засвідчує проведення та перевірки тренінгу	
Перевірка підготовки ПД-пацієнта лікарем		Наявність у амбулаторній карті відповідної медичної документації	

© Байко С. В., 2017

УДК 616.61-78-089.843-053.2-06:616.153.915

С. В. БАЙКО

ДИСЛИПИДЕМИЯ У ДЕТЕЙ НА ДИАЛИЗЕ И ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

S.V. BAIKO

DYSLIPIDAEMIA IN CHILDREN ON DIALYSIS AND AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

EE «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

Ключевые слова: холестерин, триглицериды, липопротеины, дислипидемия, диализ, трансплантация, дети.

Key words: cholesterol, triglycerides, lipoproteins, dyslipidemia, dialysis, transplantation, children.

Резюме. Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти взрослых пациентов с терминальной почечной недостаточностью (тХПН), начавших заместительную почечную терапию (ЗПТ) в детском возрасте. Одним из факторов способствующих этому может выступать дисбаланс липидов крови.

Цель исследования: оценить изменения липидного профиля крови детей с тХПН в зависимости от метода ЗПТ и возраста, а у пациентов после трансплантации почки также от скорости клубочковой фильтрации.

Материалы и методы. У 91 ребенка с тХПН в возрасте 2-17 лет, получавших перитонеальный диализ (ПД) или гемодиализ (ГД), или после трансплантации почки (Тх), в 663 образцах плазмы крови определены общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и рассчитана фракция не-ЛПВП (ХС – ЛПВП). Дислипидемия определялась при отклонении хотя бы одного из параметров: ТГ $\geq 1,13$ ммоль/л (0-9 лет) и $\geq 1,47$ ммоль/л (10-17 лет), ХС $\geq 5,18$ ммоль/л, не-ЛПВП $\geq 3,7$ ммоль/л, ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л.

Результаты. Распространенность дислипидемий у детей составила 90,4% на ПД, 65,2% на ГД и 32,6% после Тх, преимущественно за счет гипертриглицеридемии у 80,8% на ПД, 65,2% на ГД и 20,8% после Тх. Уровни ТГ и не-ЛПВП также существенно выше были на ПД и ГД в сравнении с Тх. Дети младшей возрастной группы (2-5 лет) на ПД имели наихудший липидный профиль. После трансплантации почки значительное снижение ТГ и ХС выявлено у ПД пациентов, а у ГД только ТГ. Уменьшение СКФ у детей после трансплантации почки сопровождается нарастанием уровней ТГ.

Выводы. Дислипидемия широко распространена у детей на ЗПТ. Додиализная трансплантация почки может предупредить развитие тяжелого дисбаланса липидов характерного для диализного лечения.

Summary. Cardiovascular complications are the main problems associated with end stage renal disease (ESRD) in adult, which began renal replacement therapy (RRT) in childhood. One of the factors contributing to this can be an imbalance of blood lipids.

Aim of the study was to evaluate changes in the lipid profile in children with ESRD, depending on the RRT method and age, and also after kidney transplantation depending on the glomerular filtration rate.

Materials and methods. In 91 children with ESRD at the age of 2-17 years who received peritoneal dialysis (PD) or hemodialysis (HD), or after kidney transplantation (Tx), total cholesterol (CH), triglycerides (TG), lipoproteins high density (HDL) were measured in 663 samples of blood and calculated fraction of non-HDL (CH - HDL). Dyslipidemia was defined as TG $\geq 1,13$ mmol/l (0-9 years) and $\geq 1,47$ mmol/l (10-17 years), CH $\geq 5,18$ mmol/l, non-HDL $\geq 3,7$ mmol/l, HDL < 1.0 mmol/l.

Results. The prevalence of dyslipidemia in children was 90,4% on PD, 65,2% on HD and 32,6% after Tx, mainly due to hypertriglyceridemia in 80,8% on PD, 65,2% on HD and 20,8% after Tx. The levels of TG and non-HDL were also significantly higher in PD and HD patients than after Tx. Children of the younger age group (2-5 years) on PD had the worst lipid profile. After kidney transplantation a significant reduction of TG and cholesterol was detected in PD patients and only TG in HD patients. Reduction of the glomerular filtration rate in children after kidney transplantation is accompanied by an increase in TG levels.

Conclusion. Dyslipidemia is widespread in children on RRT. Preemptive kidney transplantation can prevent the development of severe lipid imbalance which persists of dialysis treatment.

ВВЕДЕНИЕ. Длительность и качество жизни детей с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН) на заместительной почечной терапии (ЗПТ) зависят от множества факторов, среди которых осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы занимают центральное место.

В 1998 году Целевая группа Национального почечного фонда по изучению сердечно-сосуди-

Байко Сергей Валерьевич
baiko@yandex.ru

стких захворювань (ССЗ) у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХБП) опублікувала доповідь, в якій підкреслено високу поширеність ССЗ і високий ризик їх розвитку при ХБП [4]. Особливу увагу було приділено віковій групі пацієнтів 25-34 років на діалізі, у яких виявлено дуже високу смертність від ССЗ, перевищує більш ніж в 100 разів таку в загальній популяції відповідного віку і яка була порівнянна з такою в віці старше 85 років [4, 8].

За даними реєстра Національного центру статистики охорони здоров'я США в 2008 році дитяча смертність становила 0,31 на 1000 осіб в віці від 1 до 19 років [2]. В той же час у дітей того ж віку з тХПН на діалізі вона досягала 35,6, а після трансплантації 3,5 на 1000 пацієнтів [11]. Початок ЗПТ в дитячому віці супроводжується зменшенням тривалості життя порівняно з рештою населення США в 40-50 років, а після трансплантації - в 20-25 років [9, 11].

Діти з ХБП належать до групи високого ризику розвитку раннього атеросклерозу, артеріосклерозу і ССЗ, які можуть проявлятися вже в молодому віці в результаті взаємодії традиційних (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння, гіперглікемія) і уремія-асоційованих (анемія, гіперпаратиреоїдизм, порушення фосфорно-кальцієвого обміну, гіпоальбумінемія) факторів ризику [9]. Уже на 2-4 стадіях ХБП [3] відзначають дисбаланс ліпідів крові: гіпертригліцеридемію (в 31% випадків), підвищення загального холестерину (13%) і ліпопротеїнів низької щільності (13%), зниження ліпопротеїнів високої щільності (8%). Зміни ліпідного профілю у дітей, які отримують ЗПТ, суперечливі і потребують подальшого вивчення.

ЦЕЛЬ нашого дослідження: оцінити зміни ліпідного профілю крові дітей з тХПН в залежності від методу замісної ниркової терапії і віку, а у пацієнтів після трансплантації нирки також від швидкості клубочкової фільтрації (СКФ).

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ. В дослідження включено 91 дитина з тХПН (вік $10,2 \pm 4,7$ років), які отримували ЗПТ в УЗ «2-а міська дитяча клінічна лікарня» г. Мінська з 2005 по 2017 роки.

Критерієм включення була тривалість ЗПТ не менше 3-х місяців. Пацієнти були розділені на 3 групи в залежності від віку: 2-5 років, 6-11 років, 12-17 років і методу ЗПТ: перитонеальний діаліз (ПД), гемодіаліз (ГД) або після трансплантації нирки (Тх) (табл. 1). Відокремлено вивчалися групи пацієнтів, які отримували діаліз і потім були трансплантовані - дві залежні пари ПД-Тх ($n=35$) і ГД-Тх ($n=14$). У дітей з функціонуючим нирковим трансплантатом ліпідний профіль проаналізовано з уче-

том рСКФ: >90 , 89-60, 59-45 і <45 мл/хв/1,73м². Розрахунок рСКФ виконано за «bedside» формулою Шварца [10].

Ліпідний профіль вивчено в 663 пробі плазми крові (ПД: $n=221$; ГД: $n=52$; Тх: $n=402$) з медіаною вимірювань 6 (1-21) на одного дитини. Визначення загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів високої, низької і дуже низької щільності (ЛПВП, ЛПНП і ЛПОНП, відповідно) здійснювалося методом турбодиметрії з використанням наборів BioSystems (Іспанія) на автоматичному аналізаторі Olympus MU 400 (Beckman Coulter, США). Розраховано фракція не-ЛПВП (=ХС-ЛПВП), включаючи атерогенні фракції ліпопротеїнів: ЛПНП, ЛПОНП і інші. Дисліпідемія була діагностована згідно міжнародними рекомендаціями при відхиленні від нормальних значень хоча б одного з параметрів: підвищення тригліцеридів (0-9 років: $\geq 1,13$ ммоль/л; 10-17 років: $\geq 1,47$ ммоль/л), загального холестерину ($\geq 5,18$ ммоль/л), ЛПНП ($\geq 3,37$ ммоль/л), не-ЛПВП ($\geq 3,7$ ммоль/л), зниження ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л) [6].

Також всім пацієнтам розраховували індекс маси тіла (ІМТ=маса тіла (кг)/рост (м)²), який порівнювали з середнім ІМТ для даного віку і статі [1] з розрахунком стандартного відхилення: $SDS \text{ ІМТ} = (\text{ІМТ}_{\text{ребенка}} - \text{ІМТ}_{\text{ср}}) / SD$, де SD - стандартне відхилення для даного статі і хронологічного віку.

При аналізі даних обчислювали середні величини і стандартне відхилення ($M \pm \delta$) при нормальному розподілі ознаки, медіану і квартилі (Me (P25; P75) і Me (Min-Max)) - при розподілі, відмінному від нормального. Для порівняння змінних з нормальним розподілом використовували параметричні методи статистичної обробки даних, при неправильному - непараметричні (U-критерій Манна-Уїтні). Для порівняння двох груп по якісній бінарній ознаці будували чотирипольні таблиці абсолютних частот і використовували хі-квадрат Пірсона (χ^2), з поправкою Йейтса, використовували точний критерій Фішера. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$. Взаємозв'язок змінних оцінювали за коефіцієнту Спірмена (r_s). Обробку даних проводили з допомогою програми Statistica 10, Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТИ. К моменту першого визначення ліпідів крові більшість дітей (80,2%) були старше 5 років (табл. 1), 53,8 % з них хлопчики, 51,6 % отримували ПД, а у 40,7% з тХПН були вроджені аномалії нирок і сечових шляхів (ВАМП).

Таблиця 1

Характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель		n (%)
Возраст на начало ЗПТ (лет)	0-1	6 (6,6)
	2-5	16 (17,6)
	6-11	41 (45,1)
	12-17	28 (30,7)
Возраст на момент включения в исследование (лет)	2-5	18 (19,8)
	6-11	37 (40,7)
	12-17	36 (39,5)
Пол	мальчики	49 (53,8)
	девочки	42 (46,2)
Метод ЗПТ на момент включения в исследование	ПД	47 (51,6)
	ГД	26 (28,6)
	Тх	18 (19,8)
Причина тХПН	ВАМП	37 (40,7)
	гломерулонефриты	18 (19,8)
	другие	36 (39,5)
Нутриционный статус	дефицит массы тела (ИМТ<5 перцентиля или <-1,645 SDS)	7 (7,7)
	ожирение (ИМТ>95 перцентиля или >1,645 SDS)	7 (7,7)

Распространенность дислипидемий у детей на ЗПТ составила 47,8% (рис. 1). Наиболее часто липидный дисбаланс выявлялся у пациентов на ПД (90,4%), реже на ГД (65,2%) и после трансплантации почки (32,6%) (рПД-ГД<0,05, рПД-Тх<0,0001, рГД-Тх<0,01). Среди нарушений липидного профиля превалировала гипертриглицеридемия, которую определяли у 80,8% детей на ПД, 65,2% на ГД и 20,8% после Тх (рПД-Тх<0,0001, рГД-Тх<0,0001). Изолированное снижение ЛПВП документировано только после Тх (9,6% наблюдений). В 24,9%

случаев обнаружена комбинированная дислипидемия (дисбаланс уровней более чем одного липида), чаще – на диализе (73,1% на ПД и 39,1% на ГД), чем после Тх (9,6%; рПД-ГД<0,01, рПД-Тх<0,0001, рГД-Тх<0,001) (рис. 1). В исследовании Bonthuis M. с соавт. проведен анализ липидного профиля у 976 детей на ЗПТ из 19 европейских стран, входящих в регистр ESPN/ERA-EDTA, и выявлены дислипидемии у 85,1% пациентов на ПД, 76,1% на ГД и 55,5% у реципиентов почечного трансплантата [5].

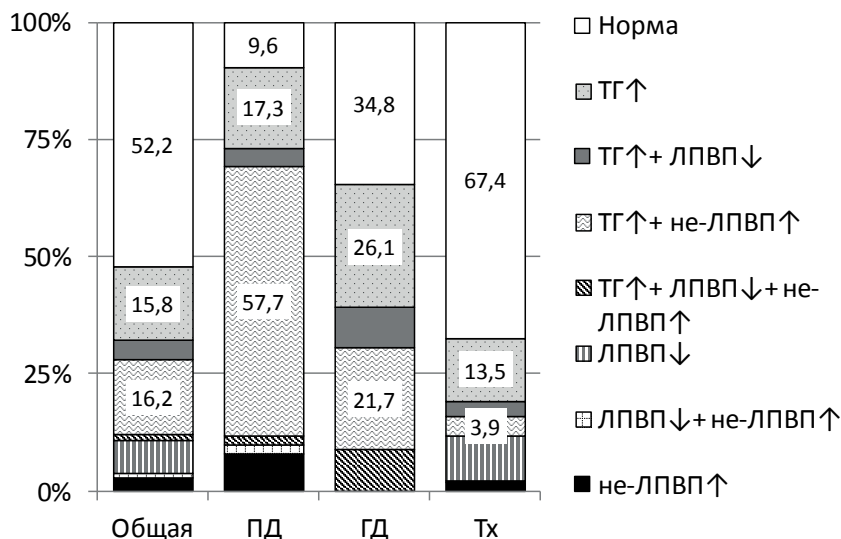


Рис. 1. Дислипидемия у детей с тХПН в зависимости от метода ЗПТ.

Кроме оценки распространенности дислипидемий, также проведено определение выраженности этих нарушений. Величины ТГ оказались выше у пациентов на диализе по сравнению с детьми после Тх ($p < 0,0001$) (табл. 2). Содержа-

ние ЛПВП не различалось при использовании различных методов ЗПТ, в тоже время значения атерогенных фракций липопротеинов (не-ЛПВП) было значительно выше у пациентов на диализе.

Таблица 2

Уровни отдельных фракций липидов крови у детей на диализе и после Тх

Вид ЗПТ (количество исследований)	Показатель (ммоль/л)		
	ТГ	ЛПВП	не-ЛПВП
ПД (n=210)	1,7 (1,3; 2,6)	1,4 (1,37; 1,7)	4,1 (3,2; 5,0)
ГД (n=52)	1,8 (1,3; 2,4)	1,25 (1,1; 1,5)	2,8 (2,6; 3,7)
Тх (n=401)	1 (0,7; 1,3)	1,32 (1,2; 1,6)	2,5 (1,9; 3,0)
p	ПД/Тх: $p < 0,0001$ ГД/Тх: $p < 0,0001$		ПД/Тх: $p < 0,0001$ ПД/ГД: $p < 0,05$ ГД/Тх: $p < 0,05$

Анализ особенностей липидного спектра в зависимости от метода ЗПТ с учетом возраста показал, что на ПД наибольшие значения триглицеридов и не-ЛПВП выявлены в младшей группе (2-5 лет) (табл. 3). Существенная разница между не-ЛПВП определена в группах 6-11 и 12-17 лет на ГД ($p < 0,05$). У реципиентов с функционирующим трансплантатом отмечено повышение не-ЛПВП с

возрастом ($p < 0,01$) в пределах нормальных значений (табл. 3). Выявлена корреляционная обратная связь умеренной силы между возрастом пациента на момент начала ПД и уровнями не-ЛПВП на ПД ($r_s = -0,55$, $p < 0,05$), ТГ ($r_s = -0,32$, $p < 0,05$). Не было различий в липидном профиле у пациентов на ПД в зависимости от уровня альбумина крови (< 35 и ≥ 35 г/л).

Таблица 3

Уровни отдельных фракций липидов крови у детей разных возрастных групп на диализе и после Тх

Вид ЗПТ: возраст (лет)	Показатель (ммоль/л)		
	ТГ	ЛПВП	не-ЛПВП
ПД:			
2-5	2 (1,4; 2,4)	1,56 (1,31; 1,94)	4,49±0,87
6-11	1,7 (1,2; 2,3)	1,49 (1,25; 1,6)	4,14±1
12-17	1,65 (1,2; 2,5)	1,18 (1,09; 1,36)	3,13±0,97
p	2-5/6-11: $p < 0,05$	2-5/12-17: $p < 0,05$	2-5/6-11: $p < 0,01$ 2-5/12-17: $p < 0,0001$
ГД:			
6-11	2,1 (1,7; 2,5)	1,31 (1,08; 1,49)	3,45±0,77
12-17	1,7 (1,2; 2,3)	1,22 (1,09; 1,59)	2,86±0,58
p			6-11/12-17: $p < 0,05$
Тх:			
2-5	0,8 (0,6; 0,9)	1,65 (1,31; 2,06)	1,82±0,48
6-11	0,9 (0,6; 1,2)	1,43 (1,2; 1,71)	2,5±0,72
12-17	1,1 (0,8; 1,4)	1,28 (1,09; 1,48)	2,55±0,77
p	2-5/12-17: $p < 0,05$		2-5/6-11: $p < 0,01$ 2-5/12-17: $p < 0,01$

У пациентов, получавших ПД, после трансплантации почки отмечалось значимое снижение как уровней общего холестерина ($6,3 \pm 1,2$ vs $4,2 \pm 0,6$ ммоль/л, $p < 0,0001$), так и ТГ ($1,9$ (1,6; 3,0) vs $1,2$ (0,9; 1,5) ммоль/л, $p < 0,0001$). У трансплантированных, ранее получавших ГД, также уменьшилась концентрация ТГ ($1,9 \pm 0,8$ vs $1,1 \pm 0,3$, $p < 0,01$) и имелась тенденция к снижению общего холестерина ($4,8 \pm 0,8$ vs $4,4 \pm 0,8$, $p = 0,07$).

У детей с функционирующим почечным трансплантатом отмечено повышение уровня ТГ по мере уменьшения СКФ (СКФ > 90 : $0,8$ (0,5; 1,1) ммоль/л; СКФ 89-60: 1 (0,7; 1,3); СКФ 59-45: $1,3$ (0,9; 1,7); СКФ < 45 : $1,1$ (0,7; 2,1); $p_{>90/89-60} < 0,01$, $p_{>90/59-45} < 0,0001$, $p_{>90/<45} < 0,01$, $p_{89-60/59-45} < 0,01$) (рис. 2). Нарастание гипертриглицеридемии по мере ухудшения функции графта связано с нарушением липолиза вследствие снижения активности липазы

липопротеинов и печеночной липазы ТГ, которым отведена основная роль в преобразовании ТГ до свободных жирных кислот. Также имеет место уве-

личение синтеза ТГ, которое является вторичным по отношению к снижению толерантности к углеводам и усилению синтеза ЛПОНП в печени [7].

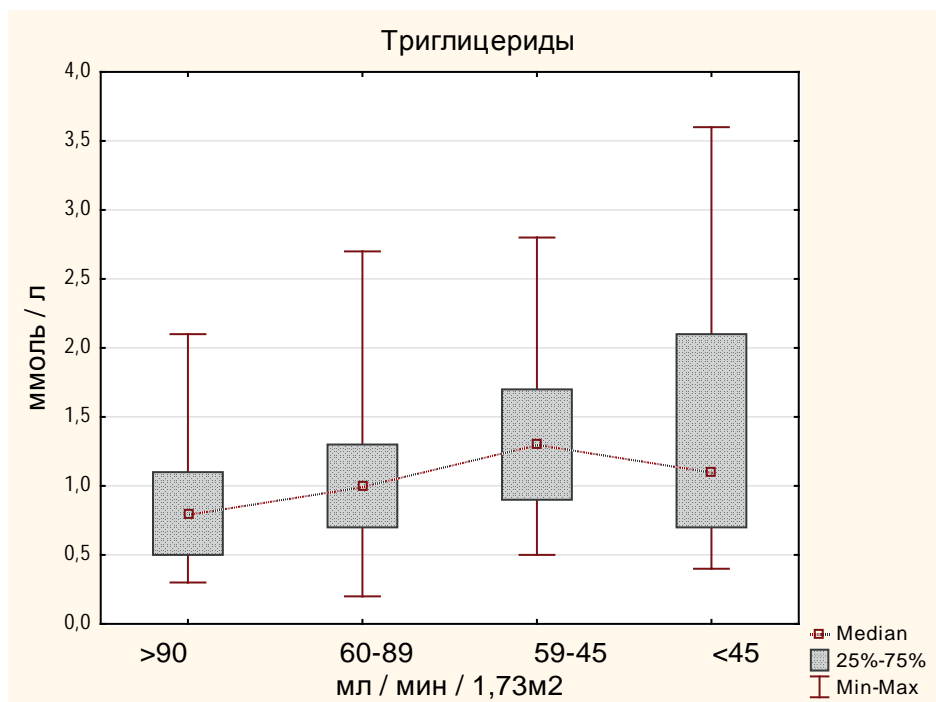


Рис. 2. Изменение уровня триглицеридов в зависимости от СКФ у детей с функционирующим трансплантатом.

Значимых изменений ЛПВП и не-ЛПВП на фоне снижения СКФ после трансплантации почки не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о широком распространении дислипидемии у детей на ЗПТ. Наихудший липидный профиль определен у детей младшей возрастной группы (2-5 лет) на ПД.

