

А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко,  
О.М. Москоленко, В.М. Сірман

# ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ

Монографія

Під загальною редакцією  
заслуженого діяча науки і техніки України,  
доктора медичних наук, професора  
А.І. Гоженко

Одеса  
Фенікс  
2015

УДК 616.61-008  
ББК 612.35  
Ф 947

Рекомендовано до друку Вченою радою  
Укр НДІ медицини транспорту, протокол № 2 від 27.03.2015 р.

**Рецензенти:**

доктор медичних наук, професор Кришталь М.В.  
доктор медичних наук, професор Ковалевська Л.А.

**Під загальною редакцією**

заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Гоженко А.І.

Ф 947 **Функціональний** нирковий резерв : монографія / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко, О.М. Москоленко, В.М. Сірман. – Одеса: Фенікс, 2015. – 182 с.  
ISBN 978-966-438-882-2

У монографії узагальнено досвід вивчення ролі функціонального ниркового резерву у здійсненні гомеостатичних функцій нирок. Викладено матеріали власних досліджень по фізіологічному обґрунтуванню оригінальної методики визначення функціонального ниркового резерву і результати його вивчення у здорових осіб та хворих з патологією нирок. Дана оцінка діагностичної цінності запропонованого авторами способу дослідження нирок, показані перспективи визначення функціонального ниркового резерву в клінічній практиці та експериментальних дослідженнях.

**УДК 616.61-008**  
**ББК 612.35**

The book summarizes the experience of studying the role of renal functional reserve in the implementation of homeostatic functions of the kidney. The material of their research on the physiological substantiation original methodology for determining functional renal reserve and the results of its study in healthy subjects and patients with kidney disease. The evaluation of the diagnostic value of the method proposed by the authors of the kidneys, show prospects determination of renal functional reserve in clinical practice and experimental studies.

ISBN 978-966-438-882-2

© Кол. авт., 2015

*До 40 річчя*

*ДП «Український науково-дослідний інститут  
медицини транспорту МОЗ України*

## Перелік умовних скорочень

<b>АТ II</b>	ангіотензин II
<b>БААРТ</b>	високоактивна антиретровірусна терапія
<b>ВЖК</b>	вільні жирні кислоти
<b>ВІЛ</b>	вірус імунодефіциту людини
<b>ВІЛАН</b>	ВІЛ-асоційована нефропатія
<b>ГНН</b>	гостра ниркова недостатність
<b>ГУН</b>	гостре ураження нирок
<b>ГХ</b>	гіпертонічна хвороба
<b>ДТ</b>	діастолічний тиск
<b>ЕФТ</b>	ефективний фільтраційний тиск
<b>КФ</b>	клубочкова фільтрація
<b>ОАР</b>	осмотично активні речовини
<b>ПК</b>	проксимальні каналці
<b>ПОЛ</b>	перекисне окислення ліпідів
<b>РАС</b>	ренін-ангіотензивна система
<b>СН</b>	серцева недостатність
<b>СНІД</b>	синдром набутого імунодефіциту
<b>СС</b>	сечовий синдром
<b>СТ</b>	систоличний тиск
<b>ТН</b>	тубуло-інтерстиціальний нефрит
<b>ФНР</b>	функціональний нирковий резерв
<b>ХНН</b>	хронічна ниркова недостатність
<b>ХХН</b>	хронічна хвороба нирок
<b>ЦД</b>	цукровий діабет
<b>ШКФ</b>	швидкість клубочкової фільтрації

## Вступ

Друга половина 20 віку для теоретичної та клінічної нефрології була «золотим віком». В першу чергу це стосується порозуміння функції нирок. Було встановлено, що нирки відіграють центральну роль у регуляції гомеостазу і, в першу чергу, водно-сольового обміну в організмі людини завдяки наявності основних ниркових функцій пов'язаних з сечоутворенням. Це екскреторна, осмо-, волюмо-, іонорегулююча та функція регуляції кислотно-лужного стану організму. Поряд з цим була встановлена роль нирок в регуляції артеріального тиску та гемодинаміки у цілому, червоної крові та її зсідання, гормональної регуляції і обміну речовин тощо. Другим вагомим досягненням стало порозуміння механізмів здійснення гомеостатичних функцій нирок на основі двухетапної теорії сечоутворення з встановленням ролі клубочкової фільтрації та канальцевих реабсорбції і секреції. Визначення ролі окремих структур нефрону в реалізації ниркових функцій, їх механізмів та регуляції створили нове уявлення щодо фізіології та послугували основою до порозуміння патофізіології нирок і клінічних досягнень у діагностиці та лікуванні ниркових хвороб.

Поряд з цим у теоретичній та клінічній нефрології склалось уявлення про провідну та виключну роль канальцевий процесів у реабсорбції та секреції, у реалізації основних гомеостатичних функцій нирок. Цьому сприяли дані, які свідчили про те, що диференцьована можливість виконання окремих функцій нирок відбувається завдяки високій специфічності та точності, в першу чергу, гормональної регуляції канальцевих процесів транспорту води (вазопресин), натрію (альдостерон) тощо. Безумовно, що наукові дослідження на яких базувались такі уявлення створили нове сучасне уявлення щодо функціонування нирок.

Поряд з цим у нефрології сформувалось уявлення, що такий важливий нирковий процес як клубочкова фільтрація, є стабільним, досить постійним і мало змінюється при регуляції ниркових функцій.

І тільки наприкінці 20 сторіччя у нефрології стали приділяти більше уваги вивчення стану та ролі клубочкової фільтрації, в першу чергу, при захворюваннях нирок. Цьому сприяли роботи по визначенню функціонального ниркового резерву, як одного з важливих показників стану здорової та ураженої патологічним процесом нирки.

Ця робота присвячена якраз тому, щоб не тільки звернути увагу на стан та роль у гомеостатичних функціях клубочкової фільтрації, а ще й показати важливість таких досліджень для клінічної патофізіології нирок і клінічної практики. Наведені результати базуються здебільшого на наукових розробках авторів та можуть спонукати до подальших досліджень ролі одного з найважливіших ниркових процесів – клубочкової фільтрації, у більш глибокому порозумінні функції та патофізіології нирок і можуть бути використані для удосконалення діагностики та моніторингу ниркових захворювань.

## РОЗДІЛ I

### РОЛЬ ТА УЧАСТЬ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ В ЗДІЙСНЕННІ ГОМЕОСТАТИЧНИХ НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Як відомо, нирки – це орган, який відіграє головну роль у регуляції гомеостазу організму. До основних функцій нирок належать: підтримання сталості об'єму рідин тіла і їхнього осмотичного тиску, регуляція кислотно-лужної та іонної рівноваги, виділення продуктів азотистого обміну, секреція різних органічних речовин та метаболізм білків, вуглеводів, жирів.

Тобто, у нирках відбуваються дві групи процесів, що забезпечують підтримку гомеостазу: сечоутворення і вивільнення в кров гормонів, ферментів, біологічно активних речовин і сполук (інкреторна функція) [29, 30, 32, 86, 101, 107].

В нормі забезпечення гомеостазу, в значній мірі, залежить як від морфо-функціонального стану нирок, так систем їх регуляції, особливо ендокринної.

Розлади екскреторної, осмо-, волюмо-, іоно- та підтримки кислотно-основного обміну функції нирок, можуть бути обумовлені порушеннями клубочкової (гломерулярної) фільтрації, каналцевої реабсорбції та каналцевої секреції. З розладами цих функцій нирок пов'язані порушення водного та осмотичного гомеостазу, балансу електролітів у позаклітинній рідині, кислотно-лужної рівноваги та хімічного складу плазми крові, що проявляється, з одного боку, нагромадженням кінцевих продуктів метаболізму (гіперазотемія), з іншого, – втратою необхідних організму органічних сполук (гіпопротеїнемія, гіпоамінонемія, гіпоглікемія). Розлади інкреторних функцій нирок проявляються порушеннями секреції реніну юкстагломерулярним апаратом нирок, а також ниркових депресорних факторів, вивільненням еритропоєтинів і інгібіторів еритропоєзу, урокинази та утворення гормонально активної форми вітаміну D. Ці

порушення можуть обумовлювати розвиток артеріальної гіпертензії, анемії, ниркової остеодистрофії та ниркової недостатності. Таким чином, при ураженні нирок ми можемо спостерігати порушення функцій клубочків (фільтрації) та каналців (реабсорбції та секреції), що викликають значні зміни гомеостазу [3, 9, 30, 32, 78, 79, 86, 101, 109, 111, 113, 114, 115].

Відомо, що виконання основних гомеостатичних функцій нирок, пов'язаних з сечоутворенням: екскреторна, іонорегулююча, кислоторегулююча, волюморегулююча, осморегулююча, а також не зв'язаних з сечоутворенням, залежить, в першу чергу, від погодженої зміни основних ниркових процесів: клубочкової фільтрації, реабсорбції і секреції [20].

Наприкінці 60-х і аж до початку 90-х років ХХ сторіччя в літературі склалося загальновизнане уявлення про те, що основне місце в регуляції та виконанні гомеостатичних функцій нирок належить керованій зміні процесів каналцевої реабсорбції і секреції у фізіологічних умовах, а також, що їхнє ушкодження, за умов патології, сприяє порушенню гомеостазу. Одночасно передбачалося, що величина клубочкової фільтрації є дуже стабільним показником і, особливо в умовах фізіологічних, надзвичайно змінюється, лише в умовах патології спостерігається, як правило, падіння клубочкової фільтрації [14, 22].

Однак, в останній час стало відомо, що в умовах, які відносяться до фізіологічних, пов'язаних із природними коливаннями водних, харчових навантажень і інших видів впливу на організм людини, спостерігаються також і зміни клубочкової фільтрації [6, 9, 50, 105].

Між тим, механізму і ролі змін клубочкової фільтрації до останнього часу суттєва увага не приділялася. І лише наприкінці 80-х років уперше стали звертати увагу на те, що величини клубочкової фільтрації в умовах функціонального спокою, а також при виконанні різних навантажень і при зміні гомеостатичних функцій нирками, можуть істотно коливатися. Причому, стало ясно, що в більшості випадків виконання тих чи

інших видів роботи нирок супроводжується збільшенням обсягу клубочкової фільтрації, в результаті чого було сформульоване уявлення про те, що в умовах відносного спокою нирки рівень клубочкової фільтрації знаходиться на мінімально фізіологічно низькому рівні [2, 54]. Тоді як виконання додаткових функцій, включення у дію ряду адаптивних реакцій супроводжується збільшенням клубочкової фільтрації. Відтак ця різниця між показниками величин клубочкової фільтрації в умовах спокою організму і при виконанні додаткової роботи була названа функціональним нирковим резервом (ФНР) [36, 50]. Стало ясно, що включення ниркового резерву при фізіологічних реакціях є постійним і обов'язковим компонентом реакції нирок на ті чи інші види навантажень та зміни гомеостазу, в першу чергу водно-сольового, а в умовах патології є обов'язковим етапом компенсаторних реакцій і може відігравати важливу роль при діагностиці захворювань нирок [9, 16, 28].

Згідно даних із фізіології нирок [20], швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) в окремому нефроні визначають наступні показники: величина ниркового кровотоку в нефроні, градієнт гідростатичного тиску, колоїдно-осмотичний тиск крові, коефіцієнт ультрафільтрації. При чому, внаслідок наявності механізмів ауторегуляції ниркового кровообігу останній мало залежить від стану системної гемодинаміки і залишається постійним в межах коливання артеріального тиску 80-200 мм. рт.ст. Як свідчать дані мікропункційних досліджень основними факторами, які викликають підвищення швидкості клубочкової фільтрації, є величина внутрішньониркового кровотоку і зростання гідростатичного тиску в клубочку. Вони, в значній мірі, залежать від тонусу аферентної та еферентної артеріол.

Найбільше уваги приділяють, особливо при патології нирок, зменшенню ШКФ. Можливі наступні механізми зменшення фільтрації.

1. Зниження гідростатичного тиску на стінку капілярів. Це, в свою чергу, може бути зумовлено падінням артеріального тиску нижче 10,4 кПа (80 мм рт.ст.) внаслідок шоку і колап-

су, недостатності кровообігу, зменшення об'єму циркулюючої крові.

2. Підвищення онкотичного тиску крові (понад 3,25-3,9 кПа – 25-30 мм. рт.ст.) внаслідок гемоконцентрації при зневодненні організму, переливання великих об'ємів білкових кровозамінників, а також при деяких захворюваннях, що перебігають з гіперпротеїнемією.

3. Підвищення тиску в капсулі клубочків (понад 2,6 кПа – 20 мм. рт.ст.), що спостерігається при сповільненій реабсорбції рідини в проксимальній частині каналців нефронів, закупорці просвіту каналців циліндрами, некротичними масами, у разі наявності перешкод виділенню сечі у сечових шляхах (некроз, згустки крові, камені, пухлина).

4. Зміна стану клубочкового фільтра – зменшення загальної фільтраційної поверхні (у нормі близько  $1,5 \text{ м}^2$ ), кількості, площі та діаметра пор (у нормі до 5 нм); збільшення товщини клубочкової мембрани (у нормі 80-120 нм), зміни її фізико-хімічних властивостей. Такі порушення спостерігаються передусім при запальних процесах, що безпосередньо уражують клубочкову мембрану (гломерулонефрит, пієлонефрит) [30, 63, 77, 86, 101, 109, 112, 116].

5. Зменшення кількості функціонуючих клубочків (у нормі близько 2 млн. у двох нирках).

До підвищення градієнта гідростатичного тиску і розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії приводить розширення аферентної і звуження еферентної артеріол. При максимальному розширенні приносячої і різкому звуженні виносної артеріол градієнт гідростатичного тиску максимальний і внутрішньоклубочковий тиск збільшений [51].

У збільшенні фільтрації відіграють роль такі фактори, як підвищення гідростатичного тиску на стінку капілярів клубочків внаслідок гемодинамічних змін та зниження онкотичного тиску крові за рахунок перерозподілу білкових фракцій крові у бік переваження грубо дисперсних глобулінів (при гепатиті, цирозі печінки).

Зміни, і особливо зменшення, ШКФ супроводжуються іншими наслідками їх регуляції.

Так, кардинальною ознакою підвищення проникності клубочкової мембрани є протеїнурія – виділення з сечею білків плазми понад фізіологічно припустиму (30-80 мг/добу) кількість, а також поява у сечі білків з великою молекулярною масою (понад 70 000 Д). Тому, механізм протеїнурії, зумовленою підвищенням проникності клубочкового фільтра, пов'язують, з одного боку, зі збільшенням фільтрації внаслідок розширення пор, а з другого – з фізико-хімічними змінами у базальній мембрані, що полегшують дифузію або зменшують електростатичний бар'єр для фільтрації. Ушкодження клубочкової мембрани, зокрема стінки капілярів, може супроводжуватися гематурією – виходом еритроцитів у первинну сечу та просвіт каналців і появою їх у сечі (ниркова клубочкова гематурія), де вони часто виявляються у вигляді тіней внаслідок гемолізу. Така гематурія є одним з провідних симптомів осередкового нефриту, гострого і хронічного гломерулонефриту [3, 9, 11, 14, 16, 29, 80, 83, 85, 101, 108, 117, 118,].

Найважливішим патофізіологічним виявом порушення фільтрації в клубочках є затримка виведення з організму продуктів азотистого обміну і підвищення концентрації їх (залишкового азоту) в крові – гіперазотемія. Остання зумовлена, переважно, накопиченням у крові сечовини, сечової кислоти, креатиніну, інших кінцевих продуктів обміну речовин, меншою мірою амінокислот, а також токсичних продуктів, що утворюються при гнитті в кишках, – індикану, фенолів, індолу, скатолу. Визначальним фактором гіперазотемії є ступінь зниження клубочкової фільтрації. Про ниркове походження гіперазотемії свідчить одночасне підвищення у крові концентрації сечовини і креатиніну [1, 2, 64, 65, 78, 84, 100, 108, 111].

У результаті порушення функції клубочків затримується виведення фосфатів, сульфатів та органічних кислот і підвищується концентрація їх у крові – гіперфосфатемія, гіперсульфатемія, гіперацидемія. Зазначенні аніони у позаклітинній рі-

дині витискують гідрокарбонати, зменшують лужний резерв крові (до 18-13,5 ммоль/л, у нормі – 25-31 ммоль/л), що спричинює розвиток ацидозу (ренальний азотемічний ацидоз). Затримка виведення з організму електролітів (іонів калію, натрію, магнію і хлору) та перерозподіл їх між позаклітинним і внутрішньоклітинним простором – накопичення іонів магнію і калію у позаклітинному, в тому числі у крові (гіперкаліємія, гіпермагніємія), а натрію і хлору – у внутрішньоклітинному зі зниженням концентрації їх у плазмі крові (гіпонатріємія і гіпохлоремія) є наслідком ниркових втрат або порушення функціонування натрій-калієвого насоса у клітинах організму. Це супроводжується порушенням волемічного гомеостазу – збільшенням вмісту води у внутрішньоклітинному і позаклітинному просторі з наступним розвитком набряку [30, 31, 64, 65, 78, 86, 101, 108, 113].

Зміни ШКФ, особливо при патології нирок, завжди супроводжуються порушенням функціонального стану каналців нефрону.

Порушення функцій каналців, що супроводжується змінами сталості внутрішнього середовища організму або вибіркоким розладом парціальних функцій каналців, називають тубулярною недостатністю (тубулярний синдром). За даними літератури [57, 68, 81, 107, 119, 122], тубулярні пошкодження проявляються такими морфологічними змінами: а) пошкодженням із дегенерацією та коагуляційними некрозами тубулярних епітеліальних клітин (втрата ядер при частковому збереженні контура клітин), каріорексисом та/або каріопікнозом; б) набуханням тубулярного епітелію (що є типовим для дії багатьох нефротоксинів та патологічних процесів, котрі призводять до тривалої гіпокаліємії); в) відставанням тубулярних епітеліоцитів від основної мембрани каналців; г) руйнуванням чи втратою облямівки тубулярних епітеліоцитів; д) дилатацією каналців; е) інтерстиціальним набряком із відокремленням каналців один від одного; ж) наявністю циліндрів (гіалінових, пігментних, еозинофільних,

клітинних чи з гранулярного детриту) (сильно пігментовані циліндри можуть свідчити про відкладання гемоглобіну чи міоглобіну); і) наявністю в тубулярному просвіті живих і мертвих епітеліоцитів, лейкоцитів і продуктів розпаду клітин; к) руйнуванням базальної мембрани (тубулорексисом); л) пізніше, на етапі репарації та регенерації – базофільним забарвленням цитоплазми тубулярних епітеліоцитів, збільшенням гіперхромних ядер, мітотичних фігур та ін.

Тубулярна дисфункція є більш легким варіантом пошкодження епітелію ниркових каналців і проявляється пошкодженням тих чи інших відділів каналцевого апарату та відповідно порушенням реабсорбції речовин, транспорт яких здійснюється ураженими відділами каналцевого апарату.

В каналцях відбуваються процеси реабсорбції і секреції. Реабсорбуються глюкоза, білки, амінокислоти, електроліти ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Cl^-$ ,  $Mg^{++}$ ), сульфати, фосфати, вода, осмотично активні речовини (ОАР), то що [29, 31, 68, 76, 81, 101, 107].

У первинній сечі (фільтраті), як і в крові, альбуміни перебувають у комплексі із вільними жирними кислотами (ВЖК). Якраз такий комплекс взаємодіє із епітелієм ниркових каналців. ВЖК зменшують поверхневий натяг плазмолемі нефроепітеліоцитів, вона прогинається і комплекс занурюється у клітину. Утворюється піноцитозний пухирець із комплексом (ВЖК + альбумін). Такий пухирець взаємодіє із лізосоною і за допомогою лізосомних протеаз відбувається розщеплення альбумінів до амінокислот, які поступають у кров (важливий шлях оновлення білків) [27, 31, 62, 101, 106].

Протеїнурію кваліфікують як функціональну (аліментарна, маршова) та органічну (позаниркова, ниркова). Позаниркова протеїнурія спостерігається при запальних процесах в сечовивідних шляхах (пієліт, цистит, уретрит). Ниркова протеїнурія виникає в результаті: збільшення проникності клубочкового фільтру в зв'язку з ураженням базальної мембрани (клубочкова протеїнурія), причиною якої може бути гострий та хронічний гломерулонефрит, застійні явища в нирках

(декомпенсоване серце) та інфекційні і токсичні пошкодження нирок [22, 26, 31, 57, 80, 102, 108, 120].

Зменшення каналцевої реабсорбції білка (каналцева протеїнурія) – зустрічається при нефрозах, туболопатії, патологічному надходженні білка в просвіт каналців з ушкоджених клітин тубулярного епітелію чи з перитубулярної лімфатичної рідини (секреторна протеїнурія). Втрата білка веде до гіпопротеїнемії, гіпоонкії і розвитку набряків [14, 16, 38, 101, 102, 108].

Порушення реабсорбції амінокислот призводить до аміноацидурії, що буває ниркового і позаниркового походження. Аміноацидурія ниркового походження спостерігається при ушкодженнях ниркових каналців та спадково обумовлених дефектах систем транспорту амінокислот через клітинну мембрану (синдром Фанконі). Позаниркового походження вона спостерігається при спадково обумовлених порушеннях обміну амінокислот та підвищенні їх концентрації у крові, при посиленому катаболізмі білків в умовах різних патологічних станів (гіпоксія, голодування, ушкодження печінки) [29, 74, 102, 113].

Можливе порушення реабсорбції електролітів ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Cl^-$ ) і фосфатів. Зниження реабсорбції електролітів спостерігається при зменшенні продукції наднирниковими залозами альдостерону, при пошкодженнях епітелію ниркових каналців (запального, дистрофічного характерів), використанні деяких медикаментозних препаратів – інгібіторів реабсорбції електролітів у ниркових каналцях (фуросемід та інші діуретики), спадкових і набутих дефектах транспортних систем (фосфатний нирковий діабет, синдром Фанконі, отруєння флоридином) [31, 59, 74, 101].

Подекуди виникає порушення реабсорбції води і концентраційної здатності нирок. Питома вага первинної сечі складає 1010. Вона є ізотонічною плазмі крові. В проксимальних звивистих каналцях і низхідній частині петлі Генле здійснюється облігатна (обов'язкова) реабсорбція води (реабсорбується близько 75-80 % ультрафільтрату). Після цього у наступних каналцевих відділах сеча стає гіпертонічною. У висхідній

частині петлі Генле реабсорбується  $\text{Na}^+$  і сеча перетворюється на гіпотонічну. В дистальних звивистих каналцях відбувається факультативна реабсорбція води (залежить від вмісту води і  $\text{Na}^+$  в крові), тому у збірних трубочках сеча частіше знову стає гіпертонічною або гіпотонічною в залежності від потреб осморегуляції. Завдяки такій поворотно-протиточній системі нирки людини здатні виділити сечу в 4 рази більш гіпертонічну і до 6 разів менш гіпотонічну від плазми крові [32, 58, 74, 101]. Порушення здатності концентрувати та розводити сечу притаманне хронічним запальним процесам у нирках, що обумовлене нефросклерозом з переважним ураженням внутрішньої мозкової речовини.

До причин зменшення реабсорбції води слід віднести: порушення гормональної регуляції (зменшення продукції гормону кори наднирників альдостерону і, особливо, гормону задньої долі гіпофізу вазопресину, що проявляється розвитком нецукрового діабету), недостатність аквапоринів – інтегрованих мембранних білків, які за нормальних умов утворюють водні канали, денервація нирки, введення в організм адреноблокаторів, запальні і дистрофічні зміни епітелію каналців, підвищення в первинній сечі вмісту речовин, що обумовлюють її підвищену осмотичну концентрацію (глюкоза, сечовина та ін.) [12, 15, 33, 57, 63, 77, 101, 107].

У просвіт каналця із навколочанальцевої інтерстиціальної рідини секретуються: водневі іони (запобігання ниркою виникнення ацидозу), сечовина, сечова кислота, креатин, креатинін, токсичні речовини, медикаментозні препарати (окремі сульфаніламіді і антибіотики), рентгенконтрастні речовини (діотраст, кардіотраст). Основною причиною порушення каналцевої секреції є пошкодження епітелію каналців, особливо, дистальної частини, що спостерігається при токсичних, метаболічних та інфекційних впливах та при дії фізичних факторів (іонізуючого випромінювання) [61, 74, 77, 101, 109].

В останні роки нефрологи дійшли до порозуміння загальних механізмів ушкодження нирки при дії різних етіологічних чинни-

ків, що дозволило сформуванню поняття гостре ураження нирок (ГУН). По суті, ГУН є синдромом, що розвивається при пошкодженні нирок внаслідок наявності загальних механізмів розвитку ниркової патології у гострому періоді хвороби.

Виходячи з розуміння того, що нормальна функція нирок потребує а) адекватного кровотоку через нирки; б) наявності функціонуючих клубочків та каналців; в) безперешкодного виведення утвореної сечі, традиційно виділяються три типи гострих уражень нирок – преренальні, ренальні та постренальні. Преренальні порушення функції нирок виникають унаслідок зменшення доставки крові до нирок через зниження артеріального тиску, зменшення об'єму екстрацелюлярної рідини, серцевої недостатності (СН) тощо [25, 27, 57, 73, 101, 109]. Вони частіше носять функціональний характер і потенційно є зворотними, хоча можуть бути також наслідком структурних змін у судинах (наприклад, стенозу чи тромбозу ниркової артерії). Ренальні порушення функції нирок виникають у результаті пошкодження структури самих нирок (клубочків, каналців, інтерстицію, невеликих кровоносних судин) з розвитком гострого гломерулонефриту, гострого тубулярного некрозу, гострого інтерстиціального нефриту чи васкуліту дрібних судин та інше. Постренальні порушення функції нирок зумовлені утрудненням нормального відтоку утвореної сечі та виникають при масивній кристалурії, гематурії, звуженні та блокаді сечоводів, особливо за рахунок сечових каменів, гіпертрофії простати та інших патологічних станів [16, 18, 19, 21, 73].

Усі зазначені порушення приводять до зменшення ефективного фільтраційного тиску в ниркових клубочках, що проявляється зменшенням ШКФ і, отже, ознаками недостатності нирок [27, 28, 48, 61].

Швидкість клубочкової фільтрації – це обсяг безбілкової частини плазми крові, що фільтрується у ниркові каналці за одиницю часу. Зменшення клубочкової фільтрації спостерігається при зниженні ефективного фільтраційного тиску (ЕФТ), що обумовлюється: зменшенням гідростатичного тиску в капілярах клубочків (Рк) внаслідок загальних і місцевих розладів кровообігу;

збільшенням онкотичного тиску крові (Ронк), що спостерігається, наприклад, при зневодненні; збільшенням внутрішньо тканинного тиску в нирках (Ртк). Причиною цього є перешкоди відтоку фільтрату чи сечі при ушкодженні каналців (закупорка каналців некротичними масами і циліндрами), при інтерстиціальному запаленні (стискання каналців набряковою рідиною), при порушеннях прохідності сечоводів і сечовивідних шляхів (камені, стриктури, стискання пухлиною) [13, 16, 28, 59, 68, 80, 84, 95, 109]. Нарешті головною причиною зниження фільтрації є зменшення кількості нефронів.

Таким чином, зменшення клубочкової фільтрації залежить від двох груп причин. По-перше, це зменшення кількості функціонуючих нефронів, що може відбуватися при патології внаслідок їх загибелі. По-друге, це тимчасове зменшення ШКФ у функціонуючих нефронах за рахунок системних гемодинамічних змін, чи внутрішньонефронних.

Важливо відмітити, що величини ШКФ виявлені у стані функціонального спокою не достатні, щоб зробити висновок як відносно кількості функціонуючих нефронів, так і функціональних можливостей діючих. Відповідь на ці питання, в значній мірі, може надати показник функціонального ниркового резерву (ФНР).

Тому, одним із найважливіших критеріїв ступеню ушкодження нирок та виявлення прихованих порушень клубочкової фільтрації є визначення ФНР, який визначається як різниця між максимальною (стимульованою) і базальною величинами клубочкової фільтрації [7, 10, 21, 23, 47, 100, 124].

Функціональний нирковий резерв відображає спроможність нирок підвищувати швидкість клубочкової фільтрації на навантаження білком, амінокислотами, блокаторами кальцієвих каналів, допаміном тощо на 5-60 %. Це відбувається завдяки того, що в умовах функціонального спокою кровообіг у нирках та, відповідно, ШКФ знаходиться на рівні функціонально достатньому, але не максимальному, тому коли внаслідок функціональних навантажень зростає серцевий викид, а відповідно нирковий кровообіг,

адекватно підвищується ШКФ. Парадоксальне зниження або відсутність підвищення функціонального ниркового резерву при стимуляції перерахованими агентами вказує на виснаження резерву нирок [7, 10, 40, 48, 49, 64, 83, 95, 124].

Відомо, що зниження коефіцієнта фільтрації (Кф) обумовлюється: зменшенням загальної площі ультрафільтрації, що спостерігається при зменшенні кількості діючих нефронів (первинно і вторинно зморщена нирка); зменшенням проникності стінки клубочкового фільтра, що спостерігається при потовщенні мембрани (наприклад, при діабетичній нефропатії), склерозуванні клубочків (внаслідок гломерулонефриту) та засміченні пор фільтра білками (гемоглобіном, міоглобіном відповідно при гемолізі еритроцитів і масовому роздавлюванні м'язової тканини) [16, 46, 64, 65, 82].

Збільшення клубочкової фільтрації при патології відбувається під впливом підвищення гідростатичного тиску у капілярах клубочків, що спостерігається при підвищенні об'єму внутрішньосудинної рідини (у зв'язку з прийомом її великої кількості води та розсмоктуванням набряків, трансудатів і ексудатів), при збільшенні об'ємної швидкості кортикального кровотоку у зв'язку із зменшенням тонуусу привідних артеріол (у стадії підйому температури при лихоманці, в умовах збільшення кількості натрію в їжі), при підвищенні тонуусу відвідних артеріол у зв'язку з нервово-рефлекторними і гуморальними впливами, що спостерігаються в ранній стадії гіпертонічної хвороби, після трансфузійних ускладнень, при введенні невеликих доз адреналіну та зниження онкотичного тиску крові, перерозподілу білкових фракцій крові у бік переваги грубодисперсних глобулінів, що володіють низьким онкотичним тиском (при гепатиті, цирозі печінки) [1, 16, 24, 59, 84, 88].

Порушення клубочкової фільтрації, каналцевої реабсорбції і каналцевої секреції є причиною виникнення сечового синдрому (СС) – кількісних і якісних змін сечі. СС є одним з основних клінічних проявів патології нирок. До його головних симптомів відносять: протеїнурію, циліндрурію, лейкоцитурію і ері-

троцитурую та зміни гіпо- і ізостенурию. Сечовий синдром є маркером, як захворювань нирок, так і вельми часто зустрічається при патології різних органів і систем: захворюванні легенів, печінки, серцево-судинної системи і так далі. При цьому наявність сечового синдрому і, особливо, протеїнурії розглядається як результат, з одного боку, змін, що відбуваються в системі білкового гомеостазу, а з іншою, як головне – можливість дії на нирки інфекційного агента або токсичних речовин, аутоімунне чи інші пошкодження. У зв'язку з цим ступінь вираженості сечового синдрому можна розглядати як один з критеріїв тяжкості розвитку основного захворювання [1, 50, 55, 56, 60, 82, 84, 88, 98].

Згідно з останніми даним про закономірність хронизації уражень нирок загальним висходом ряду ниркових та поза ниркових захворювань є розвиток хронічної хвороби нирок (ХХН). Термін ХХН було введено американською асоціацією нефрологів в 2002 році і його включено в класифікацію, котру було запропоновано Інститутом нефрології АМН України і прийнято II національним з'їздом нефрологів України (м. Харків 23-24 вересня 2005 р.). Згідно визначенню ХХН – це наявність ознак ураження нирок і/або зменшення швидкості клубочкової фільтрації < 60 мл/хв на протязі 3<sup>х</sup> і більш місяців незалежно від причин, які їх викликали.

Відомо, що важливою особливістю нефрологічних захворювань є їх схильність до прогресуючого розвитку. Але вона, як правило, не в повній мірі залежить від дії етіологічних чинників (виключення – піелонефрит). При цьому, у літературі обговорюються два основні шляхи розвитку хронічної патології нирок: аутоімунне ушкодження та неімунні механізми прогресування патології нирок [1, 16, 50, 51, 53, 80, 86].

При імунологічних механізмах прогресування хвороб нирок пошкоджуючим механізмом можуть бути реакції гуморального імунітету (коли утворюються антитіла проти базальної мембрани клубочків, або на ній фіксуються комплекси антиген/антитіло). При цьому переважно уражаються клубоч-

ки, які пошкоджуються за рахунок активації системи комплементу або інших механізмів імунного запалення. Важливим механізмом хронізації гломерулонефриту та інших ниркових хвороб являються патогенні механізми клітинного імунітету внаслідок утворення сенсibiliзованих до тканин нирок, при чому, як клубочків, так і каналців, лімфоцитів. Але при деяких інфекційних хворобах інфекційні агенти лише запускають початкові реакції ушкодження нирок. Надалі включаються вторинні механізми ушкодження нирок.

Незалежно від нозологічних особливостей, головною ознакою прогресування ХХН є зменшення кількості функціонуючих нефронів, що є головним механізмом підвищення ШКФ із зростанням гіперазотемії та формуванням наприкінці хвороби ХНН.

Найбільш відомим є механізм імунного ураження нефронів, але, при ВІЛ-інфекції/СНІДі має місце пригнічення імунітету, і тому звернемо також увагу на другий шлях. Першим є імунне чи інше ушкодження ендотелію судин клубочків. У подальшому, основним механізмом пошкодження нирок при якому відіграє патогенна дія білку, який у збільшеній кількості надходить до ультрафільтрату. А вже потім включаються ішемічне пошкодження нирки та механізми гіперперфузії та гіперфільтрації [92].

Особливістю розвитку хронічного і швидко прогресуючого патологічного процесу нирок є те, що ці процеси, як правило, не залежать від етіології первинного захворювання нирок, а у подальшому, в основному, визначаються тубуло-інтерстиційним синдромом і недостатність ниркових функцій залежить у першу чергу від наявності тубуло-інтерстиційних порушень [17, 34, 43, 44, 51, 60, 67, 69, 82, 92, 109, 120].

Тубуло-інтерстиційний синдром (ТІС) є одним із провідних патологічних станів, що визначає швидке прогресування і розвиток хронічних захворювань нирок. Він поєднує в собі дифузну гіалінову, гіаліново-гідропічну дистрофію чи атрофію каналців нирок і зміни ниркового інтерстицію у вигляді

клітинних інфільтратів, набряку і склерозу [41, 42, 70, 76, 92, 108, 119, 122]. Розвиток ТІС розпочинається, як правило, з патології проксимального відділу нефрону, ушкодження якого має універсальний характер, тому що він є дуже чутливим до ішемії, активації реакцій ПОЛ, містить велику кількість лізосом. Зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію призводить до загрози втрати цього електроліту з сечею, що компенсується зростанням дистального транспорту й активацією внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку внаслідок дії надлишку іонів натрію в сечі на macula densa дистального відділу нефрону. Це призводить до активації внутрішньониркової РААС із зростанням у нирках ангіотензину II (АТ II). Під впливом АТ II настає спазм приносячої артеріоли та обмежується не тільки фільтраційна фракція іонів натрію і ШКФ, але також розвивається ішемія кіркової речовини нирок з активацією реакцій ПОЛ із вторинним пошкодженням проксимального каналця [47, 62, 63, 75, 114, 115, 122, 125, 128, 129]. АТ II з кров'ю надходить у мозкову речовину нирок, де проявляє свій прямий негативний вплив на каналці та інтерстицій, приводячи до порушення відтоку крові, з розвитком венозної гіперемії, гіпоксії, тромбозу та подальшою заміною фібрину на колаген. Ішемічне і реперфузійне пошкодження приносячої артеріоли із зниженням її чутливості до АТ II за участю реакцій ПОЛ, а також за рахунок гіперартеріального розповсюдження АТ II з реалізацією його вазоконстрикторного впливу на виносну артеріолу, зумовлює розвиток внутрішньонефронної гіперфільтрації та замикання хибного кола в патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому [33, 35, 63, 71, 75, 76, 103, 104, 113, 122, 125, 128].

Порушення осморегулювальної функції нирок із розвитком ізогіпостенурії зумовлено передусім склеротичним процесом ниркового сосочка, який не є ізольованим на рівні цієї ділянки нирок, а охоплює також мозкову і кіркову речовину нирок. Тобто, хронічний патологічний процес із порушенням

концентраційної здатності нирок характеризується патологією як ниркових каналців, так і інтерстицію на рівні кіркової, мозкової речовини, сосочка, і, являє собою тубуло-інтерстиційний синдром [39, 59, 76, 108, 116, 123].

Темпи прогресування токсичних нефропатій у меншій мірі пов'язані з імунними механізмами, а визначаються здебільшого, ступенем гіперфільтрації, яка залежить від зменшення кількості функціонуючих нефронів у гострому періоді захворювання, вмісту солей та білка в раціоні харчування, вторинних додаткових пошкоджень нефронів, впливу певних медіаторів та гормонів. Важливу роль у прогресуванні нефропатій відіграє патологічна активація ренін-ангіотензинової системи у відповідь на токсичне та ішемічне пошкодження тканини нирки [33, 48, 63, 69, 75, 109, 114, 121, 125]. При захворюваннях нирок у крові хворих спостерігається порушення проксидантно-антиоксидантної рівноваги в бік активації процесів пероксидації та деструкції мембран на фоні зниження антиоксидантного опору клітин [47, 75, 78, 93, 125, 128].

У прогресуванні хронічного гломерулонефриту (хронічних хвороб нирок) серед неімунних чинників важливе значення також мають вазорегуляторні порушення, які реалізуються за рахунок дисбалансу між симпатичною та парасимпатичною системами [93,121], зокрема гіперреактивність симпатичної нервової системи призводить до зростання активності ренін-ангіотензинової системи [33, 63, 107, 108, 114, 115, 121, 125].

Тубуло-інтерстиціальні ураження нирок – гетерогенна група неспецифічних інфекційних, алергічних або токсичного генезу уражень каналцевого апарату та інтерстицію з подальшим їх поширенням на всі структури ниркової тканини. Вони характеризуються лімфоцитарною та плазмоклітинною інфільтрацією інтерстицію мозкового шару нирок, розростанням інтерстиціального колагену та потовщенням каналцевої базальної мембрани [41, 42, 66, 76, 82, 90, 107, 116, 122]. Тубуло-інтерстиціальний нефрит (ТІН) є складовою частиною тубуло-інтерстиціальних уражень нирок, які за класифікацією А. Bohle (1989) поділяються на:

- гострий абактеріальний ТІН,
- хронічний абактеріальний склерозуючий ТІН,
- гострий бактеріальний гематогенний абсцедуючий ТІН,
- гострий бактеріальний висхідний абсцедуючий ТІН (гострий пієлонефрит, рефлюкс-нефропатія),
- хронічний (бактеріальний) вогнищевий деструктивний ТІН (хронічний пієлонефрит),
- ксантогранульоматозний пієлонефрит.

ТІН – окрема нозологічна форма ураження нирок. Це мультифакторне, не бактеріальне дифузне захворювання нирок з переважним ураженням тубуло-інтерстиціальної тканини. На відміну від гломерулонефриту (переважне ураження клубочків), при ТІН первинно уражається тубуло-інтерстиціальна тканина з вторинним пошкодженням клубочків. На відміну від пієлонефриту (процес вогнищевий), ТІН – дифузне захворювання нирок. Виділяють інфекційно-, радіаційно-, медикаментозно- та метаболічнообумовлені або імуноопосередковані ТІН. У ряді випадків встановити етіологію захворювання не вдається – тоді його називають ідіопатичним [42, 72, 76, 90, 109].