Наиболее часто дисбаланс липидов крови обусловлен гипертриглицеридемией, превалирующей на диализе (ПД: 80,8%; ГД: 65,2%; после Тх: 20,8%). Трансплантация почки приводит к существенному снижению общего холестерина и ТГ у ПД пациентов, и только ТГ у детей, ранее получавших ГД. Снижение СКФ пересаженной почки сопровождается нарастанием уровней ТГ. Додиализная трансплантация почки может предупредить развитие тяжелого дисбаланса липидов характерного для диализного лечения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. *Ляликов С. А.* Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 10.04.09 / С. А. Ляликов, А. В. Сукало, О. Е. Кузнецов; ГрГМУ, БГМУ, УЗ «ГрОКБ». – Гродно, 2009. – 94 с.
2. Annual summary of vital statistics: 2008 / T. J. Mathews, A. M. Miniño, M. J. K. Osterman [et al.] // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 1. – P. 146-157.
3. CKiD Investigators: Dyslipidemia in children with chronic kidney disease / J.M. Saland, C. B. Pierce, M. M. Mitsnefes [et al.] // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 78, № 11. – P. 1154-1163.
4. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease / A. S. Levey, J. A. Beto, B. E. Coronado [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 32, № 5. – P. 853-906.
5. Dyslipidaemia in children on renal replacement therapy / M. Bonthuis, K. J. van Stralen, K. J. Jager [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 594-603.
6. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 128, Suppl. 5. – P. 213-256.
7. *Khurana M.* Etiology and management of dyslipidemia in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease / M. Khurana, D. M. Silverstein // *Pediatr. Nephrol.* – 2015. – Vol. 30, № 12. – P. 2073-2084.

8. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention / M.J. Sarnak, A. S. Levey, A. C. Schoolwerth [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 42, № 5. – P. 1050-1065.
9. Mitsnifes M. M. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease / M. M. Mitsnifes // J. Am. Soc. Nephrol. – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 578-585.
10. New equations to estimate GFR in children with CKD / G. J. Schwartz, A. Muñoz, M. F. Schneider [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 629-637.
11. US Renal Data System:USRDS 2011 [Електронний ресурс]. – Режим доступа : <http://www.usrds.org/atlas11.aspx> – Дата обращения: 08.10.2017.

Надійшла до редакції 23.11.2017

Прийнята до друку 08.12.2017

© Пічкур Н. О., 2017

УДК:616.5-005-06:616.5-003.817-031.81-056.75

Н. О. ПІЧКУР

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ ТА ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХВОРОБИ ФАБРИ

N. O. PICHKUR

THE FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS OF FABRY DISEASE

Центр орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» МОЗ України, Київ, Україна

Ключові слова: хвороба Фабрі, ген *GLA*, -галактозидаза А, ДНК-діагностика, скринінг.

Key words: Fabry disease, *GLA* gene, -galactosidase A, DNA diagnostics, screening.

Резюме. Мета роботи – визначення клінічних особливостей та молекулярно-генетичних характеристик пацієнтів з хворобою Фабрі (ХФ) для оптимізації послідовності діагностичних заходів.

Об'єкт і методи. У 120 осіб чоловічої статі з акропарестезіями, які звернулися до Центру орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» в 2002-2016 роки, проведено співставлення клінічних особливостей та визначено активність лізосомного ферменту -галактозидази А в гомогенаті лейкоцитів периферійної крові. При низьких рівнях ферменту проведено каскадний сімейний скринінг (8 осіб) та молекулярно-генетичний аналіз на наявність мутації в гені *GLA*.

Результати. Зниження активності -галактозидази А в межах 0,5-12,6 нМ/мг/год (з медіаною 2,0 нМ/мг/год) встановлено в 9-ти випадках (7,5%). У всіх цих пацієнтів були присутні додаткові клінічні ознаки (ангіокератоми, гіпертрофічна кардіопатія, грубі риси обличчя, обтяжений родовід). Молекулярно-генетичний аналіз підтвердив наявність мутацій, пов'язаних з геном *GLA*, в тому числі 2 мутації (с.739_740delAA та С.945_946delinsTTGA) виявлено вперше. Скринінг родичів-жінок з першим ступенем спорідненості виявив аналогічні мутації у 6 з 8-ми обстежених родин, однак рівень активності -галактозидази А в лейкоцитах був зменшений тільки у 4-х з них.

Заключення. Мультисистемність ураженням та різноманітність клінічних ознак ХФ ускладнює своєчасний діагноз. Збільшує можливість діагностики ХФ розширений скринінг серед хворих з нирковою недостатністю, патологією серця, ішемічними інсультами в анамнезі. Високоєфективним по виявленню мутацій є застосування каскадного сімейного скринінгу у родичів хворих на ХФ. Включення в групу ризику осіб з хронічними захворюваннями, обтяженим родоводом, акропарестезіями та додатковими можливими при ХФ клінічними ознаками зменшує коло пацієнтів для подальшого високоякісного обстеження і оптимізує діагностику захворювання.

Summary. The aim of the study was to determine the clinical features and molecular genetic patterns of patients with Fabry disease (FD) to optimize the diagnostic stepwise.

Object and methods. The comparison of clinical features was performed and the activity of lysosomal enzyme α -galactosidase A in the peripheral blood leukocyte homogenate was studied in 120 male with the neuropathic pain or acroparesthesia who contacted the Center of Orphan Diseases of NSCH "Ohmatdyt" in years 2002-2016. The cascade family screening (in 8 people) at low enzyme levels and molecular genetic analysis for the presence of mutations in the *GLA* gene were performed.

Пічкур Наталя Олександрівна
pichkurnat@mail.ru

Results. The activity of α -galactosidase A was decreased (range 0.5–12.6 nM/mg/h with median 2.0 nM/mg/h) in nine cases (7.5%). All these patients had additional clinical signs (angiokeratoma, hypertrophic cardiomyopathy, coarse facial features, and compromised family tree). The diagnosis of FD were confirmed by the molecular genetic analysis in the GLA gene; there were identified two new mutations (p.739_740delAA and C.945_946delinsTTGA). The other mutations in 6 out of 8 examined families were revealed by the screening of the first kinship degree female relatives, but the activity of α -galactosidase A in leukocytes was only reduced in 4 of them.

Conclusion. The multisystem lesions and the difference in the clinical signs of FD complicate the timely formulation of diagnosis. Selective screening among patients with renal insufficiency, cardiac pathology, and ischemic stroke in the anamnesis increases the possibility of FD diagnosis. Cascade family screening of FD patients relatives is highly effective in identification new patients with non-classical form of FD. Inclusion in the selective group of persons with chronic diseases, compromised pedigree, acroparesthesia and additional FD probable clinical signs reduces the range of patients for further high-cost testing and optimizes the diagnosis of FD.

ВСТУП. Хвороба Фабрі (ХФ) або хвороба Андерсона-Фабрі (МІМ 31500) – одна з форм лізосомальних хвороб накопичення, спричинена мутаціями в гені GLA, який контролює фермент α -галактозидазу А. Зниження активності α -галактозидази А призводить до накопичення нейрональних глікофінголіпідів та інших негідролізованих субстратів у різних типах клітин: епітеліальних клітинах каналців нирок, міокарда, фіброцитах клапанів серця, ендотелії кровоносних судин, нейронах, гангліях і клітинах гладенької мускулатури [3]. Вперше ХФ була описана у 1898 році незалежно двома лікарями – J. Fabry та W. Anderson. J. Fabry спостерігав нодулярну пурпуру у 13-річного хлопчика, у якого згодом виникла альбумінурія. Він класифікував цей стан як один з варіантів дифузної ангиокератоми. Того ж року W. Anderson описав 39-річного чоловіка з ангиокератомою, протеїнурією, деформацією пальців рук, варикозним розширенням вен і лімфатичним набряком. В наступному, після визначення структури жирів, що накопичувалися, захворювання було віднесене до групи сфінголіпідозів [11]. Встановлено, що ХФ успадковується за Х-зчепленим типом. Ген GLA картований на довгому плечі хромосоми X, у локусі Xq22. За даними бази мутацій у людини (Human Gene Mutation Data base), у гені GLA виявлені понад 600 різних мутацій [10].

Діагностику ХФ – мультисистемного захворювання з проградієнтним перебігом – ускладнює не специфічні клінічні ознаки, зокрема, больовий синдром та шлунково-кишкові розлади. Захворюванню притаманний значний клінічний поліморфізм навіть у членів однієї родини. Виділяють класичну форму ХФ з мультиорганністю ураження та атипову, більш «м'яку», за якої страждає переважно одна система органів (серце, нирки або судини головного мозку). Класична форма маніфестує в осіб чоловічої статі у віці 4–5 років, її перші ознаки – це періодичний біль переважно у дистальних відділах верхніх і нижніх кінцівок (акропарестезії). Крім того, батьки звертають увагу на зменшення потовиділення у дитини або повну його відсутність (гіпо- або ангідроз), періодичне підвищення температури тіла, погану адаптацію до спеки та холоду. З віком хворого частота, інтенсивність і тривалість нападів болю збільшуються; пацієнт погано пере-

носить фізичне навантаження, що, в свою чергу, значно погіршує якість його життя. Зазвичай у пре-і пубертатному періоді виявляють ураження інших органів і систем: шкіри, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, сечової та центральної нервової системи. Виникають ангиокератоми різного розміру з переважною локалізацією у нижній половині тіла (від пупкового кільця до колін) [2]. Нерідко виявляють помутніння рогівки та кришталика. Хворий часто скаржиться на порушення функції шлунково-кишкового тракту (нудоту, біль у животі, діарею). У віці 18–20 років з'являються ознаки гіпертрофічної кардіопатії, порушення ритму серця, напади стенокардії, можливий розвиток інфаркту міокарда [7, 11]. Типовими є головний біль та запаморочення; іноді виникає нейросенсорна приглухуватість, не виключені інсульти. Родичі звертають увагу на зміну поведінки хворого (депресія, дратівливість, нетерпимість тощо). Важливою ознакою класичної форми ХФ є пошкодження нирок з прогресуючою нирковою недостатністю [4, 7, 20].

У осіб жіночої статі ХФ частіше представлена менш важкою клінічною картиною і маніфестує пізніше (як правило, на 5–10 років) [8]. Для жінок – гетерозиготних носіїв ХФ характерне, на відміну від інших Х-зчеплених захворювань, так зване маніфестне носійство, при якому виявляють окремі прояви або майже розгорнуту клінічну картину захворювання за рахунок пенетрантності, що сягає 70%. Найбільш поширене пояснення цього феномену – нерівномірна інактивація Х-хромосоми, проте останніми роками широко обговорюють інший механізм, пов'язаний з особливостями розподілу і транспорту ферментів лізосом [2, 3].

Через відмінності клінічної картини хворі на ХФ звертаються до різних спеціалістів, отримують різноманітні діагнози (ниркова недостатність, полінейропатія, ішемічний інсульт, ішемічна хвороба серця (стенокардія, порушення серцевого ритму), катаракта), але захворювання так і залишаються нерозпізнаними [1, 2]. Окремі спеціальні дослідження серед пацієнтів з криптогенними інсультами, гіпертрофічною кардіопатією, нирковою недостатністю виявив високу частоту ХФ [9, 17, 21]. В минулі роки поширеність ХФ було оцінено приблизно як 1 до 117 000 населення [16, 19],

однак впровадження в окремих країнах масового скринінгу новонароджених збільшило цю цифру від 1:7057 до 1:1300 новонароджених [6, 7, 8, 13, 14].

Діагноз ХФ підтверджує біохімічне дослідження: зниження активності лізосомного ферменту -галактозидази А в плазмі, лейкоцитах, сироватці крові або культурі фібробластів шкіри. Однак зниження активності α -галактозидази А відбувається і за наявності алеллю псевдодефіциту [23]. Для подальшого уточнення діагнозу та при гетерозиготному носійстві (у жінок) необхідним є молекулярно-генетичне дослідження (ДНК-діагностика) [24]. Нажаль за результатами біохімічного та молекулярно-генетичного обстеження неможливо передбачити спектр клінічних проявів захворювання, ступінь їх вираженості – за однакових генетичних характеристик є вірогідність розвитку як класичної форми ХФ, так і атипової, з м'яким перебігом [3]. Після підтвердження діагнозу ХФ у конкретного хворого при опитуванні родичів пробанда звичай виявляють не менше 5-ти осіб з родоходу, які потребують додаткового обстеження через високу вірогідність захворювання [2].

Для лікування ХФ розроблено цілий спектр патогенетичних методів, своєчасне застосування яких сприяє стабілізації показників функції нирок, зменшенню розмірів лівого шлуночка серця, суттєво пом'якшує больовий синдром та покращує якість життя [12]. Найбільш поширена – замісна терапія, що базується на введенні рекомбінантного ферменту – людської α -галактозидази А: в Україні зареєстровані агалзидаза бета (Фабразим, Genzyme Corp., Boston, USA) та агалзидаза альфа (Реплагал, Shire Human Genetic Therapies, Boston, USA). Іншим методом, спрямованим в майбутнє, є застосування молекулярних шаперонів [15]. Відомо, що мутації, асоційовані з важкою мультиорганною патологією при ХФ, локалізуються в активних сайтах α -галактозидази А або амінокислотних залишках в глибині його білкової молекули, тоді як мутації в амінокислотах, розташованих на поверхні білка спричиняють виникнення атипових (м'яких) форм захворювання. При таких віддалених від активного центру мутаціях з меншими структурними змінами ферменту (до 45% з визначених сьогодні) білок зберігає функціональну активність, але швидко руйнується в ендоплазматичному ретикулумі і не досягає лізосом [5]. Просторова корекція -галактозидази А, яку виконують шаперони,

дає змогу ферменту досягти лізосом без внутрішньоклітинного руйнування [22]. З урахуванням зазначеного вище, визначення генетичних особливостей ХФ допомагає провести селекцію пацієнтів для індивідуалізації програми терапії, з точковим впливом молекулярними шаперонами.

МЕТА роботи: визначення клінічних особливостей та молекулярно-генетичних характеристик пацієнтів з ХФ для оптимізації послідовності діагностичних заходів.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. На першому етапі дослідження було обстежено 120 осіб чоловічої статі (вік від 9 до 37 років), які звернулися до Центру орфанних захворювань НДСЛ «Охматдит» в 2002-2016 роки. Критерієм включення була наявність больового синдрому по типу акропарестезій, що дало підстави для підозри на ХФ. Додатково у кожному випадку визначено хоча б одну з ознак: ангіокератоми, гіпертрофічна кардіопатія, грубі риси обличчя, обтяжений родовід (ранні інфаркти, ниркова недостатність, ранні інсульти).

Всім учасникам виконано ферментодіагностику: активність лізосомного ферменту α -галактозидази А визначено в гомогенаті лейкоцитів периферійної крові (медико-генетична лабораторія НДСЛ «Охматдит») за модифікованим протоколом [22] з використанням плащечного аналізатора Wallac Victor TM 1420 Multilabel Counter (Perkin Elmer, Турку, Фінляндія), референтні значення для активності ферменту - 43,2-67,0 нМ/мг/год.

На другому етапі дослідження було проведено каскадний сімейний скринінг - обстежено родичів жіночої статі тих хворих, у яких активність α -галактозидази А була низькою (перший ряд спорідненості – 7 матерів та 1 сестра).

Всім учасникам другого етапу (за виключенням однієї особи) та чоловікам зі зниженням активності ферменту проведено молекулярно-генетичний аналіз для виявлення мутації в гені GLA (лабораторія Archimed Life Science GmbH, Відень, Австрія; лабораторія спадкових захворювань обміну речовин МГНЦ РАМН, Москва, РФ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Визначено зниження активності α -галактозидази А у 9-ти випадках (7,5% від усіх пацієнтів з акропарестезіями) (таблиця 1). Рівень активності ферменту знаходився в межах 0,5-12,6 нМ/мг/год (з медіаною 2,0 нМ/мг/год).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів з ХФ (чоловіки, класична форма)

№ пацієнта (код)	Вік (роки)		Клінічні особливості (додатково до акропарестезії)	Активність α -галактозидази А (нМ/мг/год)	Мутація в гені GLA
	дебют захворювання	підтвердження діагнозу			
1 (ТВ)	6	24	ангіокератоми, порушення терморегуляції, гіпогідроз, біль у животі, огрубіння рис обличчя, протеїнурія, хронічна обструктивна хвороба легень	1,4	не досліджували

Продовження таблиці 1

№ пацієнта (код)	Вік (роки)		Клінічні особливості (додатково до акропарестезії)	Активність α -галактозидази А (нМ/мг/год)	Мутація в гені GLA
	дебют захворю- вання	підтвер- дження діагнозу			
2 (ТА)	5	9	ангіокератоми, порушення терморегуляції, гіпогідроз, огрубіння рис обличчя, протеїнурія	1,1	не досліджували
3 (ГО)	6	11	ангіокератоми, порушення терморегуляції, гіпогідроз, огрубіння рис обличчя, протеїнурія	5,3	p.Arg227*
4 (КО)	5	15	порушення терморегуляції, біль у животі, огрубіння рис обличчя, вегето-судинна дистонія за гіпертонічним типом	1,2	p.Arg227*
5 (СД)	5	16	порушення терморегуляції, біль у животі, огрубіння рис обличчя, протеїнурія, вегето-судинна дистонія за гіпертонічним типом, гіпертрофічна кардіопатія, ішемічний інсульт	12,6	c.739_740delAA
6 (КІ)	12	19	ангіокератоми, протеїнурія	2,0	c.945_946delinsTTGA
7 (ГД)	7	20	ангіокератоми, порушення терморегуляції, гіпогідроз, біль у животі, огрубіння рис обличчя, протеїнурія	2,7	p.Arg301*
8 (ГЛ)	8	18	порушення терморегуляції, гіпогідроз, огрубіння рис обличчя, протеїнурія	2,0	p.Cys142Arg
9 (ВР)	14	33	ангіокератоми, порушення терморегуляції, гіпогідроз, огрубіння рис обличчя, протеїнурія	0,5	p.Arg220*

У цих пацієнтів перші ознаки захворювання були зафіксовані у віці від 5 до 14-ти років (медіана 6 років), однак підозра на ХФ з'явилася та діагноз було підтверджено біохімічно у віці від 9 до 33 років (медіана 18 років). При цьому два пацієнти були з однієї родини і обстеження старшого було ініційовано через підтверджений діагноз молодшого брата (пацієнти №1 (ТВ) та №2 (ТА)).

Початковими клінічними проявами були акропарестезії, які пацієнти описували як пекучий біль, відчуття заніміння або поколювання, з переважною

локалізацією у кистях і стопах, що посилювалися при помірному фізичному навантаженні та підвищенні температури навколишнього середовища.

З часом у всіх хворих у різній послідовності виникали інші ознаки, характерні для ХФ. Ступінь їх проявів відрізнялася. Зокрема типові ангіокератоми (локалізація на тулубі та стегнах) спостерігали тільки в 3-х випадках, в тому числі у одного з них була залучена шкіра долоні (рис. 1). Однак у інших висип був тільки в ділянці пупка, що унеможливило їх виявлення без направленою обстеження.



Рис. 1. Ангіокератоми при ХФ, пацієнт №3 (ГО).

Порушення потовиділення, притаманне класичній формі ХФ у вигляді ангідрозу з порушенням терморегуляції [12], виявлено тільки у 3-х хворих, хоча додаткове опитування визначило гіпогідроз ще у 3, а порушення терморегуляції – ще у 5-ти обстежених. В 5 випадках хворі з дитинства відзначали багаторазові епізоди гіпертермії або тривалий субфебрилітет, у 3-х з них диференційний діагноз проводили з системними захворюваннями сполучної тканини. В одного чоловіка, при приєднанні абдомінального синдрому, виключали гострий апендицит.

Загалом хворі часто скаржилися на біль в животі, але в 4-х випадках – це був гострий біль з підліткового віку, ймовірно за все спричинений ураженням периферичної нервової системи внаслідок накопичення церамідтригексозиду в аксонах нейронів, задніх корінцях спинномозкових гангліїв і судинах нервів [18].

Таке розмаїття клінічних симптомів призвело до помилкових первинних діагнозів (ревматоїдний артрит, ревматична лихоманка, артрит, еритроміалгія, синдром Рейно), що збігається з даними літератури щодо ХФ [2].

Поряд з цими типовими симптомами у 8 осіб було виявлено дизморфічні особливості обличчя, також описані при ХФ: виступаюча масивна нижня щелепа і надбрівні бугри, товсті губи, грубі риси обличчя (зовнішній вигляд, який нагадує хворих на акромегалію).

З ранніх проявів ХФ також слід відзначити помірну протеїнурію – до 44% випадків у чоловіків і 33% у жінок, рівень якої не перевищує 1 г/добу (зазвичай – ще нижче), і не супроводжується іншими лабораторними змінами та уповільненням швидкості клубочкової фільтрації [21]. В нашому дослідженні у 7 хворих з дитячого віку визначали протеїнурію в межах 0,033-0,33 г/л, ще у одного вона сягала 0,6 г/добу (підліток стояв на обліку у нефролога з діагнозом хронічний гломерулонефрит, ізольований сечовий синдром). В жодному ви-

падку за період спостереження не документовано порушення функції нирок.

Клінічних симптомів з боку серця (гіпертрофія міокарду, що прогресує, порушення провідності, аритмії) у більшості пацієнтів не було, тільки у одного діагностовано ознаки гіпертрофічної лівошлуночкової кардіопатії, а в 2-х випадках встановлено діагноз вегето-судинної дистонії за гіпертонічним типом.

Тривалість періоду до встановлення діагнозу ХФ залежала від строку формування повного клінічного фенотипу, через який з'явилося припущення щодо мультисистемності захворювання. В окремих спостереженнях при діагностиці допоміг аналіз родоходу: ХФ мала сімейний характер у 2 з 8 родин з достовірними генеалогічними даними (67%). Найбільш показовим був родовід сім'ї пацієнта №4 (КО) з чотирма хворими у трьох поколіннях. Два рідних дядька пробанда по материнській лінії мали клінічну картину ХФ з переважним ураженням нирок, рідна бабуся пробанда страждала на гіпертермію і померла у віці 60 років внаслідок інсульту. Після встановлення діагнозу безпосередньо у цього хворого, виконано обстеження у частини родичів по материнській лінії: на даний момент діагноз ХФ було підтверджено у двоюрідного брата по материнській лінії (родина проживає закордоном). Складання та аналіз родоводів поряд з клінічним і лабораторним дослідженням має бути «золотим» стандартом діагностики цього рідкісного спадкового захворювання. Таким чином, підтверджено ефективність каскадного сімейного скринінгу.