Основними причинами виникнення гострого ТІН є [37, 72, 87, 116, 121]:

- застосування лікарських препаратів (у порядку зменшення нефротоксичної дії): антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини, гентаміцин, тетрацикліни, рифампіцин, доксациклін, лінкоміцин тощо); сульфаніламід; нестероїдні протизапальні засоби; радіоізотопи; протисудомні препарати; антикоагулянти (варфарин); діуретики (тіазиди, фуросемід, тріамтерен); імунодепресанти (азатіопрін, сандимун тощо); алопуринол, ІАПФ, клофібрат, ацетилсаліцилова кислота, препарати золота, літія, рекомбінантний інтерлейкін-2; при передозуванні вітаміну D.

- пряма ушкоджуюча дія b-гемолітичного стрептококу, дифтерійної палички, вірусів інфекційного мононуклеозу, кору, грипу, парагрипу, аденовірусу, цитомегаловірусу, СНІДу, герпесу, мікобактерій туберкульозу, лептоспір, бруцел, грибів, лейшманій; непряма ушкоджуюча дія (сепсис будь-якої етіології).
- системні хвороби (СЧВ, синдром Шегрена, змішана кріоглобулінемія, гранульоматоз Вегенера); криз відторгнення трансплантата; метаболічні порушення (підвищення концентрації у крові уратів, оксалатів, кальцію, калію); сімейний інтерстиціальний нефрит з гіпокаліємією; інтоксикації важкими металами, етиленгліколем, оцтовою кислотою, аніліном; лімфопроліферативні хвороби та плазмоклітинні дисплазії; інтоксикації гепатотоксинами (отрута блідої поганки), формальдегідом, хлорованими вуглеводнями.

Основними причинами розвитку хронічного ТІН є [96, 89, 106, 121]:

- імуноопосередковані хвороби, в тому числі синдром Гудпасчера, ІgА-нефропатія;
- неконтрольоване застосування лікарських засобів;
- бактеріальні, грибові, вірусні, мікобактеріальні інфекції;
- хвороби гемопоезу: гемоглобінопатії, лімфопроліферативні хвороби, плазмоклітинні дисплазії;
- метаболічні порушення (гіперурикемія, гіпероксалемія, цистиноз, гіперкальціємія);
- інтоксикації солями важких металів (кадмію, ртуті);
- ендемічні ТІН (наприклад, балканська нефропатія);
- хвороби ниркового дисембріогенезу.

Провідними складовими формування ТІН є:

- селективна кумуляція нефротоксичних субстанцій у тубуло-інтерстиціальних структурах,
- перерозподіл ниркового кровотоку та його зниження,
- імуноопосередковане запалення,

- набряк інтерстицію,
- ішемічне ураження каналцевого апарату.

Загальною гістологічною ознакою захворювання, незалежно від його природи, є лімфоїдна та макрофагальна інфільтрація проміжної тканини нирок, яка найчастіше локалізується навколо судин та перигломерулярно. Має місце дистрофія та атрофія епітелію проксимальних і дистальних каналців, проліферація ендотелію ниркових судин та згубіння їх стінок. Як правило, зміни у клубочках мінімальні, інколи спостерігається помірна мезангіальна проліферація. Для ТІН різного генезу характерні свої особливості: ТІН вірусного генезу характеризується геморагічним некрозом паренхіми навколо судин; медикаментозно-індукований ТІН відрізняється мононуклеарною еозинофільною інфільтрацією на фоні набряку; ТІН при обмінних захворюваннях супроводжується атрофією епітелію каналців та їх кістозним розширенням [41, 42, 66, 81, 90, 91, 116, 119, 120].

Морфологічними ознаками хронічного ТІН є інфільтрація лімфоцитами і плазмоцитами інтерстицію нирок, фіброзом інтерстицію, ділянками тубулярної атрофії та дилатації, наявністю у просвіті каналців колоїдних мас із формуванням «тиреоподібної нирки»; основні критерії гострого ТІН (набряк та повнокров'я судинного русла) відсутні. Головними клітинами інфільтратів є Т-лімфоцити, деякі з них – активовані, до 20 % клітин становлять плазмоцити. Рубцювання формується дифузно або ділянками, судини в зонах активного запалення уражені, поза ними – не змінені. ТІН є однією з основних причин розвитку хронічної ниркової недостатності [45, 90, 91, 97, 116, 127].

Таким чином, патологія нирок виникає внаслідок гострого чи хронічного їх ураження. Під гострими ураженням нирок розуміють такі, що виникають унаслідок пошкодження ниркових клубочків та/або каналців, які незалежно від етіології сприяють розвитку ознак ГУН аж до розвитку гострої ниркової недостатності (ГНН) [37, 72, 87, 89, 99].

Головними етіологічними чинниками гострого ураження нирок можуть бути порушення ниркового кровообігу, токсичні ураження канальців та клубочків, імунні та інфекційні ураження дія фізичних факторів (іонізуюче випромінювання) блокування сечовиділення на різному рівні сечовидільної системи. Треба зазначити, що морфо – функціональні особливості нирок обумовлюють виникнення інфекційного ураження з розвитком запалення у мозковій частині нирок, тоді як в кірковій частіше виникають імунно-патологічні процеси та спостерігаються токсичні ураження [15, 16, 72, 94, 110].

Загальними наслідками ГУН є спочатку функціонування пошкоджених нефронів, а у подальшому, зменшення їх кількості [1, 16, 37, 72, 116].

Частина нефронів може гинути в результаті прямої дії етіологічних чинників, чи вторинної у результаті ішемії яка є наслідком спазму ниркових судин. У свою чергу спазм судин виникає по механізму канальцево-клубочкового балансу, коли пошкодження ниркових канальців, переважно проксимальних, призводить до зменшення реабсорбції речовин, особливо натрію, та підвищеного його надходження до чутливої темної плями у дистальному канальці, яка контактує з юктагломерулярним апаратом [33, 63, 73, 115, 126, 128].

Внаслідок цього відбувається по механізму оборотнього зв'язку спазм приводної артеріоли пошкодженого нефрону, інколи аж до повного припинення клубочкової фільтрації, що призводить до зменшення обсягу клубочкової фільтрації до тих величин, які можуть бути реабсорбованими пошкодженими канальцями, що попереджає некомпенсовані втрати з організму води іонів та органічних речовин. Таким чином, завдяки такому механізму виникає пристосування до функціонування нефронів в умовах їх пошкодження.

По цьому механізму спочатку, після ураження канальців, виникає підвищення активності внутрішньониркової РААС з накопиченням АГ II, який переважає над дією ниркових вазоділататорів (оксиду азоту, простагландинів) і викликає спазм

привідної артеріоли клубочка [33, 63, 73, 128, 129]. Гостро виникаюче падіння клубочкової фільтрації внаслідок прямого пошкодження, спазму ниркових судин, чи нарешті підвищення тиску у капсулі Боумена-Шумлянського може привести до розвитку ГНН. Важливим є те, що частина не функціонуючих внаслідок судинного спазму пошкоджених нефронів здатна до відновлення, що треба враховувати при лікуванні ГУН та ГНН [87, 99, 323, 126].

Хронічні патологічні процеси які є, як правило, наслідком гострих уражень характеризуються тим, що в нирках функціонує зменшена кількість нефронів, котрі або пошкоджені, а також присутні інтактні або не пошкоджені. Важливо, що незалежно від властивостей етіологічного чинника патологічний процес, як правило, має прогресуючий характер, що обумовило виникнення такого поняття як хронічна хвороба нирок (ХХН), котра є наслідком багатьох етіологічно та патогенетично різних захворювань [45, 67, 77, 89, 127].

Патогенетичною основою розвитку ХХН є прогресуюче зменшення кількості функціонуючих нефронів завдяки їх загибелі. На сьогодні відомі два основних механізми прогресування хвороби нирок – імунні та неімунні [50, 51, 52, 77, 85, 94, 97].

Зменшення кількості та ушкодження діючих нефронів є патогенетичною основою порушення ниркових функцій, в тому числі і екскреторної. У клінічних умовах вони виявляються у розвитку ниркових синдромів: сечового, нефротичного, азотемії, гіпертонічного, анемічного [4, 5, 8, 9, 20, 92, 122].

Прогресуюче порушення ниркових функцій загалом також сприяє розвитку ХХН, що закінчується виникненням ХНН.

Таким чином, кінцевим висхідом при усіх вищенаведених механізмах ураження є загибель нефронів, зменшення їх кількості та формування ХХН, з висхідом у ХНН.

Враховуючи складний механізм зміни ШКФ при фізіологічних умовах, а особливо при патології, виникає загальна необхідність виміру як фільтрації у діючих, а також і загальної кількості нефронів. Єдиним, на сьогодні, способом вирішення таких питань є вимір ФНР.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арутюнов Г. П. Часто задаваемые вопросы о скорости клубочковой фильтрации / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова // Клиническая нефрология. – 2009. – № 3. – С. 35–42.
2. Вплив гентаміцину на функціональний стан нирок білих щурів / А. І. Гоженко, М. П. Владимірова, С. І. Доломатов, І. А. Кузьменко // Одеський медичний журнал. – 2005.– № 3. – С. 11–14.
3. Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек / И. М. Кутырина, В. А. Рогов, М. В. Шестакова [и др.] // Терапевтический архив. – 1992. – № 6. – С. 10–15.
4. Гоженко А. И. Влияние гиперосмотической и водной нагрузок на функциональное состояние почек белых крыс при экспериментальной нефропатии, вызванной хлоридом ртути / А. И. Гоженко, В. Ю. Карчаускас, С. И. Доломатов // Нефрология. – 2002. – Т.6, № 3. – С. 72–74.
5. Гоженко А. И. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей / А. И. Гоженко, С. И. Долломатов, П. А. Шумилова // Нефрология. – 2004. – Т.8, № 2. – С. 44– 48.
6. Гоженко А. И. Влияние рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс / А. И. Гоженко // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 101–103.
7. Гоженко А. И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А. И. Гоженко, Н. И. Куксань, Е. А. Гоженко // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 70–73.
8. Гоженко А. И. Особенности количественных характеристик структурных изменений почек крыс после сулемовой затравки на фоне гипо- или гипернатриевой диеты / А. И. Гоженко, В. С. Шпак, Б. А. Насибуллин // Патология. – 2007. – Т. 4, № 1. – С. 72–76.
9. Гоженко А. И. Типовые патогенетические механизмы формирования заболеваний почек // Патология. – 2008. – Т. 5, № 3. – С. 66.
10. Гоженко А. И. Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение / А. И. Гоженко, А. В. Хаминич, Е. А. Гоженко // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 149.
11. Гоженко А. І. Метаболічна нефропротекція при експериментальних гострих токсичних нефропатіях / А. І. Гоженко,

- О. С. Федорук, С. Ф. Афанасьев [и др.] // Пленум правління Української асоціації нефрологів: Матер. пленуму (1-2 жовтня 2007 р. м. Одеса). – Одеса, 2007. – С. 12.
12. Дедов И. И. Диабетическая нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 240 с.
  13. Денисенко И. Л. Определение почечного функционального резерва / И. Л. Денисенко, Л. Н. Акимова, Т.О. Абисова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 1. – С. 17–18.
  14. Добронравов В. А. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения / В. А. Добронравов, А. В. Смирнов, И. Г. Каюков // Нефрология. – 2009. – № 3. – С. 33–39.
  15. Ермоленко В. М. Лекарственная острая почечная недостаточность / В. М. Ермоленко, А. Ю. Николаев // Руководство для врачей. Острая почечная недостаточность. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – С. 130–137.
  16. Иванов Д. Д. Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / [Д. Д. Иванов]; издатель А. Ю. Заславский. – Донецк, 2010. – 200 с.
  17. Иванов Д. Д. Ренальный континуум: возможно ли обратное развитие ХБП? / Д. Д. Иванов // Нефрология. – 2006. – Т.10, № 1. – С. 103–105.
  18. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалива [и др.] // Тер. архив. – 2004. – № 6. – С. 39–46.
  19. Каюков И. Г. Рентгеноконтрастная нефропатия / И. Г. Каюков, А. В. Смирнов, В. А. Добронравов // Нефрология. – 2007. – Vol.11, № 3. – Р. 93–101.
  20. Колесник М. О. Спеціалізована допомога хворим нефрологічного профілю та шляхи її удосконалення / М. О. Колесник // Актуальні проблеми нефрології: Зб.наук.праць, (Вип.9). – К.: За друга, 2003. – С. 38–46.
  21. Кулинич Р. Л. Изменение функционального состояния почек при гипертонической болезни / Р. Л. Кулинич, Р. А. Сычев // Патология. – 2010. – Т.7, № 1. – С. 68–71.
  22. Кучер А. Г. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей /

- А. Г. Кучер, А. М. Есаян, Л. И. Шишкина // Нефрология. – 1997. – Т. 1, № 2. – С. 79–84.
23. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень / А. І. Гоженко, С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий [та ін.] // Метод. реком. – Київ, 2009. – 47 с.
24. Моисеев В. С. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) / В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалива // Клин. фармак. тер. – 2002. – Т.11, № 3. – С. 8–16.
25. Морфофункціональні зміни судин гемомікроциркуляторного русла нирки в ранні терміни експерименту при дії великих доз метилтретбутилового ефіру / Ю. Ю. Кузьменко, О. О. Шевченко, Т. П. Куфтирева // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т.7, № 1. – С. 48–50.
26. Мухин Н. А. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений / Н. А. Мухин, Г. П. Арутюнов, В. В. Фомин // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 5–10.
27. Мухин Н. А. Нефропротективная стратегия / Учебное пособие для послевузовского образования: Нефрология // [Н. А. Мухин, В. В. Фомин]; под ред. Е.М. Шилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 629–644.
28. Мухин Н. А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н. А. Мухин // Тер. архив. – 2007. – № 6. – С. 5–10.
29. Наточин Ю. В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почки (к 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле) / Ю. В. Наточин // Клиническая нефрология. – 2009. – № 4. – С. 25–31.
30. Наточин Ю. В. Основы физиологии почки : [учеб. пособ.] / Ю. В. Наточин. – Л. : Медицина, 1982. – 207 с.
31. Наточин Ю. В. Соотношение фильтрационно-реабсорбционных и секреторных процессов и эволюция осмо- и ионорегуляции функций почек / Ю. В. Наточин // Эволюционная биохимия и физиология. – 1973. – Т.9, № 1. – С. 346–354.
32. Наточин Ю. В. Физиология почки. Формулы и расчеты : [учеб. пособ.] / Ю. В. Наточин. – Л. : Наука, 1974. – 60 с.

33. Николаев А. Ю. Место блокаторов РАС в нефропротективной стратегии при хронической болезни почек / А. Ю. Николаев // Нефрология и диализ. – 2010. – Т.12, № 1. – С. 36–45.
34. Особенности функционирования почек в полиурическую фазу нефротической острой почечной недостаточности / А. И. Гоженко, И. Ю. Бадьин, А. И. Пономаренко, В. А. Жуков // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2008. – № 3. – С. 129–131.
35. Пальцева Е. М. Экспериментальные модели хронических заболеваний почек / Е. М. Пальцева // Клиническая нефрология. – 2009. – № 2. – С. 37–42.
36. Покровская А. В. Факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции / А. В. Покровская // Инфекционные болезни. – 2010. – № 3. – С. 60–64.
37. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек / А. В. Смирнов, И. Г. Каюков, О. А. Дегтерева [и др.] // Нефрология. – 2009. – № 3. – С. 9–18.
38. Ребров Б. А. Бессимптомная протеинурия как проявление хронической болезни почек / Б. А. Ребров, В. Н. Смирнов // Український журнал нефрології та діалізу. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 59–62.
39. Рекомендации научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. Акад. И. П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2008. – № 2. – С. 75–93.
40. Рогов В. А. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме / В. А. Рогов, И. М. Кутырина, Н. Е. Тареева // Терапевтический архив. – 1990. – № 6. – С. 55–58.
41. Синяченко О. В. Эндотелиальная дисфункция при гломеруло-нефрите : [монография] / О. В. Синяченко, С. В. Зяблицев, П. А. Чернобрицев. – Донецк : ООО «Типография «Новый мир», 2006. – 152 с.
42. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В. В. Малеев, А. М. Полякова, О. С. Астрина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т.7, № 1. – С. 11–15.
43. Смирнов А. В. Концепция факторов риска в нефрологии: Вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек /

- А. В. Смирнов, И. Г. Каюков, В. А. Добронравов // Нефрология. – 2008. – № 1. – С. 7–13.
44. Смирнов А. В. Проблема хронической болезни почек в современной медицине / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т.12, № 3. – С. 185–193.
45. Томилина Н. А. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболевания почек / Н. А. Томилина, Б. Т. Бигбов // Тер. архив. – 2005. – № 6. – С. 87–92.
46. Трудности лечения почечной анемии. Место активатора рецепторов эритропоэтина длительного действия / Л. В. Козловская, Ю. С. Милованов, Л. Ю. Милованова, И. А. Добросмыслов // Клиническая нефрология. – 2010. – № 2. – С. 23–27.
47. Тугушева Ф. А. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек / Ф. А. Тугушева, И. М. Зубина, О. В. Митрофанова // Нефрология. – 2007. – Т.11, № 3. – С. 29–34.
48. Функціональний нирковий резерв при хронічних нефропатіях / А. І. Гоженко, С. Г. Котюжинська, Н. І. Бурлака, О. М. Слученко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007. – № 1. – С. 131–134.
49. Функціональний стан нирок в умовах спонтанного та індукованого діурезу у нефрологічних хворих / А. І. Гоженко, А. В. Хамініч, Л. В. Романів [та ін.] // Вісник морської медицини. – 2008. – № 3-4. – С. 70–75.
50. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков, А. М. Есян // Нефрология. – 2007. – Т.11, № 4. – С. 7–17.
51. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека / Н. А. Мухин, И. М. Балкаров, В. С. Моисеев [и др.] // Тер. арх. – 2004. – Т.76, № 9. – С. 5–10.
52. Хронічна ниркова недостатність / Л. А. Пиріг, Д. Д. Іванов, О. І. Таран [та ін.]. – К. : Аврора-плюс, 2004. – 96 с.
53. Шилов Е. Н. Хроническая болезнь почек / Е. Н. Шилов, В. В. Фомин, М. Ю. Швецов // Тер. архив. – 2007. – № 6. – С. 75–78.
54. Щербинська А. М. Організаційні засади протидій ВІЛ-інфекції в Україні / А. М. Щербинська, І. С. Миронюк, О. В. Молчанець // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 5–11.

55. Эмануэль В. Л. Технологическое обеспечение верификации мочевого синдрома / В. Л. Эмануэль, Е. С. Князева // Нефрология. – 2010. – № 4. – С. 81–88.
56. Эмануэль В. Л. Лабораторные технологии оценки мочевого синдрома / В. Л. Эмануэль // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 17–27.
57. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan / C. P. Wen, T. V. Cheng, M. K. Tsai [et al.] // Lancet. – 2008. – Vol.371, № 9631. – P. 2173–2182.
58. American Society of Nephrology Annual Meeting. San Diego, California, November 14–19, 2006. Conference report // Dialysis & Transplantation. – 2007. – Vol.36, № 2. – P. 75–91.
59. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group / A. S. Levey, J. P. Bosch, J. B. Lewis [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1999. – № 130. – P. 461–470.
60. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERPG) // NDT. – 2009. – Vol.24, № 2. – P. 348–354.
61. Anonymous. Part 1. Executive summary // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol.39, № 1. – P. 17–31.
62. Apoptosis in renal proximal tubules of rats treated with low doses of aminoglycosides / M. El Mouedden, G. Guy Laurent, M.P. Mingeot-Leclercq [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2000 – Vol. 44, № 3. – P. 665–675.
63. Arora P. Preoperative use of ACEI/angiotensin receptor blockers is associated with increased risk for acute kidney injury after cardiovascular surgery / P. Arora, S. Pajagopalam, R. Ranjan // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol.3. – P. 1266–1273.
64. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine / A. S. Levey, T. Greene, J. W. Kusek, G. J. Beck // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – № 11. – P. 18–28.
65. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate / A. L. Stevens, J. Coresh, T. Greene, A. S. Levey // N. Engl. J. Med. – 2006. – № 354. – P. 2473–2483.
66. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome / T. K. Rao, E. J. Filippone, A. D. Nicastri [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1984. – Vol. 310. – P. 669–673.

67. Association between global leukocyte DNA methylation, renal function, carotid intima-media thickness and plasma homocysteine in patients with stage 2-4 chronic kidney disease / P. W. Nanayakkara, J. C. Kiefte-de Jong, C. D. Stehouwer [et al.] // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2008. – № 23. – P. 2586–2592.
68. Balmier J. ABO-incompatible transplantation – a safe way to perform renal transplantation / J. Balmier, M. Zaire // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2007. – Vol.22, № 1. – P. 25–27.
69. Bauer C. Staging of chronic kidney disease: Time for a course of correction / C. Bauer, M. L. Malamud, T. H. Hostetler // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – № 19. – P. 844–846.
70. Beyond genetics: epigenetic code in chronic kidney disease / R. S. Dwivedi, J. G. Herman, T. A. Caffrey, D. S. Raj // *Kidney Int.* – January 1, 2011. – Vol.79, № 1. – P. 23–32.
71. Bidirectional relationship between chronic kidney and periodontal disease: a study using structural equation modeling / M. A. Fisher, G. W. Taylor, B. T. West, E. T. Carthy // *Kidney Int.* – February 1, 2011. – Vol.79, № 3. – P. 347–355.
72. Bonegio R. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure / R. Bonegio, W. Lieberthal // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2002. – Vol. 11, № 3. – P. 301–308.
73. Burnier M. High salt intake: a cause of blood pressure-independent left ventricular hypertrophy? / M. Burnier, O. Phan, Q. Wang // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2007. – Vol.22, № 9. – P. 2426–2429.
74. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) for kidney disease – US, 1980–2005 // *Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2008. – Vol.57. – P. 309–312.
75. Chertin B. The role of nitric oxide in reflux nephropathy / B. Chertin, U. Rolle, H. Farkas // *Pediatr. Surg. Int.* – 2002. – Vol. 18. – P. 630–634.
76. Chevalier R.L. Chronic ureteral obstruction in the rat suppresses renal tubular Bcl-2 and stimulates apoptosis / R.L. Chevalier, C.D. Smith, J. Wolstenholme // *Exp. Nephrol.* – 2000. – Vol. 8, № 2. – P. 115–122.
77. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study / L. G. Glynn, D. Reddan, J. Newell [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol.22, № 9. – P. 2586–2594.

78. Chronic metabolic acidosis alters osteoblast differentiation from human mesenchymal stem cells / S. Disthabanchong, P. Radinahamed, W. Stitchantrakul // *Kidney Int.* – 2007. – Vol.71, № 3. – P. 201–209.
79. Clinical anatomy of the kidney's blood supply / A. I. Gozhenko, S. I. Konkin, I. V. Vernidub, A. N. Sluchenko // *Proceedings of Eight International Symposium of Clinical Anatomy (Varna, October 10-12, 2008).* – Vol.40, № 1. – P. 61.
80. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD / S. I. Hallan, E. Ritz, S. Lydersen [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol.20, № 5. – P. 1069–1077.
81. Cook H. T. Focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy: a result of primary podocyte injury? / H. T. Cook // *Kidney Int.* – March 2, 2011. – Vol.79, № 6. – P. 581–583.
82. Couser W. G. World Kidney Day 2011: Protect your kidneys, save your heart for the Joint International Society of Nephrology and the International Federation of Kidney Foundations' World Kidney Day 2011 Steering Committee / W. G. Couser, M. C. Riella // *Kidney Int.* – March 1, 2011. – Vol.79, № 5. – P. 483–485.
83. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A. S. Levey, K. U. Eckardt, Y. Tsukamoto [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – Vol.67, № 6. – P. 2089–2100.
84. Dietary alkalinization and darusentan for prevention of decline in glomerular filtration rate in rats fed a casein diet / J. L. Stephen, R. Bakker, Y. Zhao, J. M. Brooks // *Kidney Int.* – December 2, 2008. – Vol.74, № 12. – P. 1625–1627.
85. Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production / D. E. Wesson, T. Nathan, T. Rose, J. Simoni // *Kidney Int.* – 2007. – Vol.71, № 3. – P. 210–217.
86. Dharnidharka V. R. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis / V. R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – № 40. – P. 221–226.
87. Epidemiology of acute kidney injury / J. Cerda, N. Lameire, P. Eggers [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – № 3. – P. 881–886.
88. Estimated glomerular filtration rate, inflammation, and cardiovascular events after an acute coronary syndrome / L. M. Mielniczuk, M. A. Pfeffer, E. F. Lewis [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2008. – Vol.155, № 4. – P.725–731.

89. Evans M. Chronic renal failure from lead: myth or evidence-based fact? / M. Evans, C. G. Elinder // *Kidney Int.* – February 1, 2011. – Vol.79, № 3. – P. 272–279.
90. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. I. / G. S. Hill, K. E. Karoui, A. Karras [et. al.] // *Kidney Int.* – March 2, 2011. – Vol.79, № 6. – P. 635–642.
91. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies / G. S. Hill, K. E. Karoui, A. Karras [et. al.] // *Kidney Int.* – March 2, 2011. – Vol.79, № 6. – P. 643–654.
92. From A. A. Mortality associated with nephropathy after radiographic exposure / A. A. From, B. J. Bartholmai, A.W. Williams // *Mayo Clin. Proc.* – 2008. – Vol.83. – P. 1095–1100.
93. Giassock R. J. An epidemic of chronic kidney disease: Fact or fiction? / R. J. Giassock, C. Winearls // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2008. – № 23. – P. 1117–1121.
94. Giassock R. J. CKD – fiction not fact / R. J. Giassock, C. Winearls // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2008. – № 23. – P. 2695–2696.
95. Giassock R. J. Routine reporting of estimated glomerular filtration rate: Not ready for prime time / R. J. Giassock, C. Winearls // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – № 8. – P. 422–423.
96. Giassock R. J. Screening for CKD with eGFR: Doubts and dangers / R. J. Giassock, C. Winearls // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – № 3. – P. 1563–1569.
97. Giassock R. J. The global burden of chronic kidney disease: How valid are the estimates? / R. J. Giassock, C. Winearls // *Nephron. Clin. Pract.* – 2008. – № 110. – P. 39–47.
98. Gozhenko A. I. Urinary syndrome and diagnosis of renal pathology in seafarers / A. I. Gozhenko // 9th International Symposium on Maritime Health: Book of abstracts. – Esbjerg, Denmark, 2007. – P. 2–7.
99. HIV care and the incidence of acute renal failure / J. Roe, L. J. Campbell, F. Ibrahim [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol.47, № 1. – P. 242–249.
100. Implementing KDOQI CKD definition and staging guidelines in Southern California Kaiser Permanente / M. Rutkowski, W. Mann, S. Derose // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol.53, № 3. – P. 86–99.
101. Increased protein intake augments kidney volume and function in healthy infants / J. Escribano, V. Luque, N. Ferre [et. al.] // *Kidney Int.* – December 29, 2010. – Vol.79. – P. 783–790.

102. Jong P. E. Fact or fiction of the epidemic of chronic kidney disease let us not squabble about estimated GFR only, but also focus on albuminuria / P. E. Jong, R. T. Gansevoort // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2008. – № 23. – P. 1092–1095.
103. Johnson C. A. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I / C. A. Johnson // *Am. Fam. Physician.* – September 1, 2004. – Vol.70, № 5. – P. 869–876.
104. Johnson C. A. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II / C. A. Johnson // *Am. Fam. Physician.* – September 15, 2004. – Vol.70, № 6. – P. 1091–1097.
105. Kaplan D. Role of the Fas/Fas ligand apoptotic pathway in human immunodeficiency virus type 1 disease / D. Kaplan, S. Sieg // *Journal Virology.* – 1998. – Vol.72. – P. 6279–6282.
106. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol.41, № 4. – P. 81–92.
107. Khan F. Detergent resistant globotriaosyl I ceramide may define verotoxin/glomeruli-restricted hemolytic uremic pathology / F. Khan, F. Proulx, C. A. Lingwood // *Kidney Int.* – 2009. – № 75. – P. 1209–1216.
108. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / S. Moe, T. Drueke, J. Cunningham [et al.] // *Kidney Int.* – 2005. – № 67. – 2089–2100.
109. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study / C. R. Keller, M. C. Odden, L. F. Fried [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol.71, № 3. – P. 239–244.
110. Latif A. S. The pandemic of HIV-infection / A. S. Latif // *Journal of Health Management.* – October, 2003. – Vol.5, № 2. – P. 155–172.
111. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan / H. Tanaka, Y. Shiohira, Y. Uezu [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol.69, № 2. – P. 369–374.
112. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney / W. Bechtel, S. Goohan, E. M. Zeisberg [et al.] // *Nat. Med.* – 2010. – № 16. – P. 544–550.

113. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol.47, № 3. – P. 2–146.
114. Onuigbo M. A. Analytical review of the evidence for renoprotection by renin-angiotensin-aldosterone system blockade in CKD – a call for caution / M. A. Onuigbo // *Nephron.* – 2009. – Vol.113. – P. 63–70.
115. Onuigbo M. A. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients / M. A. Onuigbo, N. T. Onuigbo // *Int. Urol. Nephrol.* – 2008. – Vol.40. – P. 233–239.
116. Origin and phenotypic features of hyperplastic epithelial cells in collapsing glomerulopathy / M. Nagata, M. Hattori, Y. Hamano [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – № 32. – P. 962–969.
117. Ortiz A. The meaning of urinary creatinine concentration / A. Ortiz, M. D. Sanchez-Niño, A. B. Sanz // *Kidney Int.* – December 29, 2010. – Vol.79. – P. 790–791.
118. Pecoits-Filho R. Dietary protein intake and kidney disease in Western diet / R. Pecoits-Filho // *Contrib. Nephrol.* – 2007. – № 155. – P. 102–112.
119. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis / J. K. J. Deegens, H. M. Dijkman, G. F. Borm, B. J. Erict // *Kidney Int.* – December 2, 2008. – Vol.74, № 12. – P. 1568–1577.
120. Podocyte-selective deletion of *dicer* induces proteinuria and glomerulosclerosis / S. Shi, L. Yu, C. Chiu [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – № 19. – P. 2159–2169.
121. Podocyte-specific deletion of *dicer* alters cytoskeleton dynamics and causes glomerular disease / S. J. Harvey, G. Jarad, J. Cunningham [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – № 19. – P. 2150–2158.
122. Podocyte-specific loss of functional micro-RNAs leads to rapid glomerular and tubular injury / J. Ho, K. H. Nig, S. Rosen [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – № 19. – P. 2069–2075.
123. Recommendations of the International AIDS Society – USA Panel, 2008 / S. M. Hammer, J. J. Eron, P. Reiss [et al.] // *JAMA.* – 2008. – Vol.300, № 5. – P. 555–570.
124. Renal functional reserve / C. Amiel, F. Blanchet, G. Friedlander [et al.] // *Nephrology Dial Transplant.* – 1990. – Vol. 5. – P. 763–770.
125. Ruiz M. L-arginine-induced glomerular hyperfiltration response: the roles of insulin and ANG II / M. Ruiz, P. Singh, S. C. Thomson // *Am.*

- J. Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2008. – Vol.294, № 5. – P. 1744–1751.
126. Vascular diseases and their risk factors in IgA nephropathy / J. Myllymaki, J. Syrjanen, H. Iselin [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol.21, № 7. – 1876–1882.
127. Vassalotti J. A. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation / J. A. Vassalotti, L. A. Stevens, A. S. Levey // Am. J. Kidney Dis. – 2007. – Vol.50, № 2. – P. 169–180.
128. Wolf G. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptors blockers to halt progression of chronic renal disease: Pathophysiology and indications / G. Wolf, E. Ritz // Kidney Int. – 2005. – Vol.67. – P. 799–812.
129. Yoon J. W. Spontaneous leukocyte activation and oxygen-free radical generation in end-stage renal disease / J. W. Yoon, M. V. Pahl, N. D. Vaziri // Kidney Int. – 2007. – Vol.71, № 2. – P. 167–172.

## РОЗДІЛ II

### **ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ (визначення, фізіологічне значення, методики вивчення)**

Останніми роками зросла увага до вивчення стану та змін ШКФ у нефрологічних хворих, це обумовлено тим, що на сьогоднішній день одним з найважливіших критеріїв ступеню uszkodження нирок та виявлення прихованих порушень клубочкової фільтрації є визначення ФНР. Абсолютні і відносні величини ФНР (величина приросту ШКФ, виражена у відсотках по відношенню до її вихідних значень) є дуже важливими діагностичними і прогностичними критеріями функціонального стану нирок у людини, у тому числі при виявленні латентних форм ниркової недостатності різного генезу, при моніторингу діяльності донорської нирки, при діагностиці ренальних дисфункцій імунного і токсичного генезу. Метод виявлення ФНР підтвердив також свою високу інформативність при оцінці фізіологічних особливостей еферентної ланки регуляції водно-сольового обміну при вагітності, а також при вивченні вікових особливостей функції нирок [24, 28, 86, 90, 101, 136].

Дослідження функцій нирок в останні роки також досить урізноманітнилось. Однак всі дослідження функції нирок проводяться, як правило, в режимі функціонального спокою нирки, без врахування включення ФНР.

Вперше термін «функціональний нирковий резерв» був введений в клінічну практику J. Bosch і співавторами в 1983 році [103].

ФНР визначається як різниця між максимальною (стимульованою) і базальною величинами клубочкової фільтрації [16,24].

ФНР відображає спроможність нирок підвищувати швидкість клубочкової фільтрації, як правило, на 5-60 %, на різні

навантаження [47,73]. Парадоксальне зниження або відсутність НФР при стимуляції вище перерахованими агентами вказує на виснаження резерву нирок [124].

Основи сучасних уявлень про гомеостатичні функції нирок склались у 60-80 рр. минулого сторіччя. У 1972 році на школі по фізіології нирок і водно-сольового обміну у м. Трускавець було чітко сформульовано поняття про ниркові функції та ниркові процеси [55,57,70], що викладено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Ниркові функції	
I. пов'язані з процесом сечоутворення – гомеостатичні функції	II. не пов'язані з процесом сечоутворення
1. екскреторна; 2. осморегулююча; 3. волюморегулююча; 4. кислоторегулююча; 5. іонорегулююча;	1. Регуляція АТ та гемодинаміки; 2. регуляція еритропоезу; 3. регуляція лейкопоезу; 4. регуляція енергетичного метаболізму; 5. регуляція гемостазу; 6. ендокринна.

Ниркові гомеостатичні функції здійснюються шляхом регуляції та зміни ниркових процесів:

1. клубочкової фільтрації (КФ);
2. каналцевої реабсорбції (КР);
3. каналцевої секреції.

У літературі, починаючи з 70-х років ХХ століття існує поняття про клубочково-каналцевий і каналцево-клубочковий баланси як про основу координації фільтрації і реабсорбції. Під клубочково-каналцевою рівновагою розуміють сталість фракційної реабсорбції натрію і води при зміні клубочкової фільтрації. Зміна концентрації натрію в проксимальних каналцях не впливає на клубочково-каналцевий баланс. Більшість авторів вважають, що основним регулятором реабсорб-

ції рідини в проксимальних канальцях є величина ниркового плазмотоку і клубочкової фільтрації, особливо, швидкість течії сечі чи завантаження проксимальних канальців ультрафільтратом [35, 56]. Хоча і заперечується вплив на реабсорбцію змін перитубулярної гемодинаміки і колоїдно-осмотичного тиску, допускається, однак, наявність якогось не ідентифікованого фактору, що є присутнім у канальцевій рідині і впливає на інтенсивність реабсорбції [127]. Другим найважливішим механізмом інтеграції функції клубочків і канальців є канальцево-клубочковий зворотний зв'язок, завдяки якому здійснюється канальцевий контроль клубочкової фільтрації [24]. Цей механізм включається при зміні надходження рідини в дистальні канальці: при збільшенні швидкість фільтрації падає, а при зниженні – навпаки [28,41]. Передбачається, що так регулюється швидкість КФ в кожному окремому нефроні [41, 43]. Це було показано в дослідях з мікроперфузією і мікропункцією: збільшення швидкості перфузії в петлі Генле зменшувало швидкість фільтрації [55,56]. Однак, канальцево-клубочковий зворотний зв'язок відіграє роль не тільки в «припасуванні» фільтрації до реабсорбції, у першу чергу в проксимальних канальцях, але й у контролі об'єму позаклітинної рідини [5, 27, 113]. Показано, що зміна об'єму позаклітинної рідини ніби модулює реактивність канальцево-клубочкового зворотного зв'язку: при збільшенні обсягу плазми знижується чутливість канальцево-клубочкового зворотного зв'язку, що призводить до підвищення ниркового кровотоку і фільтрації [24,25] і, навпаки, при зниженні об'єму циркулюючої крові (геморагія, обмеження натрію в дієті) чутливість зростає, фільтрація зменшується. Отримані дані про наявність у канальцевій рідині в щурів, що одержували раціон з високим вмістом натрію, фактора, який інгібує канальцево-клубочковий зворотний зв'язок [126]. У підсумку припускають, що така модуляція сприяє регуляції об'єму позаклітинної рідини.

З'явилися припущення, що в механізмі канальцево-клубочкового зворотного зв'язку беруть участь аферентна артері-

ола, гломерулярні капіляри і еферентна артеріола, що стикаються з мезангіальними клітинами [74]. Причому, більшість авторів як би підрозділяють контроль ШКФ в нефроні на два механізми: ауторегуляцію і каналцево-клубочковий зворотний зв'язок. Ауторегуляція має, очевидно, міогенну природу, можливо базальний судинний тонус є функцією судинного тиску [48]. Причому міогенний ауторегуляторний механізм є більш швидким [115]. Показано, що збільшення тиску в нирковій артерії підвищує чутливість ауторегуляторного механізму фільтрації [2]. З'ясовуючи природу каналцево-клубочкового зворотного зв'язку, усі дослідники встановили, що для включення цього ауторегуляторного механізму обов'язковим є приплив рідини в дистальні каналці, якщо його немає, то даний механізм не спрацьовує [23, 26, 136].

У 80-х роках ХХ століття дослідники починають приділяти більше уваги такому фізіологічному процесу, що відбувається в клубочках нирок, як ультрафільтрація. Велике кровопостачання нирки є найважливішим чинником адекватного виконання її функцій. У людини масою тіла близько 70 кг маса нирки дорівнює приблизно 150г, тобто маса обох нирок менше 0,43 % маси тіла. У той же час за хвилину через обидві нирки протікає більше 1200 мл крові, що складає від 20 % до 25 % загальної кількості крові, яка надходить за той же час в аорту. Одна з особливостей ниркового кровотоку полягає в тому, що при великих змінах системного артеріального тиску – 12,0-25,3 кПа (від 90 до 190 мм рт.ст.) спостерігається досить постійний рівень ниркового кровотоку, стабілізованим є і об'єм клубочкової фільтрації, що залишається незмінним навіть у тих випадках, коли збільшується чи зменшується нирковий кровоток. Найбільш важлива роль приділяється артеріолам клубочка, причому аферентна чинить головний опір для руху крові через ниркові судини. Середній тиск у нирковій артерії складає близько 12,7 кПа (95 мм рт.ст.), у капілярах клубочка він знижується до 5,3-7,1 кПа (40-53 мм рт.ст.). Друге значне падіння тиску відбувається після проходження крові по ефе-

рентній артеріолі – в навколосанальцевих капілярах він зменшується до 2,0-2,67 кПа (15-20 мм рт.ст.) [5,56,58,104].

Таким чином, капіляри клубочка знаходяться між основними регуляторами кровотоку в нирці, що і забезпечує сталість ШКФ. Зміна просвіту аферентної артеріоли компенсує коливання артеріального тиску в системному кровотоці, а регуляція опору крові в еферентній артеріолі стабілізує тиск у гломерулярних капілярах [1, 5, 42].