При обстеженні родин хворих чоловіків було діагностовано феномен маніфестного носійства у 2 матерів та рідної сестри одного із пацієнтів. Клінічна картина ХФ у жінок (клінічний випадок №7) відзначалась проявами больового нейропатичного синдрому, а в іншому випадку (клінічний випадок №4) - переважним ураженням серцево-судинної системи (кардіальний тип ХФ) (таблиця 2).

Таблиця 2

Характеристика пацієнтів з ХФ (жінки, атипова форма з маніфестним носійством)

Код учасника та спорідненість з пацієнтом	Мутація в гені GLA	Активність α -галактозидази А (нМ/мг/год)	Клінічні особливості ХФ
ГН, мати пацієнта №1 (ТВ) та №2 (ТА)	не досліджували	45,2	відсутні
ГН, мати пацієнта №3 (ГО)	p.Arg227*	40,9	інфаркт міокарду (52 роки)
ПН, мати пацієнта №4 (КО)	p.Arg227*	21,0	акропарестезії, ангіокератоми, гіпертрофічна лівошлуночкова кардіоміопатія, АВ блокада 1 ст., синусова брадикардія, артеріальна гіпертензія

Продовження таблиці 2

Код учасника та спорідненість з пацієнтом	Мутація в гені GLA	Активність α -галактозидази А (нМ/мг/год)	Клінічні особливості ХФ
СН, мати пацієнта №5 (СД)	не виявлена	54,0	відсутні
КМ, мати пацієнта №6 (КІ)	C.945_946delinsTTGA	46,5	відсутні
ГГ, мати пацієнта №7 (ГД)	p.Arg301*	23,0	акропарестезії, полінейропатія
ГС, сестра пацієнта №7 (ГД)	p.Arg301*	18,0	акропарестезії, полінейропатія
ГО, мати пацієнта №8 (ГЛ)	p.Cys142Arg	32,0	відсутні

Примітка. Мати пацієнта №9 (ВР) не була обстежена.

Активність α -галактозидази А в лейкоцитах жінок з родин хворих змінювалася в діапазоні від 18 до 54 нМ/мг/год (медіана: 36,5 нМ/мг/год) і була зниженою у 4-х матерів пацієнтів та однієї сестри (див. табл. 2).

Молекулярно-генетичний аналіз виконано в 7 родин з підтвердженим біохімічно діагнозом ХФ (ДНК дослідження не проведено тільки в родині пацієнтів №1 та №2 (брати ТВ та ТА)). Мутації в гені GLA виявлені у 6-ти жінок з першим ступенем спорідненості з 7 обстежених сімей.

Всі виявлені мутації в гені GLA у наших хворих та їх родичів за чисельністю, переважною локалізацією і типом узгоджуються з результатами молекулярно-генетичних досліджень в інших країнах [2]. Більшість мутацій було представлено одонуклеотидними замінами (міссенс-мутації - 4, нонсенс-мутації - 1); у двох пацієнтів встановлено делеції кількох нуклеотидів. Мутація Arg227*, яку відносять до «гарячих точок», що обумовлює розвиток класичної форми ХФ, виявлена у двох пацієнтів-чоловіків та їх матерів. Дві мутації (с.739_740delAA та C.945_946delinsTTGA) раніше не були описані в генетичних базах даних. В родині пацієнта №5 мутація виникла вперше. Загалом частота нових мутацій при ХФ може складати до 3–10% спостережень, як і при інших X-зчеплених рецесивних захворюваннях [3]. Генофенотипові характеристики пацієнта №5 (СД) (див. табл. 1 та 2) з цією унікальною мутацією мали особливості - класична форма ХФ поєдналася з ранніми проявами ураження центральної нервової системи та серцево-судинної системи: не було ангіокератом, але хворий страждав на виражені тривалі больові кризи (в тому числі і на фоні замісної терапії ферментами), були наявні ознаки гіпертрофічної лівошлуночкової кардіопатії, вегето-судинної дистонії за гіпертонічним типом, а у віці 17 років розвинувся ішемічний інсульт.

Виявлені мутації відповідно до локалізації в гені GLA призводили до структурних порушень: міссенс-мутації руйнували еволюційно консерва-

тивні амінокислоти; мутації в положенні 227 і 220 зачіпали лігандзв'язуючий сайт α -галактозидази А, зменшуючи її функціональну активність; заміна аргініну на цистеїн у положенні 301 і заміна цистеїну на аргінін в положенні 142 (амінокислот, що беруть участь в утворенні дисульфідних зв'язків) змінювали просторову конформацію білку. Діагностовані генотипи були причиною розвитку важкої класичної форми ХФ у наших пацієнтів. Сподіваємося, що ідентифікація цих генетичних особливостей доповнить механізми формування ХФ та сприятиме індивідуалізації терапії в майбутньому.

ЗАКЛЮЧЕННЯ. Мультисистемність ураження та різноманітність клінічних ознак ХФ ускладнює своєчасний діагноз.

Локалізація та структура мутацій, пов'язаних з геном GLA, впливає на формування клінічної форми при ХФ.

Наявність обтяжених генеалогічних даних, які визначає аналіз родоводу (згадка про випадки ниркової недостатності переважно у чоловіків, серцево-судинні захворювання, ішемічні інсульти у родичів, особливо по материнській лінії). Кожному віковому періоду притамані особливості клінічної картини ХФ залежно від статі пацієнта: для дитячого віку - це неспецифічні больові синдроми, у старших чоловіків - домінування класичної форми, у жінок - атипові форми за кардіальним типом. Високоєфективним підходом в діагностиці ХФ, зокрема не типових форм, є застосування каскадного сімейного скринінгу в родин хворих на ХФ.

Формування селективних груп хворих за наявності хронічних захворювань (ХХН, гіпертрофічної кардіопатії, епізодів ішемічних інсультів в анамнезі), обтяженого родоводу, акропарестезій та додаткових клінічних ознак, а саме - ангіокератом, порушення терморегуляції, гіпогідрозу, болю у животі, огрубінні рис обличчя, протеїнурії, можливих при ХФ, зменшує коло осіб для подальшого високовартісного (біохімічного та генетично-молекулярного) обстеження та оптимізує діагностику захворювання.

ВДЯЧНІСТЬ. Автор висловлює щире подяку співробітникам та завідуючій медико-генетичної лабораторії НДСЛ «Охматдит» д. б. н. Ольхович Н. В., співробітникам лабораторії Archimed Life Science GmbH (Відень, Австрія), лабораторії спадкових захворювань обміну речовин МГНЦ РАМН Російської Федерації (Москва, РФ), компанії Джензайм у складі Санофі, а, також, всім лікарям, які направляли хворих на консультацію до Центру орфанних захворювань, пацієнтам та їх родинам за участь у дослідженні.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Burlina A.* The Central Nervous System Involvement in Fabry Disease. A Review / A. Burlina, J. Politei // *J. Inborn Errors of Metabolism and Screening.* – 2016. – Vol. 4. – P. 1–7.
2. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry / R. J. Hopkin, J. Bissler, M. Banikazemi [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2008. – Vol. 64. – P. 550–555.
3. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease / E. M. Maier, S. Osterrieder, C. Whybra [et al.] // *Acta Paediatr. Suppl.* – 2006. – Vol. 95. – P. 30–38.
4. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry / A. Ortiz, B. Cianciaruso, M. Cizmarik [et al.] // *NDT.* – 2010. – Vol. 25. – P. 769–775.
5. Fabry disease: Identification of 50 novel α -galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations / J. Shabbeer, M. Yasuda, S. D Benson, R. J. Desnick // *Hum. Genomics.* – 2006. – Vol. 2. – P. 297–309.
6. Fabry disease in children: a federal screening programme in Russia / L. S. Namazova-Baranova, A. A. Baranov, A. A. Pushkov, K. V. Savostyanov // *Eur. J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 176. – P. 1385–1391.
7. Genetic screening of Anderson-Fabry disease in probands referred from multispecialty clinics / V. Favalli, E. Disabella, M. Molinaro [et al.] // *J. Amer. College Card.* – 2016. – Vol. 68. – P. 1037–1050.
8. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening / M. Spada, S. Pagliardini, M. Yasuda [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 79. – P. 31–40.
9. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population / H. Y. Lin, K. W. Chong, J. H. Hsu [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2009. – Vol. 2. – P. 450–456.
10. Human Gene Mutation Data base [Internet]. – Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/Fabry>.
11. Lysosomal storage disorders. A practical guide / ed. A. Mehta, B. Winchester. – Hoboken: Wiley-Blackwell, 2012. – 58 p.
12. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages / S. M. Rombach, B. E. Smid, G. E. Linthorst [et al.] // *J. Inher. Metab. Dis.* – 2014. – Vol. 37. – P. 341–352.
13. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain / C. Colon, S. Ortolano, C. Melcon-Crespo [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 176. – P. 1075–1081.
14. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study / T. Inoue, K. Hattori, K. Ihara [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2013. – Vol. 58. – P. 548–552.
15. Pharmacological chaperones as therapeutics for lysosomal storage diseases / R. E. Boyd, G. Lee, P. Rybczynski [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56. – P. 2705–2725.
16. *Poupětová H.* The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations / H. Poupětová, J. Ledvinová, L. Berná // *J. Inher. Metab. Dis.* – 2010. – Vol. 33. – P. 382–396.
17. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study / A. Rolfs, T. Bottcher, M. Zschiesche [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1794–1796.
18. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment / J. M. Politei, D. Bouhassira, D. P. Germain [et al.] // *CNS Neurosci. Ther.* – 2016. – Vol. 22. – P. 568–576.
19. Prevalence of lysosomal storage disorders / P. J. Meikle, J. J. Hopwood, A. E. Clague, W. F. Carey // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281. – P. 249–254.
20. Screening, diagnosis, and management of patients with fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) controversies conference / R. Schiffmann, D. A. Hughes, G. E. Linthorst [et al.] // *Kidney International.* – 2017. – Vol. 91. – P. 284–293.
21. Screening for Fabry disease in patients undergoing dialysis for chronic renal failure in Turkey: Identification of new case with novel mutation / I. Okur, F. Ezgu, G. Biberoglu [et al.] // *Gene.* – 2013. – Vol. 527. – P. 42–47.
22. *Suzuki Y.* Chaperone therapy update: Fabry disease, GM1-gangliosidosis and Gaucher disease / Y. Suzuki // *Brain Dev.* – 2013. – Vol. 35. – P. 515–523.
23. Systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance / L. van der Tol, B. E. Smid, B. J. Poorthuis [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2014. – Vol. 51. – P. 1–9.
24. *Wenger D. A.* Screening for lysosomal disorders / D. A. Wenger, C. Williams // In: *Techniques in diagnostics of human biochemical genetics: A Laboratory Manual.* – NY : Wiley-Liss, 1991. – 646 p.

Надійшла до редакції 27.11.2017
Прийнята до друку 08.12.2017

© Степанова Н.М., Сташевська Н.В., Лебідь Л.О., Колесник М.О., 2017

УДК: 616.633.461.2: 616.61-002.3]-036

Н. СТЕПАНОВА, Н. СТАШЕВСЬКА, Л. ЛЕБІДЬ, М. КОЛЕСНИК

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОБІОТИКУ З ЛАКТОБАКТЕРІЯМИ У ЗНИЖЕННІ ЕКСКРЕЦІЇ
ОКСАЛАТУ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ РЕЦИДИВУЮЧОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ**

N. SEPANOVA, N. STASHEVSKA, L. LEBID, M. KOLESNYK

**EFFECTS OF LACTIC ACID BACTERIA PROBIOTIC ON URINARE OXALATE EXCRETION AND
PREVENTION OF RECURRENT PYELONEPHRITIS**

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences»

Ключові слова: рецидивуючий пієлонефрит, гіпероксалурія, лактобактерії, лікування.**Keywords:** recurrent pyelonephritis, hyperoxaluria, lactic acid bacteria, treatment.**Резюме.** Дане дослідження було проведено для оцінки здатності пробіотику із вмістом лактобактерій знижувати екскрецію оксалату та запобігати рецидивуванню пієлонефриту.**Методи.** Відкрите, 6-місячне рандомізоване контрольоване дослідження за участю 80 жінок з рецидивуючим пієлонефритом, обумовленого *E. coli* або *S. faecalis*. Після основного курсу лікування пацієнтки були рандомізовані до 2 груп: I група (n = 40) приймала пробіотик Symbiform®, II група (n = 40) отримувала оксалатно-розчинний рослинний засіб Уронефрон. Пробіотик призначався у дозі 1 саше 2 рази на день протягом перших 5 днів, після чого доза зменшувалась до 1 саше на добу на протязі місяця. Уронефрон® призначався у дозі 3 таблетки на добу на протязі місяця. Ефективність запропонованих заходів оцінювали через 1 та 6 місяців лікування.**Результати.** Через 1 місяць після закінчення лікування культуральне дослідження мікробіоти товстої кишки продемонструвало підвищення рівня *Lactobacillus spp.* у 35/40 (87,5 %) пацієнток I групи та у 6/40 (15%) жінок II групи ($\chi^2 = 41,5$; $p < 0,0001$). Рівні добової екскреції оксалату статистично значимо знижувались у пацієнток обох груп: $117,6 \pm 11,7$ проти $71,9 \pm 10,07$ мг/д ($p < 0,0001$) та $122,02 \pm 17$ проти $84,8 \pm 9,8$ мг/д ($p < 0,0001$), відповідно до I та II груп.Через 6 місяців спостереження принаймні 1 рецидив пієлонефриту спостерігався у 2/40 (5 %) жінок групи пробіотику та у 9/40 (22,5 %) пацієнтів II групи ($\chi^2 = 5,1$; $p = 0,02$).**Висновки.** Застосування пробіотику Сімбіформ із вмістом лактобактерій у жінок з рецидивуючим пієлонефритом збільшує кількісний вміст *Lactobacillus spp.* у кишечнику, знижує добову екскрецію оксалату з сечею та кількість рецидивів захворювання.**Summary.** The present study was performed to evaluate the ability of *Lactobacillus* probiotics to reduce the urinary oxalate excretion level and prevent recurrent pyelonephritis.**Methods.** The open, 6 months randomized controlled trial was followed up. 80 women with recurrent pyelonephritis, caused by *E. coli* or *S. faecalis*, were randomly allocated into 2 groups. The 1st Group (n = 40) took Symbiform® which contained acidophilic and plantar *Lactobacilli*, *Lactococci* (*lactis* and *cremoris*), *Bifidobacteria* (*adolescentis* and *bifidum*) and thermophilic non-pathogenic *Streptococcus*. The 2nd one (n = 40) received oxalate-soluble herbal remedy Uronefron® containing 188 mg of dry extract from 9 plants. Probiotic was prescribed in a dose of 1 sachet 2 times a day during the first 5 days, followed by a dose reduction of 1 sachet per day for a month. Uronefron® was prescribed in a dose of 3 pills a day for a month.**Results.** 1 month after the end of the treatment, microbiological studies of the colon microflora demonstrated the increasing level of *Lactobacillus spp.* colonization more than 7 million CFU / 1 g of faeces: 35/40 (87.5 %) in the patients of the 1st Group vs 6/40 (15 %) in the women of the comparison Group ($\chi^2 = 41.5$; $p < 0.0001$).The levels of daily urinary oxalate excretion were significantly decreased in both groups: the patients of Probiotic Group: 117.6 ± 11.7 vs 71.9 ± 10.07 mg/d after the treatment ($p < 0.0001$) and 122.02 ± 17 vs 84.8 ± 9.8 mg/d ($p < 0.0001$) in the women of the 2nd Group, respectively.In the 6 months preceding randomization, at least 1 recurrence of pyelonephritis occurred in 2/40 (5 %) women of the Probiotic Group and 9/40 (22.5 %) in the patients of Group II ($\chi^2 = 5,1$; $p = 0,02$).**Conclusions.** The use of *lactobacillus* probiotics in non-stone formers women with recurrent pyelonephritis increases the quantitative content of *Lactobacillus spp.* in the gut, reduces daily urinary oxalate excretion and the number of pyelonephritis recurrences.Степанова Наталя Михайлівна
nmstep@ukr.net**ВСТУП.** Основою лікування хворих на рецидивуючий пієлонефрит (рПН) є антибактеріальна терапія [9]. Разом з тим, її відомі побічні ефекти та

формування бактеріальної резистентності обґрунтовують необхідність мінімізації застосування антибактеріальних лікарських засобів (АЛЗ) та удосконалення альтернативних підходів до лікування і профілактики рПН [9, 15]. Профілактика рПН із застосування АЛЗ для з одного боку, запобігає рецидиву, але з іншого – порушує кількісний та якісний склад мікробіоти кишківника з наступним формуванням гіпероксалурії [1, 4, 18-20].

Результати наших попередніх досліджень визначили значну поширеність (> 80%) гіпероксалурії у жінок з рПН [1, 4, 19]. Порушення мікрофлори кишківника з подальшим розвитком дисбіозу з одного боку є основним джерелом інфікування сечової системи, з іншого – призводить до посиленого всмоктування оксалатів та набутої кишкової гіпероксалурії. Депозиція кристалів у проксимальних ниркових каналцях, у свою чергу, викликає хронічне запалення з формуванням фіброзу [7, 12], що може бути самостійним фактором ризику рецидивуючого перебігу захворювання.

Загальні принципи лікування гіпероксалурії, незалежно від її генезу, включають в себе споживання рідини не менше, ніж 1,5 л на м² площі поверхні тіла на добу, дієту з низьким вмістом оксалату і відносно високим вмістом кальцію, лікарські засоби для збільшення розчинності кристалів оксалату та лікування пробіотиками [7, 10, 16]. Слід зазначити, що жоден з цих підходів не був перевірений у рандомізованих контрольованих дослідженнях [16].

Для збільшення розчинності кристалів оксалату зазвичай використовують рослинні лікарські засоби, такі як уронєфрон, флавія, канєфрон та інші. Одним з комбінованих фітопрепаратів нового покоління є Уронєфрон. В склад засобу входить дев'ять натуральних рослинних компонентів: лущиння цибулі, коріння пирію, листя берези, насіння пажитника, коріння петрушки, трава золотарника, трава хвоща польового, гірчака пташиного, коріння любистку [5]. Даний фітокомплекс володіє протизапальною, сечогінною, спазмолітичною та антимікробною діями [2, 5].

Слід відзначити, що рослинні компоненти, які входять до складу препарату, містять похідні флавону, інозит, сапоніни та силікати. Даний рослинний засіб попереджає кристалізацію мінеральних компонентів у сечових шляхах, позитивно впливає на збереження рівноваги між колоїдами та кристалоїдами сечі [2, 5]. Результати клінічних досліджень продемонстрували, що застосування препарату у комплексному лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу (СКХ) з ПН сприяє більш швидкому та ефективному зменшенню запалення і зниженню бактеріурії у порівнянні з традиційною терапією [2, 5].

Ефективність пробіотиків у лікуванні гіпероксалурії широко обговорюється у науковій літературі, але результати залишаються суперечливими [6, 14, 16, 17]. Більшість експериментальних та

поодиноких клінічних досліджень демонструють ефективність застосування Oxadrop®, який містить 2×10^{11} *Lactobacillus acidophilus*, *L. brevis*, *Streptococcus thermophilus* та *Bifidobacterium infantis* й окремих штамів *Lactobacillus* (*L. paracasei*, *L. gasseri*, *L. acidophilus*) у зниженні екскреції оксалату [8, 14, 17]. Проте, незважаючи на обнадійливі результати експериментальних досліджень, більшість клінічних робіт вказують на відсутність будь-якого впливу пробіотиків на рівень оксалурії [15, 16]. Разом з тим, деякі з досліджень, присвячених впливу лактобактерій на оксалатдеградуючу здатність, продемонстрували їх достовірну ефективність [8, 11].

Отже, ефективність застосування оксалатдеградуючих бактерій у зменшенні рівня оксалурії залишається не доведеною. Проте, цілком можливо, що пробіотики є ефективними у певній категорії хворих з кишковою гіпероксалурією, зокрема у пацієнтів з антибіотик-індукованим порушенням мікробіоти кишківника [11-13].

Враховуючи відсутність на фармакологічному ринку України Oxadrop® та експериментально доведену оксалатдеградуючу активність *Lactobacillus spp.* ми використовували Симбіформ.

Симбіформ є пробіотичною харчовою добавкою вітчизняного виробника, яка застосовується з метою нормалізації кишкової мікрофлори після використання антибіотиків, а також після хімічної або променевої терапії; має менший негативний вплив на кишкову флору, ніж інші пробіотики і не містить умовно-патогенних мікроорганізмів. До його складу входить 5 видів лактобактерій (ацидофільні і плантарні лактобацили, лактококи *lactis* та *cremoris*), біфідобактерії (*adolescentis* і *bifidum*) та термофільний непатогенний стрептокок. Наявність імунодефіцитних станів будь-якого генезу у показаннях до застосування Симбіформу та відсутність побічних ефектів обумовили наш вибір.

Таким чином, відсутність науково-обґрунтованої інформації щодо ефективності застосування лактобактерій у лікуванні гіпероксалурії та профілактиці рПН визначає актуальність виконання даного дослідження, його мету і завдання.

МЕТОЮ роботи було дослідити здатність пробіотику Симбіформ знижувати екскрецію оксалату та запобігати рецидивуванню ПН.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ. Відкрите проспективне рандомізоване дослідження за участю 80 пацієнток з рПН, віком $34,6 \pm 13,7$ років. Період спостереження склав 6 місяців. Критеріями включення пацієнток до дослідження були:

- наявність клінічних ознак рецидиву хронічного пієлонефриту (підвищення температури тіла, відчуття болю та важкості у косто-verteбральному куті, дизурія та інші);
- ідентифікація бактеріального збудника у сечі;
- лейкоцитурія;
- підписання пацієнткою інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критеріями виключення пацієнок із дослідження були:

- цукровий діабет;
- вагітність;
- лактація;
- СКХ;
- обструкція сечової системи;
- діагностована інфекція, що передається статевим шляхом (сечостатевий уреоплазмоз, хламідіоз, тощо);
- пухлини нирок та сечових шляхів;
- хронічна хвороба нирок III-V стадій (ШКФ <60 мл/хв/1,75 м²);
- наявність супутніх декомпенсованих захворювань або гострих станів.

Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

Верифікація діагнозу базувалась на оцінці скарг, даних анамнезу, клініко-лабораторних проявів захворювання та результатах візуалізуючих методів дослідження (ультразвукове дослідження нирок, за необхідності – статична реносцинтиграфія з ^{99m}Tc – ДМСО). Основними етіологічними чинниками рПН були *E.coli* – 36/80 (45%) та *E. faecalis* 22/80 (27,5 %).

За рецидивуючий перебіг захворювання приймали наявність 3 та більше рецидивів пієлонефриту протягом року, за спорадичний перебіг – до 2 загострень на рік.

Гіпероксалурією вважали екскрецією оксалату з сечею понад 44 мг/добу.

Після закінчення основного курсу антибактеріального лікування та підтвердження ерадикації збудників пацієнок було рандомізовано на 2 групи: жінки I групи (n = 40) отримували Симбіформ, II група (n = 40) приймала рослинний оксалат-розчинний засіб Уронефрон.

Симбіформ призначали по 1 саше 2 рази на добу протягом перших 5 діб, попередньо розчинивши вміст у невеликій кількості теплого молока або кип'яченої води кімнатної температури, з наступним зменшенням дози до 1 саше у день на протязі

місяця. Уронефрон призначали згідно інструкції по 1 таблетці 3 р/д на протязі 1 місяця.

Усім хворим була рекомендована дієта з обмеженням харчових продуктів з високим вмістом щавлевої кислоти.

Оцінку запропонованих лікувально-профілактичних заходів проводили через місяць після закінчення основного курсу лікування та через 6 місяців.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програм «Statistica 10,0 for Windows» та «MedCalc» з урахуванням перевірки показників на нормальний розподіл з використанням критерію Колмогорова-Смірнова (dK-S). За умов нормального розподілу оцінювали середні значення показників (M) та середнє квадратичне відхилення (SD); для їх порівняння використовували критерій Ст'юдента (kS). За невідповідності закону нормального розподілу для опису ознаки застосовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]; для порівняльного аналізу застосовували непараметричний (U-критерій) Манна-Уїтні.

Міжгруповий аналіз ефективності запропонованих терапевтичних підходів у разі нормального розподілу показників проводили методом дисперсійного аналізу повторних вимірів за допомогою критерію Фішера (F). За розподілу, відмінного від нормального використовували його непараметричний аналог – критерій Краскела-Уоліса (H). Відмінність частот у групах порівнювали за допомогою точного критерію Фішера (χ^2). Відношення шансів (OR) і 95% довірчі інтервали (CI) розраховували з використанням логістичної регресії [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Бактеріологічне дослідження фекалій через місяць після закінчення лікування продемонструвало досягнення оновлення колонізації кишківника лактобактеріями у кількості понад 7 млн КУО /1 г фекалій у 35/40 (87,5 %) пацієнок, які отримували Симбіформ та лише у 6/40 (15 %) жінок групи порівняння ($\chi^2 = 41,5$; $p < 0,0001$). Кількісний аналіз вмісту *Lactobacillus spp.* у складі мікробіоти товстого кишківника пацієнок в динаміці лікування представлено у табл. 1.

Таблиця 1

***Lactobacillus spp.* у складі мікробіоти товстого кишківника хворих на рПН залежно від застосованих підходів до лікування (Me [Q25-Q75])**

Групи спостереження	До лікування (млн КУО/ 1г)	Після лікування (млн КУО/ 1г)	U	p
I (n = 40)	1,25 [0,14-9]	8,9 [7-11,8]	26,5	< 0,0001
II (n = 40)	1,9 [0,9-8,1]	2,1 [1,4-5,85]	191	0,8

Рисунок 1 наочно демонструє збільшення кількості лактобактерій у кишківнику пацієнок I групи і майже повну відсутність відновлення мі-

кробіоти у хворих, які не отримували пробіотик: OR 39,7; 95 % CI (11,06-142,3); $p < 0,0001$.

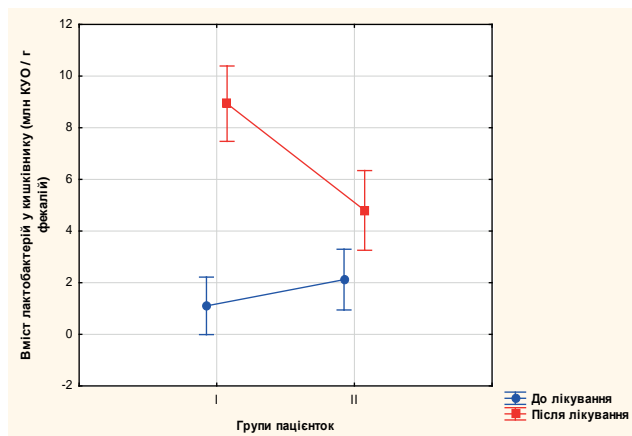


Рис. 1. Медіаний графік вмісту *Lactobacillus spp.* у складі мікробіоти товстого кишківника хворих на рПН в динаміці лікування.

Аналіз середнього рівня оксалурії в динаміці лікування продемонстрував його достовірне зниження з $118,5 \pm 28,4$ до $78,2 \pm 15,2$ мг/д ($p < 0,001$) (рис. 2).

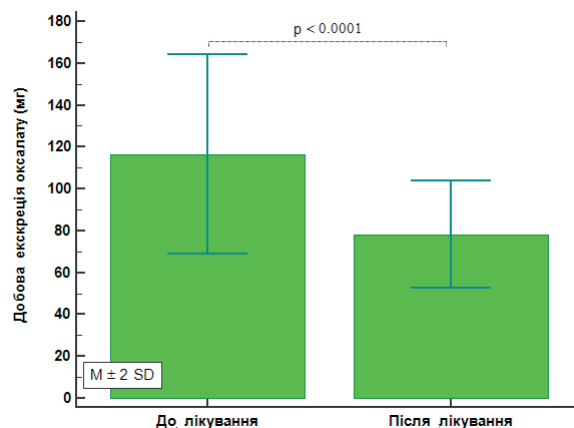


Рис. 2. Рівень оксалурії у хворих на рПН в динаміці лікування.

Призначення як Симбіформу, так і Уронефрону на фоні низько-оксалатної дієти достовірно знижувало рівень оксалурії. Аналіз парних спостережень засвідчив суттєве зниження оксалурії в обох досліджуваних групах, що свідчить про ефективність застосування як лактобактерій, так і оксалат-розчинного засобу (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень добової екскреції оксалату з сечею у хворих на рПН залежно від застосованого підходу до лікування (M ± SD)

Групи спостереження	До лікування	Після лікування	kS	p
I (n = 40)	$117,6 \pm 11,7$	$71,9 \pm 10,07$	8,2	< 0,0001
II (n = 40)	$122,02 \pm 17$	$84,8 \pm 9,8$	6,08	< 0,0001

Разом з тим, порівняння значущості різниці між середніми показниками оксалурії за допомогою дисперсійного аналізу продемонструвало статистично значущу відмінність між групами (SS моделі 2678,9; SS залишків 3502; F= 4,7; $p = 0,0002$) (рис. 3).

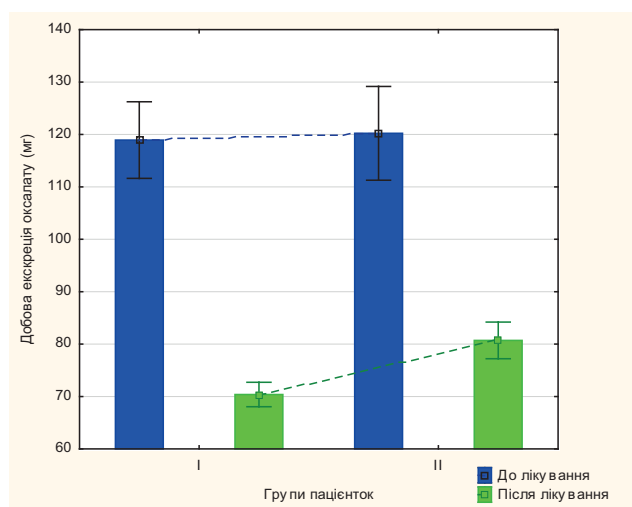


Рис. 3. Графік середнього рівню добової екскреції оксалату в динаміці лікування.

Наступним етапом нашої роботи було визначення впливу запропонованих терапевтичних підходів на зниження частоти рецидивування ПН.

Середня кількість рецидивів через півроку складала $1,6 \pm 0,25$ проти $6,0 \pm 2,9$ до лікування ($p < 0,001$) (рис. 4).

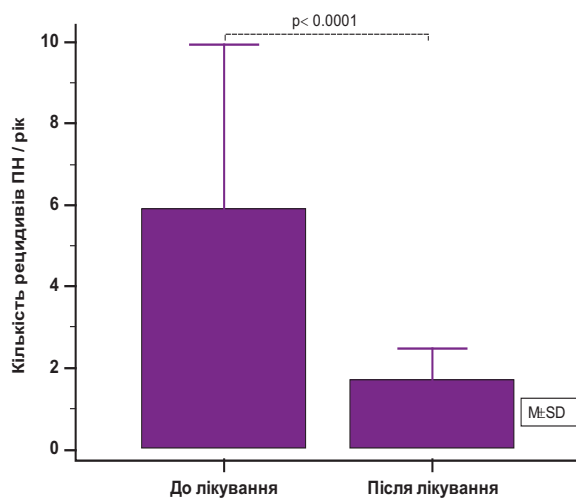


Рис. 4. Середня кількість рецидивів ПН в динаміці лікування.

На протязі 6 місяців спостереження хоча б один рецидив ПН виник у 11/80 (13,7 %) жінок, серед яких 2/40 (5 %) пацієнок I групи, та 9/40 (22,5%) хворих II групи ($\chi^2= 5,1$; $p = 0,02$).

Таким чином, для зниження частоти рецидивування ПН застосування Симбіформу є більш ефективним, ніж застосування Уронефрону.

Будь-яких побічних реакцій та ускладнень зафіксовано не було.

ВИСНОВКИ. Застосування пробіотику Симбіформ статистично значуще підвищує кількісний вміст *Lactobacillus spp.* у складі мікробіоти товстого кишківника хворих на рПН, знижує рівень оксалурії та достовірно зменшує кількість рецидивів захворювання.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Гіпероксалурія та колонізаційна резистентність кишківника у хворих на пієлонефрит з рецидивуючим перебігом / М. Колесник, Н. Степанова, Н. Шашевська, В. Дряньська // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 62-69.
2. Литвинова Е. В. Анализ эффективности и фармакоэкономические аспекты применения отечественных фитопрепаратов в профилактике и лечении мочекаменной болезни / Литвинова Е. В. / – Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 4. – С. 27-32.
3. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2003. – 312 с.
4. Ризик зниження *Lactobacillus spp.* у складі мікробіоти кишківника хворих на інфекцію сечової системи, асоційований з прийомом антибактеріальних лікарських засобів / Н. Степанова, Н. Шашевська, Л. Лебідь, С. Савченко, М. Колесник // Український Журнал Нефрології та Діалізу. – 2017. – № 2 (54). – С. 23-26.
5. Топчий И. И., Щербань Т. Д., Семеновых П. С. Терапевтические эффекты фитопрепарата Уронефрон у больных хроническим пиелонефритом в сочетании с мочекаменной болезнью. – Медицинские аспекты здоровья мужчины. – 2012. – № 1 (3). – С. 35-39.
6. Al-Wahsh I. Acute probiotic ingestion reduces gastrointestinal oxalate absorption in healthy subjects / Al-Wahsh I., Wu Y., Liebman M. // Urol. Res. – 2012. – V. – 40 (3). – P. 191-196.
7. Asplin J. R. The management of patients with enteric hyperoxaluria / Asplin J. R. / Urolithiasis. – 2016. – V. – 44 (1). – P.33-43.
8. Di Cerbo A. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli / Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., [et al.] // Journal of Clinical Pathology – 2016. –V. 69 (3). – P. 187-203.
9. Guidelines on Urological Infections // M. Grabe (Chairman), M. C. Bishop, T. E. Bjerklund-Johansen [et al.] // European Association of Urology. – 2017.
10. Jiang J. Impact of dietary calcium and oxalate, and Oxalobacter formigenes colonization on urinary oxalate excretion / J. Jiang, J. Knight, L. H. Easter, R. Neiberg [et al.] // J Urol. – 2011. – Vol. 186 (1). – P. 135-139.
11. John C. Lieske. Probiotics for prevention of urinary stones. / John C. Lieske // Annals of Translational Medicine. – 2017. – V. – 5(2). – P. 29.
12. Kamada N. Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota / Kamada N., Chen G. Y., Inohara N., et al. – 2013. – Nat Immunol. – V. 14 (7). – P. 685-690.
13. Kaufman David W. Oxalobacter formigenes May Reduce the Risk of Calcium Oxalate Kidney Stones / David W. Kaufman, Judith P. Kelly, Gary C. Curhan, Theresa E. Anderson [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 19 (6). – P. 1197–1203.
14. Mogna L. Screening of different probiotic strains for their in vitro ability to metabolise oxalates: any prospective use in humans? / Mogna L., Pane M., Nicola S., Raiteri E. // J Clin Gastroenterol. – 2014. – V. 48, Suppl 1. – P. 91-95.
15. Mohsin R. Recurrent urinary tract infections in females / Mohsin R., Mutahir K. S. // J. Pak. Med. Assoc. – 2010. – V. – №. 1. – P. 55-59.
16. Nazzal L. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease / Nazzal L., Puri S., Goldfarb D. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2016. V. – 31 (3). – P. 375-382.
17. Nephropathy in dietary hyperoxaluria: A potentially preventable acute or chronic kidney disease / Glew R. H., Sun Y., Horowitz B. L., et al. // World Journal of Nephrology. – 2014. – V. 3 (4). – P. 122-142.
18. Panda S. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota (Electronic resource) / Panda S., Elkhader I., Casellas F., L pez Vivancos J., [et al.] // PLoS One. – 2014. – V. 9 (4). – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991704>
19. Stepanova N. Intestinal colonization resistance is associated with hyperoxaluria in the patients with recurrent pyelonephritis / N. Stepanova, M. Kolesnyk, N. Stashevska, V. Driyanska // European Urology Supplements. – 2017. – Vol. 16. – Issue 3. – P. 402-403.
20. The antibiotic prophylaxis affect on the colon Oxalobacter formigenes colonization in patients with recurrent pyelonephritis and hyperoxaluria (pilot study) / N. Stepanova, G. Tolstanova, N. Stashevska, N. Dzyubenko, T. Sergiychuk, I. Akulenko // Nephrol Dial Transplant. – 2017. – V. – 32 (suppl 3). – P. iii432-iii433.

Надійшла до редакції 27.08.2017

Прийнята до друку 24.10.2017

© Лавренчук О. В., 2017

УДК 616.61 – 008.6 – 036.11 – 053.2

ЛАВРЕНЧУК О. В.

ПРОБЛЕМА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

O. LAVRENUK

A PROBLEM OF ACUTE KIDNEY INJURY IN CHILDREN TODAY

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

SI "Institute of Nephrology NAMS of Ukraine", Kyiv

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, діти, класифікація, епідеміологія, біомаркери ушкодження нирок, KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF- β 1, NGAL, NAG.

Key words: acute kidney injury, children, classification, epidemiology, biomarkers of kidney injury, KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF- β 1, NGAL, NAG.

Резюме. В даному огляді сучасної зарубіжної літератури представлені результати останніх досліджень проблеми гострого пошкодження нирок у дітей. Наведена сучасна система стратифікації за важкістю ступенів гострого пошкодження нирок та їх порівняння (RIFLE та AKIN - критерії). Представлені біомаркери гострого і хронічного ушкодження нирок, що дають можливість раннього виявлення патологічних змін і визначення стадії процесу, відділу нефрона та інтенсивності фіброгенезу. Серед нових маркерів, що активно досліджуються, найбільше значення мають KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF- β 1, NGAL, NAG.

Summary. In this survey of contemporary foreign literature presents the results of recent studies on acute kidney damage in children. Present modern system of stratification by severity degrees of acute kidney injury and their comparison (RIFLE and AKIN - criteria). For this reason recently there has been a great surge of interest in identifying biomarkers of acute and chronic kidney injury which help to detect early pathological changes in kidneys, to differentiate the injury of different parts of the nephron, to accurately determine the stage of the process, to assess the severity of inflammation and fibrogenesis intensity. The most important new markers which are currently studied include KIM-1, VEGF-A, L-FABP, TGF- β 1, NGAL and NAG. This review highlights the results of major recent studies in this area.

Острое повреждение почек (ОПП) – мультидисциплинарная проблема, так как причины ее разнообразны и встречается она в практике любого врача. В 2000 году Согласительной конференцией под эгидой Американского Общества Нефрологов и Общества Специалистов Интенсивной терапии были инициированы многочисленные исследования с целью унификации терминологии и разработки рекомендаций по своевременной диагностике и лечению острой почечной недостаточности (ОПН). К 2004 году рабочей группой ADQI (Инициатива по улучшению качества острого диализа) проанализированы 199 различных критериев для определения

ОПН и 90 – для начала заместительной почечной терапии [13]. В 2004 году ADQI предложила концепцию «острого повреждения почек» (ОПП), заменившей термин «острая почечная недостаточность» и классификацию, получившую название RIFLE по первым буквам каждой из последовательно выделенных стадий ОПП: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная хроническая почечная недостаточность (End stage renal disease) (таблица 1). RIFLE представляет собой первый шаг в формировании системного подхода при ведении пациентов с ОПП на основании доказательной медицины [3, 13].

Таблица 1

Классификация ОПП по классам RIFLE (2004)

Классы	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу
Риск	↑Scr* в 1,5 раза или ↓КФ** на 25%	<0,5 мл/кг/час ≥6 часов
Повреждение	↑Scr в 2 раза или ↓КФ на 50%	<0,5 мл/кг/час ≥12 часов
Недостаточность	↑Scr в 3 раза или ↓КФ на 75% или Scr ≥354 мкмоль/л с нарастанием не менее 44,2 мкмоль/л	<0,3 мл/кг/час ≥24 часов или анурия ≥12 часов
Потеря почечной функции	Стойкая ОПН; полная потеря почечной функции >4 недель	
Терминальная почечная недостаточность	ТХПН >3 мес	

Примечание. Scr* - креатинин сыворотки крови, КФ** - клубочковая фильтрация.

Эта классификация включает не только оценку 3-х уровней почечной дисфункции (R, I, F), но и 2-х конечных результатов течения ОПП: L и E. Таким образом, подчеркивается разница адаптивных процессов между пациентами с обратимой и необратимой

почечной дисфункцией, с возможным переходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН) [13]. Исследования, проведенные у детей чуть позже, показали почти одинаковое значение выбранных критериев для ОПП в детском возрасте [9, 13] (табл. 2).

Таблица 2

Модифицированные критерии RIFLE для детей (2007)

Классы	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу
Риск	Снижение КФ на 25%	<0,5 мл/кг/час x 8 часов
Повреждение	Снижение КФ на 50%	<0,5 мл/кг/час x 16 часов
Недостаточность	Снижение КФ на 75% или СКФ <30 мл/мин/1,73м ²	<0,3 мл/кг/час x 24 часов или анурия в течение 12 часов
Потеря почечной функции	Стойкая ОПН; полная потеря почечной функции >4 недель	
Терминальная почечная недостаточность	ТХПН >3 месяцев	

В 2007 г. международная рабочая группа AKIN (Acute Kidney Injury Network) предложила усовершенствованные критерии RIFLE для повышения их чувствительности, даже при небольших отклонениях концентрации креатинина в крови на первой стадии (риск/стадия 1). Такой шаг был обоснован дан-

ными, в соответствии с которыми даже небольшие отклонения абсолютного значения концентрации креатинина оказывали влияние на количество осложнений и летальность [5, 7, 9]. Было также предложено относить любого больного, получающего заместительную терапию почек, к стадии 3 (табл. 3).

Таблица 3

Стадии ОПП по AKIN

Стадии	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на объеме мочи
1	↑Scr на ≥ 26 мкмоль/л, или от 150 до 200% (в 1,5-2 раза) от базового	<0,5 мл/кг/час в течение более чем 6 часов
2	↑Scr более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от базового	<0,5 мл/кг/час в течение более чем 12 часов
3	↑Scr более чем на 300% (более чем в 3 раза) от базового или Cr ≥350 мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	<0,3 мл/кг/час в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

Отличия этих двух классификаций заключаются в том, что по RIFLE оценивается повышение уровня креатинина в течение 7 дней, а по AKIN – в течение 48 часов. Также в последней, как видно из таблицы 3, выделено 3 стадии вместо 5 [5]. Классы L и E по системе RIFLE выведены из данной классификации и рассматриваются как исходы ОПП. В то же время категория R в системе RIFLE, по сути, совпадает с таковыми диагноза 1-й стадии ОПП в системе AKIN, а классы I и F по RIFLE соответствуют стадиям 2 и 3 по AKIN. Согласно заключению экспертов AKIN, диагноз ОПП может

устанавливаться при быстром (в течение 48 часов) снижении функции почек, которое в настоящее время определяется как нарастание абсолютных значений Scr на 26,5 мкмоль/л или более; относительном повышении концентрации креатинина, равном или большем 50% (в 1,5 раз от исходного уровня) или снижении объема мочи (документированная олигоурия при диурезе менее 0,5 мл/кг массы тела/ч в течение 6 часов) [5, 7]. Экспертами AKIN также была предложена система стратификации тяжести ОПП, представляющая собой модификацию системы RIFLE (табл. 4).