Згідно даним з фізіології нирок [5,42], ШКФ у окремому нефроні визначають наступні показники: величина ниркового кровотоку в нефроні, градієнт гідростатичного тиску, колоїдно-осмотичний тиск крові, коефіцієнт ультрафільтрації. Як свідчать дані мікропункційних досліджень основними факторами, що викликають збільшення ШКФ, є величина ниркового кровотоку і підвищення гідростатичного тиску в клубочкові. Вони значною мірою залежать від тонуусу аферентної і еферентної артеріол. До підвищення градієнта гідростатичного тиску і розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії приводить розширення аферентної і звуження еферентної артеріол. При максимальному розширенні аферентної і різкому звуженні еферентної артеріол градієнт гідростатичного тиску максимальний і внутрішньоклубочковий тиск збільшений [84, 95]. Певну роль у механізмі збільшення ШКФ може грати зниження величини колоїдно-осмотичного тиску крові, що протистоїть процесу ультрафільтрації [5, 42].

Під гіперфільтрацією розуміють гранично високу для індивіда ШКФ, не здатну до подальшого збільшення на стимуляцію [11, 74, 95]. Для досягнення граничної величини ШКФ використовують навантажувальні тести з уведенням речовин, здатних підвищувати КФ. Збільшення ШКФ і ниркового кровотоку при підвищеному споживанні чи гострих навантаженнях білком – добре відомий феномен [9, 20, 31, 57]. Найбільш сильними стимулами підвищення швидкості клубочкової фільтрації є: навантаження м'ясним білком [27, 40, 59, 107], введення суміші амінокислот [31] чи ізольоване введення глі-

цину або аргініну, внутрішньовенне введення допаміну в малих дозах [47], введення глюкагону [110].

Так, була досліджена реакція клубочкової фільтрації на гостре навантаження білком різного походження у здорових добровольців і хворих діабетом [41, 42]. У 10 здорових людей (1 група) і в хворих інсулінонезалежним цукровим діабетом з нормаальбумінурією (2 група) досліджували динаміку клубочкової фільтрації у відповідь на гостре пероральне навантаження білком (0,7 г/кг м.т) у виді риби тунця, вареного яєчного білку, м'якого сиру і твердого сиру. При цьому оцінювали зміну концентрації глюкагону, гормону росту, передсердного натрійуретичного фактору.

При впливі білку риби тунця в обох групах спостереження відзначалося значне підвищення КФ (від 98 до 130 мл/хв), концентрацій у плазмі амінокислот аланіну, гліцину й аргініну, а також вмісту глюкагону і гормону росту [41, 42].

При впливі яєчного білку ниркова гемодинаміка не змінилася, але концентрації глюкагону і гормону росту у плазмі підвищувалися. При харчовому навантаженні твердим сиром жоден з досліджуваних параметрів не змінився. Альбумінурія, концентрація передсердного натрійуретичного фактору і каллікреїну також не змінилися в обох групах поза залежністю від джерела білкового навантаження. Це дозволило зробити висновок, що реакція клубочкової фільтрації на білкове навантаження залежить від джерела білку: м'який сир, твердий сир і яєчний білок не викликають гіперфільтрації. Глюкагон, гормон росту, передсердний натрійуретичний фактор і каллікреїн не завжди беруть участь у розвитку гіперфільтрації [5, 27, 31, 32, 40].

Проводилися також дослідження з метою вивчення ниркового і системного впливу короткочасного високопротеїнового раціону на здорових інтактних щурах [120]. Вивчалися механізми зміни системної і ниркової гемодинаміки, клубочкової фільтрації і гіперкальциурії при високому (40 %) споживанні білка у порівнянні з нормальним (23 %) його споживанням.

42 дорослі шурі-самці були розділені на 4 групи. У 1 і 2 групах застосовували корм із нормальним (0,5 %) вмістом Na, але високим вмістом білка і нормальним, відповідно. У 3 і 4 групах застосовували корм із малим (0,002 %) вмістом Na, також із високим і нормальним вмістом білка [35, 40, 47].

Через два тижні визначалися клубочкова фільтрація, артеріальний тиск, нирковий плазмоток, нирковий судинний опір, екскреція і концентрація в плазмі сечовини, Ca, Na, K, Pi, простагландинів, активність реніну плазми,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , концентрація паратгормону та екскреція цАМФ. Показано, що високе споживання білка веде до підвищення активності реніну плазми і екскреції простагландинів, Ca, Pi, сечовини, але не впливає на клубочкову фільтрацію, знижує нирковий судинний опір і, отже, підвищує нирковий плазмоток. Артеріальний тиск підвищується при високому споживанні білку незалежно від кількості Na у раціоні у порівнянні з нормальним споживанням білку. Гіперкальциурія, що має місце при високому споживанні білку, не залежить від  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , і простагландинів, а імовірно, є наслідком зниження канальцевої реабсорбції, механізм якого неясний [50,56].

Разом з тим, в нефрології вже давно суттєву увагу приділяють малобілковій дієті. На даний момент можна вважати встановленим, що малобілкова дієта є профілактичною, щодо розвитку уремичної інтоксикації. Більшість фахівців визнають, що малобілкова дієта також гальмує прогресування хронічної ниркової недостатності в порівнянні з хворими, що дотримуються дієти без обмеження білку. Не виявлено негативного впливу малобілкової дієти на лабораторні показники (стабільність концентрації загального білку, альбуміну сироватки, гемоглобіну, кількості лімфоцитів у крові, азотистого балансу, маси тіла, м'язової маси). У той же час білкова дієта із соєвим ізолятом виявилася більш ефективною, чим стандартна у відношенні уповільнення прогресування ХНН [31,32,40]. Введення в лікувальну практику препаратів незамінних аміно-

кислот і їх кетоаналогів розширило можливості тривалого безпечного застосування малобілкової дієти.

Помірне обмеження білку (до 1 г/кг протягом доби) можна рекомендувати вже в початковій стадії хронічної ниркової недостатності при підвищенні рівня креатиніну до 2 мг % зі швидкістю клубочкової фільтрації близько 50 мл/хв [31, 32, 98].

У літературі наявні дані, що свідчать про зміну функціональних показників нирок під впливом білкових навантажень у хворих хронічним гломерулонефритом із збереженою функцією нирок та з початковою гіперазотемією [40]. Було доведено, що існує зворотна залежність між рівнями абсолютних екскрецій сечовини, осмотично активних речовин (ОАР) і ступенем наростання ШКФ у відповідь на білкове навантаження у хворих хронічним гломерулонефритом як при збереженій азотовидільній функції, так і при розвитку азотемії. Це дозволило припустити можливу роль сечовини в регуляції внутрішньоклубочкової гемодинаміки шляхом впливу на канальцево-клубочковий механізм зворотного зв'язку [3, 31].

Окрім білкового навантаження для визначення ФНР застосовувалося також і жирове [118]. Обстежували 9 здорових добровольців віком від 18 до 21 років (3 чоловіків і 6 жінок). Навантаження являло собою використання чистого тваринного жиру з розрахунку 1,5 г/кг маси тіла. Кліренс інуліну (який уводився безпосередньо перед навантаженням) визначали в 30 хв. інтервали з 2 по 30 хв. (вихідний рівень), потім з 1,5 до 2 год., з 2 до 2,5 год., з 2,5 до 3 год., і з 3 до 3,5 год. дослідження. Контролем служили дані обстеження 8 здорових жінок, що не мали жирового навантаження.

Отримані результати свідчать, що пероральне жирове навантаження підвищує рівень тригліцеридів крові, нирковий кровоток, і клубочкову фільтрацію і може сприяти прогресії ушкодження ниркової тканини.

Досліджувалася також гіперфільтрація, індукована амінокислотами. При цьому були встановлені можливі медіатори

гіперфільтрації та ефект каптоприлу. У всіх випробуваннях введення L-аргініну, поза залежністю від прийому каптоприлу, супроводжувалося зменшенням ниркового судинного опору, підвищенням ниркового плазматому і збільшенням концентрації глюкагону в сироватці крові. Клубочкова фільтрація підвищувалася тільки у здорових випробуваних, які не приймали каптоприл. Активність реніну в плазмі і вміст цГМФ у сечі також підвищувалися тільки у здорових випробуваних без каптоприлу. Екскреція простагландинів у випробуваних не змінювалася. Таким чином, можливо цГМФ і глюкагон є медіаторами гіперфільтрації, яка викликала L-аргініном, хоча інгібіція РАС зменшує гіперфільтрацію [95].

Тому у сучасній нефрології одним з механізмів дослідження нефронів, їх функціонального стану, особливо при хронічних захворюваннях нирок, є метод вивчення ФНР.

Факт підвищення ШКФ у відповідь на той чи інший стимул свідчить про наявність резерву фільтраційної здатності нирок. Кількісною мірою його є різниця між максимально стимульованою ШКФ і її базальним рівнем. Уперше термін «резерв фільтраційної функції нирок», чи, як частіше його називають функціональний нирковий резерв (ФНР), був уведений [56].

У залежності від ступеню підвищення ШКФ у відповідь на стимули розрізняють збережений ФНР, тобто здатність нирок збільшувати ШКФ більш ніж 10 %, знижений ФНР – при зростанні ШКФ у відповідь на стимул на 5-10 % і відсутність резерву фільтрації – при прирості ШКФ менше, чим на 5 % [40, 59, 94]. У здорових осіб приріст ШКФ у відповідь на функціональну стимуляцію частіше всього коливається у межах від 10 до 60 %, що відображає збереження ФНР і нормальний рівень тиску в ниркових капілярах [94, 100]. Відсутність ФНР свідчить про те, що рівень ШКФ, у режимі якого працює нирка, є гранично високим і цей стан розглядається як еквівалент станів гіперфільтрації [11].

Деякі автори оцінювали НФР методом гострого перорального навантаження соєвим ізолятом. Результати проведеного

дослідження показали, що навантаження рослинним білком викликає в здорових дітей виразне підвищення ШКФ і складає в середньому 36,6 %. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що рослинні і тваринні білки однаково стимулюють приріст ШКФ у здорових дітей. Однак соєві препарати більш зручні в дозуванні і застосуванні [53]. За даними інших авторів істотно менший ступінь потенційної гіперфільтрації, здатної розвинути при застосуванні соєвих ізолятів, дає додаткові підстави рекомендувати їх як харчові добавки в низькобілкові раціони пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю [19,51].

В даний час припускається, що основними механізмами збільшення ШКФ є гормональні чинники. Можливо, досягнення максимального рівня швидкості клубочкової фільтрації реалізується через підвищену секрецію глюкагону й інсуліну підшлунковою залозою [110], гормону росту, підвищену секрецію судинорозширювальних простагландинів, зміну секреції ниркою реніну й ангіотензину [87, 117]. Ці гормони, впливаючи на печінку прямо, чи через амінокислоти, стимулюють вироблення печінкою гормону, що має назву гломерулопресин [77]. Останній у сполученні з нирковими простагландинами викликає зміни ниркової гемодинаміки – різке розширення аферентної артеріоли при збереженні незмінним тонусу еферентної артеріоли. Така зміна тонусу ниркових судин приводить до зростання внутрішньоклубочкового кровотоку і до підвищення градієнта внутрішньоклубочкового гідростатичного тиску та відповідно до збільшення ШКФ. У нормі такий стан зберігається протягом короткого проміжку часу (2-3 год.), після чого внутрішньониркова гемодинаміка відновлюється і рівень ШКФ повертається до базального. Зниження ФНР чи його відсутність свідчать про постійно діючий високий градієнт гідростатичного тиску [11]. Але все ж по суті справи, хоча ФНР як поняття сформульований, однак його механізми до кінця неясні. Цікавими та інформативними були дослідження ФНР при патології [1, 11, 51].

Нирковий резерв фільтраційної здатності був досліджений до і після видалення донорської нирки [51] у 20 донорів нирки до і після однобічної нефректомії. Клубочкову фільтрацію досліджували за кліренсом іоталамата, а ефективний нирковий плазмоток за кліренсом гіпурата. Для визначення ФНР вводили суміш амінокислот чи невеликі дози дофаміну. Після однобічної нефректомії КФ складала 65 % вихідного рівня і ефективний нирковий плазмоток – 69 %. Фільтраційна фракція знизилася з 25,1 % до 23,8 %. Підвищення КФ після інфузії дофаміном до однобічної нефректомії складало 13,8 % і після однобічної нефректомії – 5,3 %. Інфузія амінокислотами підвищувала КФ відповідно на 11,20 і 9,6 % [51].

При спільному введенні амінокислот і дофаміну підвищення КФ склало 20 % і 12 %. Ефективний нирковий плазмоток після інфузії дофаміном підвищувався відповідно на 33,4 % і 23 % і після введення амінокислот на 10,0 % і 8,3 %. При спільному введенні дофаміну і амінокислот підвищення ефективного ниркового плазмотоку складало 36,2 % і 24,3 %. Вважають, що розвиток гіперфільтрації після однобічної нефректомії є частково наслідком адаптивного збільшення ниркового кровотоку [38].

Був досліджений ФНР у дітей з єдиною уродженою ниркою і після нефректомії контралатеральної із приводу гідронефрозу і мультикістозу [52]. Метою роботи було дослідження ФНР у 72 дітей з єдиною ниркою. Проводили гостру пробу з навантаженням білком за методом [51, 94] з відвареною несоленою яловичиною (5г/кг м.т.). Визначали швидкість клубочкової фільтрації за допомогою проби Реберга до і після прийому м'яса через 3 години. Зроблено висновок, що підвищення ШКФ на 5 % від базального рівня і більше вказує на збережену резервну здатність нирки відповідати на зростання навантаження білком, менше 5 % – на виснаження резервної здатності.

Через 3 год. після навантаження – у групі з єдиною ниркою відзначене зростання КФ від 90 до 281 мл/хв. Вихідний рівень КФ  $97,3 \text{ мл/хв} \pm 4,5 \text{ мл/хв}$ , а через 3 години після наван-

таження він збільшився до 207,4 мл/хв $\pm$ 15,6 мл/хв. Тобто, приріст величини ФНР склав 114,4+12,2 %.

У дітей з єдиною ниркою внаслідок аплазії і нефректомії контралатеральної із приводу мультикістозу за методом навантаження [51, 94] виявлений достатній ФНР, тобто, запасна потужність нирки відповідати на підвищене навантаження білком була збережена.

Виявлені статистично вірогідно різні величини ФНР у дітей з єдиною уродженою ниркою в порівнянні з величинами ФНР у дітей з нефректомією із приводу гідронефрозу. Тобто, запасна потужність нирки відповідати на підвищене навантаження білком у дітей з нефректомією із приводу гідронефрозу знижена в порівнянні з пацієнтами з єдиною уродженою ниркою.

Відомо, що на початкових стадіях розвитку цукрового діабету велику роль грають компенсаторно-приспосувальні реакції організму, що дозволяють протягом іноді тривалого часу «приховувати» клінічну картину захворювання. Доведено [40], що одним з механізмів такої компенсації є активація резервних можливостей ураженого органа чи системи, оцінити яку можливо лише в умовах підвищеного функціонального навантаження. У зв'язку з чим виявлення функціональних резервів органа на субклінічній стадії захворювання знайшло широке застосування в кардіології, пульмонології, однак менше у нефрології.

Оцінка резервів фільтраційної здатності нирок може дозволити прогнозувати темпи прогресування хронічного ниркового захворювання навіть при вихідному нормальному рівні КФ і вчасно призначити більш активну патогенетичну терапію захворювання [40].

Моделлю для вивчення резервів фільтрації являє собою також інсулінозалежний (тип I) цукровий діабет. На ранніх стадіях захворювання в 40 % хворих цукровим діабетом I типу виявляють підвищення КФ у 1,5-2 рази [78], що імовірно, є компенсаторною реакцією організму на гіперглікемію. Однак

питання, чи є цей високий рівень фільтрації при цукровому діабеті максимальним чи ж резерви фільтрації (тобто можливість ще більшого підвищення КФ) збережені, залишається неясним.

У здорових людей навантаження білком викликає підвищення КФ від 10-20 % [100] до 60 % і більше [94]. Приріст КФ пов'язують із включенням у роботу нефронів, які раніше не функціонували («мовчазних»). Відсутність підвищення КФ у відповідь на білкове навантаження є непрямим свідченням того, що всі наявні нефрони виконують максимальне функціональне навантаження і, отже, резерву фільтрації немає [26].

Між тим, за характером зміни КФ у відповідь на білкове навантаження виділили 2 підгрупи хворих цукровим діабетом: 1-ша – пацієнти із збереженими резервами фільтрації (КФ підвищується у відповідь на навантаження) і 2-га – пацієнти без резервів фільтрації (відсутність змін чи зниження КФ у відповідь на навантаження) [40]. Уперше відсутність ниркових резервів у хворих цукровим діабетом виявили [74]. Однак подібна закономірність була отримана авторами при обстеженні пацієнтів із уже вираженими ознаками діабетичної нефропатії.

При вивченні ФНР було показано, що в хворих із збереженими резервами фільтрації вихідний рівень КФ не підвищував 145 мл/хв, у пацієнтів без резервів вихідний рівень КФ був вищим 150 мл/хв. За даними, цей рівень КФ, [78] служить фактором ризику розвитку діабетичної нефропатії. На думку [133], гіперфільтрація в хворих з цукровим діабетом є наслідком високого внутрішньоклубочкового гідростатичного тиску, що приводить до порушення проникливості базальної мембрани клубочків, підвищеної фільтрації білків, розширення мезангіуму і розвитку гломерулосклерозу.

Таким чином, вважається, що основна парадигма регуляції ниркових функцій – стабільність КФ та регульовані швидкості КР. Цьому сприяли дані про регульовану стабільність ниркового кровотоку та наявність гормональних систем регуляції каналцевого транспорту води та іонів (антидіуретичний

гормон (АДГ), РААС, натрійуретичний фактор (НУФ), кислоторегулюючий фактор та ін.).

КФ частіше розглядається як стабільно постійний фактор ниркових механізмів регуляції гомеостазу.

Між тим, було зазначено, що визначення ШКФ лише в умовах відносного функціонального спокою не є достатнім у діагностиці, бо лише свідчить про загальну її величину та не дає можливості співвіднести цей показник відносно кількості – маси функціонуючих нефронів, що особливо важливо.

Разом з тим існували дані (клінічні) щодо зростання КФ при м'язовій роботі, прийомі їжі та ін. Однак, нами у 1982-85 рр., а потім 1990-98 рр. показано зростання ШКФ при вагітності, що протікає фізіологічно [44].

До цього часу ФНР досліджувався при харчових навантаженнях. ФНР відображує спроможність нирок підвищувати ШКФ при харчовому м'ясному навантаженні – 5 г м'ясу яловичини (або 1,5 г білку) на 1 кг маси тіла, внутрішньовенній інфузії водного розчину амінокислот, блокаторами кальцієвих каналів, допаміном тощо в межах 5 – 60 %. ШКФ визначалась до навантаження та через 2 години після нього. Парадоксальне зниження або відсутність підвищення ФНР при стимуляції перерахованими вище агентами вказує на виснаження резерву нирок.

Разом з тим, для проведення внутрішньовенної інфузії водного розчину амінокислот необхідне дотримання ряду умов, що стримує широке поширення даного методу. У свою чергу, використання білкового навантаження, на нашу думку, також вимагає більш жорсткого нормування вмісту в навантажувальній пробі засвоюваних білків, жирів та інших біологічних та мінеральних компонентів, присутність яких безсумнівно відображається на отриманих результатах.

З метою вивчення ФНР рядом авторів в нашій лабораторії проведені дослідження реакції нирок на білковий препарат «Protein» Latvia sport, отриманий із застосуванням технології фірми Haleco (Німеччина). Показано, що у здорових осіб після

прийому білку змінюється величина діурезу, екскреція креатиніну, калію, аміаку, титрованих кислот, нітратів, нітритів і їх концентрації. Запропоноване навантаження викликає збільшення екскреції креатиніну, що є наслідком включення ниркового резерву [6]. При цьому було показано, що при зростанні фільтрації збільшується екскреція нітритів та нітратів, а це дозволило висказати припущення про роль оксиду азоту у збільшенні ШКФ. Запропонована методика рекомендується для використання в фізіологічних і клінічних дослідженнях.

Подальші дослідження щодо можливості вивчення НФР після навантаження білковими сумішами чи внутрішньовенними введеннями розчинів амінокислот також не привели до розробки ефективної та доступної для клінічних умов методики НФР.

Необхідність перегляду уявлень щодо участі КФ у гомеостатичних функціях нирок виникає к 1990-м рокам у зв'язку з:

1. відкриттям  $\alpha$ -передсердний натрійуретичний гормон ( $\alpha$ ПНУГ) та механізму його дії;
2. клінічними роботами про ФНР.

Встановлено, що  $\alpha$ -ПНУГ викликає збільшення екскреції натрію внаслідок підвищення ШКФ. При дослідженні механізму збільшення ШКФ було показано, що:

1. збільшується нирковий кровотік;
2. збільшується продукція оксиду азоту (NO) у нирках (досліди з визначенням  $\text{NO}_2$  та  $\text{NO}_3$  у сечі та при блокаді утворення NO пригнічення NO-синтази).

Разом з тим, перед дослідниками завжди виникало питання: який фізіологічний смисл зростання КФ, тобто включення ниркового функціонального резерву? Усі наведені вище дослідження з введенням білку, амінокислот, а тим більше гормонів і біоактивних речовин не дали відповіді на це питання. На наш погляд, до порозуміння фізіологічної ролі ФНР нас наблизили наші дослідження щодо вивчення механізмів волюморегуляції.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальные вопросы нефрологии / под. ред. Рябова С.И. // СПб: Фолиант. – 1997. – С.23–136.
2. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек / Б.М. Бреннер // Нефрология. – 1999. – Т.3, № 4. – С. 23–27.
3. Будайчиева А.Б. Клиническое значение функционального ренального резерва у больных нефротическим гломерулонефритом / А.Б. Будайчиева, Р.Р. Калиев // Бюллетень Сибирской медицины. – 2007. – № 1. – С. 147–155.
4. Бурлака Н.І. Механізми ниркового функціонального резерву в нормі та при сулемовій нефропатії: : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04 / Бурлака Н.І.; Луганський держ. мед. ун-т. – Луганськ, 2008. – 16 с.
5. Вандер А. Физиология почек / А. Вандер // Пер. с англ. – СПб. – 2000. – 256 с.
6. Ваннат М.Д. Прогресування хронічної ниркової недостатності / М.Д. Ваннат // Актуальні проблеми нефрології: Зб. Наук. Праць. – Київ. – 2003. – Вип. № 3. – С.11–15.
7. Власик Л.І. Особливості нефротоксичної дії малих доз промислових отрут у залежності від віку (експериментальне дослідження) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 31.12.01 / Власик Л.І.; Ін-т фармакол. і токсик. АМНУ. – Київ, 2001. – 32 с.
8. Возіанов О.Ф. Гостра ниркова недостатність / О.Ф. Возіанов, А.І. Гоженко, О.С. Федорук // Монографія. – Одеса. – 2004. – 488 с.
9. Габбасова Н.В. Сопоставление скорости клубочковой фильтрации, функционального почечного резерва и уротеинограмм у больных с единственной почкой / Н.В. Габбасова, Л.В. Красных, М.В. Габбасов // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины. – СПб. – 2002. – С.164.
10. Гоженко А.И. Некоторые особенности деятельности и энергетического обмена почек в динамике экспериментального нефрита: автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.03.04 / Гоженко А.И.; Черновицкий гос. мед. ин-т. – Черновцы, 1976. – 17 с.
11. Гоженко А.І. Патогенез токсичних нефропатій / А. І. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. – № 2 (4). – С.9–15.

12. Гоженко А.И. Патофизиология почек: от эксперимента к клинике / А.И. Гоженко // Актовая речь на торжественном заседании Ученого совета Украинского НИИ медицины транспорта 16.02.2013. – Одесса. – 2013. – 32 с.
13. Гоженко А. І. Роль оксиду азоту в молекулярно–клітинних механізмах функції нирок / А.І. Гоженко // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 74, № 4а. – С.96–97.
14. Гоженко А.И. Состояние кровотока в корковом веществе почек при нефротоксической форме острой почечной недостаточности / А.И. Гоженко // Кровообращение. – 1986. – Т.19, № 13. – С. 57–58.
15. Гоженко А. И. Физиологические основы оптимального водопотребления / А. И. Гоженко, Т. Л. Лебедева // Химия и технология воды. – 2010. – Т.32, № 5. – С. 523–535.
16. Гоженко А.И. Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение / А.И. Гоженко, А.В. Хаминич, Е.А. Гоженко // Нефрология. – 2009. – Т.13, № 3. – С.149.
17. Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек : дис... д-ра мед. наук: 14.03.04 : защищ. 1987 / Гоженко Анатолий Иванович. – Черновцы, 1987. – 368 с.
18. Гоженко А.І. Спосіб діагностики сечового синдрому за Гоженко / А.І. Гоженко, С.І. Долوماتов, О. К. Лобанов, С.Г. Котюжинська // Клінічна та експериментальна патологія. – 2003. – Т.2, № 3. – С.32–34.
19. Гоженко А.И. Возрастные особенности состояния почечного функционального резерва у интактных крыс / А.И. Гоженко, С.И. Долوماتов, Л.В. Романив, Е.А. Долوماتова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т.4, № 3. – С.42–45.
20. Гоженко А.И. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей / А.И. Гоженко, С.И. Долوماتов, П.А. Шумилов, Е.Я. Топор, В.А. Пятенко, И.Ю. Бадьин // Нефрология. – 2004. – Т.8, № 2. – С.44–48.
21. Гоженко А.І. Вплив хлориду кадмію на стан осморегулювальної функції нирок білих щурів за умов водного та сольового навантаження / А.І. Гоженко, В.Ю. Карчаускас, С.І. Долوماتов // Одеський медичний журнал. – 2002. – № 6. – С.16–19.

22. Гоженко А.И. Функция почек крыс при кадмиевой нефропатии в условиях водной и солевой нагрузок / А.И. Гоженко, В.Ю. Карчаускас, Доломатов С.И. // Нефрология. – 2002. – Т.6, № 3. – С.75–78.
23. Гоженко А.И. Взаимосвязь энергетического обмена, почечных процессов и функций в норме и патологии / А.И. Гоженко, С.И. Конкин, А.С. Федорук // Украинский НДИ медицины транспорта. – Одесса, 1997. – 70с.
24. Гоженко А.И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А.И. Гоженко, Н.И. Куксань, Е.А. Гоженко // Нефрология. – 2001. – Т.5, № 4.– С.70–73.
25. Гоженко А.И. Патогенез поліуричної стадії нефротоксичної гострої ниркової недостатності / А.И. Гоженко, Ю.Є. Роговий, О.С. Федорук, І.А. Кузьменко // Журнал Академії медичних наук України. – 2000. – Т.6, № 4. – С.775–782.
26. Гоженко А.І. «Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону / А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий, О. С. Федорук // Одеський медичний журнал. – 2001. – № 5. – С.16–19.
27. Спосіб визначення ниркового функціонального резерву: методичні рекомендації / А.І. Гоженко, В.М. Сірман, О.А. Гоженко, А.В. Хамініч, Т.Л. Лебедева, О.Б. Квасницька, О.М. Москаленко, О.О. Жижневська – Київ, 2012. – 26 с.
28. Денисенко И.Л. Определение почечного функционального резерва / И.Л. Денисенко, Л.Н. Акимова, Т.О. Абисова // Клинико-лабораторная диагностика – 2000. – № 1. – С.17–18.
29. Джеймс А. Шейман. Патофизиология почки / Д.А Шейман // Москва, 1997. – 224 с.
30. Длоуга Г. Онтогенез почек / Г. Длоуга, И. Кришечек, Ю. Наточин // Ленинград: Наука, 1981. – 184 с.
31. Ермоленко В.М. Нефропротективная роль малобелковой диеты: эволюция взглядов / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова // Урология и нефрология. – 2013. – № 47. – С.18–23.
32. Есаян А.М. Влияние белковой нагрузки на функциональное состояние почек у больных хроническим гломерулонефритом / А.М. Есаян, А.Г. Кучер, И.Г. Каюков // Терапевтический архив. – 2002. – № 6. – С.19–24.
33. Иванов Д.Д. Лекции по нефрологии / Д.Д. Иванов //Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2010. – 193с.

34. Иванов Д.Д. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей / Д.Д. Иванов, С.В. Кушниренко // Ліки України. – Київ. – 2006. – № 19/1. – С.28–32.
35. Клар С. Почка и гомеостаз в норме и при патологии: Пер. с англ. / С. Клар // Москва. – 1987. – С.170–216.
36. Класифікація хвороб сечової системи для нефрологічної практики : методичні рекомендації / Ін-т нефрології АМН України; Укладачі: Колесник М., Дудар І., Степанова Н., Величко М., Гончар Ю., Шифріс І., Лебідь Л. // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 4 (40). – С.3–12.
37. Клінічні класифікації гломерулонефриту та хронічної ниркової недостатності Української Асоціації нефрологів // Актуальні проблеми нефрології: Зб. наук. праць. – Київ, 2003. – Вип. 9. – С.9–15.
38. Климонтов В.В. Изменения системной гемодинамики и функционального почечного резерва у больных диабетической нефропатией / В.В. Климонтов, И. А. Бондарь, Л.И. Желтова, А.Н. Цибин // Актуальные проблемы нефрологии: Материалы Российской научно-практической конференции – Оренбург, 2001. – С.211.
39. Козловская Н.Л. Особенности поражения почек, обусловленного сочетанием гломерулонефрита и АФС–ассоциированной нефропатии при системной красной волчанке / Н.Л. Козловская, Е.В. Захарова, Д.В. Зверев // Нефрология и диализ. – 2007. – Т.9, № 4. – С.39–446.
40. Костиненко Т.В. Зміни вмісту альбуміну, гостро фазових білків у сироватці крові та ліпідного спектру у пацієнтів із хронічною хворобою нирок III–IV стадії залежно від вираженості ішемічної хвороби серця / Т.В. Костиненко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2006. – № 4(12). – С.60–63.
41. Кравчук А.В. Клубочкова фільтрація та функціональний нирковий резерв у нефрологічно здорових працівників залізниці м. Ковеля / А.В. Кравчук, О.О. Жижневська, Л.В. Романів, О.А. Гоженко // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. – 2013. – Вип. № 1 (31). – С.90–97.
42. Кравчук А. В. Вікові особливості функції нирок / А.В. Кравчук, Л.В. Романів // XII-і читання ім. В.В. Підвисоцького: Бюлетень

- матеріалів наукової конференції. – Одеса, 23–24 травня 2013 р. – С.51–53.
43. Кутырина И.М. Гиперфльтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек / И.М. Кутырина, В.А. Рогов, М.В. Шестакова // Терапевтический архив. – 1992. – № 6. – С.10-15.
  44. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально–месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: автореф. дис. ... д–ра мед. наук: 14.03.04 / Кухарчук О.Л. – Одеса. – 1996. – 34 с.
  45. Кучер А.Г. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфльтрации / А.Г. Кучер, А.М. Есаян, Ю.А. Никогосян // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 53–58.
  46. Кучер А.Г. Лечебное питание при различных стадиях хронической болезни почек / А.Г. Кучер, И.Г. Каюков, Н.Д. Григорьева, А.Н. Васильев // Нефрология. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 118–136.
  47. Лебедева Т.Л. Особенности ионорегулирующей функции почек экспериментальных животных при проведении нагрузочных проб, приготовленных на водопроводной и дистиллированной воде / Т.Л. Лебедева, А.И. Гоженко, Ю.И. Грач // Нефрология. – 2007. – № 4. – С. 55–59.
  48. Лопес – Новойя Дж. М. Этиопатология хронических тубулярной, гломерулярной и реноваскулярной нефропатий: клинические аспекты / Дж. М. Лопес–Новойя, А.Б. Родригес–Пена, А. Ортис, К. Мартинес–Салдаго, Ф. Дж. Лопес–Эрнандес // Нефрология. – 2013. – Т.17, № 2. – С. 9–38.
  49. Мальцев С.В. Функциональный почечный резерв у детей с хроническим вторичным пиелонефритом / С.В. Мальцев, Э.И. Землякова, Т.В. Михайлова, С.С. Винокурова // Педиатрия. – 2005. – № 6. – С.22–24.
  50. Мальцев С.В. Состояние парциальных функций почек и функционального почечного резерва при хроническом пиелонефрите у детей / С.В. Мальцев, Т.В. Михайлова, С.С. Винокурова // Педиатрия. – 2006. – № 5. – С. 14–17.
  51. Мироненкова Е.Г. Функциональные почечные резервы и качество жизни детей и подростков с единственной почкой: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Мироненкова Е.Г.; Перм. гос. мед. академия. – Пермь, 2007. – 20 с.

52. Мустапаева Н. М. Применение ингибиторов ангиотензин–пре-  
вращающего фермента для коррекции функционального почеч-  
ного резерва у детей с пузырно–мочеточниковым рефлюксом /  
Н.М. Мустапаева // Нефрология и диализ. – 2004. – Т.2, № 4. –  
С.20–27.
53. Мухин Н.А. Нефропротективная стратегия при хронических за-  
болеваниях почек / Н.А. Мухин // Врач. – 2002. – № 6. – С.3–4.
54. Мухин И.В. Современные представления о факторах и механиз-  
мах прогрессирования хронической болезни почек и основные  
направления ренопротекции / И.В. Мухин, О.В. Морозенко //  
Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 3 (15). –  
С.45–49.
55. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки / Ю.В. Наточин // Ле-  
нинград: Медицина, 1982. – 207 с.
56. Наточин Ю.В. Физиология почки. Формулы и расчёты / Ю.В.  
Наточин // Ленинград: Наука, 1974. – 68 с.
57. Наточин Ю.В. Новый подход к интегративной функциональной  
характеристике почек при разных типах диуреза / Ю.В. Наточин,  
А.В. Кутина // Нефрология. – 2009. – Т.13, № 3. – С.19–23.
58. Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой //  
М.: Медицина, 2000. – 248 с.
59. Николаев А. Ю. Лечение почечной недостаточности: руковод-  
ство для врачей А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов // М: ООО  
«Медицинское информационное агентство», 1999. – 363 с.
60. Никула Т.Д. Клініко–функціональна класифікація хронічних за-  
хворювань нирок та хронічної ниркової недостатності Україн-  
ської асоціації нефрологів (Проект) / Т.Д. Никула // Актуальні  
проблеми нефрології: зб. наук. праць. – Київ. – 2004. – Вип.10. –  
С.7–19.
61. Нікуліна Г.Г. Розвиток фундаментальних досліджень з вивчення  
метаболічних порушень при захворюваннях нирок / Г.Г. Нікулі-  
на // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. –  
№ 1(13). – С.57–61.
62. Папаян А.В. Функциональная нагрузочная проба с фуросеми-  
дом. Практическое использование у детей с заболеваниями поч-  
ек / В. В. Архипов, А. В. Папаян, А. М. Ривкин, О. В. Левичева  
// Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 3. –  
С. 20-33.

63. Папкевич И.И. Возможности доплеровского исследования в оценке функционального почечного резерва у детей, излеченных от нефробластомы / И.И. Папкевич, И.В. Бегун, Л.Г. Кожарская // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 1. – С. 58–62.
64. Пат. 42860 UA, МПК А61В 5/20 (2009) Спосіб визначення функціонального ниркового резерву / Гоженко А.І. (Україна), Хамініч А.В., Лебедева Т.Л., Гоженко О.А.; заявник – ДП УНДІ медицини транспорту МОЗ України. – № u 2009 01459; заяв. 23.02.09; опубл. 27.07.09, Бюл. № 14, 2009 р.
65. Пат. 50050 А UA, МПК А24В 4/12 (2002) Спосіб діагностики ниркового функціонального резерву / Гоженко А.І.; заявник – Одеський державний медичний університет. – № 20011042200; заяв. 03.04.01; опубл. 15.10.02, Бюл. № 10, 2002 р.
66. Пат. 30168 UA, МПК А61В 10/00 G01N 33/00 (2008) Спосіб діагностики функціонального стану нирок у дітей з хронічним захворюванням нирок / Макєєва Н.І., Сенаторова Г.С., Дриль І.С., Гончарь М.О.; заявник – Харківський державний медичний університет. – № 200712770; заявл. 19.11.2007; опубл. 11.02.2008, Бюл. № 3, 2008 р.
67. Пахмурный Б.А. Осморегулирующая функция почек при хроническом нефрите / Б.А. Пахмурный, А.И. Гоженко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1984. – № 4. – С.57–60.
68. Пішак В.П. Тубуло–інтерстиційний синдром / В.П. Пішак, А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий // Чернівці: Мед академія, – 2002. – 221с.
69. Пішак В.П. Взаємозв'язки у патогенезі тубуло–інтерстиційного синдрому в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок / В.П. Пішак, Ю.Є. Роговий // Одеський медичний журнал. – 2002. – № 2. – С.15–18.
70. Ратнер М.Я. Ренальные дисфункции (клинико–морфологическая характеристика) : монография / М. Я. Ратнер, В. В. Серов, Н. А. Томилина // М. : Медицина, 1977. – 296 с.
71. Рачинський І.Д. Хронічна ниркова недостатність: сучасні питання її перебігу та класифікації / І.Д. Рачинський // Актуальні проблеми нефрології: Зб. Наук. Праць. – Київ, 2003. – Вип. 8. – С.51–53.

72. Ремизи Д. Патофизиология прогрессирующих нефропатий / Д. Ремизи, Т. Бергани // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 1–2. – С.78–86.
73. Рогов В.А. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме / В.А. Рогов, И.М. Кутырина, И.Е. Тареева // Терапевтический архив. – 1990. – № 6. – С.55–58.
74. Роговий Ю.Є. Механізми пошкодження проксимального відділу нефрону при гострому експериментальному нефриті Мазугі: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.03.04 / Роговий Ю.Є.; Львівський медичний університет. – Львів, 1989. – 18 с.
75. Роговий Ю.Є. Механізми розвитку тубуло–інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.04 / Роговий Юрій Євгенович; Одеський державний медичний університет, 2000. – 36 с.
76. Романів Л.В. Патогенез токсичної нефропатії у щурів різного віку: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.03.04 / Романів Л.В.; Тернопільська медична академія. – Тернопіль, 2006. – 17 с.
77. Романів Л.В. Роль нирок у регуляції водно–сольового обміну / Л.В. Романів, А.В. Хамініч // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава. – 2008. – Вип.№ 3. – С.8–14.
78. Ротова С. О. Сучасна стратегія застосування малобілкової дієти з нефропротекторною метою / С.О. Ротова // Почка. – 2014. – № 1(7). – С.10–13.
79. Рябов С.И. Диагностика болезней почек / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, Б.Б. Бондаренко // Ленинград: Медицина, 1979. – 256 с.
80. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин // СПб., 1997. – С.255–277.
81. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.М. Есян // Нефрология. – 2007. – № 11(4). – С.7–17
82. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений / А.В. Смирнов, А.М. Есян, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2002. – № 6(4). – С.11–17.
83. Смирнов А.В. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев // Нефрология. – 2014. – Том 18, № 2. – С.8–24.

84. Смирнов А.В. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян // Нефрология. – 2005. – Т.9, № 3. – С.16–27.
85. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек – новая концепция в современной нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян // Новые Санкт–Петербургские врачебные ведомости. – 2006. – № 2. – С.20–29.
86. Хамініч А. В. Функціональний стан нирок в умовах спонтанного та індукованого діурезу у нефрологічно здорових осіб / А.В. Хамініч, А.І. Гоженко, Л.В. Романів, Т.Л. Лебедева, В.А. Жуков // Вісник морської медицини. – 2008. – № 3–4. – С.70–75.
87. Хамініч А.В. Способи визначення ФНР, його значення у діагностиці доклінічних стадій пошкодження нирок / А.В. Хамініч, Л.В. Романів // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. № 4. – С.52–57.
88. Хронічна ниркова недостатність (діагностика та лікування): методичні рекомендації для лікарів–терапевтів та лікарів загальної практики / Луганський держ. мед. ун–т: Факультет післядипломної освіти / Б.О. Ребров, Н.Г. Строїло, Ф.Т. Соляник, М.А. Гриньов. – Луганськ, 2005. – 36с.
89. Хронічна ниркова недостатність: Навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. III–IV рівня акредитації, лікарів–інтернів, лікарів–нефрологів і терапевтів / Л.А. Пиріг, Д.Д. Іванов, О.І. Таран, С.О. Ротова, С.В. Кушніренко, Т.П. Іванова. – Київ, 2004. – 96 с.
90. Хуснутдинова Л.А. Значение функционального почечного резерва при хронических заболеваниях почек / Л.А. Хуснутдинова, А.Н. Максудова, И.Г. Салихов // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т.90, № 3. – С.425–428.
91. Щербаков М. Ю. Использование циметидина для определения клиренса креатинина у детей / М.Ю. Щербаков, О.И. Ярошевская // Российский педиатрический журнал. – 2001. – Т.2, № 3. – С.244–249.
92. Ярошевский А. Я. Клиническая нефрология / А.Я. Ярошевский // Ленинград: Медицина, 1971. – 424 с.
93. Экспериментальная и клиническая патофизиология, экспериментальная терапия заболеваний почек и расстройства водно–

- солевого обмена (сборные данные) // Нефрология и диализ. – 2003. – Т.5, № 3. – С.249–264.
94. Ader J.L. Renal functional reserve in cyclosporin-treated recipients of kidney transplant / J.L. Ader, I.G. Tack, J.J. Lloveras // *Kidney Int.* – 1994. – Vol.45, № 6. – P.1657–1667.
95. Amiel C. Renal functional reserve / C. Amiel, F. Blanchet, G. Friedlander, A. Nitenberg // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1990. – V.5. – P.763–770.
96. Andersen S. Control of glomerular hypertension limits glomerular in rats with reduced renal mass / S. Andersen, T. Meyer, H. Rennke // *J. Clin. Invest.* – 1985. – Vol.76. – P.612–621.
97. Andersen J. L. Osmoregulatory control of renal sodium excretion after sodium loading in humans / J.L. Andersen, P. Norsk, L. Johansen, P. Christensen, Th. Engstrom, P. Bie // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 1998. – Vol.275, № 6. – P.1833–1842.
98. Andersen J. L. Volume expansion during acute angiotensin II receptor (AT<sub>1</sub>) blockade and NOS inhibition in conscious dogs / J.L. Andersen, N. C. Sandgaard, P. Bie // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol.282, № 4. – P.1140–1148.
99. Atkins R. The epidemiology of chronic kidney disease / R. Atkins // *Kidney Int.* – 2005. – Vol.67, № 94. – P.14–18.
100. Bernard A.M. Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter / A.M. Bernard, A.K. Vyskocil, H.R. Roels // *Environ. Res.* – 1995. – V.68, № 2. – P.91–95.
101. Bohle A. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме / A. Bohle, E. Biber, J. Christensen, совместно с В.А. Рогов, И.М. Кутырина, И.Е. Тареева // *Терапевтический архив.* – 1990. – № 6. – С.55–58.
102. Bommer J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease/ J. Bommer // *Nephrol. Dial. Transplantant.* – 2002. – V.17 (Suppl. 11). – P.8–12.
103. Bosch J.P. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease / J.P. Bosch, A.W. Lauer, Sh.F. Glabman // *Am. J. Med.* – 1984. – V.77. – P.873–879.
104. Bosch J.P. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate / J.P. Bosch, A. Saccaggi, A.W. Lauer // *Am. J. Med.* – 1983. – V.75, № 6. – P.943–950.
105. Bouchard J. Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury / J. Bouchard

- rd, E. Macedo, S. Soroco // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – № 25(1). – P.102–107.
106. Brenner B.M. International handbook of renal disease / B.M. Brenner, K.K. Kurokawa // *Chippenham.* – 1999. – 93 p.
107. Brenner M.B. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis on aging, renal ablation and intrinsic renal disease / M.B. Brenner, T.W. Meyer, T.H. Hostetter // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – V.307. – P.652–659.
108. Buzio C. Protein-induced changes in kidney function depend on the time of administration but not on the dietary source / C. Buzio, A. Mutti, F. Perazzoli, R. Alivoni, L. Arisi, A. Negro // *Nephrol.* – 1990. – Vol.56, № 33. – P.234–240.
109. Chen J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults / J. Chen, P. Muntner, L. Hamm // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol.140, № 3. – P. 167–174.
110. Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D. W. Cockcroft, M.H. Gault // *Nephrol.* – 1976. – Vol. 16(1). – P.31–41.
111. Coresh I. Chronic kidney disease is common: What do we do next? / I. Coresh, L. Stevens, A. Levey // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 23. – P.1122–1125.
112. Eddy A.A. Progression in chronic kidney disease / A.A. Eddy // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2010. – Vol.12. – P.353–365.
113. Fadili W. Chronic renal allograft dysfunction: risk factors, immunology and prevention / W. Fadili, A. Habib, I. Laouad // *Arab Journal of Nephrology and Transplantation.* – 2013. – V.6, № 1. – P.45–50.
114. Fliser D. Renal reserve in elderly / D. Fliser, E. Ritz, E. Franek // *Semin. Nephrol.* – 1995. – Vol.15, № 5. – P.463–467.
115. Hogg R.J. Mechanisms of renal reserve in children / R.J. Hogg, S.R. Furth, K.V. Lemeley // *Pediatrics.* – 2003. – V.111, № 6. – P.1416–1421.
116. Hotz P. Effect of oral protein load on urinary protein excretion in workers exposed to cadmium and to lead / P. Hotz, F. Mujiyabwani, H. Roels, A. Bernard, R. Lauwerys // *Am. J. Ind. Med.* – 1996. – Vol.29, № 2. – P.195–200.
117. Inger C. Effects of dietary salt changes on renal rennin-angiotensin system / C. Inger, M. Grima, C.Coquard, M. Barthelmebs,

- J.-L. Imbs // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2002. – V. 283, № 5. – P.995–1002.
118. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.* — 2012. – Suppl. № 2. – P. 279–335.
119. Levey A.S. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130. – P.461–470.
120. Levey A.S. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S. Levey, P.E. de Jong, J.L. Coresh // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 67. – P. 2089–2100.
121. Levey A.S. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol.150. – P.604–612.
122. Lindheimer M.D. Evidence that an acute increase in glomerular filtration has little effect in the dog unless extracellular volume is expanded / M.D. Lindheimer, R.C. Lalone, N.G. Levinsky // *J. Clin. Invest.* – 1967. – V.46. – P.256–265.
123. Locatelli F. The importance of early detection of chronic kidney disease / F. Locatelli, L. Del Vecchio, P. Pozzoni // *Nephrol. Dial. Transplantant.* – 2002. – V. 17(11) – P.2–7.
124. Loo C.S. Acute protein loading in the assessment of renal reserve / C.S. Loo, M. Zaki, A.B. Sulaiman // *Med. J. Malaysia.* – 1994. – Vol.49, № 1. – P.36–43.
125. Markus P. Schlaich. Sympathetic Activation in Chronic kidney Disease: Out of the Shadow / P.Markus Schlaich // *Hypertension.* – 2011. – V.57. – P.683–685.
126. Mizuiri S. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме / S. Mizuiri, I. Hayash, T.Ozawa / Пер с англ. В.А. Рогов, И.М. Кутырина, И.Е. Тареева // *Терапевтический архив.* – 1990. – № 6 – С. 55–58.
127. Mizuiri S. Effects of oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephritic patients / S. Mizuiri, I. Hayash, T. Ozawa // *Nephrol.* – 1988. – Vol.48, № 2 – P.101–106.

128. National Kidney Foundation. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – V.39 (suppl.1). – P.17–31.
129. Okon K. Tubulo–interstitial changes in glomerulopathy. Prognostik significance / K.Okon // *Pol. J. Pathol.* – 2003. – V.54 (3). – P.163–169.
130. Piccinni P. Nephron investigators. Prospective multicentre study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort / P. Piccinni, D. Cruz, S. Gramaticopolo, F. Garzotto, M. Dal Santo, G. Aneloni // *Minerva Anestesiol.* – 2011. – V.77. – P. 1072–1083.
131. Rajasheka A. Diseases with renal manifestations / A. Rajashekar, M.A. Perazella, S. Crowley // *Prim. Clin. Office Pract.* – 2008. – Vol.35. – P.297–328.
132. Remuzzi G. Pathophysiology of progressive nephropathies / G. Remuzzi, N. Bertani // *Engl. J. Med.* – 2002. – V.339, № 20. – P.1448–1456.
133. Ricci Z., Ronco C. New insights in acute kidney failure in the critically ill / Z.Ricci, C. Ronko // *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13662. Published 14 August 2012.
134. Risdon R.A. Pathophysiology of chronic kidney diseases / R.A. Risdon, L. Schainuk L // *N. Engl. J. Med.* – 1970. – V.19 (11). – P.1148–1156.
135. Rondeau E. Role of the rennin–angiotensin system on the renal functional reserve in renal transplant recipients / E. Rondeau, F. Paillard, M.N. Peraldi, I. Violet, S. Tasse, J.C. Dussaule // *Kidney Int.* – 1993. – Vol.44, № 1. – P.165–172.
136. Schack O. Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels / O. Schack, V. Teplan, A. Jabor // *Nephrol. Clin. Pract.* – 2003. – Vol.93. – P.146–151.
137. Schiepati A. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implications / A. Schiepati, G. Remuzzi // *Kidney Int.* – 2005. – V.68 (Suppl. 98). – P.7–10.
138. Segerer S. Chemokines, Chemokine Receptors, and Renal Disease: From Basic Science to Pathophysiological and Therapeutic Studies / S. Segerer, P. Nelson, D. Schlondorff // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – № 11. – P.152–176.

139. Shrier Robert W. Diseases of the kidney and urinary tract / R.W. Shrier // Lippincott Williams & Wilkins. – 2001. – 243 p.
140. Singbartl K. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes / K. Singbartl, J.A. Kellum // *Kidney Int.* – 2012. – V.81. – P.819–825
141. Snively C. Chronic Kidney Disease: Prevention and Treatment of Common Complications / C. Snively, C. Gutierrez // *Am. Pharm. Physician.* – Nov.15, 2004. – V.70, № 10. – P.1921–1928.
142. Sturgiss S. N. Renal reserve during human pregnancy / S.N. Sturgiss, R.T. Wilkinson, J.M. Davison // *Am. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2003. – Vol.284, № 6. – P.1521–1528.
143. Tesch G. H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective / G.H. Tesch // *Nephrology.* – 2010. – Vol.15. – P.609–616.
144. Theilig F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria / F. Theilig // *Ann. Anat.* – 2010. – V.192. – P.125–132
145. Valles P. Renal functional reserve and microalbuminuria excretion in vesicoureteral reflux after surgery correction / P. Valles, M. Crusado // *Medicina (B–Aires).* – 1993. – Vol.53, № 6. – P.507–513.
146. Waikar S.S. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury / S.S. Waikar, K.D. Liu, G.M. Chertow // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – V.3, № 3. – P.844–861.
147. Wee P.M. Testing renal reserve filtration capacity with an amino acid solution / P.M. Wee, W. Ter Geerlings, J.B. Rosman // *Nephrol.* – 2005. – V.41. – P.193–199.
148. Welsh G.I. Insulin Signaling to the Glomerular Podocyte Is Critical for Normal Kidney Function / G.I. Welsh, L.J. Hale, V. H. Eremina // *Cell. Metab.* – 2010. – V.12. – P.329–340.

## РОЗДІЛ ІІІ

### ФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ВОДНО-СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ ДЛІА ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ

Як відомо, нирки виконують провідну роль щодо регуляції стабільності концентрації осмотично активних речовин у крові та інших рідинах внутрішнього середовища організму, їх об'єму, концентрації кожного з іонів (іонна регуляція) і кислотно-лужного стану, тобто водно-сольового гомеостазу у цілому. Нирки забезпечують виділення кінцевих продуктів азотистого обміну, екзогенних речовин і надлишку органічних речовин, що всмокталися в кишечнику чи утворилися в процесі метаболізму. Представлені переконливі дані про важливу метаболічну роль нирки, її участь в обміні білків, ліпідів і вуглеводів: у ній відбуваються руйнування практично всіх пептидних гормонів, білків, особливо альбумінів, глюконеогенез, окисний катаболізм інозїтолу, утворення триацилгліцеринів і фосфолїпідів, які потім надходять у кров [17, 19, 24, 30]. Велике значення мають гормони еритропоетин, простагландіни А, Е, І, ферменти (ренін), що виробляються в нирці, які беруть участь у регуляції артеріального тиску, еритропоезу, метаболізму кальцію, модуляції дії гормонів на клітини. Усі ці різноманітні функції нирки забезпечуються лише декількома процесами – ультрафільтрацією в клубочках, реабсорбцією і секрецією речовин у каналцях, а також завдяки метаболізму та інкреторній діяльності [19, 21, 73]. Регуляція швидкості та об'єму кожного із цих процесів відповідними рефлекторними та гормональними механізмами забезпечує адекватне виконання ниркою її гомеостатичної функції. Але на початку 70-х років ХХ століття регуляція ниркових функцій розглядалася

переважно тільки за рахунок регуляції процесів, що збуваються в каналцях і мало говорилося про зміни фільтрації в клубочках [21, 24, 30]. При чому, до найменш вивчених функцій нирок відноситься волюморегулююча.

Відомо, що нирки є основним ефекторним органом у системі волюморегуляції [27, 29, 83, 97]. Сутністю волюморегуляторних реакцій нирок є первинне зменшення чи збільшення екскреції натрію у відповідь на гіперволемію або гіповолемію з подальшою зміною виведення та з наступною нормалізацією об'єму циркулюючої крові, як основного регуляторного параметра [28, 83]. При цьому обсяг циркулюючої крові приводиться у відповідність з ємністю судинного русла [91]. Вважалося, що зміна виділення натрію відбувається за рахунок регуляції, в основному, його каналцевої реабсорбції [91]. При зменшенні обсягу циркулюючої крові виділення натрію нирками зменшується, в основному, за рахунок збільшення реабсорбції в каналцях [28, 83]. Підвищення реабсорбції відбувається переважно унаслідок впливу на ниркові каналці альдостерону [178]. Основним місцем дії мінералокортикоїдів у нирках є кінцеві відділи дистальних звивистих каналців і збірні трубки [91, 97, 100, 161, 166]. Таким чином, збільшення реабсорбції натрію відбувається в тих відділах нефрона, де здійснюється тільки активний транспорт. Серед інших регуляторів, які включаються при гіповолемії і спрямовані на збільшення реабсорбції натрію в нирках варто назвати ренін-ангіотензинову систему з подальшим включенням альдостерону, хоча допускається і пряма дія АТ II на транспорт натрію [91, 97, 101, 129].

У зв'язку з важливими наслідками затримки натрію в організмі людини проводилися спроби блокади цієї системи з метою корекції оліго-ануричного синдрому, набряків та ін. [29, 32, 36]. Однак, найбільш цікавим з фізіологічної точки зору були дані щодо блокування волюморегулюючої функції нирок при позитивному балансі натрію в організмі. Так, в експериментах на кролях було показано, що введення дезоксикорти-

костеронацетату (ДОКСА) і призначення замість води 1 % сольового розчину знижує активність реніну плазми (АРП) і попереджує падіння швидкості клубочкової фільтрації при гострій нирковій недостатності, викликаної рентгеноконтрастною речовиною [13]. Могутнім поштовхом до розвитку цього напрямку в нефрології послужив синтез препаратів, що пригнічують ангіотензин-конвертуючий фермент (каптоприл, еналоприл, тепротид та ін.) чи блокують рецептори АГ II. Спостерігали підвищення ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації при введенні каптоприлу щурам з однічною обструкцією сечоводу [26] показали, що блокада рецепторів АГ II саралазіном, а також високо сольова дієта зменшують постішемічні порушення мікроциркуляції в нирках з нормалізацією швидкості клубочкової фільтрації і функції канальців [29].

Однак, починаючи з 1987 року в літературі стали з'являтися перші повідомлення про негативний вплив блокади РАС на діяльність нирок. Так, [91] у хворих з однічним стенозом ниркової артерії при пригніченні АКФ ренитеком найшли зменшення фільтраційної фракції, причому, майже у половини пацієнтів зниження цього показника перевищувало 20 %. У хворих гіпертонічною хворобою каптоприл знижував фільтраційну фракцію на 16 %, а швидкість клубочкової фільтрації – на 25 % [88]. Експериментально було встановлено, що інгібітори АКФ викликають у щурів зі стенозом ниркової артерії не тільки функціональні зміни, але і структурні ушкодження канальців та клубочків [75].

Про значення балансу натрію в ниркових ефектах блокаторів РАС уперше було зазначено в роботі [136], в якій створювали у новонароджених цуценят коарктацію аорти і протягом 4 місяців спостерігали зміни функції нирок на тлі введення еналоприлу. Значно більший приріст вмісту креатиніну в плазмі крові і більш виражене зниження швидкості клубочкової фільтрації були виявлені в групі тварин, що знаходились на низьконатрієвій дієті. У тому ж році [15] знайшли дисгенезію нирок плоду в жінок, які в період вагітності приймали капто-

прил, що викликало в дослідях на вагітних кролицях і вівцях внутрішньоутробну загибель плодів. За даними [185] встановлено, що серйозним ускладненням при застосуванні інгібіторів АКФ є розвиток ГНН у хворих із двобічним стенозом ниркової артерії, а також при стенозі артерії єдиної нирки чи ниркового трансплантата. На думку автора, у нормальних умовах при зниженні перфузії нирок для підтримки КФ підсилюється секреція і внутрішньониркова продукція реніну, у результаті чого підвищується утворення АГ II, що збільшує тонус виносної артеріоли. Інгібітори АКФ викликають дилатацію еферентної артеріоли, що в нормі веде до підвищення ниркового кровотоку, але не впливає на КФ.

Системний і локально-нирковий гормон АГ II можна розглядати як основний стрижневий фактор прогресування ниркової недостатності. Його вплив на нирки при активації РААС здійснюється через зміни системної і внутрішньониркової гемодинаміки, через дію на протеїнурію і за рахунок прямих проліферативного і імуномодулюючого ефектів [3, 46, 148, 156].

За фізіологічних умов АГ II сприяє збереженню натрію нирками, стимулюючи синтез альдостерону [185]. Крім того це обумовлено, очевидно, як впливом на КФ, так і прямою стимулюючою дією АГ II на реабсорбцію натрію. Цей вплив АГ II на реабсорбцію натрію визначено на зрізах кори нирок [148], і він очевидно, відображує дію на будь-яке трансмембранне перенесення натрію так, як виявляється і у дослідях на кишечнику. Хоча в літературі існує і протилежна думка – про інгібіторну дію АГ II на транспорт натрію. Ці суперечливі спостереження, очевидно, відбивають залежність ефекту від дози АГ II: у дослідях з мікропункцією і мікроперфузією нефрона показано, що ангіотензин II володіє різним ефектом та впливає на транспорт натрію дозозалежно – у малих дозах він стимулює, а в великих гнітить його [88, 129, 148, 156].

Протилежним чином змінюється функція нирок при збільшенні об'єму позаклітинної рідини і, у першу чергу, об'єму циркулюючої крові; різко зростає екскреція натрію [36, 45,

129, 166, 176]. Збільшення виділення натрію, у якійсь мірі, є наслідком підвищення об'ємного ниркового кровотоку і КФ [21], однак, в основному, вважають, що це може бути результатом пригнічення реабсорбції натрію в канальцях [27, 29]. Зменшення реабсорбції обумовлене появою в крові речовини (речовин), що впливають на канальцевий транспорт електролітів, в першу чергу натрію, і за характером їхньої дії одержали назву натрійуретичного фактору (НУФ) [27, 29]. Факт наявності НУФ незаперечний. Приводяться роботи в літературі [27, 29], що свідчать про вироблення НУФ у головному мозку, печінці. І тільки в роботах 80-их років у цьому напрямку можна відзначити дані про утворення НУФ у нирках [178] і в передсердях [160]. Якщо дотримується думки про те, що НУФ є пептидом, з чим згодні [204], то інші автори ідентифікують його з простагландінами [172]. А деякі дослідники розглядають реакцію на збільшення об'єму циркулюючої крові як складний багатосходинковий процес включення простагландинів, потім кінінів, під впливом яких утворюється НУФ, що завершує реакцію. Однак, незважаючи на численні протиріччя, в одному більшості авторів єдина: під дією НУФ пригнічується реабсорбція натрію в нирках [29, 185]. Однак, у подальшому абревіатура НУФ, тобто речовини, що викликають підвищення натрійурезу, була змінена на  $\alpha$ ПНУГ.

Перші дані про підвищення продукції натрійуретичного фактору в щурів з уремією були представлені в роботі [15], про що свідчило збільшення натрійуретичної активності плазми при поетапному видаленні 3/4 ниркової паренхіми, але надалі показали, що передсердний натрійуретичний гормон ( $\alpha$ ПНУГ) є найважливішим медіатором гострої натрійуретичної відповіді нирки, що залишилася, при видаленні контралатеральної нирки [15] у щурів із субтотальною нефректомією знайшли позитивну кореляцію між  $\alpha$ ПНУГ і креатиніном плазми крові, що свідчить про причинно-наслідковий зв'язок погіршення функції нирок і підвищенням концентрації  $\alpha$ ПНУГ. В умовах уремії, починаючи з 12 тижня, число рецепторів  $\alpha$ ПНУГ у

нирках прогресивно зменшується, і високий рівень  $\alpha$ ПНУГ не в змозі забезпечити відповідних функціональних ефектів: діурез та натрійурез знижуються на тлі підвищення концентрацій у плазмі крові АГ II і альдостерону [12, 185].

У щурів з нефротичним синдромом, після внутрішньовенного введення 0,9 % розчину хлористого натрію, вміст  $\alpha$ ПНУГ у нирках не змінювався, хоча в контрольній групі тварин нирковий рівень цього пептиду зростає [178]. На думку [137] відсутність нормальної відповіді нирок при нефротичному синдромі на збільшення об'єму циркулюючої крові пов'язана не з порушенням секреції  $\alpha$ ПНУГ, а зі зміною ниркової реакції на пептид. Зменшена діуретична і натрійуретична відповідь нирок на  $\alpha$ ПНУГ при експериментальному нефротичному синдромі була стверджена, однак, за даними цих авторів тканинні рецептори  $\alpha$ ПНУГ не відрізнялися від контролю.

У той же час не вирішене остаточно питання про відділ нефрона, у якому відбувається пригнічення реабсорбції натрію: на думку одних дослідників це відбувається в епітелії проксимальних звивистих каналців [91, 95, 148], інші ж автори наводять дані на користь дистальних каналців [175], хоча отримані дані про зменшення транспорту в товстому відділі петлі Генле і навіть у збірних трубках [88, 96, 100], у яких деякими авторами допускається включення протилежно спрямованого механізму – секреції натрію [88]. Виходячи з того, що НУФ пригнічує реабсорбцію натрію часто не змінюючи гемодинаміку, а значить і дію фізичних факторів, які впливають на перенесення натрію, багато дослідників звернули свою увагу на характер впливу НУФ на активний транспорт натрію, тобто блокаду  $\text{NaK ATPaзи}$ .

Серед інших біологічно активних речовин, що пригнічують реабсорбцію натрію в ниркових каналцях, варто згадати дофамін, паратгормон і, особливо, простагландіни та кініни [161]. Останнім присвячена особливо велика кількість літератури, причому багато авторів припускають їх участь у підвищенні екскреції натрію при збільшенні позаклітинного про-

стору. Зокрема, показано, що екскреція каллікреїну із сечею корелює з виділенням натрію у нормі і при розширенні позаклітинного простору, при цьому в нирках зростала активність каллікреїну; натрійурез також супроводжувався паралельним підвищенням виведення брадикініну. Це дозволило висловити думку про пряму дію кінінів на екскрецію натрію шляхом пригнічення реабсорбції [91]. А деякі автори навіть розглядають феномен «вислизання» від натрій затримуючої дії альдостерону, як прямий наслідок активації каллікреїн-кінінової системи. Однак, у літературі є досить багато робіт, у яких не виявлений настільки чіткий взаємозв'язок між станом каллікреїн-кінінової системи з виділенням натрію [80, 91]. Така суперечливість даних може бути обумовлена і тим, що кінінова система скоріше не сама безпосередньо впливає на реабсорбцію натрію, а опосередковує свій вплив через стимуляцію синтезу простагландинів [137, 178], діуретичний і натрійуретичний ефект яких добре відомий. Так, наприклад, блокада синтезу простагландинів звичайно супроводжується зниженням діурезу і екскреції натрію, що показано у нашій лабораторії Гоженко А.І. (1985) і підтверджено [21, 24, 28, 31], а стимуляція їх синтезу після введення арахідонової кислоти в ниркову артерію супроводжувалася підвищенням виділення простагландинів E<sub>2</sub>, F<sub>2a</sub>, поряд зі збільшенням діурезу, екскреції осмотично активних речовин, натрію. Цікаво, що деякі автори підкреслюють, що натрійуретична дія простагландинів виявляється саме при сольовому навантаженні.

Нирки займають одне з центральних місць у повідомленнях, що стосуються фізіологічного і патофізіологічного значення циклічних нуклеотидів (цГМФ) та цАМФ, оскільки вони є об'єктом регуляторного впливу багатьох гормонів, у ролі вторинних месенджерів яких виступають цАМФ чи цГМФ. Найбільш докладним з них є оглядова робота P.D.Thomas, опублікована у вигляді розділу в монографії «Гормони і нирки» за його редакцією [196]. Однак, приведені в ній дані охоплюють період з 60-х до 80-х років і багато в чому су-

перечливі. У 1986 році з нирок свиней виділили фактор, який викликає підвищену чутливість артеріол шурів до впливу норадреналіну й АГ II. За молекулярною масою, поглинанням в ультрафіолетовому спектрі і хроматографічно фактор був ідентичний цАМФ. У здорових добровольців установили наявність лінійної кореляції між базальною концентрацією цАМФ у лімфоцитах і систолічним ( $r=0,78$ ), а також діастолічним ( $r=0,81$ ) артеріальними тисками [173]. Приведені дані роботи [91], в якій вводили здоровим людям адреналін у зростаючих дозах і знайшли позитивний кореляційний зв'язок рівня цАМФ у плазмі крові із систолічним тиском. У відповідь на введення метахоліну спостерігалось зниження артеріального тиску і значне збільшення концентрації в плазмі цГМФ показали, що вазодилатація під впливом ацетилхоліну опосередкована активністю цГМФ-залежної протеїнкінази.

Одним з механізмів судинорозширювальної дії цГМФ є підвищення утворення ендотеліального фактору релаксації. Окрім того, установили, що цГМФ гнітить секрецію реніну. Напроти, введення в ниркову артерію собак дибутирил-цАМФ підвищувало виділення реніну в 5 разів [178], а додавання дибутирил-цАМФ у культуру ренін-секретуючих клітин дозозалежно збільшувало продукцію реніну, що свідчить про прямий стимулюючий вплив цАМФ на юкстагломерулярний апарат нефрону.

Осморегулююча функція нирок реалізується, у першу чергу, шляхом зміни транспорту води [27, 83]. Вода реабсорбується за осмотичним градієнтом концентрації, що створюється завдяки роботі протитечійного множника. Робота протитечійного множника регулюється переважно антидіуретичним гормоном [13, 22, 54, 82]. Важливим фактором функціонування протитечійно-множnikової системи є швидкість руху сечі у нефроні [54]. Поряд із загальновизнаним положенням про регуляцію реабсорбції води, як про провідний механізм осморегуляції, у літературі є дані про те, що при введенні сольових розчинів у малому об'ємі, яке не впливає суттєво на об'єм по-

заклітинної рідини і, отже, не викликає волюморегуляторних реакцій, збільшується екскреція натрію нирками. Підвищення натрійурезу пов'язують з дією антидіуретичного гормону [178], чи спільного впливу з окситоцином, а можливо, ще з якимись додатковими факторами [1,3]. Натрійурез при гіперосмотичних стимулах зростає, а при підвищенні осмолярності плазми, в умовах надходження обмеженої кількості рідини, виділення натрію змінюється протилежним чином – зростає реабсорбція води в проксимальних канальцях [91, 128]. Отже, при осморегулюючих реакціях нирок має місце і зміна реабсорбції натрію.

Оскільки позаклітинна концентрація та загальний вміст натрію є одним з основних параметрів сталості внутрішнього середовища організму [12, 14, 42], доцільно було проаналізувати вплив гіпо- і гіпернатрієвих раціонів на стан систем регуляції гомеостазу натрію.

Споживання натрію коливається у здорових людей від близько нуля до 15-20 гр. у день. Нирки, проте, підтримують екстрацелюлярний об'єм у досить вузьких межах, що забезпечується гормональною регуляцією їхньої діяльності з індукцією адекватних змін активності внутрішньониркових посередників передачі гуморального сигналу на структурно-функціональні системи клітинної відповіді [111]. При цьому ініціюючим фактором гормональних реакцій є баланс натрію в організмі. У дослідженнях [123] здорові добровольці знаходилися послідовно на дієті з нормальним, високим і низьким вмістом натрію. Осмолярність і об'єм плазми збільшувалися паралельно наростанню вмісту натрію в раціоні. Автори виявили достовірну кореляцію рівня вазопресину в сечі з осмолярністю плазми, а також позитивний кореляційний зв'язок концентрації вазопресину в плазмі крові і екскреції натрію із сечею на тлі зниження активності РААС. [96] показали, що зростання ниркової екскреції натрію і низька швидкість іонного обміну в дорослих шурів при навантаженні ізотонічним розчином хлориду натрію пов'язані з пригніченням секреції

альдостерону. При зменшенні концентрації натрію в інкубаційному середовищі з 133 до 23 ммоль/л, секреція активного реніну тонкими зрізами коркового шару нирок кролика підвищувалася на 48 %, а виділення неактивного реніну знижувалося на 85,9 %. Частка неактивної форми в загальному реніні зменшувалася в 7 разів [124]. Сольове навантаження знижувало кардіопульмональний рефлекторний контроль звільнення реніну в людини і усувало відповідь ниркової гемодинаміки та виділення реніну на стимуляцію ниркових нервів у собак [178]. У щурів, що знаходилися протягом тижня на раціоні з низьким (І гр.), нормальним (ІІ гр.) чи високим (ІІІ гр.) вмістом хлористого натрію АРП зворотно пропорційно залежала від надходження в організм натрію: АРП І гр.>АРП ІІ гр.>АРП ІІІ гр.. Встановлено, що в корковому шарі нирок щурів при низьконатрієвій дієті рівень мРНК реніну підвищується, а при високонатрієвій – знижується, тоді як у печінці і мозку вміст мРНК не залежить від натрію. У роботі [181] досліджені АРП, екскреція реніну із сечею і вміст реніну в гомогенатах коркової речовини нирок у щурів, що знаходилися на дієті з низьким (І гр.), нормальним (ІІ гр.) і високим (ІІІ гр.) вмістом натрію. У І групі спостерігалось підвищення АРП у 15 разів, екскреція реніну із сечею – у 16 разів, вміст реніну в нирках – у 2,5 рази в порівнянні з ІІ групою. У ІІІ групі АРП знижувався до 25 %, екскреція реніну – до 20 %, нирковий рівень реніну – до 35 % від відповідних показників ІІ групи. Автори встановили, що в сечу попадає тільки активний ренін, а не проренін, а його екскреція прямо корелює з АРП і зв'язана від'ємною кореляцією з надходженням натрію в організм [184]. Вивчали динаміку змін активного і загального реніну плазми, виділення реніну тонкими зрізами коркової речовини нирок і вмісту реніну в тканині всієї нирки через 1, 2, 4, 7 і 14 днів після переведення щурів на низьконатрієву дієту. У контрольній групі щурів, що споживають нормальну кількість натрію, активний ренін складав 28 % від загального реніну плазми. При дефіциті натрію в раціоні активний ренін

підвищувався з 1 до 14 дня, загальний ренін зростав на 4 день, а до 7 дня дорівнював активному реніну. Виділення реніну зрізами нирок у контролі відповідало загальному реніну і збільшувалося в 5 разів при утриманні тварин на низьконатрієвій дієті [44]. Виявили також іРНК ангіотензиногену в корковій і мозковій речовині нирок у рівних співвідношеннях, а іРНК реніну локалізувалася переважно в корковій речовині і при низьконатрієвій дієті зростала в 6,8 раз, у той час як рівень іРНК ангіотензиногену в корковому шарі нирок збільшувався в 3,5 рази, а в медулярному – у 1,5 рази в порівнянні зі щурами, що одержували високонатрієву дієту.

При інфузії 6 % розчину натрію хлориду в черевну аорту собак дистальніше ниркових артерій осмолярність плазми крові збільшувалася при одночасному зростанні концентрацій АДГ і  $\alpha$ ПНУГ в плазмі, а утримання щурів на високонатрієвій дієті викликало достовірне підвищення рівня  $\alpha$ ПНУГ у плазмі й у тканинах правого і лівого передсердь. У щурів з односторонньою нефректомією і стенозом ниркової артерії, що одержували раціон з обмеженням натрію, концентрація  $\alpha$ ПНУГ у крові не відрізнялася від такої в групі тварин, що споживали нормальну кількість натрію, хоча в останніх відзначалося значне підвищення іРНК і  $\alpha$ ПНУГ у правих і лівих передсердях [129]. Тобто,  $\alpha$ ПНУГ відіграє важливу роль в регуляції гомеостазу натрію.

У роботі [127], в якій досліджувались сезонні впливи на показники крові і функції нирок у юнаків і дорослих у спокої і після водно-сольових навантажень, звертається увага на збільшену натрійуретичну реакцію на сольове навантаження в зимовий час, що виникає в результаті більш сильного в цей сезон зниження концентрації антинатрійуретичних гормонів – альдостерону і пролактину.

Таким чином, виконання основних ниркових функцій в значній мірі пов'язано із зміною екскреції натрію, що відбувається як за рахунок ШКФ, так і реабсорбції. При чому, швидке і ефективне включення гомеостатичних систем регуляції

водно-сольового обміну свідчить про високу чутливість і точність цих механізмів.

Встановлено, що збільшення споживання натрію або введення NaCl до шлунку тварин супроводжується зростанням екскреції натрію та ШКФ. Ці дослідження підтверджені даними щодо вивчення гомеостатичних функцій нирок при прийомі добровольцями розчинів хлориду натрію з різною концентрацією – від 0,05 % до 0,9 % [22].

Показано, що пиття таких розчинів в кількості 0,5 % від маси тіла у здорових осіб супроводжується збільшенням екскреції натрію та креатиніну починаючи 0,1 % NaCl з максимальним збільшенням до 0,5 %. Подальше збільшення не супроводжується зростанням екскреції креатиніну. При більших концентраціях хлориду натрію зменшується діурез [22].

На нашу думку, головним параметром, зміна якого супроводжується змінами ШКФ та реалізацією ФНР є об'єм позаклітинної рідини. Так, розрахункове відхилення (збільшення) об'єм позаклітинної рідини – 2,5 % та менш по нашим даним призводить до збільшення ШКФ за рахунок включення ФНР.

### ***Фізіологічне обґрунтування шляхів визначення ФНР***

В експериментах на щурах нами було показано, що в фізіологічних умовах головним чинником, який впливає на величину ШКФ є баланс натрію, що залежить в значній мірі від надходження іону до організму. Встановлено, що найнижчі показники ШКФ притаманні тваринам, які знаходились на раціоні харчування з мінімальною кількістю натрію, зростання споживання якого призводило до підвищення ШКФ, яка досягла максимуму при використанні для пиття тварин 0,9 % розчину хлориду натрію [63]. Було також встановлено, зростання ШКФ, яке відбувається як в умовах утримання на такому харчовальному раціоні, також і спостерігається у відповідь на гостре сольове навантаження.

Були показані та обґрунтовані такі основні механізми включення ФНР: збільшення натрію в організмі призводить до зростання об'ємів позаклітинного та внутрішньосудинного просторів з подальшим підвищенням синтезу  $\alpha$ ПНУГ, пригніченням внутрішньониркової РАС, підвищення синтезу у нирках простагландинів (ПГ) та NO. Переваження вазодилатуючих факторів ПГ та NO над вазоскорочуючими призводить до збільшення ниркового кровообігу та зростання ШКФ [22].

У подальших дослідженнях на нефрологічно здорових особах підтвержені основні положення, що були сформульовані в експериментальних дослідженнях. Окрім того, у дослідках на здорових добровольцях по вивченню ШКФ при навантаженні розчином хлориду натрію з концентрацією 0,05 % – 1 %, встановлено, що значуще підвищення ШКФ відбувається при прийомі сольового розчину з концентрацією натрію хлориду 0,5 % у кількості 0,5 % від маси тіла, що викликає включення ФНР та механізмів виведення із організму надлишку натрію хлору і ОАР, яке спрямовано на нормалізацію водно-сольового гомеостазу [54, 62].

Враховуючи, що в літературі немає єдиної точки зору на механізми включення ФНР, а це обмежує його використання для висновків, щодо діагностичної ролі, а також не вказує на шляхи удосконалення методик його визначення, нами на основі визначення провідної ролі волюморегуляції та її залежності від надходження натрію в організм була запропонована та апробована наступна методика визначення ФНР.

### ***Методика визначення ФНР з використанням розчину хлориду натрію***

Для визначення ФНР, тобто наявності та величини зростання ШКФ після сольового навантаження слід визначити ШКФ спокою в умовах стаціонару. Як показали наші дослідження можливі два варіанта визначення. Перший та найбільш

точний – це визначення ШКФ по добовому кліренсу креатиніну (КК) за формулою (ф.1.):

$$\text{ШКФ}_D (\text{мл/мин}) = \frac{EK}{P_K} \times 1000 \quad (\text{ф.1.})$$

Примітки:

1. EK – екскреція креатиніну за добу, що дорівнює  $U_K \times D$ ;
2.  $U_K$  – концентрація креатиніну у сечі, що зібрана за добу, ммоль/л,
3. D – кількість сечі за добу;
4.  $P_K$  – концентрація креатиніну у плазмі крові, ммоль/л.

Сечу збирають за добу, зберігаючи проби у холодильнику. Кров для дослідження забирають натще у день дослідження.

За другим варіантом можливо розрахувати ШКФ за формулою Кокрофта-Голта, бо як показали наші дослідження, розрахункові показники практично не відрізняються від результатів отриманих при визначенні ШКФ за допомогою добового КК у разі відсутності суттєвих змін функцій нирок на протязі дослідження ФНР (ф.2.):

$$\text{ШКФ}_{(\text{мл/хв})} = \frac{[140 - \text{вік у роках} \times \text{маса тіла (кг)}]}{\text{Креатинін крові (мкмоль/л)}} \times 0,85 \text{ для жінок} \quad (\text{ф.2.})$$

На наступний день після визначення ШКФ по даним добового діурезу, або при розрахунку за формулою Кокрофта-Голта, зранку натще після спорожнення сечового міхура обстежуваний випиває 0,5 % водний розчин натрію хлориду у кількості 0,5 % від маси тіла за 3 – 5 хв. Такого об'єму та концентрації розчину достатньо для утворення необхідної загальної кількості сечі для фізіологічного подразнення сечового міхура й його повного спорожнення, а також до впливу на механізми волюморегуляції.

Після навантаження, на протязі однієї години пацієнт знаходиться у положенні сидячи. Через годину спорожнює сечо-

вий міхур. Замірюється загальний об'єм виділеної сечі, та з неї відбирається проба для визначення концентрації креатиніну.

У сечі та плазмі крові визначається концентрація креатиніну загально прийнятим методом з пікриновою кислотою. У подальшому розраховується відсоткове відношення діурезу індукованого до діурезу добового величинах приведених до 1 хв.

Надалі розраховували ШКФ за КК при індукованому сольовому діурезі за формулою (ф.3.):

$$KK_{60} = \frac{EK}{P_k} \quad (\text{ф.3.})$$

Примітки:

1. EK – екскреція креатиніну за добу, що дорівнює  $U_k \times D_{60}$ ;
2.  $U_k$  – концентрація креатиніну у сечі, що зібрана за годину, ммоль/л;
3.  $D_{60}$  – кількість сечі за годину;
4.  $P_k$  – концентрація креатиніну у плазмі крові, ммоль/л.