Таблица 4

Модифицированная система диагностики и стратификации тяжести ОПП

Стадия	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на СКФ*	Критерии, основанные на объеме мочи
1	Отсутствие изменений Scr, при наличии других маркеров повреждения почек	Отсутствие изменений СКФ или снижение СКФ при нормальном значении Scr	Отсутствие изменений

Стадия	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на СКФ*	Критерии, основанные на объеме мочи
2	Нарастание Scr больше или равное 26,4 мкмоль/л, или от 150 до 200% (в 1,5-2 раза) от базового	Снижение СКФ более чем на 25%	Менее чем 0,5 мл/кг/ч >6ч
3	Нарастание Scr, более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от базового	Снижение СКФ более чем на 50%, но менее чем на 75%	Менее чем 0,5 мл/кг/ч >12 ч
4	Нарастание Scr более чем на 300% (более чем в 3 раза) от базового или $Scr \geq 350$ мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	Снижение СКФ более чем на 75%	Менее чем на 0,3 мл/кг/ч в течение 24ч или анурия в течение 12ч

Классификация RIFLE позволяет определить временную грань между ОПП и хронической болезнью почек (ХБП). ОПП – «внезапное (в течение 48 часов) и устойчивое снижение гломерулярной фильтрации или объема мочи, или того и другого вместе» [9]. При этом почечная дисфункция, существующая даже более месяца, может рассматриваться как «острая» и иметь место до 3 месяцев. Обычно развитие ОПП происходит за 1-7 суток, а критерием «устойчивости» дисфункции является ее регистрация в течение 24 часов и более. Кроме того, под ОПП предлагается понимать острое (часы, недели), потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек. Новое определение ОПП предложено не только для нефрологов и реаниматологов, но и для врачей, встречающихся с

ОПП не ежедневно [5]. Критерии ОПП должны настораживать врача на предмет возможного развития острого повреждения, помогают вовремя его диагностировать, включая и не олигоурический вариант.

ОПП у детей является общей проблемой педиатрической нефрологии, неонатологии, гематологии, токсикологии, кардиохирургии и реаниматологии. Актуальность этой проблемы обусловлена полиэтиологичной структурой, особенностями развития и течения у детей разных возрастных групп и высоким риском исхода в хроническую болезнь почек (ХБП) [2, 3]. Согласно исследованиям S. L. Goldstein, эпидемиология обычного ОПП у детей сдвигается от первичного почечного заболевания к вторичному, вследствие другого заболевания или его лечения, динамика педиатрического ОПП представлена автором в табл. 5 [5].

Таблица 5

Эпидемиология острого повреждения почек у детей S. L. Goldstein (2012)

Автор	Время наблюдения	Контингент обследованных	Причины ОПП
D.M. Williams et al. (2002)	1978-1988 гг.	Все госпитализированные	ГУС-60% , Онкология 23%
S. Hui-Stickle et al. (2005)	1999 -2001	Все госпитализированные	Ишемия-21% , Нефротоксины 16%, Болезни почек 7%
A. Akcan- Arikaan et al. (2007)	2005-2006	Педиатрические реанимации	Пневмония -33%, Сепсис – 27%, Кардиохирургически ассоциированное- 10%
E.F Bail, T. Kara (2008)	2001-2006	Педиатрические реанимации, пациенты получающие ЗПТ	Кардиохирургически ассоциированное-58%, ГУС – 17%, сепсис – 13%, гломерулонефрит – 4%

S. P. Andreoli отмечал следующие возрастные различия в развитии ОПП у детей: у детей до 2 лет ОПП чаще ассоциировано с кортикальным некрозом, тромбозом почечной артерии или вены, гипоксически ишемическим повреждением, обструктивной уropатией, дисплазией почек. У подростков 12-18 лет ОПП чаще ассоциировано с быстро прогрессирующим гломерулонефритом, при системных васкулитах и интерстициальном нефрите, обструктивной уropатии, при токсическом

и гипоксически/ишемическом повреждении. Исследования N. Bresolin, A. Bianchini, C. Haas, M. A. Gil-Ruiz Gil-Esparza и соавт. доказали, что развитие ОПП у новорожденных после кардиохирургических операций и у тяжелобольных детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии является независимым фактором риска летальности [6, 11, 16,]. Наиболее частой причиной ОПП у детей раннего возраста является гемолитико-уремический синдром (ГУС) [10, 18]. Среди педиатрических пациен-

тов типичный ГУС, возникающий после кишечной инфекции у 90% больных, атипичный ГУС, ассоциированный со стрептококковой пневмонией или HIV [10, 18]. Интересно отметить, что восстановление функции почек у 60-70% таких больных либо быстрое, либо - прогрессирование в ХБП. В связи с этим были разработаны следующие практические рекомендации KDIGO (2012): «Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода ОПП или ухудшения течения имевшей место прежде ХБП [13].

Если у больного имеется ХБП, то его лечение должно осуществляться в соответствии с Практическими рекомендациями KDOQI по ведению ХБП.

Если у больного нет ХБП, следует иметь в виду, что у такого пациента повышен риск развития ХБП, и его следует вести в соответствии с Практическими рекомендациями KDOQI».

Исходы ОПП зависят от доступности ресурсов для оказания медицинской помощи. В ближайшее

время ожидаются результаты многонационального проекта, AWARE, проводимого в пяти странах и посвященного изучению ОПП у детей. Одноцентровые исследования и данные мета-анализов показывают, что оба состояния – ОПП и ХБП, возникающие в детском возрасте, являются причиной небольшого количества случаев ХБП по всему миру в целом, но более чем очевидно, что болезни почек у взрослых – артериальная гипертензия, протеинурия, ХПН являются наследием детских проблем [3, 8, 10, 19].

Исследования проведенные русскими коллегами, подтвердили, что ОПП с полиэтиологичной структурой у детей и взрослых характеризуется исходом в полное выздоровление, выздоровление с дефектом или в терминальную почечную недостаточность [1-4]. Представленные А. В. Смирновым и соавт. исходы ОПП у взрослых пациентов нашли широкое применение и в педиатрической нефрологии табл. 6 [4, 16].

Таблица 6

Исходы ОПП (А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.Г. Кучер, 2009)

Исход	Характеристика
Полное выздоровление	Нормализация функции почек, исчезновение маркеров почечного повреждения
Выздоровление с дефектом	А) Персистирование маркеров почечного повреждения с восстановлением функции (СКФ > 90 мл/мин) Б) Умеренное или выраженное, стойкое снижение функции (15 мл/мин < СКФ < 89 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров почечного повреждения
Терминальная почечная недостаточность	СКФ < 15 мл/мин или постоянная заместительная терапия

Несмотря на то, что распространенность ХБП в детском возрасте невелика, и, по имеющимся данным, варьирует с разбросом от 15 до 74,7 % случаев на миллион детей, степень выраженности и длительность острого почечного повреждения у детей являются основными факторами прогрессирования и формирования ХБП [6, 8, 12]. S. L. Goldstein, P. Devarajan доказали, что мониторинг состояния функции почек у детей после ОПП, позволит оценить прогрессирование в ХБП или его отсутствие и прогнозировать профилактическое лечение [9].

Актуальным вопросом для детской нефрологии является поиск информативных и доступных биомаркеров для мониторинга функции почек в динамике у реконвалесцентов ОПП. Биомаркеры необходимы для раннего определения перехода ОПП в ХБП, на современном этапе ими являются, в большинстве случаев, биомаркеры ОПП. Интересными являются требования к свойствам биомаркеров, применяемых в клинике для оценки перехода ОПП в ХБП предложенные S. L. Goldstein, P. Devarajan [9]. Z. H. Endrem, J. W. Pickering подведя итог 49 опубликованным плацебо-контролируемых исследований по лечению ОПП без использования диализа, предлагают оценивать биомаркеры повреждения и

выздоровления на ранних стадиях ОПП как краткосрочные результаты (до 7 дней). Биомаркеры функции почек (креатинин сыворотки крови, цистатин С и СКФ) следует рассматривать как среднесрочные результаты (от 7 дней до 3 месяцев), а долгосрочные результаты, такие как летальность и выживание без диализа, оценивались как вторичные результаты (для их прогнозирования могут использоваться маркеры повреждения или функции) [1, 2, 15, 19]. В обзорах литературы, проведенными Н.Д. Савенковой с соавторами, анализируются требования к биомаркерам как диагностическим тестам не только раннего выявления ОПП, но и определения степени повреждения почек в динамике наблюдения за пациентами перенесшими ОПП [2, 3]. В последние годы появились публикации о необходимости более точных эмпирических формул для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у детей, чем предложенная в 1970-х годах формула Шварца, которая завышает показатель СКФ. Группой ученых из США под руководством George J. Schwartz в 2009 г. была предложена новая эмпирическая формула для расчета СКФ у детей (1-16 лет), в которой учитываются уровень цистатина С, креатинина и мочевины в сыворотке крови [10]:

$$\text{GFR} = 39.1 \times [\text{height/Scr}]^{0.516} \times [1.8/\text{cystatin C}]^{0.294} \times [30/\text{BUN}]^{0.169} \times 1.099^{\text{male}} \times [\text{height}/1.4]^{0.188}$$

где GFR – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м); height – рост (м);
Scr – креатинин сыворотки (мг/дл); cystatin C – цистатин-С сыворотки (мг/л); BUN – азот мочевины крови (мг/дл); male – использовать множитель 1,099 для детей мужского пола.

Большинство авторов сходятся во мнении, что наиболее информативными для ранней диагностики ОПП являются такие биомаркеры как N-GAL, ИЛ-18, КИМ-1, а по мнению Z. H. Endrem J. W. Pickering, вышеперечисленные маркеры являются биомаркерами повреждения, а креатинин, цистатин С и СКФ – биомаркерами функции. На данном этапе нерешенным остается вопрос информативности перечисленных биомаркеров острого повреждения почек в анамнезе наблюдения для выявления отрицательной динамики прогрессирования ХБП у этих больных [7, 8, 16, 17].

Уровни N-GAL в моче и плазме являются чувствительным и ранним маркером почечного повреждения. Было установлено, что экскреция N-GAL возрастает параллельно с прогрессированием уровня альбумина от нормы до альбуминурии и далее к макроальбуминурии. Этот показатель также достоверно коррелирует с такими функциональными показателями как уровни креатинина, альбумина и СКФ крови, однако для оценки пригодности использования N-GAL в качестве маркера хронической болезни почек требуется проведение дополнительных исследований [13].

Молекула почечного повреждения 1 типа (КИМ-1) является трансмембранным гликопротеином, локализованным преимущественно в апикальной мембране проксимальных канальцев, содержание которого увеличивается на поверхности эпителиальных клеток при повреждении почек. Экспрессия КИМ-1 при ХБП аналогична наблюдаемой при ОПП, что свидетельствует о предполагаемой роли КИМ-1 в фиброзе канальцев. Следовательно, КИМ-1 можно также рассматривать как маркер многочисленных хронических фиброзных процессов заболевания.

У больных с острым тубулярным некрозом интерлейкин-18 (ИЛ-18), противовоспалительный цитокин, обнаруживается в высоких концентрациях в моче [3]. K. Washburn, M. Zappitelli с соавт. установили, что пиковые концентрации ИЛ-18 в моче повышались с возрастанием тяжести ОПП у критических больных детей, но были непоказательны как ранний прогностический фактор ОПП. Опубликованные в литературе данные исследований в течение последнего десятилетия связывают патогенез тубулоинтерстициальных повреждений с воспалительными процессами, характеризующимися инфильтрацией лейкоцитов с образованием цитокинов на разных стадиях появления поражений в гломерулах [18]. Возможно использование ИЛ-18 на отдаленных стадиях наблюдения за пациентами перенесшими ОПП как маркера прогрессирования патологических процессов в почках.

В настоящее время доказана роль трансформирующего фактора роста- (TGF-) как ключевого медиатора повреждения почек. Доказано, что почки являются одним из основных мест его продукции и одновременно, мишенью его действия. В ряде работ показана важность определения экскреции TGF- для оценки течения и прогноза хронического гломерулонефрита [15, 17]. Фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF) является стимулятором продукции межклеточного матрикса и его количество в плазме крови коррелирует со снижением СКФ и является предиктором ХПН. Синтез CTGF определяется фиброгенным действием TGF- [15, 17]. В последние годы большое значение в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета придается фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF). Большинство авторов рассматривают его в качестве одного из ключевых факторов повреждения почек, поскольку VEGF способствует повышению проницаемости клубочковых капилляров, активации синтеза компонентов внеклеточного матрикса и пролиферации мезангиальных клеток [15, 17].

Суммируя приведенные данные мировой литературы по вопросам диагностики ОПП у детей, можно выделить основные направления изучения этой проблемы.

Необходимо внедрить в педиатрическую практику обязательное продолжительное, не менее 5 лет, наблюдение педиатром - нефрологом за детьми, перенесшими ОПП, с постоянным мониторингом показателей функции почек. Для определения наиболее информативных биомаркеров повреждения почек должны проводиться исследования на отдаленных этапах наблюдения за этими пациентами. Безусловно, для решения актуальных вопросов по проблеме ОПП у детей желательно и необходимо проведение многоцентровых эпидемиологических исследований с дальнейшим обобщением и систематизацией полученных результатов и разработки единого подхода к диагностике, классификации, терапии и профилактики ОПП в педиатрической нефрологии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. Ш Румянцев [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20. – № 1. – С. 79 – 104.
2. Савенкова Н. Д. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей /Н. Д. Савенкова.,

- Е. А. Панков // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – 3. – С. 9-19.
3. Савенкова Н. Д. Острое повреждение почек у детей / Н. Д. Савенкова, М. А. Чемоданова, Е. А. Панков // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 26-35.
 4. Смирнов А. В. Острое повреждение почек / А. В. Смирнов, И. Г. Каюков, В. А. Добронравов, А. Г. Кучер // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 11–15.
 5. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / S. G Coca, S Singanamala. // Kidney Int. – 2012. – V.81. – P. 442 – 448.
 6. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings / C. J. Wong, M. Moxey-Mims, J. Jerry-Fluker [et al] // Am. J. Kidney Dis. – 2012. – 60. – P. 1002–1011.
 7. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study/ S. L Furth, S. R Cole, M Moxey-Mims [et al] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – 1. – P. 1006–015.
 8. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. -2013. – V. – 386. – P. 743–800.
 9. Goldstein S. L. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood / S. L. Goldstein // Blood Purif. – 2012. – V. 33. – P. 131-137.
 10. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project / G Ardissino [et al] // Pediatrics. – 2003. – V. 111. – P. 382–387.
 11. Epidemiology of Kidney Disease in the United States / R Saran B.Robinson, J Ayanian, R. Balkrishnan, J.Bragg-Gresham [et al.] // J. Kidney Dis. – 2015. – V. 65. P. A7.
 12. ESPN/ERA-EDTA Registry, European Registry for Children on Renal Replacement Therap. <http://www.espn-reg.org/index.jsp>.
 13. Harambat J. Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat // Pediatr. Nephrol. - 2012. – V. 27. - P. 363 - 373.
 14. Health statistics and information systems: Estimates for 2000–2012 (Electronic resource). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
 15. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (Electronic resource) // Kidney International supplements. – 2012. – Mode of access: <http://www.kidney-international.org>.
 16. NAPRTCS Annual Reports (Electronic resource). – Mode of access: <https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept.html>.
 17. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (N-GAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / N. A Bhavsar [et al].// J. Kidney Dis. – 2012. – V.- 60. – P. 233-240.
 18. Tramonti G. Review and discussion of tubular biomarkers in the diagnosis and management of diabetic nephropathy / Tramonti G., Kanwar Y. S.// Endocrine. – 2013. – Vol. 43 (3). – P. 494-503.
 19. Warady B. A. Chronic kidney disease in children: the global perspective / B. A. Warady, V Chadha // Pediatr. Nephrol. – 2007. – V. 22. – P. 1999-2009.

Лавренчук Ольга Василівна
lvi_lov@meta.ua

Надійшла до редакції 22.05.2017
Прийнята до друку 15.08.2017

© Фоміна С. П., 2017

УДК 616.61/63-022.7-053.2-082

С. П. ФОМІНА

ІНФЕКЦІЯ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ: ПРОЕКТ КЛІНІЧНОГО ПРОТОКОЛУ

S. P. FOMINA

URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN: THE CLINICAL PROTOCOL DRAFT

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

State Institution "Institute of Nephrology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Ключові слова: пієлонефрит, класифікація, діагностика, клінічні прояви, лікування, профілактика.

Ключевые слова: пиелонефрит, классификация, диагностика, клинические проявления, лечение, профилактика.

Key words: pyelonephritis, classification, diagnosis, clinical features, treatment, prevention.

Резюме: Інфекція мочевої системи (ИМС) у дітей являється однією з актуальних проблем педіатрії, урології та нефрології. Її клінічні прояви різноманітні та залежать від віку, активності запального процесу, наявності аномалій органів мочевої системи та супутньої патології. Професійними асоціаціями та експертами ініційовано створення єдиного поля визначень, діагностичних підходів та терапевтичної тактики при ИМС, що відповідає вимогам клініцистів різних спеціальностей. Дане дослідження пропонує переглянути класифікації ИМС та пієлонефриту у дітей, уточнити маршрути пацієнта від передбаченого діагнозу до його підтвердження, терапевтичне супроводження, різноманітну профілактику та реабілітацію на основі модифікації національних протоколів в відповідності з доказовою базою.

Summary: Pediatric urinary tract infection (UTI) is the current problem of pediatrics, urology and nephrology. Its clinical features are varied and age-dependent associated with the inflammation activity, the presence of urinary system abnormalities, and comorbidity. Professional associations and experts initiated creation of one field UTI definitions, diagnostic and therapeutic approaches according to different specialties requirements. This study proposes to revise UTI and pyelonephritis classifications in children, to clarify patients routes from the assumed diagnosis to its confirmation, therapeutic management, multilevel prevention and rehabilitation based on the national protocols modification according evidence-based approach.

Інфекція сечової системи (ИСС) - поняття інфікованості органів сечової системи без уточнення рівня ураження, яка підтверджується наявністю піурії (нейтрофільної лейкоцитурії) та діагностично значущої бактеріурії [16, 19, 28, 37]. Поширеність симптоматичної ИСС серед хворих віком від 1 до 18-ти років сягає 7.8%, а кількість звернень через ИСС за невідкладною допомогою в педіатричній практиці – до 14% [21, 29]. ИСС діагностують у 7% випадків підвищення температури у немовлят (переважно - хлопчиків); 2% хлопчиків та 8% дівчат віком до 7 років мають хоча б один епізод ИСС в анамнезі, а 12-50% з них – перенесли повторні випадки протягом наступного року [26].

При рецидивуючому перебігу або наявності вад розвитку сечової системи бактеріальне запалення фокусується в нирках; прогресування пато-

логічного процесу (часто приховане) спричиняє склероз ниркової тканини, призводить до артеріальної гіпертензії та розвитку ниркової недостатності. Негативні наслідки ИСС формують, окрім аномалій розвитку, обструкції сечових шляхів, фімоз у хлопчиків або сінехії статевих губ у дівчат (періуретральна колонізація), дисфункція сечового міхура, spina bifida, порушення функції кишківника (в тому числі - ситуаційні закрепи) з транслокацією флори, недостатній питний режим, окремі сімейні та національні харчові традиції – фактори, вплив яких можна мінімізувати або виключити.

Основою діагностики ИСС є дослідження сечі, в першу чергу – загальний аналіз сечі (ЗАС).

NICE [37]: дослідження ЗАС доцільно при

- клінічних симптомах ИСС;
- підвищенні температури $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (дослідження протягом перших 24 годин);
- відсутності покращення клінічного стану у пацієнта з відомими вогнищем інфекції та відповідним лікуванням (дослідження після 24 годин спостереження).

Фоміна Світлана Петрівна

Техніка отримання сечі для аналізу впливає на результат, її недотримання може провокувати хибні висновки щодо стану сечової системи та призначення необгрунтованого лікування [2, 13, 14]. Для

мінімізації змін, не пов'язаних із запаленням сечової системи, у дітей наголошують на певні процедурні особливості:

ретельний туалет геніталій перед дослідженням	при запальних процесах слизової оболонки (явних чи прихованих: вульвовагініт, баланопостіт) продукти запалення з'являються на слизовій вже через декілька секунд, що може змінювати результат
обмежене використання сечозбірника	спричиняє екстраренальні зміни, а клейова основа може призводити до додаткового подразнення слизової
сеча має знаходитися в сечовому міхурі >1 години	у зібраній сечі за більш короткий термін після попереднього сечопуску змін може не бути (залежить від особливостей інфекції, зокрем а для конверсії нітрату в нітриту в сечовому міхурі потрібно від 1 до 4-х годин)
досліджують сечу, якщо після сечопуску пройшло <1 години (кімнатна температура) або <4 години (холодильник)	тривале зберігання призводить до розмноженню бактерій (особливо при лужній реакції) - сеча мутніє, зростає ступінь бактеріурії, руйнуються лейкоцити та еритроцити осаду через лізис

Найбільш актуальну інформацію щодо ІСС отримують при дослідженні сечі:

ЗАС	лейкоцити, в поле зору	>10	наявність скупчень, слизу частіше є ознакою екстраренальної причини
		>5 в центрифугованому взірці сечі	
	нітриту	+	продукт руйнування нітратів в результаті метаболізму Gr- бактерій (окрім процесу, викликаного <i>Enterococcus</i> , <i>P. aeruginosa</i>)
			може бути негативним при високому діурезі або при низькій концентрації сечі (новонароджені)
	бактерії	+	потребує уточнення походження (можливий екстраренальний генез)
	рН	>7.0	сприяє розмноженню бактерій
фосфати	+	свідчить про лужну реакцію сечі	
аналіз за Нечипоренком	лейкоцити	>4 000 в мл	зменшує вірогідність екстраренальних змін
		>4 x 10 ⁶ /л	
уролойкограма	нейтрофіли	>50%	бактеріальний генез лейкоцитурії
аналіз за Зимницьким	питома вага	спів ставлення з діурезом	оцінка концентраційної функції нирок
двостаканна проба	лейкоцити	в першій порції	частіше при уретриті
		в другій порції	частіше при ушкодженні простати чи сім'яних міхурців
		в обох порціях	ІСС
протеїнурія (турбодиметричний метод)	альбуміни	>30 мг/доба	пошкодження каналцевого апарату і інтерстицію

Такі фактори, як спосіб центрифугування чи об'єм для розчинення клітинного осаду, також впливають на результат ЗАС. Дані, отриманні при використанні аналізатору, не гарантують досто-

вірної інформації - їх доцільно дублювати мікроскопією в «ручному» режимі, а при протиріччях в результатах надавати перевагу опису при мікроскопії.