У подальшому розраховували величину ФНР у відсотках, до даних ШКФ<sub>д</sub>, отриманих в добовому діурезі, чи за формулою Кокрофта-Голта (ф.4.):

$$ФНР = \frac{ШКФ_{60} - ШКФ_{\delta}}{ШКФ_{\delta}} \times 100 \quad (\text{ф.4.})$$

Обґрунтовано та визначено, що заснованою на фізіологічних механізмах та діагностично оптимальною методикою вивчення ФНР, є водно-сольове навантаження 0,5 % розчином хлориду натрію в об'ємі 0,5 % від маси тіла, з визначенням ШКФ та її % співвідношення до ШКФ при спонтанному добовому діурезі або до величини розрахункової ШКФ по формулі Кокрофта-Голта.

Тому проба з прийомом 0,5 % розчину хлориду натрію в кількості 0,5 % від маси тіла визначена нами як оптимальний

фізіологічно обґрунтований спосіб вивчення ФНР [23]. Про це свідчать результати подальших наших дослідженнях ФНР у здорових осіб, пацієнтів з цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою та токсичною нефропатією.

Тому фізіологічне значення ФНР це можливість зростання потужності гомеостатичних функцій нирок:

- екскреторної – фізіологічна вагітність супроводжується зростанням виділення кінцевих продуктів обміну (азотистого);
- волюмо-, іонно- та кислото- регулюючих функцій за рахунок збільшення надходження об'єму рідини до дистального відділу нефрону дає змогу для більш ефективної регуляції ниркових функцій.

Бо, основна регуляція об'єму та іонного складу позаклітинної рідини здійснюється на рівні дистального відділу нефрону:

- функціональні можливості дистального відділу нефрону залежать від кількості рідини, що надходить;
- інтенсивність каналцевого транспорту (реабсорбція і секреція) при цьому зростає.

Тому, на наш погляд, особлива роль ФНР полягає в виділенні надлишку іонів (Na, K та ін.), що надійшли до організму та кислот, що утворюються.

В умовах патології нирок ФНР є фізіологічною основою компенсації та реалізації ниркових гомеостатичних функцій при загибелі нефронів або пошкодженні діючих нефронів.

У клінічній патофізіології та нефрології за величиною ФНР можна судити про:

- компенсовану фазу розвитку хронічної хвороби нирок;
- етапи розвитку хронічної хвороби нирок.

Окрім того, показано, що метод виявлення ФНР допустимий і при експериментальному дослідженні функції нирок на лабораторних тваринах, у тому числі на собаках і на щурах.

Згідно класифікації ХХН, на першому етапі розвитку захворювання у нирках розвиваються компенсаторні механізми,

що призводять до явищ гіперфільтрації у неушкоджених нефронах, яка і забезпечує відновлення загальної величини ШКФ до нормальних показників, не дивлячись на зменшення кількості функціонуючих нефронів. Важливим критерієм, за яким можна відстежити стан нирок та розвиток захворювання, наразі може бути лише наявність, величини та зміни ФНР. Тільки після зникнення останнього, як наслідок прогресування ХХН, зменшується ШКФ у спокою в умовах стаціонару, що призводить до підвищення рівня азотемії, особливо величини креатиніну плазми крові, аж до розвитку ХНН. Не дивлячись на важливість значення ФНР, наразі його визначення не знайшло широкого використання у нефрологічній практиці [113, 118, 139, 168, 176].

У теперішній час в клінічній практиці також немає уніфікованого методу діагностики внутрішньоклубочкової гіпертензії. Окремі дослідники пропонують використовувати для цих цілей визначення ФНР. В експериментальних клінічних дослідженнях показаний значний ефект впливу прийому білку на ШКФ. Здатність білкової їжі впливати на ниркову функцію у людей і тварин вказує на те, що ШКФ не є фіксованою функцією. Можливість варіабельності ШКФ, так само, як і концепція гіперфільтрації, обумовлює існування ФНР, що відображає здатність нирок підвищувати нирковий плазмотік і ШКФ у відповідь на білкове (глюкагонове, допамінове, амінокислотне) навантаження. Таким чином, стимульована ШКФ може слугувати індикатором функціональної і анатомічної цілісності ниркової паренхіми.

Відомо, що у розвитку патології нирок є два провідних механізми – пошкодження нефронів та тимчасовий спазм судин. Застосовуючи запропоноване нами навантаження ми практично виключаємо механізм тимчасового спазму судин та можемо оцінити безпосередньо стан нефронів.

Кількісною мірою ФНР є різниця між максимальною швидкістю і її базальним рівнем, виражена у відсотках від вихідного рівня. Збереженим рахується ФНР  $\geq 10$  %, зниженим

від 5 % до 10 %,  $\leq 5$  % і відсутнім – при його негативних значеннях. Зниження чи відсутність ФНР, на думку більшості дослідників, є клінічним маркером гіперфільтрації у діючих нефронах. Такий стан часто виявляється при ХНН, артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті, у осіб з єдиною ниркою. В той же час, даних про нирковий функціональний резерв при різних клінічних і морфологічних формах хронічного гломеруло-нефриту досить мало [18, 34, 119].

Запропонована методика дозволяє визначити ступінь недостатності функції нирок та зробити висновок щодо стадії розвитку ХНН. Так, коли у пацієнта виявляються ознаки ХНН, особливо у вигляді сечового синдрому, який спостерігається на протязі більш як трьох місяців, а рівень креатиніну у плазмі крові та ШКФ знаходяться у межах норми, то тільки визначення ФНР, на нашу думку, дозволить діагностувати наявність та ступінь порушення функції нирок. Так, якщо ФНР буде у межах норми, то можна стверджувати про початковий період захворювання, тобто латентну стадію, коли має місце ушкодження нефронів, але їх кількість не зменшена і компенсація відбувається за рахунок адаптивного збільшення каналцевого транспорту, і такий стан можна вважати зворотнім. Якщо ШКФ буде в межах нормальних показників, але ФНР не виявляється, то це вказує на можливе зменшення кількості нефронів і компенсацію за рахунок збільшення фільтрації у діючих нефронах. Якщо ШКФ буде знижена ФНР і не виявляється – це свідчить про істинне зменшення кількості нефронів внаслідок прогресування їх загибелі.

При подальшому клінічному спостереженні за хворими ХНН, особливо це стосується уражень нирок при цукровому діабеті, гіпертонічній хворобі тощо, тобто у разі, коли патологічні зміни органів є вторинними по відношенню до основного захворювання, визначення ФНР може бути єдиним можливим засобом моніторингу за розвитком патологічного процесу у нирках. Тобто зменшення ФНР може бути об'єктивним критерієм пошкодження та загибелі нефронів, а в цілому і прогресу-

вання ХХН, наприклад, при ураженні нирок при цукровому діабеті. У науково-дослідних роботах визначення ФНР може дозволити дійти до висновку щодо змін ниркових процесів (клубочкових чи канальцевих) які приймають участь у гомеостатичних функціях нирок.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алиев Р.А. Роль этиологических и других факторов в развитии хронической почечной недостаточности / Р.А. Алиев // Нефрология и диализ. – 2002. – Т.3, № 3. – С.358–364.
2. Барри Бреннер М. Хроническая почечная недостаточность: патофизиологические и клинические особенности / М. Барри Бреннер, Дж. Майкл Лазарус // Пер. с англ. – СПб., 2000. – 187 с.
3. Березин А.Е. Клиническое и прогностическое значение биологических маркеров в стратификации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор литературы) / А.Е. Березин // Український медичний часопис. – 2010. – № 6(80). – С.79–85.
4. Бобкова И.Н. Матриксные металлопротеиназы в патогенезе острых и хронических заболеваний почек (обзор литературы) / И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, О.А. Ли // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 105–111.
5. Борисов И.А. Хроническая почечная недостаточность / И. А. Борисов // В мире лекарств. – 1999. – № 1. – С.18–21.
6. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек / Б.М. Бреннер // Нефрология. – 1999. – Т.3, № 4. – С. 23–27.
7. Будаичиева А.Б. Клиническое значение функционального ренального резерва у больных нефротическим гломерулонефритом / А.Б. Будаичиева, Р.Р. Калиев // Бюллетень Сибирской медицины. – 2007. – № 1. – С. 147–155.
8. Бурлака Н.І. Механізми ниркового функціонального резерву в нормі та при сулемовій нефропатії: : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04 / Бурлака Н.І.; Луганський держ. мед. ун-т. – Луганськ, 2008. – 16 с.
9. Вандер А. Физиология почек / А. Вандер // Пер. с англ. – СПб. – 2000. – 256 с.
10. Ваннат М.Д. Прогресування хронічної ниркової недостатності / М.Д. Ваннат // Актуальні проблеми нефрології: Зб. Наук. Праць. – Київ. – 2003. – Вип. № 3. – С.11–15.

11. Владимирова М.П. Вплив бурштинової кислоти на енергетичний обмін нирок білих щурів при експериментальній сулемовій нефропатії / М.П. Владимирова, О.А. Топор, І.В. Савицький // Клінічна та експериментальна патологія: Матеріали ІУ національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю. – 2004. – Т. № 2, Ч.2. – С.364–368.
12. Власенко М.А. Механизмы развития гломерулосклероза при хронических гломерулонефритах / М.А. Власенко, Н.В. Ромасько // Український терапевтичний журнал. – 2002. – № 2. – С.19–24.
13. Власик Л.І. Особливості нефротоксичної дії малих доз промислових отрут у залежності від віку (експериментальне дослідження) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 31.12.01 / Власик Л.І.; Ін-т фармакол. і токсик. АМНУ. – Київ, 2001. – 32 с.
14. Возіанов О.Ф. Гостра ниркова недостатність / О.Ф. Возіанов, А.І. Гоженко, О.С. Федорук // Монографія. – Одеса. – 2004. – 488 с.
15. Габбасова Н.В. Сопоставление скорости клубочковой фильтрации, функционального почечного резерва и уропротеинограмм у больных с единственной почкой / Н.В. Габбасова, Л.В. Красных, М.В. Габбасов // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины. – СПб. – 2002. – С.164.
16. Гістологічна класифікація, глосарій та морфологічна характеристика первинних гломерулярних захворювань. – Київ. – 2003. – 12 с.
17. Гоженко А.И. Некоторые особенности деятельности и энергетического обмена почек в динамике экспериментального нефрита: автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.03.04 / Гоженко А.И.; Черновицкий гос. мед. ин-т. – Черновцы, 1976. – 17 с.
18. Гоженко А.И. Патогенез токсичных нефропатий / А. И. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. – № 2 (4). – С.9–15.
19. Гоженко А.И. Патофизиология почек: от эксперимента к клинике / А.И. Гоженко // Актовая речь на торжественном заседании Ученого совета Украинского НИИ медицины транспорта 16.02.2013. – Одесса. – 2013. – 32 с.
20. Гоженко А. І. Роль оксиду азоту в молекулярно-клітинних механізмах функції нирок / А.І. Гоженко // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 74, № 4а. – С.96–97.

21. Гоженко А.И. Состояние кровотока в корковом веществе почек при нефротоксической форме острой почечной недостаточности / А.И. Гоженко // Кровообращение. – 1986. – Т.19, № 13. – С. 57–58.
22. Гоженко А. И. Физиологические основы оптимального водопотребления / А. И. Гоженко, Т. Л. Лебедева // Химия и технология воды. – 2010. – Т.32, № 5. – С. 523–535.
23. Гоженко А.И. Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение / А.И. Гоженко, А.В. Хаминич, Е.А. Гоженко // Нефрология. – 2009. – Т.13, № 3. – С.149.
24. Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек : дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.04 : защищ. 1987 / Гоженко Анатолий Иванович. – Черновцы, 1987. – 368 с.
25. Гоженко А.І. Спосіб діагностики сечового синдрому за Гоженко / А.І. Гоженко, С.І. Долوماتов, О. К. Лобанов, С.Г. Котюжинська // Клінічна та експериментальна патологія. – 2003. – Т.2, № 3. – С.32–34.
26. Гоженко А.И. Возрастные особенности состояния почечного функционального резерва у интактных крыс / А.И. Гоженко, С.И. Долوماتов, Л.В. Романив, Е.А. Долوماتова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т.4, № 3. – С.42–45.
27. Гоженко А.И. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей / А.И. Гоженко, С.И. Долوماتов, П.А. Шумилов, Е.Я. Топор, В.А. Пятенко, И.Ю. Бадьин // Нефрология. – 2004. – Т.8, № 2. – С.44–48.
28. Гоженко А.І. Вплив хлориду кадмію на стан осморегулювальної функції нирок білих щурів за умов водного та сольового навантаження / А.І. Гоженко, В.Ю. Карчаускас, С.І. Долوماتов // Одеський медичний журнал. – 2002. – № 6. – С.16–19.
29. Гоженко А.И. Функция почек крыс при кадмиевой нефропатии в условиях водной и солевой нагрузок / А.И. Гоженко, В.Ю. Карчаускас, Долوماتов С.И. // Нефрология. – 2002. – Т.6, № 3. – С.75–78.
30. Гоженко А.И. Взаимосвязь энергетического обмена, почечных процессов и функций в норме и патологии / А.И. Гоженко, С.И. Конкин, А.С. Федорук // Украинский НДИ медицины транспорта. – Одесса, 1997. – 70с.

31. Гоженко А.И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А.И. Гоженко, Н.И. Куксань, Е.А. Гоженко // Нефрология. – 2001. – Т.5, № 4. – С.70–73.
32. Гоженко А.И. Патогенез поліурічної стадії нефротоксичної гострої ниркової недостатності / А.И. Гоженко, Ю.Є. Роговий, О.С. Федорук, І.А. Кузьменко // Журнал Академії медичних наук України. – 2000. – Т.6, № 4. – С.775–782.
33. Гоженко А.І. «Приховане» ушкодження проксимального відділу нефрону / А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий, О. С. Федорук // Одеський медичний журнал. – 2001. – № 5. – С.16–19.
34. Спосіб визначення ниркового функціонального резерву: методичні рекомендації / А.І. Гоженко, В.М. Сірман, О.А. Гоженко, А.В. Хамініч, Т.Л. Лебедева, О.Б. Квасницька, О.М. Москаленко, О.О. Жижневська – Київ, 2012. – 26 с.
35. Денисенко И.Л. Определение почечного функционального резерва / И.Л. Денисенко, Л.Н. Акимова, Т.О. Абисова // Клинико-лабораторная диагностика – 2000. – № 1. – С.17–18.
36. Джеймс А. Шейман. Патофизиология почки / Д.А Шейман // Москва, 1997. – 224 с.
37. Длоуга Г. Онтогенез почек / Г. Длоуга, И. Кришечек, Ю. Наточин // Ленинград: Наука, 1981. – 184 с.
38. Добронравов В.А. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической нефропатии / В.А. Добронравов // Нефрология. – 2003. – Т.7, № 2. – С.93–100.
39. Дудар І.О. Прогресування хронічної хвороби нирок: стан оксидативного стресу на різних стадіях ХХН / І.О. Дудар, О.М. Лобода, Л.В. Король, В.В. Алексєєва // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – № 2 (34). – С.18–24.
40. Дудар І.О. Хронічні запалення при хронічній хворобі нирок. Гіпотези та відповіді / І.О. Дудар // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1(13). – С.33–42.
41. Дудар І.О. Ренопротекція: реальні можливості сьогодні / І.О. Дудар, М.П. Величко // Ліки України. – 2004. – № 9. – С.18–23, 26–32.
42. Егорова Е.Т. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит при АНЦА-ассоциированных васкулитах: течение, эффективность лечения, прогноз / Е.Т. Егорова, Н.А. Томилина, Л.С. Бирюкова // Нефрология и диализ. – 2007. – Т.9, № 3. – С.228–240.

43. Ермоленко В.М. Нефропротективная роль малобелковой диеты: эволюция взглядов / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова // Урология и нефрология. – 2013. – № 47. – С.18–23.
44. Есаян А.М. Влияние белковой нагрузки на функциональное состояние почек у больных хроническим гломерулонефритом / А.М. Есаян, А.Г. Кучер, И.Г. Каюков // Терапевтический архив. – 2002. – № 6. – С.19–24.
45. Жаркий С.Л. Состояние почечного кровотока у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом / С.Л. Жаркий, И.М. Жаркая, Е.Н. Рожковская // Нефрология. – 2000. – Т.4, № 2. – С. 56–59.
46. Запорожан В.Н. Роль ренин–ангиотензиновой системы и цикла оксида азота в патогенезе гипертиреоидной почки / В.Н. Запорожан, С.И. Доломатов // Нефрология. – 2007. – № 1. – С. 92–97.
47. Зуб Л.О. Характеристика деяких прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих з різними клінічними варіантами хронічного гломерулонефриту / Л.О. Зуб // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1(13). – С.31–33.
48. Зуб Л.О. Роль трансформуючого фактору росту та фактора некрозу пухлин у прогресуванні хронічного гломерулонефриту / Л.О. Зуб, В.Є. дрянська, В.І. Фесенкова // Імунологія та алергологія. – 2006. – № 3. – С.29–29.
49. Иванов Д.Д. Гіперактивність симпатичної системи та ризик розвитку хронічної ниркової недостатності / Д.Д. Иванов // Врачебная практика. – 2002. – № 2. – С.26–30.
50. Иванов Д.Д. Дискусія щодо нефрологічного консенсусу по прийняттю класифікації хронічних захворювань нирок і хронічної ниркової недостатності в Україні / Д.Д. Иванов // Актуальні проблеми нефрології: Зб. наук. Праць. – Київ. – 2004. – Вип..10. – С.20–24.
51. Иванов Д.Д. Хронічне захворювання нирок. Діагностика та лікувальна тактика за даними доказової медицини / Д.Д. Иванов // Ліки України. – 2006. – № 6. – С.19–22.
52. Иванов Д.Д. Нефрологія в практиці сімейного лікаря / Д.Д. Иванов, О.М. Корж // Київ, 2006. – 272 с.
53. Иванов Д.Д. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей / Д.Д. Иванов, С.В. Кушниренко // Ліки України. – Київ. – 2006. – № 19/1. – С.28–32.

54. Клар С. Почка и гомеостаз в норме и при патологии: Пер. с англ. / С. Клар // Москва. – 1987. – С.170–216.
55. Козловская Н.Л. Особенности поражения почек, обусловленного сочетанием гломерулонефрита и АФС–ассоциированной нефропатии при системной красной волчанке / Н.Л. Козловская, Е.В. Захарова, Д.В. Зверев // Нефрология и диализ. – 2007. – Т.9, № 4. – С.39–446.
56. Команденко М.С. Основные механизмы развития тубуло–интерстициальных повреждений при болезнях почек / М.С. Команденко, Г.Д. Шостка // Нефрология. – 2000. – Т.4, № 1. – С. 10–16.
57. Комарова О.В. Хроническая болезнь почек. Современные представления / О.В. Комарова // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 4. – С.47–49.
58. Корж А.Н. Хронічна хвороба нирок / А.Н. Корж, Д.Д. Иванов // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 9 (415). – С. 20–24.
59. Король Л.В. Особливості реагування антиоксидантної системи організму на розвиток захворювань нирок різної етіології / Л.В. Король, Г.Г. Нікуліна, О.В. Стребкова // Український журнал нефрології та діалізу. – 2004. – № 1. – С.28–30.
60. Корякова Н.Н. Патогенетические особенности различных клинико–морфологических вариантов хронического гломерулонефрита / Н.Н. Корякова // Нефрология. – 2005. – № 1. – С.58–62.
61. Кундин В.Ю. Основные сцинтиграфические параметры оценки структурно–функционального состояния почек / В.Ю. Кундин // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1(13). – С. 51–57.
62. Кутырина И.М. Гиперфльтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек / И.М. Кутырина, В.А. Рогов, М.В. Шестакова // Терапевтический архив. – 1992. – № 6. – С.10–15.
63. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально–месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: автореф. дис. ... д–ра мед. наук: 14.03.04 / Кухарчук О.Л. – Одеса. – 1996. – 34 с.
64. Кучер А.Г. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфльтрации / А.Г. Кучер, А.М. Есяян, Ю.А. Никогосян // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 53–58.

65. Лебедева Т.Л. Особенности ионорегулирующей функции почек экспериментальных животных при проведении нагрузочных проб, приготовленных на водопроводной и дистиллированной воде / Т.Л. Лебедева, А.И. Гоженко, Ю.И. Грач // Нефрология. – 2007. – № 4. – С. 55–59.
66. Мальцев С.В. Функциональный почечный резерв у детей с хроническим вторичным пиелонефритом / С.В. Мальцев, Э.И. Землякова, Т.В. Михайлова, С.С. Винокурова // Педиатрия. – 2005. – № 6. – С.22–24.
67. Мальцев С.В. Состояние парциальных функций почек и функционального почечного резерва при хроническом пиелонефрите у детей / С.В. Мальцев, Т.В. Михайлова, С.С. Винокурова // Педиатрия. – 2006. – № 5. – С. 14–17.
68. Мироненкова Е.Г. Функциональные почечные резервы и качество жизни детей и подростков с единственной почкой: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Мироненкова Е.Г.; Перм. гос. мед. академия. – Пермь, 2007. – 20 с.
69. Мухин Н.А. Нефропротективная стратегия при хронических заболеваниях почек / Н.А. Мухин // Врач. – 2002. – № 6. – С.3–4.
70. Мухин Н.А. Современная нефропротективная стратегия лечения хронических прогрессирующих заболеваний почек / Н.А. Мухин // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – Т.11, № 2. – С.58–62.
71. Мухин И.В. Современные представления о факторах и механизмах прогрессирования хронической болезни почек и основные направления ренопротекции / И.В. Мухин, О.В. Морозенко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 3 (15). – С.45–49.
72. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки / Ю.В. Наточин // Ленинград: Медицина, 1982. – 207 с.
73. Наточин Ю.В. Физиология почки. Формулы и расчёты / Ю.В. Наточин // Ленинград: Наука, 1974. – 68 с.
74. Наточин Ю.В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза / Ю.В. Наточин, А.В. Кутина // Нефрология. – 2009. – Т.13, № 3. – С.19–23.
75. Непомнящий В.В. Клінічна патологія в нефрології: мембранозний гломерулонефрит / В.В. Непомнящий // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1(13). – С.42–51.

76. Нефрология: руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой // М.: Медицина, 2000. – 248 с.
77. Николаев А. Ю. Лечение почечной недостаточности: руководство для врачей А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов // М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1999. – 363 с.
78. Никула Т.Д. Клініко–функціональна класифікація хронічних захворювань нирок та хронічної ниркової недостатності Української асоціації нефрологів (Проект) / Т.Д. Никула // Актуальні проблеми нефрології: зб. наук. праць. – Київ. – 2004. – Вип.10. – С.7–19.
79. Никула Т.Д. Прогнозування перебігу ХНН / Т.Д. Никула, Р.В. Бишовець // Актуальні проблеми нефрології: Зб. наукових праць. – Київ, 2005. – Вип.11. – С.84–87.
80. Никула Т.Д. Апоптоз і прогресування ХНН / Т.Д. Никула, В.О. Мойсеєнко, Р.В. Бишовець // Українські медичні вісті. – 2005. – № 1/2. – С.238.
81. Нікуліна Г.Г. Розвиток фундаментальних досліджень з вивчення метаболічних порушень при захворюваннях нирок / Г.Г. Нікуліна // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 1(13). – С.57–61.
82. Папаян А.В. Функциональная нагрузочная проба с фуросемидом. Практическое использование у детей с заболеваниями почек / В. В. Архипов, А. В. Папаян, А. М. Ривкин, О. В. Левичева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 20-33.
83. Пахмурный Б.А. Осморегулирующая функция почек при хроническом нефрите / Б.А. Пахмурный, А.И. Гоженко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1984. – № 4. – С.57–60.
84. Пименов Л.Т. Клинико–функциональное состояние почек и анемия / Л.Т. Пименов // Нефрология. – 2007. – № 4. – С.45–49.
85. Пиріг Л.А. Хронічна ниркова недостатність / Л.А Пиріг, Д.Д. Іванов, О.І. Таран // Київ: Аврора–плюс, 2004. – № 21. – С.3–19.
86. Пішак В.П. Тубуло–інтерстиційний синдром / В.П. Пішак, А.І. Гоженко, Ю.С. Роговий // Чернівці: Мед академія, – 2002. – 221с.
87. Пішак В.П. Взаємозв'язки у патогенезі тубуло–інтерстиційного синдрому в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок /

- В.П. Пішак, Ю.Є. Роговий // Одеський медичний журнал. – 2002. – № 2. – С.15–18.
88. Поливода С.Н. Оценка функционального состояния почек как предиктора эффективности антигипертензивной терапии у больных с гипертонической болезнью / С.Н. Поливода, А.А. Черепок, Р.Л. Кулинич // Бюллетень Сибирской медицины. – 2007. – № 1. – С.139–147.
89. Приказ МЗ Украины № 65/462 от 30.09.2003 г. «О степенях хронической почечной недостаточности». – 2003.
90. Пыриг Л. Нефрологическая помощь в Украине / Л.А. Пыриг // Doctor.–2001. – № 6. – С.9–11.
91. Ратнер М.Я. Ренальные дисфункции (клинико–морфологическая характеристика) : монография / М. Я. Ратнер, В. В. Серов, Н. А. Томилина // М. : Медицина, 1977. – 296 с.
92. Рачинський І.Д. Хронічна ниркова недостатність: сучасні питання її перебігу та класифікації / І.Д. Рачинський // Актуальні проблеми нефрології: Зб. Наук. Праць. – Київ, 2003. – Вип. 8. – С.51–53.
93. Ребров Б.А. Зауваження по класифікації гломерулонефриту / Б.А. Ребров, Ф.Т. Соляник, О.І. Нишкумай // Український медичний альманах. – 2004. – № 3. – С. 192–195.
94. Рогов В.А. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме / В.А. Рогов, И.М. Кутырина, И.Е. Тареева // Терапевтический архив. – 1990. – № 6. – С.55–58.
95. Роговий Ю.Є. Механізми пошкодження проксимального відділу нефрону при гострому експериментальному нефриті Мазугі: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.03.04 / Роговий Ю.Є.; Львівський медичний університет. – Львів, 1989. – 18 с.
96. Роговий Ю.Є. Механізми розвитку тубуло–інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): автореф. дис. ... д–ра мед. наук: 14.03.04 / Роговий Юрій Євгенович; Одеський державний медичний університет, 2000. – 36 с.
97. Романів Л.В. Роль нирок у регуляції водно–сольового обміну / Л.В. Романів, А.В. Хамінч // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава. – 2008. – Вип.№ 3. – С.8–14.
98. Ротова С. О. Сучасна стратегія застосування малобілкової дієти з нефропротекторною метою / С.О. Ротова // Почка. – 2014. – № 1(7). – С.10–13.

99. Рябов С.И. Диагностика болезней почек / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, Б.Б. Бондаренко // Ленинград: Медицина, 1979. – 256 с.
100. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин // СПб., 1997. – С.255–277.
101. Свірський О.О. Особливості діяльності нирок хворих на артеріальну гіпертензію за умов навантаження сольовим розчином / О.О. Свірський, В.Г. Пшевлоцька, Б.В. Панов, О.А. Топор // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. – № 2(4). – С.102–106.
102. Семидоцкая Ж.Д. О проблемах прогрессирования ХПН / Ж.Д. Семидоцкая, Т.С. Оспанова, О.С. Бильченко // Врачебная практика. – 2002. – № 2. – С.17–22.
103. Семидоцкая Ж.Д. Факторы прогрессирования хронической почечной недостаточности: современный взгляд на проблему / Ж.Д. Семидоцкая, Т.С. Оспанова, О.С. Бильченко // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2002. – № 1. – С.63–65.
104. Синяченко О.В. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе мезангиальных гломерулонефритов / О.В. Синяченко, С.В. Зяблинцев, П.А. Чернобривцев // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 2(14). – С.36–39.
105. Синяченко О.В. Роль тубулоінтерстиційного компоненту в прогресуванні хронічного гломерулонефриту / О.В. Синяченко, Г.А. Ігнатенко, І.В. Мухін, В.В. Пилипенко // Врачебная практика. – 2005. – № 5. – С.75–80.
106. Смирнов А.В. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек / А.В. Смирнов // Нефрология. – 2004. – Т.8, № 3. – С.89–99.
107. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек или хроническое заболевание почек ? / А.В. Смирнов // Нефрология. – 2004. – № 8(1). – С.101–102.
108. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации / А.В. Смирнов, В.А. Добролюбов, И.Г. Каюков, А.М. Есян // Нефрология. – 2007. – № 11(4). – С.7–17
109. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений / А.В. Смирнов, А.М. Есян, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2002. – № 6(4). – С.11–17.

110. Смирнов А.В. Концепция факторов риска в нефрологии. Вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов // Нефрология. – 2008. – № 1. – С.7–14.
111. Смирнов А.В. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев // Нефрология. – 2014. – Том 18, № 2. – С.8–24.
112. Смирнов А.В. Превентивный поход в современной нефрологии / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есяян // Нефрология. – 2004. – № 8(3). – С.7–14.
113. Смирнов А.В. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есяян // Нефрология. – 2005. – Т.9, № 3. – С.16–27.
114. Таран О.І. Механізми прогресування хронічної ниркової недостатності. Чи можлива реальна ренопротекція? / О. І. Таран // Журнал практичного лікаря. – 2005. – № 3. – С.10–13.
115. Томилина Н.А. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценки тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек / Н.А. Томилина // Терапевтический архив. – 2005. – Т.77, № 6. – С.87–92.
116. Фоміна С.П. Маркери прогресування нефротичного синдрому у дітей / С. П. Фоміна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 6. – С.22–25.
117. Хамініч А. В. Функціональний стан нирок в умовах спонтанного та індукованого діурезу у нефрологічно здорових осіб / А.В. Хамініч, А.І. Гоженко, Л.В. Романів, Т.Л. Лебедева, В.А. Жуков // Вісник морської медицини. – 2008. – № 3–4. – С.70–75.
118. Хамініч А.В. Способи визначення ФНР, його значення у діагностиці доклінічних стадій пошкодження нирок / А.В. Хамініч, Л.В. Романів // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. № 4. – С.52–57.
119. Хронічна ниркова недостатність (діагностика та лікування): методичні рекомендації для лікарів–терапевтів та лікарів загальної практики / Луганський держ. мед. ун–т: Факультет післядипломної освіти / Б.О. Ребров, Н.Г. Строїло, Ф.Т. Соляник, М.А. Гриньов. – Луганськ, 2005. – 36 с.

120. Хронічна ниркова недостатність: Навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закл. III–IV рівня акредитації, лікарів–інтернів, лікарів–нефрологів і терапевтів / Л.А. Пиріг, Д.Д. Іванов, О.І. Таран, С.О. Ротова, С.В. Кушніренко, Т.П. Іванова. – Київ, 2004. – 96 с.
121. Хуснутдинова Л.А. Значение функционального почечного резерва при хронических заболеваниях почек / Л.А. Хуснутдинова, А.Н. Максудова, И.Г. Салихов // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т.90, № 3. – С.425–428.
122. Шифрис І.М. Деякі аспекти епідеміології хронічного пієлонефриту / І.М. Шифрис // Актуальні проблеми нефрології: Зб. наук. праць. – Київ, 2003. – Вип. 9. – С.152–155.
123. Шулутко Б.И. Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек / Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко // Нефрология. – 2004. – № 1. – С.89–98.
124. Щербаков М. Ю. Использование циметидина для определения клиренса креатинина у детей / М.Ю. Щербаков, О.И. Ярошевская // Российский педиатрический журнал. – 2001. – Т.2, № 3. – С.244–249.
125. Экспериментальная и клиническая патофизиология, экспериментальная терапия заболеваний почек и расстройства водно–солевого обмена (сборные данные) // Нефрология и диализ. – 2003. – Т.5, № 3. – С.249–264.
126. Ader J.L. Renal functional reserve in cyclosporin–treated recipients of kidney transplant / J.L. Ader, I.G. Tack, J.J. Lloveras // Kidney Int. – 1994. – Vol.45, № 6. – P.1657–1667.
127. Amiel C. Renal functional reserve / C. Amiel, F. Blanchet, G. Friedlander, A. Nitenberg // Nephrol. Dial. Transplant. – 1990. – V.5. – P.763–770.
128. Andersen J. L. Osmoregulatory control of renal sodium excretion after sodium loading in humans / J.L. Andersen, P. Norsk, L. Johansen, P. Christensen, Th. Engstrom, P. Bie // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 1998. – Vol.275, № 6. – P.1833–1842.
129. Andersen J. L. Volume expansion during acute angiotensin II receptor (AT<sub>1</sub>) blockade and NOS inhibition in conscious dogs / J.L. Andersen, N. C. Sandgaard, P. Bie // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2002. – Vol.282, № 4. – P.1140–1148.
130. Atkins R. The epidemiology of chronic kidney disease / R. Atkins // Kidney Int. – 2005. – Vol.67, № 94. – P.14–18.

131. Bach D. Renal functional reserve in patients with IgA glomerulopathy / D. Bach, H. Mrovka, S. Schauseil, B. Grabensee // *Ren. Fail.* – 1994. – Vol.16, № 5. – P.617–627.
132. Bernard A.M. Renal effects in children living in the vicinity of a lead smelter / A.M. Bernard, A.K. Vyskocil, H.R. Roels // *Environ. Res.* – 1995. – V.68, № 2. – P.91–95.
133. Bohle A. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме / A. Bohle, E. Wiwer, J. Christensen, совместно с В.А. Рогов, И.М. Кутырина, И.Е. Тареева // *Терапевтический архив.* – 1990. – № 6. – С.55–58.
134. Bommer J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease / J. Bommer // *Nephrol. Dial. Transplantant.* – 2002. – V.17 (Suppl. 11). – P.8–12.
135. Bosch J.P. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease / J.P. Bosch, A.W. Lauer, Sh.F. Glabman // *Am. J. Med.* – 1984. – V.77. – P.873–879.
136. Bosch J.P. Renal hemodynamic changes in humans: response to protein loading in normal and diseased kidneys / J.P. Bosch, S. K. Lew, Sh. F. Glabman, A.W. Lauer // *Am. J. Med.* – 1986. – V.81. – P.809–816.
137. Bosch J.P. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate / J.P. Bosch, A. Saccaggi, A.W. Lauer // *Am. J. Med.* – 1983. – V.75, № 6. – P.943–950.
138. Bosma R.J. After all those fat years: renal consequences of obesity / R. J. Bosma // *Nephrol. Dial. Transplantant.* – 2004. – V.19, № 2. – P.1934.
139. Bouchard J. Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury / J. Bouchard, E. Macedo, S. Soroco // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – № 25(1). – P.102–107.
140. Brenner B.M. International handbook of renal disease / B.M. Brenner, K.K. Kurokawa // Chippenham. – 1999. – 93 p.
141. Brenner M.B. Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis on aging, renal ablation and intrinsic renal disease / M.B. Brenner, T.W. Meyer, T.H. Hostetter // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – V.307. – P.652–659.
142. Buzio C. Protein-induced changes in kidney function depend on the time of administration but not on the dietary source / C. Buzio,

- A. Mutti, F. Perazzoli, R. Alivoni, L. Arisi, A. Negro // *Nephrol.* – 1990. – Vol.56, № 33. – P.234–240.
143. Caetano E.P. The clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis – how reliable is it? / E. P. Caetano, R. Zatz, J.N. Praxedes // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14. – P.288–290.
144. Chen J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults / J. Chen, P. Muntner, L. Hamm // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol.140, № 3. – P. 167–174.
145. Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D. W. Cockcroft, M.H. Gault // *Nephrol.* – 1976. – Vol. 16(1). – P.31–41.
146. Coresh I. Chronic kidney disease is common: What do we do next? / I. Coresh, L. Stevens, A. Levey // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 23. – P.1122–1125.
147. Eddy A.A. Progression in chronic kidney disease / A.A. Eddy // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2010. – Vol.12. – P.353–365.
148. Editorial. Renal haemodynamics, vascular physiology, vascular pathology, experimental hypertension (W144–W188) // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – V.18. – P.593 – 607.
149. European Best Practice Guidelines, Expert Group on Hemodialysis? European Association/ Section I/ Measurement of renal function: when to refer and when to start dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – V.17 (7). – P.7–15.
150. Eva E. Vink. Sympathetic Hyperactivity in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Treatment Options / E. Eva Vink, Rosa L. de Jager, J. Peter Blankestijn // *Current Hypertension Reports.* – 2013. – V.15, № 2. – P.95–101.
151. Fadili W. Chronic renal allograft dysfunction: risk factors, immunology and prevention / W. Fadili, A. Habib, I. Laouad // *Arab Journal of Nephrology and Transplantation.* – 2013. – V.6, № 1. – P.45–50.
152. Fliser D. Renal reserve in elderly / D. Fliser, E. Ritz, E. Franek // *Semin. Nephrol.* – 1995. – Vol.15, № 5. – P.463–467.
153. Gabbai F.B. Renal reserve in patients with high blood pressure / F.B. Gabbai // *Semin. Nephrol.* – 1995. – V.15. – P.482–487.
154. Gabbai F.B. Role of angiotensin in the regulation of renal response to proteins / F.B. Gabbai, L. De-Nicola, G.E. Garsia, R.C. Blantz // *Semin. Nephrol.* – 1995. – Vol.15, № 5. – P.396–404.

155. Gao X. A low-protein diet supplemented with ketoacids plays a more protective role against oxidative stress / X. Gao, J. Wu, Z. Dong // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol.103, № 4. – P.608–616.
156. Garcia G.E. Effect of angiotensin II on the renal response to amino acid in rats / G.E.Garcia, T.C. Hammond, L.M. Wead, M.M. Mendonca, M.R. Brown, F.B. Gabbai // *Am. J. Kidney Dis.* – 1996. – Vol.28, № 1. – P.115–123.
157. Hausberg M. Effects of moxonidine on sympathetic nerve activity in patients with renal disease / M. Hausberg, F. Tokmak, H. Pavensstadt // *J. Hypertens.* – 2010. – V. 28(9). – P.1920–1927.
158. Heering P. Influence of the rennin-angiotensin system and atrial natriuretic peptide on renal functional reserve / P. Heering, D. Wykes, J. Plum, B. Grabensee // *Nephrol.* – 1994. – Vol.66, № 1. – P.14–20.
159. Hogg R.J. Mechanisms of renal reserve in children / R.J. Hogg, S.R. Furth, K.V. Lemeley // *Pediatrics.* – 2003. – V.111, № 6. – P.1416–1421.
160. Hostetter T.H. Renal hemodynamic response to a meat meal in humans / T.H. Hostetter // *Kidney Int.* – 1984. – V.25. – P.168.
161. Hostetter T.M. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation / T.M. Hostetter, J.L. Olson, H.G. Rennke // *Am. J. Physiol.* – 1981. – V.9. – P.85–93.
162. Hotz P. Effect of oral protein load on urinary protein excretion in workers exposed to cadmium and to lead / P. Hotz, F. Mujiyabwani, H. Roels, A. Bernard, R. Lauwerys // *Am. J. Ind. Med.* – 1996. – Vol.29, № 2. – P.195–200.
163. Ingerter C. Effects of dietary salt changes on renal rennin-angiotensin system / C. Ingerter, M. Grima, C.Coquard, M. Barthelmebs, J.-L. Imbs // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2002. – V. 283, № 5. – P.995–1002.
164. Jones C.A. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey / C.A. Jones, G.M. McQuillan, J.W. Kusek // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol. 32. – P. 992–999.
165. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter.* — 2012. – Suppl. № 2. – P. 279–335.

166. Levey A.S. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol.130. – P.461–470.
167. Levey A.S. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A.S. Levey, P.E. de Jong, J.L. Corresh // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 67. – P. 2089–2100.
168. Levey A.S. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol.150. – P.604–612.
169. Lindheimer M.D. Evidence that an acute increase in glomerular filtration has little effect in the dog unless extracellular volume in expanded / M.D. Lindheimer, R.C. Lalone, N.G. Levinsky // *J. Clin. Invest.* – 1967. – V.46. – P.256–265.
170. Locatelli F. The importance of early detection of chronic kidney disease / F. Locatelli, L. Del Vecchio, P. Pozzoni // *Nephrol. Dial. Transplantant.* – 2002. – V. 17(11) – P.2–7.
171. Loffing J. Differential subcellular localization of ENaC subunits in mouse kidney in response to high- and low-Na diets / J. Loffing, L. Pietri, F. Aregger, M. Bloch-Faure, U. Ziegler // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2000. – Vol. 49, № 1. – P.36–43.
172. Loo C.S. Acute protein loading in the assessment of renal reserve / C.S. Loo, M. Zaki, A.B. Sulaiman // *Med. J. Malaysia.* – 1994. – Vol.49, № 1. – P.36–43.
173. Lopez-Novoa Jm. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: Therapeutic perspectives / Jm. Lopez-Novoa, C. Martinez-Saldago, A.Rodriguez-Pena // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol.128. – P.61–81.
174. Markus P. Schlaich. Sympathetic Activation in Chronic kidney Disease: Out of the Shadow / P.Markus Schlaich // *Hypertension.* – 2011. – V.57. – P.683–685.
175. Mizuiri S. Функціональний резерв почек при нефрогическом синдроме / S. Mizuiri, I. Hayash, T.Ozawa / Пер с англ. В.А. Рогов, И.М. Кутырина, И.Е. Тареева // *Терапевтический архив.* – 1990. – № 6 – С. 55–58.
176. Mizuiri S. Effects of oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephritic patients / S. Mizuiri, I. Hayash, T.Ozawa // *Nephrol.* – 1988. – Vol.48, № 2 – P.101–106.

177. National Kidney Foundation. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – V.39 (suppl.1). – P.17–31.
178. Norris K. The role of renin–angiotensin–aldosterone system in chronic kidney disease / K. Norris, C. Vaughn // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2003. – V. 1(1). – P.51–63.
179. O’Connor D.T. Early alteration in glomerular reserve in humans at genetic risk of essential hypertension / D.T. O’Connor, E.A. Tyrell, M.T. Kailasam M.T // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37. – P. 898–892.
180. Okon K. Tubulo–interstitial changes in glomerulopathy. Prognostik significance / K.Okon // *Pol. J. Pathol.* – 2003. – V.54 (3). – P.163–169.
181. Piccinni P. Nephron investigators. Prospective multicentre study on epidemiology of acute kidney injury in the ICU: a critical care nephrology Italian collaborative effort / P. Piccinni, D. Cruz, S. Gramaticopolo, F. Garzotto, M. Dal Santo, G. Aneloni // *Minerva Anestesiol.* – 2011. – V.77. – P. 1072–1083.
182. Rajasheka A. Diseases with renal manifestations / A. Rajashekar, M.A. Perazella, S. Crowley // *Prim. Clin. Office Pract.* – 2008. – Vol.35. – P.297–328.
183. Ricci Z., Ronco C. New insights in acute kidney failure in the critically ill / Z.Ricci, C. Ronco // *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13662. Published 14 August 2012.
184. Risdon R.A. Pathophysiology of chronic kidney diseases / R.A. Risdon, L. Schainuk L // *N. Engl. J. Med.* – 1970. – V.19 (11). – P.1148–1156.
185. Rondeau E. Role of the rennin–angiotensin system on the renal functional reserve in renal transplant recipients / E. Rondeau, F. Paillard, M.N. Peraldi, I. Violet, S. Tasse, J.C. Dussaule // *Kidney Int.* – 1993. – Vol.44, № 1. – P.165–172.
186. Schack O. Glomerular filtration rate estimation in patients with advanced chronic renal insufficiency based on serum cystatin C levels / O. Schack, V. Teplan, A. Jabor // *Nephrol. Clin. Pract.* – 2003. – Vol.93. – P.146–151.
187. Schiepati A. Chronic renal disease as a public health problem: Epidemiology, social and economic implications / A. Schiepati, G. Remuzzi // *Kidney Int.* – 2005. – V.68 (Suppl. 98). – P.7–10.
188. Segerer S. Chemokines, Chemokine Receptors, and Renal Disease: From Basic Science to Pathophysiological and Therapeutic Studies /

- S. Seegerer, P. Nelson, D. Schlondorff // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – № 11. – P.152–176.
189. Shrier Robert W. *Diseases of the kidney and urinary tract* / R.W. Shrier // Lippincott Williams & Wilkins. – 2001. – 243 p.
190. Singbartl K. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes / K. Singbartl, J.A. Kellum // *Kidney Int.* – 2012. – V.81. – P.819–825
191. Snively C. *Chronic Kidney Disease: Prevention and Treatment of Common Complications* / C. Snivel, C. Gutierrez // *Am. Pharm. Physician.* – Nov.15, 2004. – V.70, № 10. – P.1921–1928.
192. Sturgiss S. N. Renal reserve during human pregnancy / S.N. Sturgiss, R.T. Wilkinson, J.M. Davison // *Am. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2003. – Vol.284, № 6. – P.1521–1528.
193. Tank J. E. Regulation of glomerular and proximal tubule renin mRNA by chronic changes in dietary NaCl / J.E. Tank, W.L. Henrich, O.W. Moe // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 1997. – Vol.273, № 6. – P.892–898.
194. Tesch G. H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: a pathophysiological perspective / G.H. Tesch // *Nephrology.* – 2010. – Vol.15. – P.609–616.
195. Theilig F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria / F. Theilig // *Ann. Anat.* – 2010. – V.192. – P.125–132
196. Tonelli M. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review / M. Tonelli, N. Wiebe, B. Culeton // *J. Am Soc. Nephrol.* – 2006. – V.17 (7). – P.2034–2047.
197. Ueda H. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes / H. Ueda, E. Ishimura, T. Shoji // *Diabetes Care.* – 2003. – V.26. – P.1530–1534.
198. United States Renal Data System annual data report: Incidence and prevalence of ESRD // *Amer. J. Kidney Dis.* – 1996. – Vol. 28 (Suppl. 2). – P. 34–47.
199. Valles P. Renal functional reserve and microalbuminuria excretion in vesicoureteral reflux after surgery correction / P. Valles, M. Crusado // *Medicina (B–Aires).* – 1993. – Vol.53, № 6. – P.507–513.
200. Waikar S.S. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury / S.S. Waikar, K.D. Liu, G.M. Chertow // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – V.3, № 3. – P.844–861.

201. Wee P.M. Testing renal reserve filtration capacity with an amino acid solution / P.M. Wee, W. Ter Geerlings, J.B. Rosman // *Nephrol.* – 2005. – V.41. – P.193–199.
202. Welsh G.I. Insulin Signaling to the Glomerular Podocyte Is Critical for Normal Kidney Function / G.I. Welsh, L.J. Hale, V. H. Eremina // *Cell. Metab.* – 2010. – V.12. – P.329–340.
203. Wolf G. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptors blockers to halt progression of chronic renal disease: Pathophysiology and indications / G. Wolf, E. Ritz // *Kidney Int.* – 2005. – V.67. – P.799–812.
204. Wong T.Y. Renal outcome in type 2 diabetic patients with or without coexisting nondiabetic nephropathies / T.Y. Wong, P.C. Choi, C.C. Szeto // *Diabetes Care.* – 2002. – V.25. – P.900–905.
205. Woods L.L. Intrarenal mechanisms of renal reserve / L.L. Woods // *Semin. Nephrol.* – 1995. – Vol.15, № 5. – P. 386–395.

## РОЗДІЛ IV

### ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Одним з тяжких ускладнень цукрового діабету є нефропатія, яка з часом трансформується у хронічну хворобу нирок (ХХН), а у наслідок призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). До найбільш відомих ранніх проявів діабетичної нефропатії слід віднести мікроальбумінурію, що свідчить не тільки про наявність патології, але й на механізм ушкодження нирок. До розвитку ХНН призводить зменшення кількості функціонуючих нефронів. Однак, гіперазотемія починає виявлятися лише при зменшенні їх кількості вдвічі. Тобто на протязі значного часу сучасні методи дослідження нирок не дають змоги монітувати динаміку зменшення кількості нефронів, а значить і прогресування ХХН. Це обумовлено тим, що гіперфільтрація у функціонуючих нефронах компенсує падіння фільтрації. Тому одним з можливих засобів оцінки кількості функціонуючих нефронів, на нашу думку, може бути визначення ФНР [2, 9, 14, 17, 24].

З цією метою для дослідження було відібрано 35 хворих цукровим діабетом, відповідно по 13 хворих на цукровий діабет I тип та 22 хворих на цукровий діабет II тип, які перебували на стаціонарному лікуванні. Серед вищевказаної кількості хворих протеїнурія (сюди ми віднесли й приховану протеїнурію) спостерігалась у 20-ти хворих, при цьому у хворих на цукровий діабет I-го типу – вона була у 7-ми осіб з 13-ти, тобто у 53,8 %, а хворих на цукровий діабет II типу протеїнурія відповідно мала місце у 13-ти осіб із 22-х, що становить 59 %. Відповідно у всіх хворих була анамнестично та клінічно діагностовано гіперглікемія, а у певної частини хворих і – глюкозурія, проте останній показник суттєвого впливу на результати нашого дослідження не мав і тому нами до уваги не брався [5, 10].

Вік хворих коливався у межах 19 – 59 років. У всіх обстежених діагностована хронічна хвороба нирок різної стадії (діабетична нефропатія) за наявності сечового синдрому (і зокрема протеїнурії) на протязі більш як трьох місяців спостереження та зниження ШКФ. Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації у всіх хворих складала 53-124 мл/хв. ( $89,05 \pm 8,47$ ).

При дослідженні показників швидкості сечовиділення встановили, що швидкість сечовиділення при індукованих діурезах, у порівнянні зі звичайним, зростала майже вдвічі у абсолютного числа всіх досліджуваних, при чому як після водного, так і після водно-сольового індукованого діурезу (табл. 4.1).

Концентраційний індекс креатиніну при водному навантаженні у середньому склав  $38,63 \pm 4,87$ , а при сольовому –  $38,61 \pm 5,35$  відповідно (табл. 4.2).

Таблиця 4.1.

#### Показники сечовиділення у хворих цукровим діабетом

№ п/п	Швидкість сечовиділення протягом доби, мл/хв	Швидкість сечовиділення при індукованому водному діурезі, мл/хв	Швидкість сечовиділення при індукованому сольовому діурезі, мл/хв	Кількість разів у скільки зросла (зменшилась) у сечовиділення при індукованому діурезах у порівнянні зі спонтанним діурезом	
				водний діурез	сольовий діурез
1	2	3	4	5	6
1.	0,87	2,7	1,8	3,1	2,1
2.	1,74	5	2,5	2,9	1,4
3.	1,27	2	2,25	1,57	1,77
4.	1,37	6	1,7	4,4	1,24
5.	1,43	5,8	7,9	4,06	5,5
6.	1,57	2,3	4,2	1,47	2,68
7.	1,53	5,17	6,75	3,38	4,41
8.	1,26	3,58	5,75	2,84	4,56

Функціональний нирковий резерв

Продовження таблиці 4.1.

1	2	3	4	5	6
9.	0,97	1,67	5	1,72	5,15
10.	1,23	2,75	3,08	2,23	2,5
11.	2,28	1,58	2,75	-0,7	1,2
12.	1,09	2,6	3,25	2,38	2,98
13.	1,73	2,25	4,4	1,3	2,54
14.	1,81	3,08	2,83	1,7	1,56
15.	2,47	1,08	0,92	-0,43	-0,37
16.	2,22	4,67	5	2,11	2,25
17.	1,98	2	1,8	-1,01	-0,91
18.	1,43	2,8	1,8	1,96	1,25
19.	2,1	6,17	7	2,9	3,3
20.	1,16	3	2,4	2,6	2,07
21.	1,56	2,28	1,38	1,46	-0,24
22.	1,11	1,77	1,22	1,6	1,1
23.	1,56	3,6	3,05	2,31	1,96
24.	0,79	6,2	1,9	7,8	2,4
25.	2,13	4,12	4,72	1,93	2,22
26.	1,35	3,92	1,88	2,9	1,39
27.	1,63	3,88	1,95	2,38	1,2
28.	1,34	3,58	4,42	2,67	3,3
29.	1,18	2,92	3,5	2,47	2,97
30.	1,38	4,08	5,25	2,96	3,8
31.	1,22	2,9	3,58	2,38	2,93
32.	1,01	2,92	2	2,89	1,98
33.	0,82	3	1,83	3,66	2,23
34.	1,29	2,75	2,92	2,13	2,26
35.	1,38	3,75	3,17	2,72	2,3
M±m	1,46± 0,12	3,37± 0,38	3,31± 0,49	2,36± 0,42	2,26± 0,39

Таблиця 4.2.

**Показники реабсорбції води та концентраційного індексу креатиніну при навантаженнях у хворих цукровим діабетом**

№ п/п	Реабсорбція води при водному навантаженні, %	Реабсорбція води при сольовому навантаженні, %	Концентраційний індекс креатиніну при водному навантаженні	Концентраційний індекс креатиніну при сольовому навантаженні
1	2	3	4	5
1.	96,8	97,8	32	45,1
2.	97,2	97,5	35,1	39,9
3.	96,7	95,9	30,4	24,2
4.	94,2	98,2	17,4	55,2
5.	95,9	95,4	24,2	21,5
6.	96,7	91,7	29,7	12,2
7.	95,6	94,2	23	17,3
8.	98,2	97,6	56,7	40,9
9.	98,4	95,9	64,1	24,5
10.	97,7	98,2	44	55,1
11.	98,5	97,5	66,3	40,5
12.	98,1	97,9	53,6	48,2
13.	98,2	95,6	55,2	22,5
14.	95,8	94,5	23,6	18,2
15.	98,5	96,9	64,9	59,1
16.	95,3	94,9	21,3	19,7
17.	96,9	97,2	32,2	34,9
18.	97,6	98,2	41,4	54,5
19.	94,6	91,3	18,6	11,5
20.	96,9	97,5	32,3	40,2

Продовження таблиці 4.2.

1	2	3	4	5
21.	97,2	98,4	36,1	61,8
22.	98,8	99	85,8	101,5
23.	97,9	96,7	47,4	30,6
24.	93,4	97,9	15,2	47,7
25.	96,8	95,9	31,7	24,7
26.	95,6	97,4	22,6	38,3
27.	97	98,2	33,5	64,4
28.	96,2	95,5	26,2	22,4
29.	97,2	96,6	36,1	29,3
30.	96,7	93,9	30,1	16,4
31.	98,7	98,2	76,8	55,6
32.	97,9	98,3	47,8	57,5
33.	97	98,1	33,8	53
34.	97	96,6	33,8	29,4
35.	96,6	97	29,1	33,5
M±m	96,91± 0,36	96,62± 0,52	38,63± 4,87	38,61± 5,35

Також у хворих з цукровим діабетом ми проаналізували показники діурезів (добовий діурез при водному та сольовому навантаженні, % водного діурезу від сольового, % виділеної рідини від випитої при водному та сольовому навантаженні (табл. 4.3).

Досліджували також рівень креатиніну у крові хворих цукровим діабетом, у добовій сечі, при спонтанному діурезі та після сольового навантаження (табл.4.4). Креатинін плазми крові в середньому складав  $0,085 \pm 0,0054$  ммоль/л та коливався в межах  $0,049 - 0,134$  ммоль/л, а креатинін добової сечі  $5,81 \pm 0,59$  ммоль/л та коливався в межах  $2,2 - 13,6$  ммоль/л.

Таблиця 4.3.

## Показники спонтанного та індукованого діурезу у хворих цукровим діабетом

№ п/п	Добовий діурез в мл		Середньодобовий діурез	% водного добового діурезу від сольового	Вишито рідини, мл	Разова порція сечі, водний діурез в мл	Разова порція сечі сольовий діурез в мл	% водного діурезу від сольового по разовій порції сечі	% виділеної рідини від винитої при водному навантаженні	% виділеної рідини від винитої при сольовому навантаженні
	водний	Сольовий								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	1000	1500	1300	66,7	450	160	110	145,5	35,6	24,5
2	2500	2500	2500	100	395	300	150	200	76	38
3	1750	1900	1825	92,1	340	120	135	88,9	35,3	39,7
4	1950	2000	1975	97,5	350	360	100	360	102,8	28,5
5	2000	2100	2050	95,2	365	350	475	73,7	95,9	130,1
6	2000	2500	2250	80	300	140	250	56	46,7	83,3
7	2075	2330	2203	89,1	400	340	405	76,5	77,5	101,3
8	1570	2060	1815	76,2	385	215	345	62,3	55,8	89,6
9	1300	1500	1400	86,8	305	100	300	93,3	32,8	98,4
10	2150	1380	1765	155,8	310	165	185	89,2	53,2	59,7
11	3220	3325	3273	96,8	305	95	165	57,6	31,1	54,1
12	1935	1215	1575	159,3	510	155	195	79,5	30,4	38,2
13	2340	2630	2485	89	450	135	265	50,9	30	58,9
14	2680	2535	2608	105,7	280	185	170	105,9	66,1	60,7
15	3615	3480	3548	103,9	440	65	55	118,2	14,8	12,5
16	3100	3300	3200	93,9	550	280	300	93,3	50,9	54,5

Продовження таблиці 4.3.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
17	3000	2700	2850	111,1	380	120	110	109,1	31,6	29
18	2100	2000	2050	105	320	170	110	154,5	53,1	34,4
19	2820	3270	3045	86,2	510	370	420	88,1	72,5	82,4
20	1600	1750	1675	91,4	280	180	145	124,1	64,3	51,8
21	2115	2375	2245	89,1	315	137	83	165,1	43,5	26,3
22	1575	1620	1598	97,2	480	106	73	145,2	22,1	15,2
23	2235	2286	2260	97,8	290	216	183	118	74,5	63,1
24	1153	1110	1132	103,9	370	370	113	327,4	100	30,5
25	3255	2865	3060	113,6	460	247	283	87,3	53,7	61,5
26	1855	2015	1935	92,1	300	235	113	208	78,3	37,7
27	2315	2375	2345	97,5	415	233	117	199,1	56,1	28,2
28	1840	2015	1928	91,3	370	215	265	81,1	58,1	71,6
29	1680	1715	1698	98	320	175	212	82,5	54,7	66,3
30	1920	2045	1983	93,9	375	245	315	77,8	65,3	84
31	1840	1650	1745	111,5	360	175	215	81,4	48,6	59,7
32	1535	1370	1453	112	350	175	120	145,8	50	34,3
33	1215	1145	1180	106,1	275	180	110	163,6	65,5	40
34	1780	1910	1845	93,2	310	165	175	94,3	53,2	30,1
35	1950	2010	1980	97	360	225	190	118,4	62,5	52,8
M±m	2084,8 ± 175,4	2128,03± 176,9	2107,97± 170,9	97,55± 4,06	370,7± 20,5	202,97± 23,25	198,77± 29,49	123,47± 19,43	55,5± 5,96	53,45± 7,55

Таблиця 4.4.

## Показники обміну креатиніну у хворих цукровим діабетом

№ п/п	Середньо- добовий діурез, мл	Креатинін криві, ммоль/л	Креатинін добової сечі, ммоль/л (перед вживанням навантаження)	Креатинін добової сечі, ммоль/л (перед сольовим навантаженням)	Креатинін порції сечі при спонтанному діурезі, ммоль/л	Креатинін порції сечі після навантаження, ммоль/л	Екскреція креатиніну при спонтанно- му діурезі, ммоль	Екскреція креатиніну після сольового навантажен- ня, ммоль
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1300	0,102	12,43	7,7	3,27	4,6	0,0086	0,0084
2	2500	0,074	4,83	4,2	2,6	2,95	0,0084	0,0074
3	1825	0,118	5,44	5,05	3,59	2,86	0,0066	0,0064
4	1975	0,084	6,39	6,13	1,46	4,64	0,0087	0,0077
5	2050	0,084	3,72	7,08	2,03	1,81	0,0052	0,014
6	2250	0,092	3,81	3,22	2,73	1,12	0,0053	0,0047
7	2203	0,098	7,16	6,48	2,25	1,7	0,0118	0,0115
8	1815	0,105	6,76	6,48	5,95	4,3	0,0073	0,02
9	1400	0,049	5,73	5,14	3,14	1,2	0,0052	0,006
10	1765	0,078	5,7	6,84	3,43	4,3	0,005	0,013
11	3273	0,06	3	2,9	3,98	2,43	0,0067	0,0067
12	1575	0,110	8,85	13,6	5,9	5,3	0,0092	0,017
13	2485	0,087	6,13	5,4	4,8	1,96	0,01	0,0087
14	2608	0,066	2,8	2,2	1,56	1,2	0,0052	0,0034
15	3548	0,134	3,38	3,47	8,7	7,92	0,0085	0,0073

Продовження таблиці 4.4.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
16	3200	0,094	4,2	3,72	2	1,85	0,009	0,009
17	2850	0,104	3,4	4,33	3,35	3,63	0,00708	0,0067
18	2050	0,058	4,16	4,0	2,4	3,16	0,0061	0,0058
19	3045	0,097	6,7	5,76	1,8	1,12	0,013	0,0078
20	1675	0,066	6,3	6,15	2,13	2,65	0,007	0,0064
21	2245	0,067	3,7	3,29	2,42	4,14	0,0054	0,0057
22	1598	0,072	6,82	6,84	6,18	7,31	0,0075	0,0089
23	2260	0,07	3,93	3,72	3,32	2,14	0,0061	0,0065
24	1132	0,069	8,21	8,33	1,05	3,29	0,0066	0,0062
25	3060	0,103	4,87	6,22	3,26	2,54	0,011	0,012
26	1935	0,094	5,7	6,12	2,12	3,6	0,0077	0,0068
27	2345	0,096	7,3	7,15	3,22	6,18	0,012	0,012
28	1928	0,082	5,1	4,85	2,15	1,84	0,0068	0,0081
29	1698	0,092	8,1	5,35	3,32	2,7	0,0096	0,0095
30	1983	0,107	7,6	7,47	3,22	1,75	0,01	0,0092
31	1745	0,075	6,34	5,26	5,76	4,17	0,0078	0,015
32	1453	0,06	6,26	7,21	2,87	3,45	0,0063	0,0069
33	1180	0,06	8,28	8,05	2,03	3,18	0,0068	0,00058
34	1845	0,068	5,2	7,75	2,3	2	0,0064	0,0058
35	1980	0,079	6,16	5,85	2,3	2,65	0,0083	0,0084
M±m	2107,97± 170,89	0,085± 0,0054	5,84±0,56	5,81±0,59	3,22±0,45	3,19±0,47	0,0078± 0,00059	0,0085± 0,0011

Отримані результати дозволили також розрахувати та проаналізувати загальну характеристику змін ШКФ у хворих з цукровим діабетом, дані наведені у таблиці (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Загальна характеристика змін ШКФ у хворих з цукровим діабетом в умовах спонтанного та індукованого діурезу**

№ п/п	Креатинін крові, ммоль/л	ШКФ Розрахункова	Протеїнурія (якщо є)	Стадія ХХН	ШКФ індукована при водному навантаженні мл/хв	ШКФ індукована при сольовому навантаженні мл/хв	Фільтрація по кліренсу креатиніна мл/хв
1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,102	82	Є	II	85,5	82,7	81,6
2	0,074	95	Є	I	175,7	99,7	105,9
3	0,118	55	Є	III	60,8	54,5	56,3
4	0,084	89	—	I	104,2	92,1	102,2
5	0,084	92	Є	I	141	170,6	92,2
6	0,092	59	Є	III	69,2	50,7	59,2
7	0,098	109	Є	I	118,6	117,1	110,6
8	0,105	80	Є	II	203,1	235,5	79,3
9	0,049	116	—	0	106,8	122,4	107,4
10	0,078	103	—	0	120,9	170	96
11	0,06	108	Є	I	105	111,4	111,7
12	0,110	105	Є	I	138,6	156,7	106,2
13	0,087	119	Є	I	124,1	99,5	114
14	0,066	75	Є	II	72,8	51,5	68,8
15	0,134	58	Є	III	70,3	54,2	63
16	0,094	95	—	0	99,3	98,4	93,5
17	0,104	69	Є	II	64,4	64	73,1
18	0,058	106	Є со- льова	I	117,2	99,9	100,2

Функціональний нирковий резерв

Продовження таблиці 4.5.

1	2	3	4	5	6	7	8
19	0,097	104	Є	I	114,4	80,8	135,1
20	0,066	101	—	0	96,8	97	109,7
21	0,067	81	Є	II	82,5	85,5	81
22	0,072	132	Є со- льова	I	151,6	123,5	105,3
23	0,07	74	Є	II	170,7	93,2	85,7
24	0,069	96	—	0	93,8	89,8	94,2
25	0,103	107	Є	I	130,3	116,3	113,5
26	0,094	69	Є со- льова	II	88,3	72,1	84,6
27	0,096	122	—	0	130,3	125,5	122,5
28	0,082	80	—	II	94	99,1	81,2
29	0,092	103	Є	I	105,3	103,7	105,4
30	0,107	94	—	0	122,9	85,9	96,9
31	0,075	91	—	0	224	199,2	94,2
32	0,06	114	—	0	139,5	115	112,8
33	0,06	111	—	0	101,5	97,2	111,6
34	0,068	80	—	II	93	85,8	93,6
35	0,079	87	—	I	109,2	106,2	104,5
M±m	0,085± 0,0054	93,17 ± 5,34			115,02 ±10,45	105,91 ±11,35	95,8 ± 5,098

Отримані дані дозволили встановити, що ФНР у порівнянні з розрахунковою ШКФ при сольовому навантаженні складає наступні показники: ФНР відсутній (тобто менше 5 % або негативний) – у 21-ї особи, що складає 60 %, знижений ФНР (тобто 5-10 %) – у 6-ти осіб, що складає 17,14 % та наявний ФНР ( тобто більше 10 %) – у 8-ми осіб (22,86 %) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Загальна характеристика ФНР в умовах спонтанного та індукованого діурезу у хворих з цукровим діабетом**

№ п/п	ФНР у порівнянні з розрахунковою ШКФ водне навантаження %	ФНР у порівнянні з розрахунковою ШКФ сольове навантаження %	ФНР по кліренсу креатиніну, водне навантаження, %	ФНР по кліренсу креатиніну, сольове навантаження, %	Вага в кг/ріст в м
1	2	3	4	5	6
1	4,3	0,9	4,8	1,3	90/1,73
2	84,9	4,9	65,9	-5,9	79/1,7
3	10,5	-0,9	8	-3,2	68/1,65
4	17,4	3,5	2,1	-9,9	70/1,72
5	53,4	85,4	52,9	85	73/1,55
6	17,3	-14,1	16,9	-14,4	60/1,58
7	8,8	7,4	7,2	5,9	80/1,76
8	153,9	194,4	156,1	197	77/1,77
9	-7,9	5,5	-0,6	14	61/1,61
10	17,4	65	25	77,1	62/1,6
11	-2,8	3,1	-6	-0,3	61/1,72
12	32	49,2	30,5	47,6	102/1,84
13	4,3	-16,4	8,9	-12,7	90/1,7
14	-2,9	-31,3	5,8	-25,1	56/1,65
15	21,2	-6,6	11,6	-14	88/1,72
16	4,5	3,6	1,6	5,2	102/1,69
17	-6,6	-7,2	-11,9	-12,4	76/1,72
18	10,6	-5,8	17	-1	64/1,64
19	10	-22,3	-15,3	-40,2	102/1,83
20	-4,2	-4	-11,8	-11,6	56/1,65
21	1,8	5,6	1,8	5,6	63/1,61
22	14,8	-8,5	44	17,3	96/1,76

Продовження таблиці 4.6.

1	2	3	4	5	6
23	130,7	25,9	99,2	9,6	58/1,52
24	-2,3	-6,5	-0,4	-4,7	74/1,58
25	21,8	8,7	14,8	2,5	92/1,81
26	30	4,4	4,4	-14,8	60/1,57
27	6,8	2,9	6,4	2,4	83/1,71
28	17,5	23,9	15,8	22	74,1,64
29	2,23	0,7	-0,1	-1,6	64/1,69
30	30,7	-8,6	26,8	-11,4	75/1,64
31	146,2	118,9	137,8	111,5	72/1,58
32	22,4	-1	23,7	2	70/1,61
33	-8,6	-12,4	-9,1	-12,9	55/1,62
34	16,3	7,3	-0,6	-8,3	62/1,64
35	25,5	22,1	4,5	1,6	72/1,71
M±m	25,198 ±11,56	14,22 ±12,14	21,08± 10,97	11,52 ±12,5	

Окремо проаналізували групу пацієнтів з протеїнурією – 20 хворих, що склало 57,14 % та розрахували показники питомої протеїнурії (табл. 4.7).

Отримані результати свідчать про те, що у всіх обстежених хворих діагностована ХХН (діабетична нефропатія) за наявністю сечового синдрому на протязі більш як трьох місяців спостереження. Найважливішим показником сечового синдрому є протеїнурія, що спостерігалась у всіх хворих при добовому діурезі (табл. 4.8). Функція нирок після водно-сольового навантаження суттєво змінювалася: діурез достеменно зростає у більшості хворих в основному за рахунок підвищення швидкості клубочкової фільтрації (табл.4.7). При цьому реабсорбція води майже не змінювалася про що свідчать показники концентрації креатиніну у сечі –  $3,67 \pm 0,7$  при добовому та  $3,245 \pm 0,74$  ммоль/л після водно-сольового навантаження.

Таблиця 4.7

## Питома протеїнурія у хворих цукровим діабетом

№ п/п	Білок сечі, г/л			Екскреція білка за добу х 10 <sup>-6</sup> мкг		Питома протеїнурія на 1 ммоль креатиніну х 10 <sup>-3</sup> мг		Питома протеїнурія на 1 мл клубочкового фільтрату х 10 <sup>-6</sup> мкг	
	при спонтанно-му діурезі	після водного навантаження	після сольового навантаження	при спонтанно-му діурезі	після сольового навантаження	при спонтанно-му діурезі	після сольового навантаження	при спонтанно-му діурезі	після сольового навантаження
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	0,32	0,33	0,46	222	843	25,8	100	2,72	10,2
2.	0,24	0,28	0,52	420	1300	50	17,6	3,97	13
3.	0,082	0,075	0,066	10	150	15,2	23,4	1,78	2,75
4.	0,074	0,073	0,082	103	649	19,8	46,4	1,12	3,8
5.	2,85	2,6	2,6	3958	13750	746,8	2925,5	68,9	271,2
6.	0,1	0,12	0,092	144	621	1,9	54,1	1,3	5,3
7.	0,17	0,099	0,12	185	690	25,34	34,5	2,33	2,93
8.	0,25	0,28	0,33	560	908	83,8	135,9	5,01	8,15
9.	0,063	0,063	0,05	85	163	9,2	9,6	0,8	1,04
10.	0,054	0,075	0,069	87,8	300	8,8	34,6	0,77	3,02
11.	1,48	1,36	1,32	2754	3740	529,6	1100	40	72,6

Продовження таблиці 4.б.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12.	2,57	3,6	3,9	6452	3575	759,1	489,7	102,4	66
13.	0,65	0,73	0,99	1500	1815	211,9	270,9	20,5	28,4
14.	немає	немає	0,033	немає	60,5	немає	10,4	немає	0,606
15.	0,033	0,033	0,052	64,6	364	4969,2	46428,6	0,478	4,5
16.	0,62	0,72	0,99	1057,5	1369,5	194,8	239	13,1	16
17.	немає	немає	0,034	немає	41,4	немає	4,7	немає	0,3
18.	0,021	0,032	0,053	32,6	161,7	5,35	24,9	0,38	1,73
19.	0,33	0,49	0,37	701,3	1745,2	63,7	145,4	6,18	15
20.	немає	немає	0,042	немає	79,1	немає	11,7	немає	1,1
M±m	0,495 ±0,32	0,548 ±0,37	0,61 ±0,39	916,84 ±643,03	1616,27 ±1178,83	386,015 ±427,49	2605,35 ±3996,6	13,59± 10,43	26,38± 23,63

Таблиця 4.8

**Показники функцій нирок у хворих на цукровий діабет (M±m)**

№ п/п	Показник функції нирок	Водноіндукований діурез (n=20)	Водно-сольовий індукований діурез(n=20)
1.	Індукована швидкість клубочкової фільтрації	115,06±15,61	102,55±17,48
2.	Функціональний нирковий резерв по відношенню до розрахункової ШКФ	30,88±16,86	16,45±19,17
3.	Функціональний нирковий резерв по кліренсу креатиніну	25,61±16,04	12,05±19,61
4.	Швидкість сечовиділення	3,14±0,556	3,489±0,79
5.	Реабсорбція води	97,16±0,43	96,29±0,8
6.	Концентраційний індекс креатиніну	41,2±6,78	36,92±8,26
7.	Екскреція креатиніну	0,0079±0,00089	0,0089±0,0016

Примітки:  $p \geq 0,05$ , n – кількість досліджуваних

В порції сечі при спонтанному діурезі досліджувані виділяли в середньому 0,55 г/л білка, а після індукованого сіллю діурезу – 0,67 г/л, що відповідно на 21,8 % більше (табл.4.9).

Протеїнурія разової порції сечі, що виділяли пацієнти після сольового навантаження, у порівнянні зі спонтанним діурезом, зросла у 14 з 20-ти пацієнтів, що складає 70 %, при цьому у двох досліджених виділення білка з сечею при спонтанному діурезі не було, а після сольового навантаження – з'являлось; зменшилась у 6-ти пацієнтів (30 %).

Таблиця 4.9

**Показники протеїнурії  
у хворих цукровим діабетом (M±m)**

Показник	Спонтанний діурез (n=20)	Водно-сольовий індукований діурез (n=20)
Білок сечі, г/л	0,553±0,323	0,673±0,39
Екскреція білка за добу	984,64±638,49	1845,52±1198,28
Питома протеїнурія на 1 ммоль креатині ну	393,034±426,71	2629,21±399,44
Питома протеїнурія на 1 мл клубочкового фільтрату	14,15±10,38	28,58±2,36

Примітки: р – достовірність розбіжностей між групами, що вивчаються, ( $P \geq 0,05$ ); n – кількість досліджуваних.

Екскреція білка за добу після сольового навантаження, у порівнянні зі спонтанним діурезом, зросла у 19-ти досліджуваних (95 %), при цьому добової екскреції білка при спонтанному діурезі не було, а при сольовому навантаженні з'являлась, відповідно – у двох пацієнтів. Добова екскреція білка після солейндукованого діурезу зменшилась у 1-го досліджуваного (5 %).

Питома протеїнурія нами розраховувалась на 1 ммоль креатиніну та на 1 мл клубочкового фільтрату (табл.4.7). Питома протеїнурія на 1 ммоль креатиніну після індукованого сольового діурезу зростала у досліджуваних осіб сумарно у 6,7 разів у порівнянні зі спонтанним діурезом. Питома протеїнурія на 1 ммоль креатиніну після індукованого сольового діурезу у порівнянні зі спонтанним діурезом зросла у 18-ти досліджуваних (90 %), зменшилась – у 2-х досліджуваних (10 %).

Питома протеїнурія на 1 мл. клубочкового фільтрату після водно-сольового навантаження у досліджуваних пацієнтів сумарно зростала в 2 рази у порівнянні зі спонтанним діурезом. В той же час питома протеїнурія на 1 мл. клубочкового фільтрату після індукованого сольового діурезу у порівнянні з питомою протеїнурією при спонтанному діурезі зросла у 17-ти досліджуваних (85 %), зменшилась – у 2-х досліджуваних (10 %) та була однаковою у 1-го досліджуваного (5 %).

Таким чином, питома протеїнурія після сольового навантаження у порівнянні зі спонтанним діурезом у перерахунку на 1 ммоль креатиніну та 1 мл. клубочкового фільтрату зростає у більшості досліджуваних, тобто прихована протеїнурія має місце у 17-ти досліджуваних ( зростання більше ніж 15 %), що підтверджує цінність даної методики визначення прихованої протеїнурії.

На користь запропонованого нами способу оцінки величини протеїнурії вказує і те, що недоцільно порівнювати тільки протеїнурію в порціях сечі при спонтанному та індукованому сольовому діурезі, оскільки, у 6-ти наших досліджуваних – (30 %) білок порції сечі після сольового навантаження зменшувався, а питома протеїнурія на 1 ммоль креатиніну та на 1 мл клубочкового фільтрату збільшувалась, тобто мала місце прихована протеїнурія.

Отже, у більшості хворих на цукровий діабет з протеїнурією з ознаками ХХН водно-сольове навантаження супроводжується зростанням ШКФ, що свідчить про наявність та включення ФНР. Одночасно зростає протеїнурія, що вказує на її залежність від ступеню фільтрації і в свою чергу може сприяти додатковому пошкодженню нефронів. При цьому виникає необхідність визначення причин збільшення протеїнурії. На наш погляд важливо визначити, чи втрачає кожний діючий нефрон більше білку, бо збільшується на нього навантаження за рахунок фільтрації і виникає перевищення «порогу реабсорбції». Відповідь на це може надати розрахунок питомої протеїнурії на одиницю клубочкової фільтрації чи екскреції креати-

ніну. При цьому виникає можливість надати характеристики не тільки загальних втрат білку нирками, але й кожним діючим нефроном, що розширює їх можливості визначення ступеню їх пошкодження.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Будрейко Е.А. Поражение почек при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков / Е.А. Будрейко // Нефрология. – 2008. – № 8/1. – С. 53–54.
2. Дядык А.И. Диабетическая нефропатия (обзор литературы) / А.И. Дядык, А.Е. Багрий, Е.А. Дядык, Е.В. Щукина, Л.С. Холопов, Н.Ф. Яровая, И.В. Гольдис // Рос. эндокринологический журнал. – 2011. – № 1(29). – С.51–58.
3. Климонтов В.В. Изменения системной гемодинамики и функционального почечного резерва у больных диабетической нефропатией / В.В. Климонтов, И. А. Бондарь, Л.И. Желтова, А.Н. Цибин // Актуальные проблемы нефрологии: Материалы Российской научно-практической конференции – Оренбург, 2001. – С.211.
4. Мухин Н.А. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом / Н.А. Мухин, И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Терапевтический архив – 1990. – № 2. – С.107–110.
5. Пат. 42860 UA, МПК A61B 5/20 (2009) Спосіб визначення функціонального ниркового резерву / Гоженко А.І. (Україна), Хамініч А.В., Лебедєва Т.Л., Гоженко О.А.; заявник – ДП УНДІ медицини транспорту МОЗ України. – № u 2009 01459; заяв. 23.02.09; опубл. 27.07.09, Бюл. № 14, 2009 р.
6. Пат. 50050 A UA, МПК A24B 4/12 (2002) Спосіб діагностики ниркового функціонального резерву / Гоженко А.І.; заявник – Одеський державний медичний університет. – № 20011042200; заяв. 03.04.01; опубл.15.10.02, Бюл. № 10, 2002 р.
7. Пат. 30168 UA, МПК A61B 10/00 G01N 33/00 (2008) Спосіб діагностики функціонального стану нирок у дітей з хронічним захворюванням нирок / Макеєва Н.І., Сенаторова Г.С., Дриль І.С., Гончарь М.О.; заявник – Харківський державний медичний університет. – № 200712770; заявл. 19.11.2007; опубл. 11.02.2008, Бюл. № 3, 2008 р.