Бактерії, які виявляють в сечі, розглядають в якості інфекційних чинників ІСС тільки у випадку, якщо при культуральному (мікробіологічному) дослідженні свіжезбиранної сечі (бакпосів) з сечового міхура їх кількість досягла діагностично значущої. За останню прийнято вважати >105

(100 000) колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл сечі (КУО/мл) для типового збудника – *E. coli* [27]. Залежно від збудника, віку пацієнта та методів збору сечі діагностична кількість уропатогенів може відрізнятись [14, 15]:

сечозбірник	негативний результат підтверджує стерильність, позитивний - не несе інформації через вірогідність контамінації (до 99%)	
із середньої порції	>10 ⁵ КОЕ/мл	одного віщу (<i>E. coli</i>)
	> 1 -5 x 10 ⁴ КУО/м л	для пацієнтів віком 0-2 міс. [21, 28]
	>10 ⁴ КОЕ/мл	умовно патогенна флора (<i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Enterobacter</i> та інші)
	будь-яка кількість	<i>Pseudomonas spp.</i>
	>10 ³ -10 ⁴ КОЕ/мл	при повторних однотипових результатах та за відповідної клініки
катетеризація міхура	>5x10 ² КОЕ/мл	виконують при неконтрольованому сечопуску чи неможливості взяття з середньої порції (через психологічні причини, ранній вік пацієнта, наявність синехій чи локального запалення в зоні виходу сечовипускного каналу)
через цистостому чи при пункції сечового міхура	будь-яка кількість	

Виявлення мікробних асоціацій має насторожити щодо дефекту збору взірців сечі (контамінації); в таких випадках доцільне повторне обстеження та аналіз клінічної ситуації із залученням інших ознак ІСС. Загалом бактеріурія чи лейкоцитурія не

є безперечного значущими для діагностики ІСС, на відміну від їх комбінації. Ізольована лейкоцитурія притаманна окремим варіантам ІСС чи є наслідком проведення антибактеріальної терапії (АБТ) [13, 14, 19]:

	лейкоцитурія	бактеріурія
лейкоцитурія	сечокам'яна хвороба, чужорідне тіло, проведення АБТ при ІСС, окремий вид ІСС (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , \ <i>Chlamydia trachomatis</i>)	ІСС
бактеріурія	ІСС	бактеріальна контамінація, безсимптомна бактеріурія, перед початком ІСС

NICE [37]: мікробний агент

- збудником ІСС звичайно є флора кишківника, яка потрапляє в сечові шляхи висхідним шляхом (виняток - новонароджені, у яких превалює гематогенний шлях);
- найбільш частим збудником ІСС є *E. coli*, крім неї - *Proteus spp.* і *Pseudomonas spp.*;
- виділення при культуральному дослідженні сечі іншого збудника (не *E. coli*) часто пов'язано зі структурними аномаліями органів сечової системи;
- вірулентність *E. coli* визначають антигени її клітинної стінки, ендотоксин та P-фімбрії, які забезпечують фіксацію на уроепітелії;
- інфекція, викликана *Proteus spp.*, частіше виникає у хлопчиків (в тому числі через можливу присутність збудника під *preputium*) і призводить до залуження сечі.

Діагноз ІСС поза межами України визнано правомірним та достатнім, однак в нашій країні цей термін в дитячій практиці є традиційним на етапі первинної діагностики або за неможливості визна-

чити чітку локалізацію запалення. Послідовність дій педіатра у випадку ІСС відображає клінічний маршрут таких пацієнтів в локальних клінічних протоколах первинної медичної допомоги (рис. 1).



Рис. 1. Клінічний маршрут дитини з ІСС.

Етап спеціалізованої медичної допомоги передбачає уточнення топіки патологічного процесу, поділяючи ІСС на захворювання, основним з яких є **пієлонефрит (ПН)** - неспецифічне мікробно-запальне захворювання нирок з переважним вогнищевим інфекційно-запальним ушкодженням тубулоінтерстиціальної тканини, пов'язане з ІСС, яка потрапляє в нирки гематогенним, лімфогенним чи висхідним шляхом. Міжнародні настанови та клінічні рекомендації щодо ІСС традиційно формують урологи, а в дитячій практиці – педіатри. В Україні історично склалося, що лікарі загальної практики займаються першим епізодом ІСС та спостереженням в динаміці після уточнення діагнозу та тактики ведення неускладнених випадків; прерогатива урологів – запальний процес в нижніх сечових шляхах та стани, які передбачають можливість хірургічної корекції. Нефрологи фокусують увагу на пацієнтах, хворих на ПН, для яких оперативне втручання не актуальне. Однак такий розподіл не завжди відповідає потребам пацієнтів. Крім того, залучення фахівців різних спеціальностей до менеджменту ІСС ізолювано, без координації їх співпраці призводить

до дублювання призначень та уповільнення їх реалізації, утруднює діагностичний чи терапевтичний супровід, зменшуючи його ефективність. Додаткові складнощі виникають через розбіжності у формуванні фахівцями різних спеціальностей в країні та закордоном діагнозів, пов'язаних з ІСС, що гальмує впровадження в національну клінічну практику міжнародних рекомендацій з доказовою базою.

Становище ускладнює актуалізація поняття **хронічної хвороби нирок (ХХН)**, яке охоплює стани з наявністю морфологічних, функціональних, клінічних чи лабораторних ознак ураження нирок понад 3 місяці; або за умови уповільнення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1.73 м² (де 1.73 м² - стандартна поверхня тіла, далі – мл/хв). Он-лайн калькулятори для визначення ШКФ за Шварцем для дітей віком від 1 до 18-ти років доступні за посиланням: http://nephron.com/bedside_peds_nic.cgi; а з народження: <https://www.ebmconsult.com/app/medical-calculators/pediatric-gfr-calculator-renal-function>. Можливий розрахунок ШКФ у «ручному» режимі за адаптованою формулою [8]:

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

де стала константа К змінюється в окремих категоріях:

Клінічна група: діти до 18-ти років	Константа К
діти 1-го року життя	0.45
недоношені діти 1-го року життя	0.33
хлопчики >13 років	0.70
інші	0.55

У віці від 2 до 18-ти років стадії ХХН співвідносять із стадійністю у дорослих згідно класифікації (табл. 1А).

А. Стадії ХХН у віці від 2 до 18-ти років згідно розрахункової ШКФ (мл/хв/1.73 м²) [25]

Стадія	ШКФ
1	>90
2	89-60
3	59-30
4	29-15
5 (діаліз: 5Б)	< 15 або діаліз

Б. Величина розрахункової ШКФ (мл/хв/1.73 м²) у дітей віком до 2-х років з відсутністю ХХН та ХХН 1 ст. [33]

Вік	ШКФ (М±8Б)
1 тж.	41±15
2-8 тж.	66±25
2-24 міс.	96±22

Однак у дітей віком до 2-х років розрахункова ШКФ за креатиніном нижча, на що треба зважати при оцінці стадій ХХН (табл. 1Б). Це обумовлено незрілістю систем організму та транзиторними (зворотними) граничними станами, притаманними молодшій віковій групі. Наразі зазначені відмінності настановлюють на думку щодо недоречності використання поняття ХХН у дітей віком до 8 тижнів: випадки, коли дитина народжується з вадами розвитку сечової системи, дисплазією нирок чи креатинінемією не уточненого генезу доцільно відносити до вроджених хвороб нирок, а не ХХН, і класифікувати за стадіями вже у більш старшому віці. У віковому періоді від 8 тижнів до 2-х років середні значення розрахункової ШКФ вже набли-

жаються до референтних значень у більш старших дітей, що дозволяє звернутися до прийнятої загальної класифікації ХХН з обережним балансом градацій для 1 та 2-ї стадій (див. табл. 1).

Обґрунтування класифікації ІСС, яка поєднує актуальні міжнародних розробки та настанови, погляди експертів та національні традиції, залишається нагальним і для України. Діюча клінічна класифікація ІСС у дітей була започаткована *Winberg J.*, вона враховує топіку, епізоди, симптоми та ускладнення ІСС [4]. Пізніше в педіатричній практиці була додатково виділено атипovu ІСС для окреслення обсягу діагностичного та терапевтичного супроводу [15, 19, 27, 37].

NICE [37]: атипova ІСС

- важкохвора дитина (синонімічно з наявністю ознак системного запалення);
- порушення сечопуску, в тому числі – слабкий сечопуск;
- пальпація додаткового об'єму в животі чи в зоні сечового міхура;
- уповільнення ШКФ;
- септицемія;
- відсутність клінічного покращення протягом 48 годин АБТ;
- визначення нетипового збудника (не *E. coli*).

Модифікація діючих класифікацій, яка враховує перебіг, клінічні прояви, вид та локалізацію ІСС, допо-

може формалізації діагнозу та полегшить раціональне використання міжнародних розробок (табл. 2).

Таблиця 2

Класифікація ІСС у дітей

перебіг	перший епізод (уточнення: гостра, персистуюча/латентна)
	повторний епізод (уточнення: рецидив (той же збудник), реінфекція (інший збудник))
клінічні прояви	симптоматична (уточнення: типова, атипova)
	асимптоматична (уточнення: типова, атипova)
вид	неускладнена
	ускладнена (уточнення: анатомічні дефекти, функціональні порушення, супутні захворювання – сечокам'яна хвороба, цукровий діабет тощо)
локалізація	нижні сечові шляхи (уточнення: цистит, уретрит)
	верхні сечові шляхи (ПН)

Діагноз неускладненої ІСС у дітей в Україні сьогодні використовують епізодично, з огляду на міжнародні класифікації та градації, прийняті у пацієнтів старше 18-ти років. Доцільність такого діагнозу доведена у пацієнтів без морфо-функціональних змін верхніх та нижніх сечових шляхів,

ШКФ>90 мл/хв. та не скомпрометованим імунним статусом. Через тенденції у стані загального здоров'я підтвердити відповідність захворювання зазначеним критеріям (особливо щодо стану імунної системи) в більшості випадків складно - тому, якщо переконливих даних на користь ускладне-

ної чи неускладненої ІСС немає, то цей фрагмент діагнозу пропускають. Так само бажаним, але не обов'язковим є уточнення локалізації ІСС у випадку першого епізоду захворювання з типовим перебігом.

Частина експертів наголошує на доцільності поділу ІСС на важкі та неважкі з клінічної точки зору, аргументуючи це особливостями діагностичного та терапевтичного супроводу [7, 9, 12, 13]. Однак, важкі ІСС цілком відповідають варіантам атипичної ІСС (лихоманка, зневоднення, блювота тощо), а додаткові градації необґрунтовано ускладнюють діагноз.

За типових клінічних проявів першого епізоду гострої неускладненої ІСС діагноз не потребує ревізії і може бути приводом для спостереження за дитиною наступні 3 роки ремісії. Але повторні епізоди, персистенція, нетипова клініка, уточнення виду ІСС як ускладненого вимагають обов'язкової

зміни формату з урахуванням локалізації запального процесу та формулюванням діагнозу згідно встановленого захворювання. У випадку, якщо вже при першому епізоді ІСС уточнено її локалізацію, діагноз формулюють згідно класифікацій тих захворювань, що встановлено.

NICE [37]: рецидивуюча ІСС	
–	два чи більше епізодів ПН;
–	один епізод ПН та один чи більше епізодів циститу;
–	три чи більше епізодів циститу.

Актуальним в класифікації ПН у дітей залишається уточнення форми та перебігу захворювання, активності патологічного процесу в нирках, функціонального стану нирок та наслідків ПН [4, 6] (табл. 3).

Таблиця 3

Класифікація ПН у дітей

форма	первинний (без порушень уродинаміки та інших явних причин фіксації мікробних агентів в тканині нирок)
	вторинний (з відомими факторами)
перебіг	гострий (<6 міс.)
	хронічний рецидивуючий (2 і більше загострень за 6 міс.)
	хронічний латентний (>6 міс.)
активність	активна стадія (для гострого ПН - фаза) (уточнення: наявність ознак системного запалення)
	стадія ремісії повної
	стадія ремісії часткової (альтернативні терміни: стадія часткового загострення, стадія нестійкої ремісії)
функція нирок	збережена
	порушена (уточнення: тотальна, парціальна) або стадія ХХН
наслідки	ХХН (уточнення: стадія)
	синдром артеріальної гіпертензії
	інші (рефлюкс-нефропатія, зморщення нирки тощо)

ІСС та окремі варіанти гострого ПН не відносять до ХХН. Первинний процес в нирках по суті є неускладненим варіантом ІСС. Ускладнений ПН

та вторинний ПН в дитячій практиці синонімічні, при уточненні їх причини діагнозу застосовують терміни:

обструктивний органічний	аномалія сечової системи (синдром Фралея, гідронефроз, уретерогідронефроз, мегауретер); інтраміхурова обструкція (контрактура шийки сечового міхура, клапани, дивертикул, стеноз сечовипускного каналу); травма, пухлина, конкремент
обструктивний функціональний	нейрогенний сечовий міхур (НСМ), міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР), вроджені нервово-м'язові дефекти мисково-сечовідного з'єднання, сечоводів, сечового міхура
необструктивний	наслідок дисметаболічної нефропатії, імунодефіцитного стану, цукрового діабету, ниркового дизембріогенезу тощо

Запалення при ІСС є класичною (типовою) адаптаційно-захисною реакцією організму на локальне ушкодження. Подальший розвиток ІСС як загальнопатологічного процесу при його ло-

калізації у верхніх сечових шляхах може призводити до появи ознак системного запалення (SIRS - синдром системної запальної відповіді) – мультисиндромного, фазоспецифічного стану, що

виникає при системному ураженні [1]. Ці ознаки за концепцією PIRO (Predisposition-Infection-Response-Organ dysfunction) притаманні початковим етапам в ланцюгу патогенезу сепсису [1, 31, 32]. Поняття SIRS було включено в попередню класифікацію ПН, прийняту в Україні [4, 6]. Однак, в дитячій практиці класичні клініко-лабораторні ознаки системного запалення через незрілість адаптаційних та регуляторних механізмів не є обов'язковими навіть при підтвердженому сепсису - їх можуть замінити опосередковані не-

специфічні симптоми інтоксикації. Такі стани при ПН частково враховує поняття атипової ICC. Здебільшого системне запалення в активній стадії ПН представлено фрагментом SIRS, який не включає органної дисфункції. Цей заключний етап (поліорганної недостатності чи уросепсису) є об'єктом для фахівців інтенсивної терапії і потребує окремого розгляду. Тому при уточненні діагнозу доцільно використання саме звороту «з ознаками системного запалення», що підкреслює незавершеність SIRS.

Синдром системної запальної відповіді: наявність ≥ 2 -х ознак, з яких мінімум одна пов'язана з температурою чи лейкоцитами крові [32]

- тахікардія ($>2 SD$ вікової норми ударів/хв. чи інша, але протягом >30 хв.) або брадикардія ($<10^{th}$ вікової перцентилі чи інша, але протягом >30 хв.);
- тахіпноє ($>2 SD$ вікової норми дихань/хв.) чи штучна вентиляція легень (окрім випадків анестезії чи нейромускляторних хвороб);
- гіпер- або гіпотермія ($>38.5^{\circ}C$ чи $<36^{\circ}C$);
- зміна кількості лейкоцитів в крові (збільшення чи зменшення порівняно з віковою нормою; окрім випадків, спричинених хіміотерапією) чи їх якості (незрілих нейтрофілів $>10\%$).

При ICC та уточненні топіки запалення одночасно з запропонованими клінічними класифікаціями використовують універсальні коди за МКХ-

10, в окремих випадках замінюючи термін «ПН» на «тубулоінтерстиціальний нефрит» (зокрема для гострого ПН чи не уточненого) [5]:

N 10	Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит
N 11	Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит
N 11.0	Необструктивний хронічний піелонефрит, пов'язаний з рефлюксом
N 11.1	Хронічний обструктивний піелонефрит
N 11.8	Інші хронічні тубулоінтерстиціальні нефрити
N 11.9	Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит не уточнений
N 12	Тубулоінтерстиціальний нефрит, не уточнений як гострий і хронічний
N 13	Обструктивна уропатія та рефлюкс-уропатія
N30.0	Гострий цистит
N30.1	Інтерстиціальний цистит (хронічний)
N30.9	Цистит не уточнений
N39.0	Інфекція сечовивідних шляхів без уточненої локалізації
R 82.7	Відхилення від норми, виявлені при мікробіологічному дослідженні сечі (бактеріурія)

Не має відношення до ICC та не потребує АБТ чи тривалого спостереження бактеріурія, що не супроводжується суб'єктивними скаргами і змінами в ЗАС (**безсимптомна бактеріурія**) з виключенням для трансплантованих пацієнтів [19, 26]. Такий діагноз може бути встановлено при підтвердженні діа-

гностично значущої бактеріурії не менш ніж двічі за умови виявлення того самого уропатогена з подібною чутливістю до АБТ.

Клінічна картина ICC відрізняється у дітей різного віку, топіки процесу та його генералізації (наявності ознак системного запалення) [9, 15, 21]:

клінічний симптомо-комплекс	вік хворого		
	0-2 міс.	2-24 міс.	2-18 років
ознаки системного запалення (прямі та опосередковані)	гіпертермія, субфебрилітет, блювота діарея, слабкість, млявість, відсутність апетиту, періорбітальний ціаноз, метеоризм		
	затримка розвитку та/чи приросту ваги, неспокій/збудження, мармуровість шкіри, судоми, зниження тургору шкіри		нудота
	відмова від смоктання, тривала жовтяниця, западання тім'ячка	втрата ваги, зневоднення	
локальні зміни	відсутні	негативізм при натисканні між основою 12-го ребратахребтом	біль в животі, спині, боках, «+» симптом Пастернацького, біль при пальпації живота та/чи надлобкової зони
		негативізм при сечопуску	дизурія (нетримання сечі вдень, імперативні чи хибні позиви, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, сечовиділення по краплям), енурез, ніктурія
		дизурія (частий сечопуск, затримка сечі, странгурія - натужування/напруження при сечопуску)	
	неприємний запах сечі, мутна сеча		

Наявність змін в крові пацієнта з ІСС свідчить на користь ПН та корегує тактику ведення пацієнта:

загальний аналіз крові	лейкоцитоз чи лейкопенія	+	ознаки системного запалення
	нейтрофіліоз	+	
	поява незрілих нейтрофілів	+	
	токсична зернистість нейтрофілів	+	
	підвищення ШЗЕ	+	
базова метаболічна панель	креатинін	вікова норма	визначення функції нирок
	сечовина		
	С-реактивний білок	>20 мг/л	ознака системного запалення
культуральне дослідження	наявність бактерій	0	виключення уросепсису за наявності ознак системного запалення у фебрильних пацієнтів

Порушення функції нирок може бути наслідком як активності запалення в нирках при ПН, так і свідчити про тривалий прихований процес. Клінічну вагу має визначення:

ШКФ	розрахунок за Шварцем. мл/хв	>90 (у віці <2 років - згідно табличних даних)	азотовидільна функція («золотий стандарт»)
питома вага сечі	аналіз за Зимницьким	>1.015 при діурезі 1500 мл (за формулою)	концентраційна функція
анемія	загальний аналіз крові	гемоглобін <110 г/л (згідно вікових норм та цільових значень)	кровотворна функція (еритропоетин-залежна анемія)

Візуалізаційна діагностика при ІСС у дітей на першому етапі включає УЗД нирок та сечового міхура; до основних методів можна віднести і цистографію – «золотий стандарт» дослідження аномалій уретри та наявності МСР [12, 35, 37]:

УЗД нирок	кількість нирок, їх розміри, локалізація, рухливість (стоячи та лежачи), розширення чашково-мискової системи, потовщення стінки мисок, наявність ехопозитивних включень чи конкрементів в порожнині, візуалізація сечоводів; наявність структурних особливостей і обструкції	виконують натше (3-4 години не пити); обов'язкове при первинній діагностиці, за відсутності змін - повторне дослідження >3-4 тж. для підтвердження
УЗД сечового міхура	об'єм, рівність контуру, потовщення стінки, наявність ехопозитивних включень чи конкрементів, візуалізація сечоводів	оцінюють при заповненості сечею >50% за віком
	визначення залишкової сечі	у віці >3-х років (сформований рефлекс на сечопуск)
мікційна цистографія	об'єм, рівність контуру, наявність нейрогенності (подвійний контур, нависання над лоном), дивертикулів та уретероцеле, візуалізація сечоводів (в пасивному стані та при мікції), уретро-вагінальний рефлюкс (у дівчат), звуження та клапани уретри, МСР та його ступінь, рефлюксуючий мегауретер, дивертикули сечового міхура і сечоводів	виконують під прикриттям АБТ; не виконують на висоті активності ІСС
		при первинній діагностиці за наявності змін при УЗД нирок чи сечового міхура; при первинній діагностиці у хлопчиків з ПН і відсутніми змінами при УЗД; при рецидивуючій ІСС за відсутності змін при УЗД

Показання для УЗД при ІСС в Україні більш широкі, ніж прийнято в світовій практиці: його виконують як під час активної фази захворювання, так і після нормалізації стану хворого. Мета повторного дослідження – впевнитися у відсутності структурних особливостей нирок, що достатньо для відмови від застосування інших візуалізаційних методів [13, 20, 35, 37]. Світова спільнота рекомендує обмежувати застосування візуалізаційних методик з урахуванням клінічного стану пацієнта. Нажаль, через відмінності у досвіді виконавця,

технічні особливості апаратів УЗД, варіантів у підготовці та поведінці дитини висновок за результатами обстеження може бути змінюватися, що зменшує діагностичну значущість методу. Зокрема, УЗД сечового міхура часто виконують при частковій наповненості, а це супроводжується потовщенням його стінки і невіправдано розцінюється як ознака циститу. Слід пам'ятати, що максимальне заповнення сечового міхура у підлітків становить 390 мл, а розрахунок ємності у молодших дітей проводять з урахуванням віку [18]:

0-2 роки:

максимальний об'єм сечового міхура (мл) = (вік (в роках) x 2 + 2) x 30.