8. Пермитина М.В. Возможности ультразвукового метода исследования в выявлении диабетического поражения почек у детей и подростков / М.В. Пермитина, Ю.В. Белоусов, В.А. Воробьева // Российский ультразвуковой журнал «Эхография». – 2003. – Т.4, № 2. – С.159–164.
9. Пчелин И.Ю. Роль системного локального воспаления в развитии диабетической нефропатии / И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкин, О.А. Лаптева // Нефрология. – 2011. – Т.15, № 4. – С. 21–26.
10. Кравчук А.В. Визначення протеїнурії у хворих на цукровий діабет при індукованому діурезі / А.В. Кравчук, Л.В. Романів // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання нефрології», 5-6 квітня 2012 р., м. Ялта. – Український журнал нефрології та діалізу – 2012. – Додаток № 1 до № 1 (33). – С.21-22.
11. Хамініч А.В. Можливості дослідження прихованої протеїнурії при водно-сольовому навантаженні як маркера уражень нирок / А.В. Хамініч // ІХ-і читання ім. В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції. – Одеса, 27-28 травня 2010 р. – С. 150-152.
12. Хамініч А.В. Роль гуморальних факторів у регуляції гомеостатичної функції нирок / А.В. Хамініч, Л.В. Романів // Матеріали ІV Міжнародної конференції «Европейская наука XXI века». – Прага. – 2008. – Т.13. – С. 43-46.
13. Хамініч А.В. Функціональний стан нирок в умовах спонтанного та індукованого діурезу у нефрологічно здорових осіб / А.В. Хамініч, А.І. Гоженко, Л.В. Романів, Т.Л. Лебедева, В.А. Жуков // Вісник морської медицини. – 2008. – № 3–4. – С.70–75.
14. Хамініч А.В. Способи визначення ФНР, його значення у діагностиці доклінічних стадій пошкодження нирок / А.В. Хамініч, Л.В. Романів // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – Вип. № 4. – С.52–57.
15. Шамхалова М.Ш. Факторы развития тубулоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом / М. Ш. Шамхалова, К.О. Курумова, И.И. Клефтортова // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С.134–141.
16. Alaveras A. Promoters of progression of diabetic nephropathy: The relative roles of blood glucose and blood pressure control / A. Alaveras, S. Thomas, A. Sagriotis // Nephrol. Dial. Nransplant. – 2010. – V.12. – P.71–74.

17. Barnett A. Angiotensin–receptor blockade versus converting–enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy / A. Barnett, S. Bain, P. Bouter // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.35. – P.1952–1961.
18. Fornoni A. Role of inflammation in Diabetic Nephropathy / A. Fornoni, A. Ijaz, T.Tejada // *Curr. Diab. Rev.* – 2008. – № 4. – P.10–17.
19. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 1047–1053.
20. Kravchuk A. Clinical Pathophysiology of Proteinuria in Diabetics / A. Gozhenko, A. Kravchuk, L. Romaniv, V. Sirman // *Journal Of Health Sciences.* – 2013. – N.3 (10). – P.635-648.
21. Lewis A. Diabetic nephropathy, inflammation, hyaluronan and interstitial fibrosis / A. Lewis, R. Steadman, P. Manley // *Histol. Histo-pathol.* – 2008. – Vol.23. – P.731–739.
22. Nosadini R. Relationship between Blood Glucose Control, Pathogenesis and Progression of Diabetic Nephropathy / R. Nosadini, G. Tonolo // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – V.15, № 1. – P.1–5.
23. Rossing K. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients / K. Rossing, P.K. Christensen, P. Hovind // *Kidney Int.* – 2004. – V.66, № 4. – P.1596–1605.
24. Sachman H. Contrasting renal functional reserve in very long–term type I diabetic patients with and without nephropathy / H. Sachman, T. Tran–Van, I.Tack // *Diabetologia.* – 2000. – V.43. – P.227–230.

## РОЗДІЛ V

### ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

ХХН також часто виникає у хворих на гіпертонічну хворобу, що може привести до розвитку ХНН. Класичні ознаки ХХН, в першу чергу, сечовий синдром, не дають змоги оцінювати динаміку зменшення кількості функціонуючих нефронів, особливо у перебігу до появи гіперазотемії, викликаної зменшенням ШКФ [1-3, 7, 8].

З метою визначення можливостей ФНР для діагностики ХХН нами були проведені наступні дослідження у 35 пацієнтів на гіпертонічну хворобу.

Кількість чоловіків у групі досліджених склала 12, що становить 34,29 %, а жінок – 23 (65,71 %).

Пацієнтів з гіпертонічною хворобою у I стадії було 3 чоловіка, що склало 8,57 %, а у II стадії – 32 хворих (91,43 %).

Діагноз гіпертонічна хвороба I стадії ставилась хворим зі стабільним підвищенням рівня артеріального тиску вище 140/90 мм рт. ст. протягом 4-х тижнів та відсутністю органічних уражень органів-мішеней, а II стадія ставилась хворим при стійкому підвищенні артеріальної тиску від 140/90 до 180/110 мм рт. ст. та/або вище і наявністю об'єктивних ознак ураження органів-мішеней (гіпертрофія лівого шлуночка, генералізоване звуження артерій сітківки або мікроальбумінурія та/або помірне збільшення концентрації креатиніну плазми крові: у чоловіків – 115-133 ммоль/л, у жінок відповідно – 107-124 ммоль/л; ураження сонних артерій – потовщення інтими-медії  $\geq 0,9$  мм або наявність атеросклеротичної бляшки [6, 7, 15].

Досліджували рівень креатиніну у крові, у добовій сечі, при спонтанному діурезі та після сольового навантаження (табл.5.1). Креатинін плазми крові в середньому складав  $0,081 \pm 0,0048$  ммоль/л, а креатинін добової сечі  $7,215 \pm 0,47$

ммоль/л. Креатинін крові у досліджуваних був, як в нормі, так і підвищений, тому й відповідно з класифікацією по стадіям ХХН згідно рівня ШКФ розподіл був наступним: I стадія відмічалась у 11 хворих, що склало відповідно 31,43 %, II стадія – у 4 пацієнтів, що становить 11,43 %, III стадія – 1 (2,86 %) хворих та не спостерігалось ХХН у 19 пацієнтів (54,28 %). Однак з 19-ти досліджуваних, у яких згідно класифікації за рівнем ШКФ не було ХХН, мав місце різної інтенсивності сечовий синдром анамнестично протягом більше 3-х місяців – у 15-ти досліджуваних. У 4-х досліджуваних з цих 19-ти осіб спостерігались структурні зміни нирок за даними ультразвукового обстеження, зокрема – нерівність контуру нирок, розмитість меж, витончення ниркової паренхіми, підвищення її ехогенності, зниження кортико-медулярної диференціації, та навіть – зменшення нирок в розмірах; тобто ознаки гіпертензивної нефропатії. Тому, на основі вищенаведених даних, діагноз ХХН можна ставити і тим 19-ти досліджуваним з артеріальною гіпертензією, які не мали зниження функції нирок за рівнем розрахованої ШКФ.

При аналізі швидкості сечовиділення у пацієнтів з гіпертонічною хворобою встановили, що швидкість сечовиділення при індукованих діурезах, у порівнянні зі звичайним, зростала у абсолютного числа всіх досліджуваних, при чому як після водного, так і після водно-сольового індукованого діурезу (табл. 5.2).

Концентраційний індекс креатиніну при водному навантаженні у середньому склав  $39,28 \pm 3,67$ , а при сольовому –  $39,5 \pm 4,56$  відповідно (табл. 5.3). Сечовиділення згідно показникам було у нормі або навіть збільшено.

Також у хворих з гіпертонічною хворобою ми проаналізували показники діурезу (добовий діурез при водному та сольовому навантаженні, % водного діурезу від сольового, % виділеної рідини від випитої при водному та сольовому навантаженні (табл. 5.4).

Таблиця 4.1.

## Показники обміну креатиніну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

№ п/п	Стать	Ріст, м	Вага кг	Середньодобовий діурез, мл	Креатинін крові, ммоль/л	Креатинін добової сечі, ммоль/л	Креатинін порцій сечі при спонтанному діурезі, ммоль/л	Креатинін порцій сечі після сольового навантаження, ммоль/л	Екскреція креатиніну при спонтанному діурезі, ммоль/хв	Екскреція креатиніну після сольового навантаження, ммоль/хв
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Ч	1,56	70	1900	0,120	3,5	6,66	4,6	0,0046	0,0162
2	Ж	1,63	68	2400	0,054	3,23	1,46	1,5	0,0053	0,0057
3	Ж	1,67	90	2450	0,09	6,08	3,9	5,62	0,0103	0,0047
4	Ж	1,57	70	1650	0,084	5,24	2,9	2,4	0,006	0,0064
5	Ж	1,63	84	1825	0,114	5,32	2,95	2,55	0,0067	0,0077
6	Ж	1,77	73	1850	0,098	6,21	2,22	2,03	0,008	0,0078
7	Ч	1,86	102	1975	0,093	9,4	3,1	3,3	0,013	0,0127
8	Ж	1,59	60	940	0,086	7,32	2,23	3,47	0,0048	0,0058
9	Ч	1,82	90	1600	0,086	9,45	3,76	2,32	0,011	0,01
10	Ч	1,8	92	1775	0,074	7,79	2,75	3,5	0,0096	0,0117
11	Ч	1,83	86	2278	0,074	6,48	3,9	4,2	0,0102	0,013
12	Ж	1,7	60	2475	0,066	4,32	3,05	3,2	0,0074	0,0096
13	Ч	1,68	70	1180	0,07	6,67	4,77	3,76	0,0055	0,006
14	Ж	1,58	88	1800	0,067	6,39	2,8	2,06	0,008	0,0088
15	Ж	1,62	77	1525	0,063	8,72	4,03	5,3	0,0092	0,0106

Функціональний нирковий резерв

Продовження таблиці 4.1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
16	Ж	1,56	74	1785	0,075	6,12	2,8	3	0,0076	0,0088
17	Ж	1,78	98	1675	0,09	8,77	2,83	2	0,0102	0,0108
18	Ж	1,82	96	1325	0,092	10,2	6,02	6,46	0,094	0,0086
19	Ч	1,64	81	1388	0,086	8,84	4,11	2,9	0,0085	0,009
20	Ж	1,7	76	1879	0,055	6,2	2,7	3,72	0,0081	0,0086
21	Ж	1,55	73	1518	0,067	6,84	2,55	2,42	0,0072	0,0087
22	Ж	1,71	79	1548	0,078	7,08	3,12	4,33	0,0076	0,011
23	Ж	1,64	74	1327	0,072	8,11	3,2	2,04	0,0075	0,0078
24	Ч	1,82	85	1838	0,085	8,54	3,03	4,26	0,0109	0,0138
25	Ч	1,78	92	1843	0,072	7,12	3,82	3,14	0,0091	0,0102
26	Ж	1,7	90	1830	0,088	6,9	1,82	2,06	0,0088	0,0101
27	Ж	1,8	85	1480	0,071	8,4	2,34	2,3	0,0086	0,0082
28	Ж	1,7	70	1498	0,072	6,86	1,62	1,7	0,0071	0,0086
29	Ж	1,62	74	1590	0,068	7,36	2	1,68	0,0081	0,0081
30	Ж	1,63	88	1293	0,132	9,7	2,32	3,6	0,0087	0,0084
31	Ч	1,86	82	1753	0,097	7,9	3,63	2,16	0,0096	0,0092
32	Ч	1,77	76	1703	0,082	7,26	1,9	1,82	0,0086	0,0093
33	Ж	1,77	80	1688	0,066	6,96	1,8	1,6	0,0082	0,0087
34	Ж	1,72	72	1365	0,078	9,35	2,3	2,6	0,0089	0,0098
35	Ж	1,82	94	1963	0,064	7,88	3,33	3,27	0,0107	0,0104
M		1,71	80,54	1711,77	0,081	7,215	3,08	3,053	0,011	0,0093
±m		±0,027	± 2,95	± 96,83	±0,0048	±0,47	± 0,32	± 0,34	± 0,00417	± 0,00066

Таблиця 5.2.

**Показники сечовиділення у хворих гіпертонічною хворобою**

№ п/п	Швидкість сечовиділення протягом доби, мл/хв	Швидкість сечовиділення при індукованому водному діурезі, мл/хв	Швидкість сечовиділення при індукованому сольовому діурезі, мл/хв
1	2	3	4
1.	1,11	1,5	3
2.	1,67	3,7	3,8
3.	1,22	3,3	0,8
4.	1,15	2,3	2,7
5.	1,11	2,5	3
6.	1,29	3,3	3,8
7.	1,37	4,3	3,8
8.	0,66	2,8	1,7
9.	1,1	3,7	4,3
10.	1,24	4,5	3,3
11.	1,59	2,9	3,1
12.	1,7	2,5	3
13.	0,82	1,83	1,58
14.	1,25	3,67	4,25
15.	1,06	3,3	2
16.	1,24	3,67	2,92
17.	1,17	4,25	5,42
18.	0,92	1,58	1,3
19.	0,96	2,63	3,12
20.	1,31	3,42	2,3
21.	1,06	3,17	3,58
22.	1,08	3,92	2,55

Продовження таблиці 5.2.

1	2	3	4
23.	0,92	3,42	3,83
24.	1,28	4,25	3,25
25.	1,28	3,5	3,25
26.	1,27	5,25	4,92
27.	1,03	3,42	3,58
28.	1,04	4,75	5,08
29.	1,11	3,92	4,83
30.	0,9	3,58	2,33
31.	1,22	3,75	4,75
32.	1,18	4,75	5,08
33.	1,17	4,75	5,42
34.	0,95	4,17	3,75
35.	1,37	5,42	3,17
M±m	1,166± 0,061	3,53± 0,27	3,39± 0,33

Встановили, що ШКФ розрахункова (по формулі Кокрофта-Голта) була як і підвищеною так і зниженою та коливалась у межах 57 – 166 мл/хв і в середньому склала  $107,914 \pm 6,8$  мл/хв. Фільтрація по кліренсу креатиніну у більшості випадків співпадала зі значеннями ШКФ по формулі.

Індукована ШКФ при водному навантаженні зростала у порівнянні з розрахунковою ШКФ у 31-го хворого із 35-х, тобто у абсолютної більшості, що складає у відсотках 88,57 %.

Індукована ШКФ при сольовому навантаженні зростала у 30-х осіб, що складає у відсотках 85,7 %, проте цифри приросту були значно менші, ніж у індукованої ШКФ після водного навантаження (табл. 5.5).

Таблиця 5.3.

## Показники реабсорбції води та концентраційного індексу креатіну при навантаженнях у хворих гіпертонічною хворобою

№ п/п	Реабсорбція води при водному навантаженні, %	Реабсорбція води при сольовому навантаженні, %	% виділеної рідини від випитої при водному навантаженні	% виділеної рідини від випитої при сольовому навантаженні	Концентраційний індекс креатіну при водному навантаженні	Концентраційний індекс креатіну при сольовому навантаженні
1	2	3	4	5	6	7
1.	98,2	97,4	25,7	51,4	55,5	38,3
2.	97,8	98,2	64,7	67,6	45,6	54,4
3.	97,7	98,5	44,5	11,1	43,3	62,4
4.	97,8	98,4	46,4	64,3	34,5	28,6
5.	98,1	98,5	35,7	42,9	25,9	22,4
6.	98,1	98,4	54,8	63	22,4	20,7
7.	98,7	98,7	51	45,1	33,3	35,5
8.	96,2	97,5	56,7	29,4	25,9	40,3
9.	98,2	98,8	48,9	57,8	43,7	27
10.	98,4	98,9	58,7	43,5	37,2	47,3
11.	98,1	98,2	40,7	43	52,7	56,8
12.	97,8	97,9	50	60	46,2	48,5
13.	98,5	98,1	31,4	27,1	68,1	53,7
14.	98,9	98,8	50	51,1	41,8	30,7
15.	98,5	98,8	51,9	31,2	64	84,1

Функціональний нирковий резерв

Продовження таблиці 5.3.

1	2	3	4	5	6	7
16.	98,8	99,2	59,5	47,3	37,3	40
17.	98,9	98,7	52	66,3	31,4	22,2
18.	98,9	98,9	19,8	16,7	65,4	70,2
19.	99,1	99	39	46,2	47,8	33,7
20.	99	99,1	53,9	36,3	49,1	67,6
21.	99	98,8	52,1	58,9	38,1	36,1
22.	98,5	99	59,5	38,7	40	55,5
23.	99,2	99	55,4	62,2	44,4	28,3
24.	99,2	99,2	60	45,9	35,6	50,1
25.	98,1	97,7	45,7	42,4	53,1	43,6
26.	97,7	98	70	65,6	20,7	23,4
27.	98,9	98,8	48,2	50,6	33	32,4
28.	98	97,8	81,4	87,1	22,5	23,6
29.	97	97,2	63,5	78,4	29,4	24,7
30.	96	97	48,9	31,8	17,6	27,3
31.	97,3	95,5	54,9	69,5	37,3	22,3
32.	98,4	98,2	75	80,3	23,2	22,2
33.	97,5	96,5	71,3	81,3	27,3	24,2
34.	98,9	98,7	69,4	62,5	29,5	33,3
35.	98,1	98	77,4	45,2	52	51,1
M±m	98,21±0,22	98,27±0,23	53,37±3,87	51,48±5,059	39,28±3,67	39,5±4,56

Таблиця 5.4.

## Показники діурезу у хворих з гіпертонічною хворобою

№ п/п	Добовий діурез в мл		Середньодобовий діурез	% водного добового діурезу від сольового	Випито ріднини, мл	Разова порція сечі, водний діурез в мл	Разова порція сечі, сольовий діурез в мл	% водного діурезу від сольового по разовій порції сечі	% виділеної ріднини від випитої водному навантаженні	% виділеної ріднини від випитої при сольовому навантаженні
	водний	сольовий								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	2000	2800	2400	71,4	340	220	230	95,7	64,7	67,6
2	2400	2500	2450	96	450	200	50	400	44,5	11,1
3	1500	1800	1650	83,3	350	140	160	87,5	46,4	64,3
4	1600	2050	1825	78,04	420	150	180	83,3	35,7	42,9
5	1700	2000	1850	85	365	200	230	87	54,8	63
6	2300	1650	1975	139,4	510	260	230	113	51	45,1
7	900	980	940	91,8	300	170	100	170	56,7	29,4
8	1800	1400	1600	128,6	450	220	260	84,6	48,9	57,8
9	1750	1800	1775	97,2	460	270	200	135	58,7	43,5
10	2225	2330	2278	95,5	430	175	185	94,6	40,7	43
11	2400	2550	2475	94	300	150	180	83,3	50	60
12	1110	1250	1180	88,8	350	110	95	115,8	31,4	27,1
13	1750	1850	1800	94,6	440	220	255	86,3	50	51,1
14	1450	1600	1525	90,6	385	200	120	167	51,9	31,2

Функціональний нирковий резерв

Продовження таблиці 5.4.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
15	1820	1750	1785	104	370	220	175	125,7	59,5	47,3
16	1600	1750	1675	91,4	490	255	325	78,5	52	66,3
17	1400	1250	1325	112	480	95	80	118,8	19,8	16,7
18	1430	1345	1388	106,3	405	158	187	84,5	39	46,2
19	1815	1943	1879	93,4	380	205	138	148,6	53,9	36,3
20	1550	1485	1518	104,4	365	190	215	88,4	52,1	58,9
21	1585	1510	1548	105	395	235	153	153,6	59,5	38,7
22	1245	1410	1327	88,3	370	205	230	89,1	55,4	62,2
23	1930	1745	1838	110,6	425	255	195	130,8	60	45,9
25	1865	1820	1843	102,5	460	210	195	107,7	45,7	42,4
26	1815	1845	1830	98,4	450	315	295	106,8	70	65,6
27	1645	1315	1480	125,1	425	205	215	88,7	48,2	50,6
28	1550	1445	1498	107,3	350	285	305	93,4	81,4	87,1
29	1670	1510	1590	110,6	370	235	290	81	63,5	78,4
30	1355	1230	1293	110,2	440	215	140	153,6	48,9	31,8
31	1675	1830	1753	91,5	410	225	255	88,2	54,9	69,5
32	1720	1685	1703	102,1	380	285	305	93,4	75	80,3
33	1715	1660	1688	103,3	400	285	325	87,7	71,3	81,3
34	1370	1360	1365	100,7	360	250	225	111,1	69,4	62,5
35	1940	1985	1963	97,7	420	325	190	171,1	77,4	45,2
M±m	1700,57 ±93,21	1726,23 ±112,04	1713,57 ±97,16	99,91 ±3,79	403,29 ±14,197	218,94 ±15,78	202,94 ±19,44	119,28 ±16,13	54,85 ±3,789	51,3 ±5,068

Таблиця 5.5

## Загальна характеристика змін ШКФ у хворих з гіпертонічною хворобою

№ п/п	Креатинін крові, ммоль/л	ШКФ Розрахункова	Протеїнурія (якщо є)	Стадія ХХН	ШКФ індукована при водному навантаженні, мл/хв	ШКФ індукована при сольовому навантаженні, мл/хв	Фільтрація по кліренсу креатиніна мл/хв
1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,120	57	€	III	83,25	115	38,6
2	0,054	114	€	I	99,1	106,5	111,4
3	0,09	114	€	I	145	51,7	115,6
4	0,084	81	немає	II	80,5	76,2	81,8
5	0,114	66	€	II	64,7	67,1	63,6
6	0,098	75	€	II	75,5	79,4	76,3
7	0,093	128	€	I	144,4	136	131,6
8	0,086	96	немає	0	73,5	67,2	53,9
9	0,086	111	немає	0	160,3	116,9	110,3
10	0,074	138	немає	0	167,2	157,7	122,6
11	0,074	128	€	I	153,7	175	136,6
12	0,066	104	немає	0	115,5	145,5	107,8
13	0,07	115	немає	0	124,9	85	74,1
14	0,067	125	немає	I	153,2	130,7	128,1
15	0,063	166	немає	0	213,2	168,3	151,5
16	0,075	98	немає	0	136,9	116,7	101,2
17	0,09	113	немає	0	133,6	120,4	115,8

Продовження таблиці 5.5.

18	0,092	92	€	I	103,6	93,6	97,3
19	0,086	96	€	I	125,8	105,1	100,1
20	0,055	151	немає	0	167,7	155,6	144,4
21	0,067	110	немає	0	120,5	129,4	103,8
22	0,078	104	немає	I	156,7	140,6	99,3
23	0,072	104	немає	I	151,9	108,6	103,3
24	0,085	103	немає	0	151,5	162,9	129,9
25	0,072	139	немає	0	185,7	141,7	128,2
26	0,088	96	немає	I	108,6	115,1	102,1
27	0,071	107	немає	0	112,6	116,1	107,7
28	0,072	95	немає	0	106,8	120	93,6
29	0,068	113	немає	0	115,2	119,4	116,6
30	0,132	61	€	II	63	63,6	64,8
31	0,097	90	немає	I	140,3	94,6	101,4
32	0,082	105	немає	0	110,1	112,8	102,4
33	0,066	121	немає	0	129,5	131,3	125,2
34	0,078	113	немає	0	122,9	120,2	112,9
35	0,064	148	немає	0	281,8	161,8	161,5
M	0,081	107,914			130,82	117,36	106,15
±m	±0,0048	± 6,8			±12,18	±8,87	±7,55

Таким чином встановили, що ФНР відсутній (тобто менше 5 % або негативний) – у 13 осіб, що складає 37,14 %, знижений ФНР (тобто 5-10 %) – у 12 осіб (34,29 %) та наявний ФНР (тобто більше 10 %) – у 10 осіб (28,57 %) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Загальна характеристика показників ФНР  
у хворих з гіпертонічною хворобою**

№ п/п	ФНР у порівнянні з розрахунковою ШКФ водне навантаження, %	ФНР у порівнянні з розрахунковою ШКФ сольове навантаження, %	ФНР по кліренсу креатиніну, водне навантаження, %	ФНР по кліренсу креатиніну, сольове навантаження, %	Стадія ГХ
1	2	3	4	5	6
1	46,05	101,8	115,7	197,9	2 ст.
2	-13,1	-6,6	-11	-4,4	2 ст.
3	27,2	- 54,6	25,4	-55,3	2 ст.
4	-0,6	-5,9	-1,6	-6,8	2 ст.
5	-2	1,7	1,7	5,5	2 ст.
6	0,3	5,9	-1	4	2 ст.
7	12,8	6,3	9,7	3,3	2ст.
8	14,8	5	19,6	13,3	2 ст.
9	44,4	5,3	45,3	6	2 ст..
10	21,2	14,3	36,4	28,6	2 ст.
11	20,1	36,7	12,5	28,1	2 ст.
12	11,1	39,9	7,1	35	2 ст.
13	8,6	-26,1	68,6	14,7	2 ст.
14	22,6	4,56	19,6	2	2 ст.
15	28,4	1,39	40,7	11,1	1 ст.

Продовження таблиці 5.6.

1	2	3	4	5	6
16	39,7	19,1	35,3	15,3	2 ст.
17	18,2	6,5	15,4	4	2 ст.
18	12,6	1,7	6,5	-3,8	2 ст.
19	31	9,5	25,7	5	2 ст.
20	11,1	3	16,1	7,8	1 ст.
21	9,5	17,6	16,1	24,7	2 ст.
22	50,7	35,2	57,8	41,6	2 ст.
23	46,1	4,4	47	5,1	2 ст.
24	47,1	58,2	16,6	25,4	2 ст.
25	33,6	1,9	44,9	10,5	2 ст.
26	13,1	20	6,4	12,7	2 ст.
27	5,2	8,5	4,5	7,8	2ст.
28	12,4	26,3	14,1	28,2	2 ст.
29	1,9	5,7	-1,2	2,4	1 ст.
30	2,3	4,3	-2,8	-1,9	2 ст.
31	55,9	5,1	38,4	4,3	2 ст.
32	4,8	7,4	7,5	10,1	2 ст.
33	7	8,5	3,4	4,9	2 ст.
34	8,8	6,4	8,9	6,5	2 ст.
35	90,4	9,3	74,5	0,2	2 ст.
M±m	21,24±5,9	11,093±6,84	23,54± 7,41	14,11±10,06	

Сечовий синдром у хворих з гіпертонічною хворобою був виявлений у 16 пацієнтів, що складає 45,72 %. Окремо проаналізували групи: з нормальним ФНР ( 10 % і більше), зі зниженим ФНР (5-10 %) та з відсутнім ФНР ( менше 5 % або негативний) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Характеристика ФНР у хворих з гіпертонічною хворобою**

№ п/п	Наявний ФНР	Знижений ФНР	Відсутній ФНР
1.	58,2	9,5	4,56
2.	39,9	9,3	4,4
3.	36,7	8,5	4,3
4.	36,2	8,5	3
5.	26,3	7,4	1,7
6.	21,4	6,5	1,7
7.	20	6,3	1,39
8.	19,1	5,9	-5,9
9.	18,1	5,7	- 6,6
10.	17,6	5,3	- 22
11.	14,3	5,1	- 44,1
12.		5	

Також ми виявили, що у 8-ми хворих із 35-х, що складає 22,86 %, має місце протеїнурія. Цю групу пацієнтів ми проаналізували окремо і при водному та сольовому навантаженні, розраховували екскрецію білку та питому протеїнурію (табл. 5.8).

Підсумовуючи необхідно відмітити, що креатинін плазми крові в середньому складав  $0,081 \pm 0,0048$  ммоль/л, а креатинін добової сечі  $7,215 \pm 0,47$  ммоль/л. Креатинін крові у досліджуваних був, як в нормі, так і підвищений, тому й відповідно з класифікацією по стадіям ХХН за рівнем ШКФ вона була наступною: I стадія відмічалась у 11 хворих, що склало відповідно 31,43 %, II стадія – у 4 пацієнтів, що становить 11,43 %, III стадія – 1 (2,86 %) хворих та не спостерігалось ХХН за рівнем ШКФ у 19 пацієнтів (54,28 %). Проте, оскільки у цих 19-ти хворих було виявлено структурні та/або функціональні порушення нирок без зниження ШКФ, їм також був виставлений діагноз ХХН.

Таблиця 5.8

Показники протейнурії у хворих з гіпертонічною хворобою (n = 8)

№ п/п	Протейнурія разової порції сечі, в г/л						Екскреція білка за добу, х 10 <sup>-6</sup> мкг				ПИТОМА ПРОТЕЙНУРІЯ			
	Спонтанний дiурез	Водне навантаження	Сольове навантаження	Водне навантаження	Сольове навантаження	навантаження	на 1 ммоль креатиніну х 10 <sup>-3</sup> мг		на 1 мл клуб очкового фільтрату х 10 <sup>-6</sup> мкг		спонт. дiурез	сольовий дiурез	спонт. дiурез	сольовий дiурез
							спонтанний дiурез	сольовий дiурез	спонт. дiурез	сольовий дiурез				
1	0,044	0,048	0,068	61	200	11,5	35	0,55	1,88					
2	0,018	немає	0,024	30	20	2,91	4,26	0,26	0,38					
3	0,046	0,042	0,055	51	170	7,61	22,1	0,8	2,53					
4	0,165	0,168	0,165	190	633	23,8	81,2	2,49	7,98					
5	0,042	0,042	0,035	58	140	4,5	11	0,44	1,03					
6	0,042	0,056	0,078	70	241	6,86	18,54	0,51	1,38					
7	немає	немає	0,067	-	210	-	23,3	-	2					
8	0,76	0,88	0,72	70	170	8	20,2	1,08	2,67					
M±m	0,14±0,17	0,177±0,21	0,152±0,156	66,25±37,013	223±119,5	8,15±4,84	26,95±15,87	0,766±0,51	2,48±1,57					

Отримані дані дозволили встановити, що ШКФ розрахункова (по формулі Кокрофта-Голта) була як і підвищеною так і зниженою та коливалась у межах 57 – 166 мл/хв та в середньому складала  $107,914 \pm 6,8$  мл/хв. Фільтрація по кліренсу креатиніну у більшості випадків співпадала зі значеннями ШКФ по формулі.

При цьому індукована ШКФ при водному навантаженні зростала у порівнянні з розрахунковою ШКФ у 31-го хворого із 35-х, тобто у абсолютної більшості, що складає у відсотках 88,57 %. Індукована ШКФ при сольовому навантаженні зростала у 30-х осіб, що складає у відсотках 85,7 %, проте цифри приросту були значно менші, ніж у індукованої ШКФ після водного навантаження.

Одночасно встановили, що ФНР відсутня (тобто менше 5 % або негативний) – у 13 осіб, що складає 37,14 %, знижений ФНР (тобто 5-10 %) – у 12 осіб (34,29 %) та наявний ФНР (тобто більше 10 %) – у 10 осіб (28,57 %).

Треба підкреслити, що отримані дані дозволяють стверджувати, що питома протеїнурія є показником ушкодження нефронів та зростає при сольовому навантаженні.

Таким чином, визначення ФНР у хворих на гіпертонічну хворобу при практично відсутнім показником ХНН, щодо ступеню ушкодження нефронів, тобто гіперкреатиніемії та зменшення клубочкової фільтрації більш як у 40 % , виявляється відсутність або зниження ФНР. Таким чином, ХНН у цих хворих призвела до загибелі приблизно 50 % від кількості функціонуючих нефронів.

Наведені дані підтверджують діагностичні можливості запропонованої нами методики визначення ФНР для більш повної характеристики функціонального стану нирок при ГХ, особливо для визначення кількості функціонуючих нефронів та гіперфільтрації в них. А це, в свою чергу, дає змогу монітувати динаміку ХНН у цих хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кравчук А. В. Вікові особливості функції нирок / А.В. Кравчук, Л.В. Романів // XII-і читання ім. В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції. – Одеса, 23-24 травня 2013 р. – С. 51-53.
2. Кравчук А.В. Клубочкова фільтрація та функціональний нирковий резерв у нефрологічно здорових працівників залізниці м. Ковеля / А.В. Кравчук, О.О. Жижневська, Л.В. Романів, О.А. Гоженко // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. – 2013. – № 1 (31) – С.90-97.
3. Кравчук А.В. Роль гуморальних факторів у регуляції гомеостатичної функції нирок / А.В. Кравчук, Л.В. Романів // XI-і читання ім. В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції. – Одеса, 24-25 травня 2012 р. – С. 123-126.
4. Лучанинова В.Н. Механизмы формирования артериальной гипертензии при хроническом пиелонефрите у детей и подростков / В.Н. Лучанинова, Е.Г. Агапов // Рос. педиатрический журнал. – 2003. – Т.4. – С.16–27.
5. Моисеев В.С. Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клинико–диагностические и терапевтические аспекты) / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава // Терапевтический архив. – 2011. – № 12. – С.5–11.
6. Пат. 42860 UA, МПК А61В 5/20 (2009) Спосіб визначення функціонального ниркового резерву / Гоженко А.І. (Україна), Хамініч А.В., Лебедева Т.Л., Гоженко О.А.; заявник – ДП УНДІ медицини транспорту МОЗ України. – № u 2009 01459; заяв. 23.02.09; опубл. 27.07.09, Бюл. № 14, 2009 р.
7. Пат. 50050 А UA, МПК А24В 4/12 (2002) Спосіб діагностики ниркового функціонального резерву / Гоженко А.І.; заявник – Одеський державний медичний університет. – № 20011042200; заяв. 03.04.01; опубл. 15.10.02, Бюл. № 10, 2002 р.
8. Пат. 30168 UA, МПК А61В 10/00 G01N 33/00 (2008) Спосіб діагностики функціонального стану нирок у дітей з хронічним захворюванням нирок / Макеєва Н.І., Сенаторова Г.С., Дриль І.С., Гончарь М.О.; заявник – Харківський державний медичний університет. – № 200712770; заявл. 19.11.2007; опубл. 11.02.2008, Бюл. № 3, 2008 р.

9. Рекомендації з лікування пацієнтів з первинною (есенціальною) гіпертензією: Клінічні рекомендації № 127. Методи, докази і рекомендації // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – № 5. – С.66–72.
10. Рекомендації української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – Київ, 2011. – 32 с.
11. Серов В.В. Почка и артериальная гипертензия (морфофункциональный анализ) / В.В. Серов, М.А. Пальцев // М.: Медицина, 1993. – 256 с.
12. Смирнов А.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2005. – № 9(3). – С.7–15.
13. Смирнов А.В. Проблема модификации классификации хронической болезни почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2010. – № 15(2). – С.7–15.
14. Федорів Я.–Р.М. Есенціальна артеріальна гіпертензія у практиці родинного лікаря / Я.–Р. М. Федорів, Р.Ю. Грицько // Монографія. – Львів, 2012. – 93с.
15. Хамініч А. В. Функціональний стан нирок в умовах спонтанного та індукованого діурезу у нефрологічно здорових осіб / А.В. Хамініч, А.І. Гоженко, Л.В. Романів, Т.Л. Лебедева, В.А. Жуков // Вісник морської медицини. – 2008. – № 3–4. – С.70–75.
16. Alan Gradman. Combination therapy in hypertension / A.Gradman // Journal of the American Society of Hypertension. – 2010. – Vol.4, № 2. – P.90–98.
17. Andersen S. Control of glomerular hypertension limits glomerular in rats with reduced renal mass / S. Andersen, T. Meyer, H. Rennke // J. Clin. Invest. – 1985. – Vol.76. – P.612–621.
18. Bakris G.L. Hypertension and the progression of renal disease / G.L. Bakris // Dialysis and Transplantation. – 2004. – Vol. 29, № 4. – P.187–191.
19. Cowley A.W. The renal Medulla and Hypertension / A.W. Cowley, D.L. Mattson, R.J. Roman // Hypertension. – 1995. – V.25. – P.663–673.
20. Koomans H. Hypertension and the kidney: culprit and victim / H. Koomans, J. Joles, D. Rabelink // Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol.11. – P.1961–1966.
21. Ritz E. Hypertension and kidney disease / E.Ritz // Clin Nephrol. – 2010. – V. 74, № 1. – P.39–43.

## РОЗДІЛ VI

### ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ У ХВОРИХ НА СНІД

Наявність сечового синдрому, гіперкреатиніємія та ознаки морфологічного ушкодження нирок у хворих на СНІД дають змогу стверджувати, що при цьому захворюванні в нирках порушується функція та структура як клубочків, так і канальців [3, 4, 9, 10, 13, 14, 17, 22]. Однак, ці результати не дозволяють диференціювати можливий характер зміни популяції нефронів: чи то їх ушкодження, чи зменшення їх кількості.

Вищенаведене послугувало приводом для вивчення стану та функціональних можливостей нирок, тобто функціонального ниркового резерву у хворих на СНІД. Враховуючи, що на пізніх стадіях хвороби виявляють ознаки ХНН, які свідчать про зменшення кількості функціонуючих нефронів, ми зосередили свою увагу на хворих з ознаками ХНН, але таких, що мали I та II стадію ВІЛ-інфекції [1, 2, 4, 5, 7, 8, 18, 20, 24].

Діагноз ХНН був виставлений на основі наявності ознак сечового синдрому на протязі більш як трьох місяців (табл. 6.1). Дані цієї таблиці свідчать про те, що сечовий синдром виявляється у хворих на СНІД, хоча і не залежить від ступеню імунної недостатності у хворих [3-6, 8, 18, 20, 24].

Для визначення функціонального стану функціонуючих нефронів проведено водно-сольове навантаження у 10 хворих на СНІД, а також у 10 пацієнтів без СНІДу. Наведенні данні свідчать, що у нефрологічно здорових осіб після сольового навантаження збільшується швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за рахунок включення функціонального ниркового резерву (ФНР), що у відсотках складає у середньому 50 %. У хворих на СНІД з діагнозом ХНН I та II стадії також після сольового навантаження відмічається збільшення ШКФ, при чому

Таблиця 6.1

## Загальна характеристика та сечовий синдром у хворих на СНІД

№ п/п пацієнта	Вік	Стагь	Стадія ВІЛ-інфекції	Рівень CD4+T-лімфоцитів	ВА-АРТ	Протеїнурія	Еритроцитурія	Лейкоцитурія	Циліндурія	Бакгерія
1	40	ж	4	181	+	0,033	1-2	6-8	1-0-2 зернисті	+
2	46	ч	4	11	-	0,33	2-3	2-4	1-0-2 зернисті	+
3	37	ч	4	45	+	0,099	2-3	1-2	-	-
4	30	ж	4	172	+	0,066	1-2	0-1	1-2-3 зернисті; 0-1 галінові	++
5	46	ж	3	803	+	0,099	3-6	1-2	1-2 зернисті; 0-1 галінові	+
6	33	ч	4	19	+	0,099	1-2	1-2	1-0-2 зернисті	+
7	41	ж	4	217	+	-	-	2-4	0-1 зернисті	-
8	42	ж	3	227	+	0,033	1-2	0-1	1-0-2 зернисті	+
9	37	ч	4	174	-	Следи	-	0-1	0-1 зернисті	-
10	43	ч	4	112	+	0,099	2-4	1-2	1-2-4 зернисті; 1-0-2 галінові	++
M±m	39,5± 3,06				196,1± 131,98	0,086± 0,06				

Примітка: p≥0,05

аж вдвічі, що свідчить про наявність переважно функціонального характеру порушень нирок. (табл. 6.2). Якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації по формулі Кокрофта-Голта у нефрологічно здорових пацієнтів складає  $101,84 \pm 23,20$  мл/хв., то у хворих на СНІД ( $109,5 \pm 12,74$  мл/хв.) вона практично не відрізнялась від контролю.

Таблиця 6.2

**Показники функціонального ниркового резерву у хворих на СНІД після водно-сольового навантаження**

Показник	Нефрологічно здорові пацієнти	Хворі на СНІД
Швидкість клубочкової фільтрації по кліренсу ендogenous креатиніну, мл/хв	$152,2 \pm 39,9$	$223,9 \pm 60,52$
Функціональний нирковий резерв, %	47,61 %	94,97 %
Діурез, л/60 хв	$0,219 \pm 0,021$	$0,155 \pm 0,061$
Виділення води, %	$63,75 \pm 5,26$	$46,77 \pm 18,89$
Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л	$3127 \pm 287,26$	$6757,03 \pm 1700,93$
Креатинін у плазмі крові, мкмоль/л	$88,66 \pm 5,30$	$64,4 \pm 15,22$
Відношення концентрації креатиніну в сечі до концентрації креатиніну в плазмі	$37,61 \pm 4,53$	$120,14 \pm 39,9$
Екскреція креатиніну, ммоль/хв	$0,0117 \pm 0,0011$	$0,0132 \pm 0,0027$

Примітка:  $P \leq 0,05$ .