2-18 років:

максимальний об'єм сечового міхура (мл) = (вік (в роках): 2 + 6) x 30.

Окремі настанови розширюють показання для мікційної цистограми при ІСС, наголошуючи на її проведенні у пацієнтів без покращення клінічного

стану протягом 48 год від початку лікування [28]. За необхідності долучають додаткові методи діагностики [9, 12, 34, 37]:

екскреторна урографія (серія знімків)	наявність аномалії розвитку нирок та сечоводів, обструкції, додаткових судин нирок, ахалазії сечоводу, спазм ЧМС або зазубнення форніксів, розширення і деформація чашок, асиметрія ЧМС, збільшення чи зменшення розмірів ниркової тіні, гіпотонія сечовидільної системи, <i>spina bifida</i>	час та кількість знімків визначають індивідуально; не виконують на висоті активності ІСС при первинній діагностиці за наявності змін при УЗД або при збільшенні об'єму живота (<i>abdominal mass</i>)
реносцинтиграфія динамічна з ДТРА	уповільнення секреторно-екскреторних процесів, симетричність функції, наявність обструкції	виконують через 4-6 міс. ремісії за показаннями
реносцинтиграфія статична з DMSA	форма та положення нирок, наявність вогнищ нефросклерозу, фіксація препарату через 2 години	
комп'ютерна томографія	форма та положення нирок, стан паранефратної області, утворення нирки, кістозні зміни	за показаннями; можливо введення контрасту

Ще один «золотий стандарт» при ІСС – діагностика пошкодження паренхіми нирок за допомогою реносцинтиграфії з DMSA. Нажаль метод має технічні вікові обмеження (необхідно знерухомити пацієнта) та обмеження через активність па-

тологічного процесу в нирках (вогнища запалення включають менший відсоток радіофармпрепарату при гострому ПН та наступні 4-6 міс. і виглядають так само, як і локуси склерозу, призводячи до помилкових висновків) [12, 38].

NICE [37]: візуалізація структури органів сечової системи

перебіг ІСС	вік дитини		
	<6 міс.	6 міс.-3 роки	3-18 років
типова	УЗД нирок протягом 6 тж. від початку	-	-
атипова	УЗД нирок в активній фазі		
	мікційна цистографія	-	-
	реносцинтиграфія з DMSA через 4-6 міс. від активної фази		-
рецидивуюча	УЗД нирок в активній фазі	УЗД нирок протягом 6 тж. від початку	
	мікційна цистографія	мікційна цистографія при особливих оставах (пієлоектазія, затримка сечі, збудник – не <i>E. coli</i> , згадка про МСР у родичів)	УЗД сечового міхура, визначення залишкової сечі
	реносцинтиграфія з DMSA через 4-6 міс. від активної фази		

Окремі положення щодо діагностики ІСС у дітей з доказовою базою

2a	ІСС є найбільш поширеною бактеріальною інфекцією у дітей віком до 2-х років
2b	ІСС підтверджується за наявності лейкоцитурії >10 в полі зору, поєднаною з бактеріурією >105 КУО/мл
2b	ЗАС (з підрахунком лейкоцитів та тестом на нітрити) є діагностичним методом при ІСС
3	ізолювана лейкоцитурія, ізолювана бактеріурія, ізолюваний «+» тест на наявність нітритів сечі не підтверджують ІСС у дітей <6 міс.
2a	фімоз може призводити до ІСС
2b	проведення цистографії для виключення МСР (якщо УЗД нирок та сечового міхура без особливостей) показано при повторному епізоді ІСС: >1 у хлопчиків, >2 у дівчат
2a	екскреторна урографія є додатковим методом обстеження після виявлення змін при УЗД
2a	реносцинтиграфія з DMSA є «золотим стандартом» діагностики пошкодження паренхіми нирок: дефекти накопичення фармпрепарату, що визначають через >5 міс. після активної фази ІСС, слід вважати вогнищами склерозу

Примітки: докази, отримані при проведенні 1-го добре спланованого контрольованого нерандомізованого дослідження (2a), ≥1-го добре спланованого квазі-експериментального дослідження іншого типу (2b), нерандомізованого дослідження – когортне дослідження, дослідження з історичним контролем, дослідження випадок-контроль (3).

АБТ при ІСС починають після ідентифікації діагнозу: у дітей старше 2 років достатньо підтвердження тест-смужками, а в перші 3 місяці життя

визнано доцільним призначення препаратів вже при підозрі на ІСС (каламутна сеча, запах сечі, інтоксикація, підвищена температура тощо).

NICE [37]: термін початку АБТ при ІСС у дітей

	вік		
	<3-х міс.	3 міс.-2 роки	>2-х років
підозра	негайно	загальний аналіз сечі (ЗАС) <i>cito</i> (мікроскопія)	підтвердження тест-смужками
наявність специфічних (локальних) симптомів	негайно		
відсутні локальні симптоми, але високий ризик розвитку серйозних ускладнень			

Бажаною опцією є культуральне дослідження сечі до початку АБТ (особливо – за наявності

нітритів+), однак її дотримання часто обмежують особливості клінічної ситуації.

NICE [37]: гостра ІСС

- своєчасні ідентифікація та лікування зменшують ризик формування вогнищ склерозу в нирковій тканині;
- за відсутності культурального дослідження сечі АБТ призначають з урахуванням антибіотикорезистентності, типової для даного регіону.

Пацієнтів з ІСС віком до 2 років краще госпіталізувати (для перших місяців життя це обов'язкова умова лікування), не залежно від обтяженості клі-

нічної картини (рис. 2). Направлення в стаціонар необхідно, також, для спеціального обстеження чи за обмежень лікування в амбулаторних умовах.

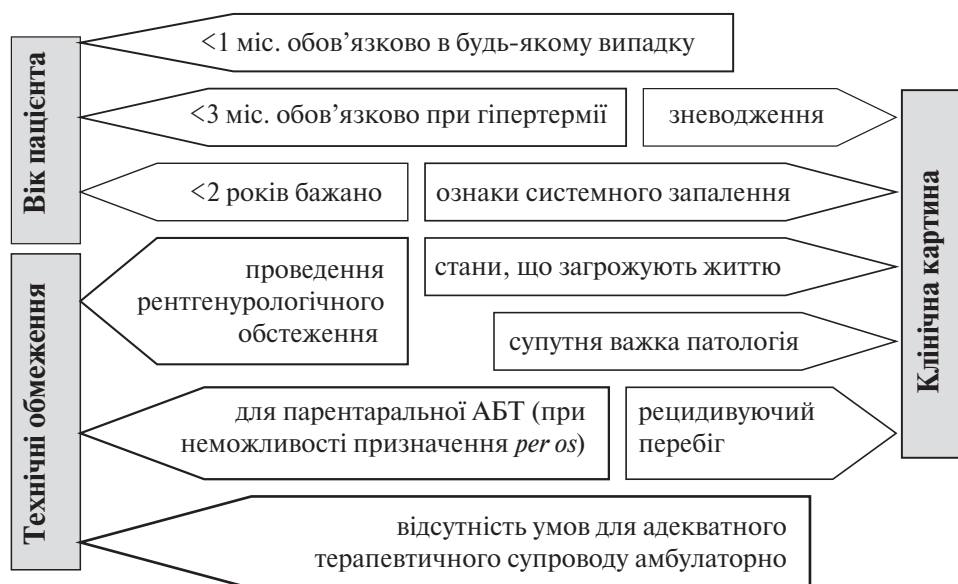


Рис. 2. Показання для стаціонарного лікування дітей з ІСС.

При призначенні АБТ дотримуються певних технологій, серед яких найбільш актуальними у дітей є представлені на рис. 3.

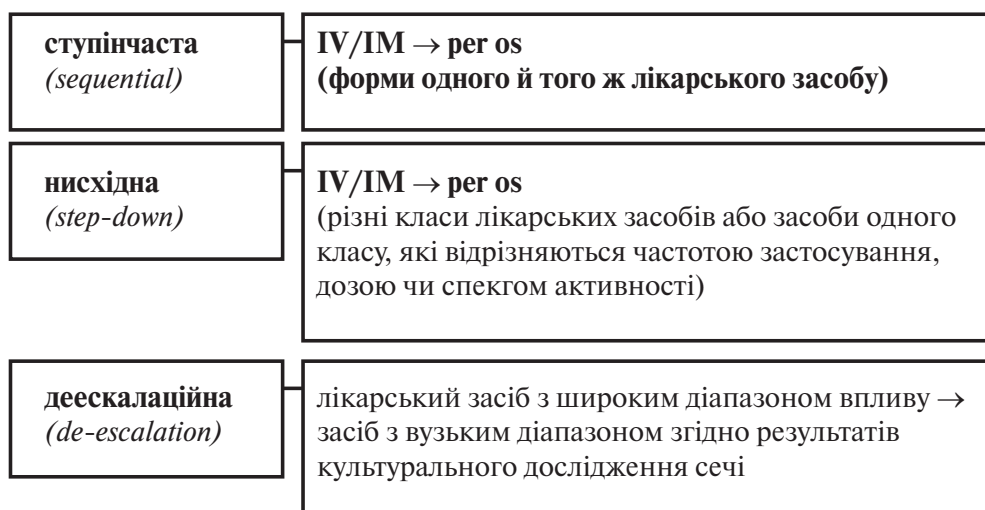


Рис. 3. Окремі технології АБТ, що застосовують при ІСС.

Тривалість та обсяг АБТ визначає надалі діагноз з уточненою локалізацією патологічного процесу (рис. 4).

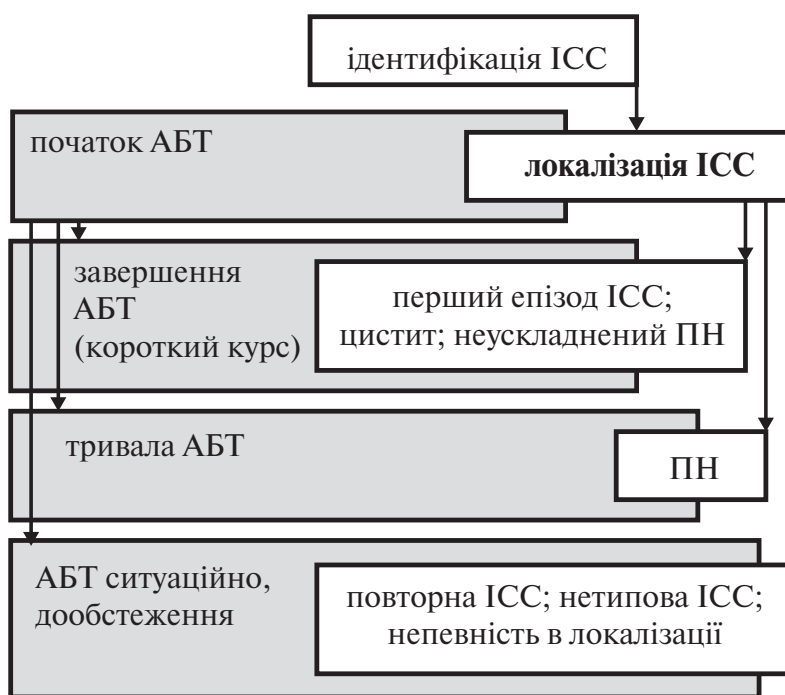


Рис. 4. Призначення АБТ при ІСС у дітей.

В національній клінічній практиці питання щодо терміну АБТ при ІСС у дітей вирішується неоднозначно. Діючі протоколи МОЗ передбачають як тривале застосування лікарських засобів (до 4-8 тижнів), так і обмеження (до 7-10 діб) [6]. Така ситуація не є ознакою непевності, волюнтаризму чи некомпетентності вітчизняних спеціалістів. Широкі межі призначення АБТ притаманні і міжнародним рекомендаціям та настановам, оскільки окреслити чіткий термін неможливо через гетерогенність когорти хворих з діагнозом ІСС [10, 26]. Пацієнтів відрізняють причини розвитку захворювання, вікові та метаболічні особливості, наявність анатомічних дефектів чи супутньої патології, стан та рівновага біотопу чи імунної відпо-

віді; непередбачуваною є поведінка збудника ІСС та можливості системної відповіді організму хворого. Через різноманітність цих та інших факторів остаточно загальна тривалість АБТ визначається в кожному випадку індивідуально, узгоджуючи існуючі міжнародні та національні протоколи. Хоча більшість первинних звернень з ІСС в дитячому віці припадає на педіатрів, процес прийняття рішення щодо послідовності та термінів лікування краще залишити вузькому спеціалісту, урологу чи нефрологу. З нашої точки зору для полегшення цього процесу доцільно структурувати АБТ на окремі етапи (з окресленням відповідного діапазону лікарських засобів) та застосовувати їх, враховуючи особливості ІСС:

стартова	емпірична, діє на потенціального збудника, перевага бактерицидному ефекту, мінімально нефротоксична	препарати 1 -го ряду
		альтернативні препарати
		препарати резерву
базисна	з урахуванням чутливості виділеного збудника	препарати 1 -го ряду
		альтернативні препарати
		препарати резерву
		комбінація препаратів - при септичному перебігу ПН (в т.ч. за відсутності можливості визначення збудника), мікробних асоціаціях, полірезистентності збудника
закріплююча	при ПН з ознаками системного запалення	уросептики
профілактична	при ризику рецидиву; за наявності вад розвитку сечової системи, супутній урогенітальній інфекції, цукровому діабеті, при тривалій іммобілізації	
протирецидивна	у частохворюючих дітей при рецидивуючій ІСС, за наявності вад розвитку сечової системи	

До виділених груп лікарських засобів відносять:

препарати 1-го ряду	«захищені пеніциліни» (амоксицилін/клавунат, ампіцилін/сульбактам)
	цефалоспорины II-III покоління (цефуоксім, цефаклор, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидім, цефоперазон)
	фторхінолони 2-4 покоління (левофлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин)
альтернативні препарати	цефалоспорины IV покоління (цефпіром, цефепім)
	комбіновані препарати (цефоперазон/сульбактам)
	аміноглікозиди (нетроміцин, амікацин, гентаміцин, тобраміцин)
препарати резерву	карбапенеми (іміпенем, меропенем)
	уреїдопеніциліни (тикарцилін/клавунат, піперацилін/тазобактам)
	глікопептиди (ванкоміцин, таргоцид)
	фосфоміцин
уросептики	нітрофурані
	комбіновані препарати (трпметоприм/сульфаметаксозол, триметоприм/сульфам етрол)

У дітей віком 0-2 міс. застосовують [10, 17, 39]:

<i>ceftriaxone</i> 75-100 мг/кг/доба IV/IM, поділена на 1-2 рази	стаціонар: стартова та базисна терапія не застосовують у віці <6 тж.
<i>cefotaxime</i> 100-150 мг/кг/доба IV/IM, поділена на 3-4 рази	стаціонар: стартова та базисна терапія використовують при жовтяниці
<i>ampicillin</i> 100 мг/кг/доба IV/IM, поділена в 3 рази, +gentamicin 5 (до 7.5) мг/кг/доза IV 1 раз на добу (у віці <1 тж.: 3.5-5 мг/кг/доза)	стаціонар: стартова та базисна терапія
<i>cefuroxime axetil</i> 20-30 мг/кг/доба IV/IM (до 50-75 мг/кг/доба), поділена на 2 рази; 10 мг/кг/доза <i>per os</i> 2 рази на день	стартова та базисна терапія
<i>serphalexin</i> 50-70 мг/кг/доба IV/IM, поділена на 3-4 рази; 10 мг/кг/на ніч* <i>per os</i>	стартова та базисна терапія, *профілактична терапія

Примітка. Шлях введення IV (довенно), IM (дом'язово).

У більш старших дітей (>2 міс.) спектр розширюють [3, 10, 17, 22, 39]:

<i>amoxicillin+clavulanic acid</i> 20-40 мг/кг/доба (50-100 мг/кг/доба (<1.5-6 г/доба) за <i>amoxicillin IV</i> , 20-45 мг/кг/доба (<1.5 г/доба) за <i>amoxicillin per os</i>), поділена на 2-3 рази	стартова і базисна терапія
	застосовують з урахуванням чутливості збудника
	не використовують при <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i>
<i>cefixime</i> 8-12 мг/кг/доба (<0.4 г/доба) <i>per os</i> , поділена на 1-2 рази	базисна терапія
	при гострій ІСС
<i>cefprozime</i> 8-10 мг/кг/доба (<0.4 г/доба) <i>per os</i> , поділена на 2 рази	базисна терапія
	при гострій ІСС
	застосовують при мікст-інфекції (аеробно-анаеробній)
<i>cefprozil</i> 30 мг/кг/доба (<1 г/доба) <i>per os</i> , поділена на 2 рази	базисна терапія у віці >13 років
<i>cefuroxime axetil</i> 20-30 мг/кг/доба (<0.5-1 г/доба) <i>per os</i> , поділена на 2 рази	стартова та базисна терапія
<i>ceftriaxone</i> 75-100 мг/кг/доба <i>IV/IM</i> , поділена на 1-2 рази	стаціонар: стартова терапія ускладненого ПН, базисна терапія
	ефективний при <i>E coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>K. pneumoniae</i>
<i>cefotaxime</i> 100-200 мг/кг/доба (<3-6 г/доба) <i>IV/IM</i> , поділена на 2-4 рази	стаціонар: стартова терапія гострого ускладненого ПН, базисна терапія
<i>ceftazidime</i> 100-150 мг/кг/доба (<2-6 г/доба) <i>IV/IM</i> , поділена на 2-3 рази	стартова та базисна терапія
	застосовують при <i>P. aeruginosa</i> (+тобраміцин)
<i>ceftibuten</i> 9 мг/кг/доба (<0.4 г/доба) <i>per os</i> , поділена на 1-2 рази	стартова та базисна терапія
<i>ampicillin</i> 100 мг/кг/доба (<3-6 /добаг) <i>IV/IM</i> , поділена на 3-5 рази, + <i>gentamicin</i> 5-7.5 мг/кг/доба <i>IV/IM</i> , поділена на 1-3 рази	стаціонар: стартова терапія гострого ПН, викликаного Гр+ кокками, <i>E coli</i> , <i>Pr. mirabilis</i> , або за відсутності збудника при ідентифікації
<i>gentamicin</i> 3-5 мг/кг/доба (<0.4 г/доба) <i>IV/IM</i> , поділена на 1-3 рази	базисна монотерапія ПН при алергічних реакціях на цефалоспорици
<i>tobramycin</i> 5 мг/кг/доба (<0.4 г/доба) <i>IV/IM</i> , поділена на 1-3 рази	емпірична стартова терапія, базисна терапія (препарат резерву)
	комбінована терапія при уросепсисі
	застосовують при <i>P. aeruginosa</i> (+ <i>ceftazidime</i>)
<i>piperacillin</i> 100-300 мг/кг/доба (<6 г/доба) <i>IV</i> , поділена на 3-4 рази	базисна терапія з урахуванням чутливості збудника
	обмежено у віці <12-ти років
	застосовують при ускладненому ПН
<i>ciprofloxacin</i> 10-30 мг/кг/доба (<0.4 г/доба) <i>IV</i> або 20-40 мг/кг/доба (<0.75 г/доба) <i>per os</i> , поділена на 2-3 рази	застосовують при <i>P. aeruginosa</i> чи полірезистентних Гр- збудниках за життєвими показаннями; не застосовують при анаеробних збудниках
	обмежено у віці <12-ти років
	застосовують при ускладненому ПН
<i>ofloxacin</i> 15-20 мг/кг/доба (<0.4 г/доба) <i>IV</i> або <i>per os</i> , поділена на 2 рази	застосовують при <i>P. aeruginosa</i> чи полірезистентних Гр- збудниках по життєвими показаннями; не застосовують при анаеробних збудниках
	обмежено у віці <12-ти років
	застосовують при ускладненому ПН
<i>amikacin</i> 10-20 мг/кг/доба <i>IV/IM</i> 1 раз [24]	базисна терапія (препарат резерву)
	комбінована терапія при уросепсисі

<i>cefactor</i> 20-50 мг/кг/доба (<1.5-4 г/доба) <i>per os</i> в 2-3 рази; 10 мг/кг/на ніч <i>per os</i> *	стартова терапія, *профілактична терапія
	застосовують у віці >3 міс.
<i>ticarcillin+clavulanic acid</i> 200-300 мг/кг/доба (за <i>ticarcillin</i>) <i>IV</i> , поділена на 4 рази	базисна терапія при <i>P. aeruginosa</i>
	застосовують у віці >3 міс.
<i>nitrofurantoin</i> 3-7 мг/кг <i>per os</i> , поділена на 2-4 рази; 1-2 мг/кг/на ніч <i>per os</i> *	закріплююча терапія, *профілактична терапія
	застосовують у віці >3 міс., при ШКФ>50% вікової норми
	не застосовують при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази
<i>trimethoprim</i> і <i>sulfamethoxazole</i> 5-6 мг/кг/доба <i>per os</i> (за <i>trimethoprim</i> , <0.32 г/доба), поділена на 2-4 рази; 1-2 мг/кг/на ніч* (за <i>trimethoprim</i>)	закріплююча терапія, *профілактична терапія
	не застосовують при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази
<i>fosfomycin</i> 2.0 г <i>per os</i> одноразово на ніч (можливо повтор через 24 години)	неускладнена ІСС (нижні сечові шляхи)
	обмежено у віці <5-ти років
<i>fosfomycin</i> 100-200 мг/кг/доба (<4 г/доба) <i>IV/IM</i> , поділена на 2 рази	застосовують при ускладненому ПН з урахуванням чутливості збудника
	застосовують у віці >12 років
<i>linezolid</i> 30 мг/кг/доба в 3 рази (0.6-1.2 г/доба) <i>per os</i> або <i>IV</i>	базисна терапія (препарат резерву)
	комбінована терапія при уросепсисі
	обмежено у віці <5-ти років
<i>acidum nalidixicum</i> 60 мг/кг/доба <i>per os</i> , поділена на 4 рази; 7.5 мг/кг/на ніч*	закріплююча терапія, *профілактична терапія
	застосовують у віці >2-х років

Примітка. Шлях введення *IV* (довенно), *IM* (дом'язово).

Клінічна ситуація суттєво впливає на вибір лікарського засобу. Зокрема, при відомому мікробному спектрі сечі враховують чутливість штамів уринокультур; при відсутності антибіотикограми використовують препарати, рекомендовані для даного виду уропатогенів; за наявності ознак системного запалення або визначенні мікробних асоціацій чи полірезистентності збудника призначають

комбіновану АБТ; у імуноскомпрометованих пацієнтів чи тих, кому діагноз встановлено під час лікування у відділенні інтенсивної терапії, перевагу надають лікарським засобам з антипсевдомонадними та фунгіцидними властивостями.

Обсяг АБТ спирається на уточнений клінічний діагноз і орієнтується на послідовне виконання її етапів:

АБТ	трива лість (дні)	Клінічний діагноз				цистит гострій (загострення хронічного)
		ІСС 1-й епізод	гострий, активна фаза	ПН		
				не обструктивний	вторинний	
стартова	7-10	х	х	х	х	х
базисна	7-10	0	х	х	х	0
закріплююча	7-14	0/х	х	х	х	х
профілактична	30-90	0	0/х	х	х	х/0
протирецидивна	30	0	0	0	х/0	0

Примітка: х – призначається, 0 – не використовується.

Сумарно при першому епізоді (часто – синонім гострої ІСС) тривалість АБТ можна обмежити 1 тижнем, в окремих випадках – подовжити до 14-ти діб, а у новонароджених – до 21-ї [12, 28]. За

відомої локалізації при повторній ІСС доцільна пролонгація АБТ, зокрема при циститі – від 14 до 20 діб, ПН – від 3 до 5-ти тижнів.

NICE [37]: АБТ при гострій ІСС

- АБТ проводять внутрішньовенно (IV) у всіх дітей віком <3 міс., а, також, у більш старших за наявності ознак системного запалення чи блювотою, тривалість IV АБТ - до клінічної нормалізації (мінімум 2-3 доби), тільки потім – *per os* (PO);
- тривалість АБТ при ПН у випадку швидкої нормалізації клінічного стану та ЗАС: 10 діб;
- тривалість АБТ у дітей віком >3 міс. при циститі у випадку швидкої нормалізації клінічного стану та ЗАС: 3 доби;
- при рецидиві ІСС у пацієнтів, які отримують профілактичну АБТ, доцільна зміна лікарського засобу.

При рецидивуючій ІСС, хронічному ПН, вибірково - хронічному циститі, після курсу базової АБТ можливе призначення профілактичної дози (1/3-1/4 від добової) лікарського засобу з бактеріостатичним ефектом [24]. Її результативність в запобіганні рецидиву не однозначна [11, 23], проте існують докази щодо зменшення ризику формування вогнищ склерозу в нирках за умови профілактичної АБТ протягом 1-3 років [20, 40]. Визнана до-

цільність профілактики у дітей з антенатально діагностованим гідронефрозом (неінфікованим) або трансплантованою ниркою [26]. Проте при асимптоматичній бактеріурії, катетерізації сечового міхура, обструкції сечових шляхів, НСМ, сечокам'яній хворобі профілактичне призначення препаратів не рекомендують, однак доцільне використання фітопрепаратів з уросептичним ефектом або Д-маннози, поєднаною з журавлиною та/чи гібіскусом.

NICE [37]: профілактична АБТ при ІСС

- не рекомендують у новонароджених та дітей з першим епізодом ІСС;
- можливе застосування при рецидивуючій ІСС (особливо - у пацієнтів віком до 2-х років, для яких характерний інтенсивне збільшення розміру нирок);
- можливе застосування за наявності широких сечоводів (візуалізація при УЗД, екскреторній урографії);
- не має чітких термінів застосування (слід орієнтуватися на безрецидивний період мінімум 12 місяців).

Окремі положення щодо терапії ІСС у дітей з доказовою базою

1b	пацієнти віком до 3-х місяців мають лікуватися в умовах стаціонару
1a	проведення АБТ <3-х діб не доцільно
1b	пацієнти віком до 3-х місяців мають отримувати АБТ парентерально з переходом на <i>per os</i> після клінічного покращення
1b	при ІСС з ознаками системного запалення та зневодження показано лікування в умовах стаціонара
1b	усунення обструкції органів сечової системи є першочерговим заходом
2a	за відсутності ознак системного запалення можлива АБТ <i>per os</i>
1b	при гострому циститі можливе обмеження АБТ до 5-ти діб
1b	при призначенні АБТ показано врахування чутливості виділеного уропатогена
3	призначення профілактичної АБТ
2a	призначення профілактичної АБТ при рецидивуючій ІСС
2a	призначення профілактичної АБТ при МСР 2-5 до проведення хірургічної корекції та після неї, тривалістю до 6 міс.
2a	при виявленні Gr»+» збудників для базисної АБТ використовують аміноглікозиди в комбінації з ампіциліном або амоксицилін/клавуланатом
2a	при неускладненій ІСС у дитини з сумнівною комплаєнтністю можливе одноразове введення парентерально лікарського засобу (АБТ) з наступним переходом на АБТ <i>per os</i>
4	використання фітопрепаратів з бактерицидним ефектом для профілактичної АБТ

Примітки: докази, отримані при проведенні ≥ 1 -го контрольованого рандомізованого дослідження (1b), 1-го добре спланованого контрольованого нерандомізованого дослідження (2a), ≥ 1 -го добре спланованого квазі-експериментального дослідження іншого типу (2b), нерандомізованого дослідження - когортне дослідження, дослідження з історичним контролем, дослідження випадок-контроль (3), зі звітів експертних комісій або клінічний досвід та думка експертів (4).

Окрім основного пункту - впливу на етіологічний фактор (саме АБТ) - ІСС потребує терапії супроводу, яка включає режимні заходи і посиндромну корекцію з урахуванням загального стану пацієнта:

режим	виключення подразнюючих агентів в харчуванні
	навантаження рідиною до 25-50 мл/кг/добу під контролем своєчасного випорожнення сечового міхура (не рідше 1 разу на 2-3 години): чай, чиста вода, компоти (з сухофруктів), молочні продукти, відвари та настої трав з уросептичним ефектом (обмежують при порушенні функції нирок, гіпертензії, обструкції)
	збільшення кислих валентностей у харчуванні при лужній реакції сечі (морси, напої з журавлини, брусниці, Д- манноза, уроксин тощо)
	контроль щоденного випорожнення кишківника (зменшення тиску від перенавантаження <i>rectum</i>)
детоксикація	інфузійна терапія (до 60 мл/кг/доба, швидкість 5-8 мл/кг/год; розчин натрію хлориду 0.9%, розчин декстрози 5%, реосорбілакт - згідно локальних протоколів)
	ентеросорбенти (вугілля, атоксіл, смекта, ентеросгель, т.д.)
	кишковий лаваж (очисна клізма, запобігання закрепам)
зменшення системного запалення	нестероїдний протизапальний препарат - селективний інгібітор ЦОГ-2 (5-10 діб)
антипіретика	фізичні методи, ситуаційно парацетамол, ібупрофен, анальгін (<i>per os, per rectum, IM</i>)
знеболюючі, спазмолітики	ситуаційно
десенсибілізація	паралельно з АБТ
корекція дизбіозу	пробіотики тривало (колонізація кишечника <i>Lactobacillus</i> - до 3-6 міс. після завершення АБТ) [36]
ренопротекція	при наявності вогнищ склерозу в нирках, альбумінурії (інгібітори АПФ, БРА - тривало)
корекція метаболічних порушень	обмеження надходження з їжею літотонних речовин (відповідно з варіантом порушення обміну)
	вплив на ендогенний синтез літогонних метаболітів (вітаміни групи В, тощо)
	зменшення кристалізації сечі (корекція рН, збільшення діурезу, призначення препаратів магнію, вітамінів А, Е тощо)
корекція НСМ	згідно відповідного протоколу (після ліквідації гострої фази ІСС): парафінові аплікації на зону сечового міхура курсами по 10 днів в міс., електростимуляції

Реабілітація після досягнення ремісії охоплює санацію позаниркових вогнищ інфекції та:

скринінгові обстеження	профогляд
додержання режимних заходів	при стійкій ремісії: відвідання дитячого колективу з можливим обмеженням (в епідемічний період по ГРВІ, при несприятливій метеообстановці, звільненням від фізкультури або фізичних вправ на снарядах, на вулиці в холодну пору року)
вакцинація не раніше ніж через 1 міс. від початку ремісії	за індивідуальним календарем (обов'язкове попереднє обстеження: загальний аналіз сечі, креатинін, сечовина сироватки; ЗАС. аналіз сечі за Нечипоренком), виконують на фоні гіпоалергенної дієти та. в деяких випадках, антигістамінних препаратів (5-7 днів напередодні і після вакцинації)

Знімають з диспансерного обліку при умовно-модуванні, а саме - при стійкій ремісії протягом 3-х років (для типової ІСС: цистит, гострий ПН) або 5-ти років (для рецидивуючої ІСС: хронічний

необструктивний ПН); при вторинному процесі або нестійкій ремісії дитина залишається на обліку до повноліття, з трансфером під нагляд дорослого спеціаліста.

До попереджувальних заходів відносять профілактику:

первинна (попередження виникнення захворювання)	корекція питного режиму, корекція дієти при кристалурії. санація хронічних вогнищ інфекції
	профілактичне обстеження у уролога та гінеколога (стан геніталій, особливості догляду, гігієнічні заходи)
	ЗАС, культуральне дослідження сечі при ізольованій бактеріурії
	при гіпертермії або ознаках інтоксикації без локальних скарг - контроль ЗАС (можливо планове УЗД нирок)
вторинна (досягнення стійкої ремісії, попередження рецидивів)	адекватна АБТ
	додержання рекомендацій нефролога/уролога з контрольними обстеженнями (згідно індивідуального плану, в тому числі - профілактична АБТ, протнрецидивна АБТ, фітотерапія)
	ЗАС (1 раз на 2-3 тж. і після інтеркурентних захворювань, при появі ізольованої лейкоцитурії - контроль за Нечипоренком), культуральне дослідження сечі - за необхідності, загальний аналіз крові, УЗД нирок і сечового міхура, оцінка функції нирок)
	огляд педіатра 1 раз/6 міс., огляд уролога, гінеколога - за необхідності, огляд нефролога 1 раз/рік
третинна (попередження прогресування. уповільнення ШКФ)	додержання рекомендацій нефролога/уролога з контрольними обстеженнями та лікуванням (згідно індивідуального плану - ЗАС, загальний аналіз крові, УЗД, функція нирок, альбумінурія, реносцинтиграфія, контрольне рентгенурологічне обстеження, контроль артеріального тиску; профілактична АБТ, фітотерапія, ренопротекція)

Якість надання медичної допомоги хворим на ІСС оцінюють за індикаторами [6, 22, 30]:

гостра фаза (стадія загострення)	покращенням клінічного стану через 24-48 годин
	нормалізація температури через 2-3 доби
	стерилізація сечі через 48-72 години
	нормалізація ЗАС до 5-ї доби
	відсутність ускладнень
стадія ремісії	тривалість ремісії
	кількість рецидивів
	перехід гострого ПН в хронічний
	поява змін на УЗД/РСГ
	швидкість прогресування ПН до розвитку ХХН \geq III ст.
	тривалість та якість життя

ЛІТЕРАТУРА.

1. Гусев Е. Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев // Пат. физиология и эксперимент. терапия. – 2012. - № 4. – С. 3-14.
2. Детская нефрология. Практическое руководство / Под ред Э. Лоймана, А. Н. Цыгина, А. А. Саркисяна. – М. : Литтерра, 2010. – 400 с.
3. Диагностика и лечение инфекций мочевых путей у детей: что нового? / И. Н. Захарова, Е. Б. Мачнева, Э. Б. Мумладзе, Ю. И. Ивахненко // Мед. совет. – 2017. - № 1. – С. 180-185.
4. Майданник В. Г. Современные аспекты пиелоефрита у детей / В. Г. Майданник, И. В. Ковальчук // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 3. – С. 17-40.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Десятый пересмотр. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1995. – Т. 1 (ч. 1). - 698 с.
6. Протокол лікування дітей з інфекціями сечової системи і туболоінтерстиціальним нефритом [Електронний ресурс] / Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 «Про затвердження про-

- токолу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом». – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20081103_627.html/.
7. Рекомендации по диагностике и лечению инфекций мочевыводящих путей у детей / Т. В. Маргиева, О. В. Комарова, Т. В. Вашурина [и др.] // Педиатр. фармакология. – 2016. – № 1. – С. 17-21.
 8. Хронічна ниркова недостатність у дітей: дієтотерапія (посібник) / Укладачі Багдасарова І. В., Фоміна С. П., Лавренчук О. В., Сусллова Г. Д. – К. [б. в.] ; 2012. – 40 с.
 9. Acute pyelonephritis in children / W. Morello, C. La Scola, I. Alberici, G. Montini // *Pediatr. Nephrol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1253-1265.
 10. Antibiotics for acute pyelonephritis in children / Y. Strohmeier, E. M. Hodson, N. S. Willis [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – CD003772. – [Електронний ресурс] – Режим доступу : DOI : 10.1002/14651858.CD003772.pub4.
 11. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection–related renal scarring: a systematic review [Електронний ресурс] / I. K. Hewitt, M. Pennesi, W. Morello [et al.] // *Pediatrics.* – 2017. – Vol. 139. – Режим доступу : DOI : 10.1542/peds.2016-3145.
 12. Beetz R. Evaluation and management of urinary tract infections in the neonate / R. Beetz // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2012. – Vol. 24. – P. 205-211.
 13. Clinical guideline for the management and investigation of urinary tract infection in children [Електронний ресурс]. – NHS Trust : Royal Comwall Hospital ; 2017. – 19 p. – Режим доступу: www.rcth.nhs.uk.
 14. Copp H. L. Work up of pediatric urinary tract infection / H. L. Copp, B. Schmidt // *Urol. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 42. – P. 519-526.
 15. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system / T. E. B. Johansen, H. Botto, M. Cek [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2011. – Vol. 38. – Suppl. 64-70.
 16. Desai D. J. Paediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment / D. J. Desai, B. Gilbert, C. A. McBride // *The Royal Australian College of General Practitioners* ; 2016. – Vol. 45. – P. 558-564.
 17. Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring [Електронний ресурс] / N. Shaikh, T. K. Mattoo, R. Keren [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Режим доступу : DOI : 10.1001/jamapediatrics.2016.1181.
 18. Estimating normal bladder capacity in children / M. Kaefler, D. Zurakowski, S. B. Bauer [et al.] // *J. Urol.* – 1997. – Vol. 158. – P. 2261–2264.
 19. European Association of Urology; European Society for Pediatric Urology. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines / R. Stein, H. S. Dogan, P. Hoebeke [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 546-558.
 20. Interventions for primary vesicoureteric reflux [Електронний ресурс] / E. V. T. Nagler, G. Williams, E. M. Hodson, J. C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – CD001532. – Режим доступу: DOI: 10.1002/14651858.CD001532.pub4.
 21. Jackson E. C. Urinary tract infections in children: knowledge updates and a salute to the future [Електронний ресурс] / E. C. Jackson // *Pediatrics in Review.* – 2015. – Vol. 36. – Режим доступу: <http://pedsinreview.aappublications.org/content/36/4/153>.
 22. Hillary L. C. Work up of Pediatric Urinary Tract Infection / L. C. Hillary, B. Schmidt // *Urol. Clin. North Am.* – 2015. – Vol. 42. – P. 519–526.
 23. Lee S. J. Probiotics prophylaxis in pyelonephritis infants with normal urinary tracts / S. J. Lee, J. Cha, J. W. Lee // *World J. Pediatr.* – 2016. – Vol. 12. – P. 425-429.
 24. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis / B. Dai, Y. Liu, J. Jia, C. Mei // *Arch. Dis. Child.* – 2010. – Vol. 95. – P. 499-508.
 25. National Kidney Foundation. KDOQI. Clinical practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39. – S. 1–266.
 26. Oxford specialist handbooks in paediatrics. Paediatric nephrology / L. Rees, P. A. Brogan, D. Bockenbauer, N. J. A. Webb. – 2nd edn. – Oxford University Press ; 2012. – 638 p.2
 27. Phadke K. Manual of Pediatric Nephrology / K. Phadke, P. Goodyer, M. Bitzan. – Berlin Heidelberg: Springer-Verlag ; 2014. – 641 p.
 28. 33. Practice parameters: the diagnosis treatment and evaluation of the initial urinary tract infections in febrile infants and young children / American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement Subcommittee on Urinary Tract Infections. – *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 128. – P. 595-610.
 29. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis / N. Shaikh, N. E. Morone, J. E. Bost, M. H. Farrell // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 27. – P. 302–308.
 30. Primary and secondary care multi-site audit of NICE guidance on urinary tract infections in children / C. Platt, G. Gyorffy, J. Dudley [et al.] // *Arch. Disease Childhood.* – 2013. – Vol. 98. – Suppl. 1. – P. A59.

31. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children [Електронний ресурс] / N. Shaikh, J. L. Borrell, J. Evron, M. M. Leeftang // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – CD009185. – Режим доступу: DOI: 10.1002/14651858.CD009185.pub2.
32. *Randolph A. G.* Pediatric sepsis. Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents / A. G. Randolph, R. J. McCulloh // *Virulence.* – 2014. – Vol 5. – P. 179-189.
33. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age / D. P. Boer, Y. B. de Rijke, W. C. Hop [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 2107-2113.
34. *Ristola M. T.* NICE Guidelines cannot be recommended for imaging studies in children younger than 3 years with urinary tract infection / M. T. Ristola, T. Hurme // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2015. – Vol. 25. – P. 414-420.
35. *Santoro J. D.* Diagnosis and management of urinary tract infections in neonates and young infants / J. D. Santoro, V. G. Carroll, R. W. Steele // *Clin. Pediatr. (Phila).* – 2013. – Vol. 52. – P. 111-114.
36. *Schwenger E. M.* Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children [Електронний ресурс] / E. M. Schwenger, A. M. Tejani, P. S. Loewen // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – CD008772. – 43 p. – Режим доступу: DOI: 10.1002/14651858.CD008772.pub2.
37. Urinary tract infection in children. Diagnosis, treatment and long-term management [Електронний ресурс] / NICE clinical guideline 54. – NICE, London; 2007. – Режим доступу: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/uptake>.
38. Urinary tract infection in infants and children: Diagnosis and management / J. L. Robinson, J. C. Finlay, M. E. Lang [et al.] // *Paediatr. Child Health.* – 2014. – Vol. 19. – P. 315-319.
39. *Walton J. M.* Antibiotics for acute pyelonephritis in children / J. M. Walton // *Paediatr. Child Health.* – 2015. – Vol. 20. – P. 349-350.
40. *Williams G.* Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children [Електронний ресурс] / G. Williams, J. C. Craig // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – CD001534. – Режим доступу: DOI: 10.1002/14651858.CD001534.pub3.

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

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

ЖУРНАЛ СТРУКТУРОВАНО ЗА 5 ОСНОВНИМИ РОЗДІЛАМИ:

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

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

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

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

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

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

Статті публікуються українською, російською та англійською мовами.

ПОСЛІДОВНІСТЬ РОЗМІЩЕННЯ МАТЕРІАЛУ НАСТУПНА:

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

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

9. Текст статті;

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

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

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

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

Текст оригінальної наукової роботи повинен мати слідуєчі підрозділи.

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

Обсяг оригінальних робіт, включаючи рисунки, список літератури, резюме, не повинен бути більше 12 стор., обсяг оглядів, лекцій, проблемних та дискусійних статей – не більше 15 стор., рецензій - не більше 4с. У списку літератури джерела наводяться за алфавітом – спочатку праці вітчизняних авторів, а також іноземних, опублікованих російською мовою, потім – іноземних авторів, а також вітчизняних, опублікованих іноземною мовою. Всі джерела слід пронумерувати. Обов'язковим є відповідність цифрових посилань у тексті статті та в списку літератури. В оригінальних допускатся 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 дотримання 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) 225-93-77	ukrjnd@yandex.ua	д.мед.н. Степанова Наталя Михайлівна

ПОВІДОМЛЕННЯ

До відома головних нефрологів управлінь охорони здоров'я обласних державних адміністрацій, управлінь охорони здоров'я Київської міських державних адміністрацій (керівникам регіональних осередків Національного ниркового фонду України) та всіх бажаючих стати членами фонду.

До 25.02.2018 р. просимо здійснити перереєстрацію членів Національного ниркового фонду України.

Членство у Національному нирковому фонді України надасть Вам змогу безкоштовно друкувати статті в «Українському журналі нефрології та діалізу» і отримувати його протягом року, мати 50% знижку при оплаті реєстраційних внесків на будь-які заходи, що проводитимуться у 2018 році за участю фонду.

Реквізити Фонду:

ЗАТ КБ «Приват Банк» філія «Розрахунковий центр»

- Р/р № 26000060402072
- МФО 320649
- ЄДРПОУ 26476541

Добровільні членські внески (**300 грн.**) просимо перерахувати на рахунок фонду. Крім цього одночасно надайте списки членів регіональних філій Фонду, вказавши П.І.Б. та домашню адресу (обов'язково вказати поштовий індекс) і контактний телефон до відділу науково-організаційної роботи:

Адреса: 04050, м. Київ, вул. Дегтярівська 17-В.
Національний нирковий фонд України

Контакти:

Козлюк Надія Іванівна E-mail: org-metod@inephrology.kiev.ua

Кравченко Лариса Василівна (044) 225-93-77; тел/факс (044) 225-93-87