Отримані дані свідчать про те, що не дивлячись на ознаки ушкодження нирок у хворих на СНІД ФНР не тільки не зменшився, а навпаки зріс. Це дозволяє нам стверджувати, що на початкових стадіях розвитку ВІЛ-нефропатії має місце ушко-

дження нефронів, але кількість їх не зменшується на I та II стадіях ХХН. Це є прямим свідченням про можливість патогенетичного обґрунтованого впливу на перебіг ХХН і попередження подальшого розвитку ХНН.

Важливо відмітити, що зростанню фільтрації після сольового навантаження між тим супроводжується змінами каналцевої реабсорбції. Так, діурез після навантаження достеменно зменшився у хворих на СНІД як у абсолютних величинах, так і у відсотках по відношенню до введеної кількості (табл. 6.3).

Таким чином, у хворих на СНІД з проявами ХХН I та II стадії виявили достатні функціональні резерви нирок по даним ФНР і одночасно ознаки порушення з боку каналцевого транспорту. Причому, судячи з того, що у всіх присутня протеїнурія, можна вважати що порушення знаходяться переважно на рівні проксимальних каналців. Одним з наслідків протеїнурії було чітке зменшення концентрації альбумінів у плазмі крові (табл. 6.4). Ці дані співпадають з матеріалами щодо морфологічних ознак пошкодження цього відділу каналців.

Серед тих причин, що можуть бути відповідальними за пошкодження проксимальних каналців не можна виключити роль прямої вірусної цитопатичної дії. Але у нас недостатньо даних за визнання виключно таких механізмів ушкодження каналців. Цьому протирічить відсутність тісної кореляції між величиною вірусного навантаження та ступенем порушення нирок. До можливих чинників патогенної дії слід віднести і бактеріальну інфекцію. Дійсно, бактеріурія спостерігалась у більшості хворих, але все ж не у всіх (табл. 6.1). Окрім того при збільшенні ШКФ рівень бактеріурія у хворих не зростав у відповідності з фільтрацією (табл. 6.5).

Хоча імунна дисфункція є важливим чинником патогенезу СНІДу, але нами не виявлено кореляції між зниженням у крові CD4-T-лімфоцитів та порушенням функції нирок по рівню ШКФ, креатиніну плазми крові, сечовому синдрому (табл. 6.6).

Таблиця 6.3

Загальні показники ФНР у хворих на СНІД

№ п/п пацієнта	Концентрація креатиніну сечі, мкмоль/л	Концентрація креатиніну крові, μмоль/л	U/P	осмолярність осмол/kg	Na ммоль/л	K ммоль/л	Cl ммоль/л	Обсяг навантаження (мл)	Обсяг сечі за годину (мл)	Діурез/ Навантаження (%)
1	7450,3	67	111,2	0,649	121,8	48,5	168,2	245	100	40,82
2	7712,4	63	122,42	0,427	68,8	25,5	112,8	375	150	40,0
3	3251,5	50	65,03	0,259	45,0	20,4	62,0	325	310	95,39
4	11145,8	77	144,75	0,786	156,7	58,9	222,8	310	75	24,19
5	8952,9	35	255,8	0,740	169,2	51,1	205,2	600	55	9,17
6	8064,0	69	116,87	0,355	57,4	21,9	93,7	320	85	26,56
7	6884,6	46	149,67	0,571	174,0	63,3	197,8	346	175	50,58
8	8476,9	48	176,6	0,657	147,7	49,2	196,5	350	50	14,29
9	1405,9	59	26,53	0,176	59,6	16,3	86,4	327	350	106,06
10	4226,0	130	32,52	0,150	13,4	10,3	39,7	330	200	60,61
M±m	6757,03±1700,93	64,4±15,22	120,14±39,9	0,477±0,136	101,36±34,12	36,54±11,31	138,51±38,8	352,8±54,014	155±61,058	46,77±18,89

Однак свідчення про цитопатичні ефекти у організмі хворих на СНІД наявні. Так, у крові хворих зростала активність АЛТ та АСТ (табл. 6.4). Хоча частіше ці показники використовують для характеристики печінки не слід відкидати наявність цитолітичного синдрому системного характеру.

Таблиця 6.4

**Показники загального та біохімічного аналізу крові у хворих на СНІД**

<b>Показники</b>	<b>M±m</b>
Лейкоцити	5,24±0,975
Еритроцити	4,047±0,518
Гемоглобін	116,1±0,956
Гематокрит	33,83±2,91
Тромбоцити	208,6±67,625
ШОЕ	34,5±11,716
Креатинін	64,4±15,22
Сечовина	4,58±1,14
АЛТ	103,8±74,95
АСТ	89,8±65,9
ЛДГ	248,9±40,02
Амілаза	58,2±16,41
Глюкоза	4,988±0,92
Тригліцеріди	2,388±0,61
Холестерін	4,182±0,476
Залізо	22,67±3,355
Альбумін	33,2±2,991
Загальний білок	80,3±7,215
Сечова кислота	6,764±2,037

Таблиця 6.5

Показники фільтрації та екскреції креатиніну у хворих на СНІД

№ п/п пацієнта	Фільтрація креатиніну л/год	Фільтрація креатиніну мл/хв	Екскреція креатиніну мкмоль	Екскреція креатиніну мкмоль/хв	Екскреція/Фільтрація креатиніну за 1 год.	Екскреція/Фільтрація креатиніну за 1 хв.
1	11,12	185	745,03	12,42	67	67
2	18,36	306	1156,86	19,28	63	63
3	20,16	336	1007,97	16,8	50	50
4	10,86	181	835,94	13,93	77	77
5	14,07	234	492,41	8,21	35	35
6	9,93	166	685,44	11,42	69	69
7	26,19	437	1204,81	20,1	46	46
8	8,83	147	423,85	7,06	48	48
9	8,34	139	492,07	8,2	59	59
10	6,5	108	485,2	14,1	130	130
M±m	13,44±3,63	223,9±60,52	752,96±168,4	13,15±2,67	64,4±15,22	64,4±15,22

Дані, наведені у таблиці 6.6, звертають нашу увагу, що ШКФ напряму пов'язана із екскрецією натрію, що підтверджує залежність ФНР від стану волюморегуляції в організмі хворих на СНІД.

Таблиця 6.6

**Кореляції Пірсона між деякими показниками  
у хворих на СНІД**

Перший показник кореляції	Другий показник кореляції	Значення
1	2	3
Діурез	Концентрація креатиніну крові	0,1
Діурез	Фільтрація	0,163
Діурез	Екскреція натрію	0,423
Діурез	Осмолярність	-0,789
Діурез	Екскреція осмотично активних речовин (ОАР)	0,43
Діурез	Концентрація Na	-0,598
Діурез	Концентрація К	-0,608
Фільтрація ОАР	Екскреція ОАР	-0,097
Фільтрація Na	Екскреція Na	0,96
Фільтрація креатиніну мл/хв	Екскреція лейкоцитів по пробі Нечипоренко1	-0,42
Фільтрація креатиніну мл/хв	Екскреція еритроцитів по пробі Нечипоренко1	-0,19
Фільтрація креатиніну мл/хв	Екскреція лейкоцитів по пробі Нечипоренко 2	-0,51
Фільтрація креатиніну мл/хв	Екскреція еритроцитів по пробі Нечипоренко 2	0,1
Фільтрація креатиніну мл/хв	Екскреція Na	0,67

Продовження таблиці 6.6.

1	2	3
Фільтрація креатиніну мл/хв	Рівень СД4+Т-лімфоцитів	-0,002
Фільтрація креатиніну мл/хв	Діурез	0,12
Рівень СД4+Т- лімфоцитів	Екскреція лейкоцитів по пробі Нечипоренко 1	-0,023
Рівень СД4+Т- лімфоцитів	Екскреція еритроцитів по пробі Нечипоренко 1	0,9
Рівень СД4+Т- лімфоцитів	Екскреція лейкоцитів по пробі Нечипоренко 2	-0,09
Рівень СД4+Т- лімфоцитів	Екскреція еритроцитів по пробі Нечипоренко 2	0,97
Рівень СД4+Т- лімфоцитів	Екскреція Na	0,029
Рівень СД4+Т- лімфоцитів	Діурез	-0,42
Діурез	Екскреція лейкоцитів по пробі Нечипоренко 1	-0,33
Діурез	Екскреція еритроцитів по пробі Нечипоренко 1	-0,584
Діурез	Екскреція лейкоцитів по пробі Нечипоренко 2	-0,2
Діурез	Екскреція еритроцитів по пробі Нечипоренко 2	-0,55
Діурез	Екскреція Na	0,41

Дуже цікавими виявились дані наведені у таблиці 6.7, де проведено дослідження при сольовому навантаженні з визначенням показників із застосуванням методики по Нечипоренку, що дають змогу уточнити ступінь та характер ушкодження нирок.

Таблиця 6.7

**Показники при дослідженні по пробі Нечипоренко до та після водно-сольового навантаження у хворих на СНД**

№ п/п пацієнта	Проба Нечипоренко 1			Проба Нечипоренко 2		
	лейкоцити	еритроцити	циліндри	лейкоцити	еритроцити	циліндри
1	5000	3000	немає	3750	1250	немає
2	2500	1500	немає	1500	1000	немає
3	1000	500	немає	500	500	немає
4	1500	2000	250	750	1000	немає
5	2500	8500	немає	1000	12500	немає
6	2500	250	немає	1000	немає	немає
7	7000	500	немає	2500	немає	немає
8	3750	2000	немає	2500	1250	немає
9	750	500	немає	500	250	немає
10	3500	500	зернисті-1750 гіалінові-250	2500	250	зернисті-1500
M±m	3000± 1107,9	1925± 1439,6		1650± 637,94	2250± 2378,83	

Примітка: проба Нечипоренко 1 – дослідження проведене до сольового навантаження та проба Нечипоренко 2 – після нього.

По-перше, слід звернути увагу на те, що екскреція лейкоцитів зменшувалась після навантаження як у цілому, а не тільки по їх змінам у 1 мл сечі при перерахунку на 1 мл клубочкового фільтрату (табл. 6.8).

Взагалом це свідчить про те, що нирки, що функціонують після сольового навантаження в режимі гіперфільтрації не виводять більше лейкоцитів як взагалом, так і кожним функціонуючим нефроном.

Таблиця 6.8

Показники екскреції по пробі Нечипоренко до та після водно-сольового навантаження у хворих на СНІД

№ п/п наци- снта	Екскреція (абс)						Екскреція на 1 мл КФ		
	Проба Нечипоренко 1		Проба Нечипоренко 2		Проба Нечипоренко 1		Проба Нечипоренко 2		лейкоци- ти
	лейкоцити	ерітроцити	лейкоцити	ерітроцити	лейкоцити	ерітроцити	лейкоцити	ерітроцити	
1	83,33	50,0	62,5	20,83	0,45	0,27	0,338	0,113	
2	41,47	25,0	25,0	16,67	0,136	0,082	0,082	0,054	
3	16,67	8,33	8,33	8,33	0,05	0,025	0,025	0,025	
4	25,0	33,33	12,5	16,67	0,138	0,184	0,069	0,092	
5	41,67	141,67	16,67	208,33	0,178	0,61	0,071	0,89	
6	41,67	4,167	16,67	-	0,251	0,025	0,1	-	
7	116,67	8,33	41,67	-	0,267	0,019	0,095	-	
8	62,5	33,33	41,67	20,83	0,425	0,227	0,283	0,142	
9	12,5	8,33	8,33	4,167	0,09	0,06	0,06	0,03	
10	58,33	8,33	41,67	4,167	0,54	0,077	0,386	0,039	
M±m	49,98± 18,468	32,082± 23,99	27,5± 10,63	37,5±39,65	0,253± 0,097	0,16±0,106	0,151± 0,0762	0,173±0,167	

Примітка: проба Нечипоренко 1 – дослідження проведене до сольового навантаження та проба Нечипоренко 2 – після нього.

Тобто, збільшення кровообігу, фільтрації не викликають зростання, а навпаки зменшують екскрецію лейкоцитів. Це є одним з доказів того, що патологічний процес у нирках не є скоріш за все проявом запалення у відповідь на бактеріальне ушкодження нирок. Близько до лейкоцитурії були зміни показників виведення циліндрів – циліндрурія. Між тим, навпаки, екскреція еритроцитів зростала у кожному мл сечі і взагалом за одну годину. Але при перерахунку на 1 мл клубочкового фільтрату виявили, що збільшення екскреції кожним діючим нефроном не відбувається. Враховуючи те, що основну частину еритроцитів в сечі складають ті клітини, що надходять у первинну сечу при фільтрації і свідчать про ушкодження ниркових клубочків, можна підтвердити їх стан пошкодження. Якщо розглянути збільшення фільтрації при сольовому навантаженні як включення недіючих нефронів, то можна дійти до висновку, що їх включення у фільтрацію дійсно збільшує надходження клітин у сечі, але кожний нефрон втрачає ту ж саму кількість.

Це вже в котре свідчить про те, що початкові стадії пошкодження нирок у хворих на СНД характеризуються не тільки тяжким пошкодженням клубочків і загибеллю нефронів, скільки ушкодженням переважно каналцевого відділу нефрону. У цьому разі подальше зменшення фільтрації скоріше є пристосувальною реакцією спрямованою на зменшення ниркових втрат речовин, що не можуть у повному обсязі реабсорбуватися. Дійсно, наші дані щодо стану іонорегулюючої функції нирок у хворих на СНД, які наведені у таблиці 6.9 та 6.10 свідчать про те, що у разі збільшення фільтрації після сольового навантаження нирки починають втрачати натрій, калій та хлориди у більших кількостях ніж ті, що притаманні ниркам у нефрологічно здорових пацієнтів.

Причому, цікаво, що це відбувається скоріше у проксимальних та дистальних каналцях, особливо товстому висхідному відділу петлі Генле, судячи по втраті хлоридів. Тоді як у збираючих трубках, компенсаторно збільшується реабсорбція води. На це вказує як зменшення загального діурезу, відносно діурезу, так і збільшення концентраційного градієнту креатиніну.

Таблиця 6.9

Показники іонорегулюючої функції нирок у хворих на СНІД після водно-сольового навантаження

№ п/п пацієнта	Осмолярність		Na		К		Cl	
	Фільтрація, мл/хв	Екскреція, мл/хв	Фільтрація, мл/хв	Екскреція, мл/хв	Фільтрація, мл/хв	Екскреція, мл/хв	Фільтрація, мл/хв	Екскреція, мл/хв
1	0,016	1,082	3,03	203	1,207	80,83	4,184	280,33
2	0,017	1,07	2,73	172	1,012	63,75	4,47	282
3	0,027	1,32	4,65	232,5	2,12	105,4	6,41	320,33
4	0,013	0,98	2,54	195,88	0,96	73,63	3,62	278,5
5	0,019	0,68	4,43	155	1,34	46,84	5,37	188
6	0,0073	0,5	1,18	81,32	0,45	31,03	1,92	132,74
7	0,036	1,67	11,03	507,5	4,014	184,63	12,54	576,92
8	0,114	0,55	2,56	123,08	0,85	41	3,41	163,75
9	0,0174	1,027	5,89	347,67	1,61	95,08	8,54	504
10	0,0039	0,5	0,344	44,67	0,26	34,33	1,02	132,33
M±m	0,0271±0,0185	0,938±0,223	3,838±1,743	206,26±78,249	1,382±0,62	75,652±26,663	5,148±1,95	285,89±87,507

Таблиця 6.10

**Показники іонорегулюючої функції нирок у здорових пацієнтів після водно-сольового навантаження**

Показники	М ± m
Кількість введеного Na <sup>+</sup> , ммоль	30,3 ± 2,20
Концентрація Na <sup>+</sup> у сечі, ммоль/л	115,35 ± 14,51
Екскреція Na <sup>+</sup> , ммоль/60 хв	27,76 ± 3,55
Концентрація K <sup>+</sup> у сечі, ммоль/л	33,89 ± 5,14
Екскреція K <sup>+</sup> , ммоль/60 хв.	6,44 ± 0,59
Виведення Na <sup>+</sup> , %	90,17 ± 6,95
Кількість введених осмотично активних речовин (ОАР), моосмоль	60,63 ± 4,40
Концентрація ОАР у сечі, мосм/л	482,2 ± 24,70
Екскреція ОАР з сечею, мосм/60 хв	97,32 ± 8,12
Виведення ОАР, %	178,15 ± 14,31
Концентрація хлоридів у сечі, ммоль/л	135,9 ± 12,64
Екскреція хлоридів, ммоль/60 хв.	29,45 ± 2,60

Таким чином, при СНІДі нирки пошкоджуються у всіх хворих, спочатку переважно на канальцевому рівні, а вже вторинно нефрони гинуть по механізму вторинної ішемії з висхідом у ХНН на більш пізніх стадіях СНІДу.

Одночасно проведені дослідження знову демонструють значні діагностичні можливості запропонованої проби визначення ФНР, яка дає змогу визначити не тільки наявну кількість функціонуючих нефронів, але і їх стан. Проведені перерахунки вказують на ступінь пошкодження, як нирок взагалі, так і, особливо, кожного з нефронів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гоженко А.И. Гомеостатические функции почек у ВИЧ-инфицированных пациентов / А.И. Гоженко, О.П. Горобец, В.С. Гойдык // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 2. – С. 319-320.
2. Гоженко А.И. Особенности развития пиелонефрита у ВИЧ-инфицированных больных / А.И. Гоженко, Р.В. Гуменюк, О.П. Горобец, В.С. Гойдык // IX-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції. 27-28 травня 2010 року – С. 111-112.
3. Гоженко А.И. Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика почек у больных СПИДом без и с сопутствующим пиелонефритом / А.И. Гоженко, О.П. Горобец, В.С. Гойдык, Б.А. Насибуллин // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – № 2. – С. 9-11.
4. Гоженко А.И. Хроническая болезнь почек и почечная недостаточность у больных СПИДом / А.И. Гоженко, О.П. Горобец, В.С. Гойдык, Р.В. Гуменюк // Український журнал нефрології та діалізу. – 2012. – № 1. – С. 40-44.
5. Горобец Г.П. Клиничко-лабораторная характеристика почек у ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИДа / Г.П. Горобец, О.П. Горобец // VIII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції. 28-29 травня 2009 року. – С. 126-127.
6. Горобец О.П. Особенности ВИЧ-ассоциированной нефропатии в зависимости от степени иммунной недостаточности / О.П. Горобец, А. И. Гоженко, В. С. Гойдык // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т.16, № 3, ч. 2. – С. 91-92.
7. Горобец О.П. Особенности формирования хронической почечной болезни при СПИДе / О.П. Горобец // IX-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції. 27-28 травня 2010 року – С. 119-120.
8. Горобець О.П. Про хронічну ниркову хворобу у ВІЛ-інфікованих хворих у стадії СНІДу / О.П. Горобець, Г.П. Горобець // Молодь – медицині майбутнього: міжнар. наук. конф. Студентів та молодих вчених, присвячена 150-річчю з дня народження проф. М.Ф. Гамалєї. 23-24 квітня 2009 року. – С. 68.

9. Горобець О.П. Структурно-функціональний стан нирок у хворих на СНІД / О.П. Горобець // Молодь – медицині майбутнього: міжнар. наук. конф. Студентів та молодих вчених, присвячена 200-річчю з дня народження М.І. Пирогова. 22-23 квітня 2010 року – С. 132.
10. Горобець О.П. Функциональные изменения почек при пиелонефрите у ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИДа / О.П. Горобець, В.С. Гойдык, Р.В. Гуменюк // VIII-і читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції. 28-29 травня 2009 року. – С. 125-126.
11. Гуменюк Р.В. Огляд епідеміологічної ситуації з ВІЛ-інфекції/СНІДу та захворюваності на хронічний пієлонефрит при ВІЛ-інфекції в Одеській області / Р.В. Гуменюк, В.С. Гойдик, О.П. Горобець, А.І. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2010. – № 1. – С. 110-113.
12. Гуменюк Р.В. Поражение почек на фоне ВИЧ инфекции / Р.В. Гуменюк, В.С. Гойдык, О.П. Горобець, А.И. Гоженко // Інфекційні і паразитарні хвороби в практиці клініциста: сучасний стан діагностики, лікування та їх запобігання. Науково-практична конференція з міжнародною участю, 1-2 квітня 2010 року, м. Харків. – С. 110.
13. Мочевой синдром у ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИДа / А.І. Гоженко, О.П. Горобець, В.С. Гойдик, С.К. Сервецкий, Р.В. Гуменюк // Нефрология. – 2008. – № 4. – С. 54-58.
14. Насибуллин Б.А. Особенности структурных изменений в корковом веществе почек у больных СПИДом при сопутствующем пиелонефрите / Б.А. Насибуллин, А.И. Гоженко, О.П. Горобець, В.Н. Михальчук // Вісник морфології. – 2009. – № 15. – С. 47-50.
15. Пієлонефрит у ВІЛ-інфікованих хворих у стадії СНІДу / А.І. Гоженко, О.П. Горобець, В.С. Гойдик, С.К. Сервецкий, Р.В. Гуменюк // Дерматовенерология, косметология, сексопатология. – 2008. – № 1-2: Матер. научн.-практ. конф. «Иммунорезистентные, онкологические заболевания кожи и урологических инфекций», Днепропетровск, 23-24 октября 2008 г. – С. 233-236.
16. Роль порушень гомеостазу у перебігу ВІЛ-інфекції / А.І. Гоженко, О.П. Горобець, В.С. Гойдик, Г.П. Горобець, Н.С. Гойдик, О.Б. Квасницька // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 2. – С. 32-36.

17. Структурные и функциональные изменения почек у больных СПИДом / А.И. Гоженко, Б.А. Насибуллин, О.П. Горобец, В.Н. Михальчук, В. С. Гойдык // Нефрология. – 2010. – № 4. – С. 31-35.
18. Характеристика ниркової недостатності у хворих СНІДом / А.І. Гоженко, О.П. Горобець, В.С. Гойдик, Г.П. Фатех, Р.В. Гуменюк, Х. Фатех // XI-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції. 24-25 травня 2012 року. – С. 28.
19. Characteristic of anemia in patients with AIDS / A. Gozhenko, O. Gorobets, V. Goydyk, V. Mikhalchuk, V. Shukhtin, G. Fateh, H. Fateh, W. Zukow // Journal Of Health Sciences (J Of H Ss). – 2013. – Vol. 3, No 2. – P. 23-34.
20. Complications and renal dysfunction in ART therapy / R. Gumenjuk, V.Goydyk, O. Gorobets, V. Shukhtin, A. Likhoded, A. Gozhenko, W.Zukow // Journal Of Health Sciences (J Of H Ss). – 2013. – Vol. 3, No 6. – P. 273-282.
21. Gorobets G.P. Homeostasis state in AIDS patients / G.P. Gorobets, O.P. Gorobets, V.S. Goydyk // 11 th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MARITIME HEALTH 06-10 of September, Odessa, Ukraine, 2011. – P. 42.
22. Gorobets O.P. Morphological and functional state of kidney at patients with AIDS / O.P. Gorobets, V.S. Goydyk // 11 th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MARITIME HEALTH 06-10 of September, Odessa, Ukraine, 2011. – P. 43.
23. Gumenjuk R.V. The singularity of treatment the chronic pyelonephritis at HIV-infection / R.V. Gumenjuk, V.S. Goydyk, O.P. Gorobets, A.I. Gozhenko // Journal Of Health Sciences (J Of H Ss). – 2013. – Vol. 3, No 4. – P. 241-248.
24. Renal function in patients with AIDS / A.I. Gozhenko, O.P. Gorobets, V.S. Goydyk, A. Nalazek, R. Muszkieta, M. Napierala, T. Skaliy, A. Skaliy, W. Zukow // Education, tourism and health for people. Lviv-Poznan-Warsaw. – 2010. – P. 61-68.

## РОЗДІЛ VII

### ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ У ОНКОХВОРИХ

Відомо, що при хіміотерапії у онкохворих виявляються ознаки нефротоксичної дії фармпрепаратів, що іноді призводить аж до розвитку ГНН. Разом з тим, не відомо, чим це може бути обумовлено пошкодженням або загибеллю нефронів. З метою відповіді на це запитання нами було вивчено ФНР у онкохворих у процесі хіміотерапії [1, 2, 5, 7, 10, 13].

Функціональний стан нирок було досліджено у 15 пацієнтів (9 чоловіків та 6 жінок), які проходили лікування в Одеському онкологічному диспансері в 2010-2011 рр. Вік чоловіків коливався від 54 до 60 років, жінок – від 64 до 52 років. Всі пацієнти проходили лікування цисплатином з приводу основного захворювання – раку легенів III-IV стадії. Захист нирок здійснювалася шляхом класичної гіпергідратації – внутрішньовенним краплинним введенням кристалоїдних розчинів – р-ра NaCl 0,9 %, р-ра Рінгера, а також розчину глюкози 5 % в обсязі до 2-х літрів. З метою стимуляції діурезу до 100 мл/год вводився 15 % р-р осмотичного діуретика манить в об'ємі 200 мл. Цисплатін в дозуванні від 50 до 120 мг/м<sup>2</sup> одноразово вводився в / в крапельно в 200 мл. р-ра NaCl 0,9 % [1, 3, 4, 9].

За добу до і через 24 години після введення цисплатину вивчали функцію нирок в умовах сольового індукованого діурезу. Для цього протягом 1-2 хвилин пацієнт випивав 0,5 %-й розчин NaCl у кількості 0,5 % від маси тіла – в середньому  $0,358 \pm 0,023$  л. Після цього досліджуваний знаходився в положенні сидячи протягом 1 години. Визначали об'єм сечі, що виділилася за 1 годину, з розрахунком процентного відношення діурезу до обсягу випитого розчину. У сечі визначали концентрацію креатиніну, білка, осмотично активних речовин

(ОАР), натрію, калію, хлору, кількість еритроцитів і лейкоцитів, в плазмі крові – концентрацію креатиніну з подальшим розрахунком ШКФ.

Були отримані наступні результати дослідження (табл. 7.1).

Таблиця 7.1.

**Швидкість клубочкової фільтрації у хворих зі стимуляцією діурезу 0,5 % розчином NaCl**

№	ІІІ пацієнта	ШКФ по кліренсу ендogenousного креатиніну мл / хв	
		До введення цисплатіну	Після введення цисплатіну
1	Хвора П-я	63	255
2	Хворий Д-ко	219	322
3	Хвора Д-ва	214	75
4	Хворий С-ко	172	188
5	Хворий Б-н	111	239
6	Хвора С-ва	78	140
7	Хворий П-к	259	568
8	Хворий І-ко	203	269
9	Хвора П-ва	95	145
10	Хвора М-ва	58	59
11	Хворий З-ин	68	78
12	К-юк	75	79
13	Хвора М-ва	61	64
14	Хворий І-ов	71	74
15	Хворий Б-ов	98	109

До введення цисплатину прийом 0,5 % розчину NaCl викликав у більшості хворих різке зростання діурезу – виведення сечі перевищувало 3 мл/хв. Таким чином, показники СКФ були в три рази більше тих, які характерні для добового сечовиділення. Це зумовило виведення за одну годину більше половини випитої рідини (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

**Показники сечовиділення, фільтрації і реабсорбції  
при лікуванні хворих цисплатином на тлі пиття 0,5 % розчину  
NaCl ( $M \pm m$ ,  $n = 15$ )**

Показник	До введення препарату	Через 24 години після введення препарату
Швидкість клубочкової фільтрації за кліренсом креатиніну, мл / хв	151,84±23,20	245,63±41,11 *
Діурез, л/60 мин	0,219±0,021	0,450±0,022 *
Виділення води, %	63,75±5,26	128,70±11,22 *
Концентрація креатиніну в сечі, мкмоль/л	3127±287,26	2024,5±405,32
Креатинін в плазмі крові, мкмоль/л	88,66±5,30	77,55±4,98
Відношення концентрації креатиніну в сечі до концентрації креатиніну в плазмі	37,61±4,53	26,51±4,80
Екскреція креатиніну, ммоль/хв	0,0117±0,0011	0,0174±0,0026 *
Реабсорбція води, %	96,78±0,52	94,80±1,21

Примітка:\* –  $P < 0,05$ .

У сечі хворих практично не визначався білок, проте виявлялися еритроцити і лейкоцити. Через добу після введення цисплатину на тлі нефропротекції з в/в введенням ізотонічного

розчину NaCl виявлені наступні зміни функціонального стану нирок щодо вихідних значень.

Як свідчать результати, наведені в табл. 5.1, через 24 години нирки зберігають здатність ефективно регулювати водно-сольовий гомеостаз (діурез навіть збільшився за цей період удвічі), у результаті чого з організму виводилося води значно більше, ніж було випито. Причому, сечовиділення у пацієнтів було більше, ніж до введення препарату. Одночасно підвищувалася екскреція креатиніну, що свідчить про зростаючу здатності екскретуватися кінцеві продукти азотного обміну, тобто про активацію екскреторної функції нирок. Дійсно, концентрація креатиніну в плазмі крові, як міра азотемії, через добу після введення цисплатіну практично не змінилася, і навіть дещо зменшилася, складаючи в порівнянні з вихідним значенням  $77,5 \pm 4,9$  мкмоль/л. Підвищення сечовиділення, насамперед, було обумовлено зниженням реабсорбції води, виходячи з достовірного зменшення концентрації креатиніну в сечі, зменшення відношення концентрації креатиніну в сечі до концентрації креатиніну в плазмі, і, нарешті, зниженням каналцевої реабсорбції води при збільшенні ШКФ по кліренсу ендогенного креатиніну.

Слід зазначити, що швидкість клубочкової фільтрації на 50 % зростала по відношенню до показників у здорових людей, які вживали 0,5 % розчин NaCl. Більш того, вона в два рази перевищувала показники при спонтанному діурезі. Крім того, цілий ряд відмінностей був виявлений з боку осмо- і іонорегулюючій функції нирок (табл. 7.3).

Так, хоча осмолярність сечі знижувалася, виведення ОАВ достовірно і значимо збільшувалася майже вдвічі і після введення цисплатіну становило 300 % від випитого їх кількості з розчином NaCl. Підвищена екскреція ОАР, безумовно, пов'язана зі збільшенням діурезу і, головне, із зниженням їх реабсорбції. Одночасно з ОАР збільшувалася екскреція натрію і калію в абсолютних величинах, а виведення натрію за 1 годину перевищило на 20 % кількість іонів натрію, що надій-

Таблиця 7.3

**Показники осмо- і іонорегулюючої функції нирок  
при лікуванні хворих дисплатіном після пиття 0,5 % розчину  
NaCl ( $M \pm m$ ,  $n = 15$ )**

Показник	До введення препарату	Через 24 години після введення препарату
Кількість введеного Na <sup>+</sup> , ммоль	30,3 ±2,20	30,3 ±2,20
Концентрація Na <sup>+</sup> у сечі, ммоль/л	115,35 ±14,51	96,02 ±13,60
Екскреція Na <sup>+</sup> , ммоль/60 хв	27,76±3,55	36,84±3,75 *
Концентрація K <sup>+</sup> у сечі, ммоль/л	33,89±5,14	22,44±1,90 *
Екскреція K <sup>+</sup> , ммоль/60 хв.	6,44±0,59	10,05±1,07 *
Виведення Na <sup>+</sup> , %	90,17±6,95	122.19±21,12
Кількість введених осмотично активних речовин (ОАР), мосмоль	60,63 ±4,40	60,63 ±4,40
Концентрація ОАР у сечі, мосм/л	482,2±24,70	391,56 ±27,90 *
Екскреція ОАР з сечею, мосм/60 хв.	97,32±8,12	178,4±11,99 *
Виведення ОАР, %	178.15±14.31	305,95±25,78 *
Концентрація хлоридів у сечі, ммоль/л	135,9±12,64	97,44 ±11,18 *
Екскреція хлоридів, ммоль/60 хв.	29,45±2,60	42,96±3,38 *
Іонний компонент концентрації ОАР у сечі, мосм/л	298,47	236,94
Неіонний компонент концентрації у сечі, мосм/л	183,73	154,62
Іонний компонент екскреції ОАР з сечею, мосм/60 хв	68,39	93,76
Неіонний компонент екскреції ОАР з сечею, мосм/60 хв	28,91	84,63

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

шли в організм. Однак виведення хлору практично не змінилося, що дало нам підставу припустити збільшення екскреції інших аніонів, скоріше – фосфатів. З іншого боку, значне збільшення екскреції ОАР в порівнянні з підвищенням загального виведення натрію і калію дає нам підстави стверджувати, що переважно збільшується екскреція неіонного компонента ОАВ, швидше за все, сечовини.

Таблиця 7.4

**Складові іонного і неіонного компонента екскреції ОАР при лікуванні хворих дисплатіном на тлі пиття 0,5 % розчину NaCl ( $M \pm m, n = 15$ )**

Показник	До введення препарату	Через 24 години після введення препарату
Іонний компонент концентрації ОАР в сечі, мосм/л	298,51	236,90
Неіонний компонент концентрації ОАР в сечі, мосм/л	183,69	154,66
Іонний компонент екскреції ОАР з сечею, мосм/60 хв.	68,52	93,80
Неіонний компонент екскреції ОАР з сечею, мосм/60 хв.	28,89	84,65

Виявлені особливості осмо-, волюмо- і іонорегулюючої функції нирок можуть бути обумовлені як наслідками змін в системах регуляції гомеостазу, так і змінами, що виникають в нирках після введення дисплатіну.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що значне збільшення виведення ОАР, натрію, калію і, мабуть, фосфатів, мабуть, обумовлено пошкодженням проксимального відділу нефронів, внаслідок чого збільшена кількість ультрафільтрату надходить в дистальні відділи нефрону. У ньому підвищується транспорт натрію в обмін на секрецію калію, проте реабсорбційна потужність цього відділу недостатня, до того ж тут не

реабсорбуються фосфати, в результаті чого розвивається осмотичний діурез з втратою ОАР (в тому числі і електролітів) з сечею. Наявність пошкоджень нефронів доводять показники виведення еритроцитів і лейкоцитів (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

**Показники еритроцитурії і лейкоцитурії при лікуванні хворих дисплатіном на тлі пиття 0,5 % розчину NaCl (M ± m, n = 15)**

Показник	До введення препарату	Після введення препарату
Кількість еритроцитів в 1 мл. сечі	2328±384,81	7357±2481
Екскреція еритроцитів/60 хв.	139750±24067	1099211±264538
Кількість еритроцитів в 1 мл. клубочкового фільтрату	54,81±11,44	258,72±66,16
Кількість лейкоцитів в 1 мл. сечі	2378,5±353,7	7659,3±813,9
Екскреція лейкоцитів/60 хв.	156032±19249	3556441±1010918
Кількість лейкоцитів в 1 мл. клубочкового фільтрату	94,82±14,89	345,79±72,40
Відношення еритроцити/лейкоцити у сечі	0,789±0,13	1,020±0,209

Примітка:  $p < 0,05$ .

Кількість їх в мілілітрі сечі і в цілому збільшується в кілька разів, хоча співвідношення змінюється мало. Важливо, що еритроцитів і лейкоцитів виділяється більше і в перерахунку на 1 мл фільтрату, тобто їх виведення не пов'язане із збільшенням клубочкової фільтрації. Те, що в наших дослідженнях не реєструвалася протеїнурія, обумовлено, на нашу думку, недостатньою чутливістю лабораторних методик і високим діурезом, тобто ефектом розведення зі зниженням концентрації білка в сечі.

Слід зазначити, що пошкодження проксимальних каналців не супроводжується зменшенням клубочкової фільтрації за механізмом активації каналцево-клубочкового зворотного зв'язку через те, що введення натрію за схемою при нефропротекції і пиття розчину NaCl при проведенні досліджень через 24 години забезпечували позитивний його баланс в організмі. Внаслідок цього системні механізми регуляції об'єму рідини і натрію в організмі викликають зменшення активності ниркової PAC, на рівні ниркових судин призводить до вазодилатації приводний артеріоли, що призводить до збільшення ниркового кровотоку і запобігає звуження приводний артеріоли ниркових клубочків, що було показано раніше [1].

Отже, схема нефропротекції, використовувана в даний час при введенні дисплатіну, дійсно попереджає розвиток азотемії і гострої ниркової недостатності за рахунок, в першу чергу, позитивного балансу натрію протягом першої доби після введення дисплатіну. Більше того, позитивний баланс натрію є, мабуть, механізмом стимуляції синтезу внутрішньониркових простагландинів та оксиду азоту, збільшуючи нирковий кровообіг і СКФ. В результаті, ця схема нефропротекції запобігає зниження клубочкової фільтрації. Однак протягом першої доби лікування значно пошкоджується каналцевий, швидше проксимальний відділ нефрону, і, як наслідок, з сечею втрачається натрій, калій і OAB, що зумовлюють порушення іонно і осморегулюючої функції нирок.

Таким чином, слід враховувати, що при хіміотерапії дисплатіном з повторним його призначенням, а також у віддаленому періоді після проведення лікування, можливе подальше пошкодження каналцевого відділу нефрона, яке передбачає необхідність розробки засобів нефропротекції, які захищатимуть каналцевий епітелій нефрона від впливу дисплатіну і запобігати зменшення клубочкової фільтрації. По механізму впливу це, можливо, повинні бути препарати цитопротективної дії, здатні захистити епітелій каналцевого відділу нефрона протягом усього періоду проведення хіміотерапії.

Отже, через 24 години після введення цисплатину на тлі нефропротекторної терапії в умовах сольовий навантаження зростають діурез, екскреція ОАР, Na, K, еритроцитів і лейкоцитів при нормальних значеннях ШКФ, креатинінемії і зменшенні канальцевої реабсорбції води. Виявлені особливості іонно і осморегулюючої функцій нирок свідчать про пошкодження ниркових канальців, переважно на рівні проксимального відділу. Разом з тим, нормальні показники ФНР свідчать про те, що на цьому етапі розвитку хвороби, незважаючи на початок формування ХХН, загибелі нефрону у цей період взагалі не відбувається.

Для профілактики нефротоксичності цисплатину у пацієнтів з онкологічними захворюваннями можливо застосовувати нефропротекторні препарати цитопротективного механізму дії протягом усього періоду лікування, або використовувати інші фізіологічно обґрунтовані технології нефропротекції.

Наведені у главі дані також свідчать про діагностичні можливості, методики визначення ФНР у разі гострого ураження нирок, що виникають як ускладнення фармакотерапії і можуть призвести до ГУН з подальшим висхідом у ХХН.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Москаленко А.М. Патогенетическое обоснование путей усовершенствования нефропротекции при лечении онкологических больных цисплатином: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.04 / Москаленко А.М.; Одесский нац. мед. ун-т. – Одесса, 2013. – 18 с.
2. Папкевич И.И. Возможности доплеровского исследования в оценке функционального почечного резерва у детей, излеченных от нефробластомы / И.И. Папкевич, И.В. Бегун, Л.Г. Кожарская // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 1. – С. 58–62.
3. Пат. 42860 UA, МПК А61В 5/20 (2009) Спосіб визначення функціонального ниркового резерву / Гоженко А.І. (Україна), Хамініч А.В., Лебедева Т.Л., Гоженко О.А.; заявник – ДП УНДІ медици-

- ни транспорту МОЗ України. – № u 2009 01459; заяв. 23.02.09; опубл. 27.07.09, Бюл. № 14, 2009 р.
4. Пат. 50050 А UA, МПК А24В 4/12 (2002) Спосіб діагностики ниркового функціонального резерву / Гоженко А.І.; заявник – Одеський державний медичний університет. – № 20011042200; заяв. 03.04.01; опубл. 15.10.02, Бюл. № 10, 2002 р.
  5. Рекомендації щодо скринінгу та лікуванню хворих з хронічними захворюваннями нирок // Медицина світу. – 2002. – Т.ХІІІ, № 5. – С.232–235.
  6. Ремизи Д. Патофізіологія прогрессирующих нефропатій / Д. Ремизи, Т. Бертани // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 1–2. – С.78–86.
  7. Романів Л.В. Патогенез токсичної нефропатії у щурів різного віку: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.03.04 / Романів Л.В.; Тернопільська медична академія. – Тернопіль, 2006. – 17 с.
  8. Таран О.І. Механізми прогресування хронічної ниркової недостатності. Чи можлива реальна ренопротекція? / О. І. Таран // Журнал практичного лікаря. – 2005. – № 3. – С.10–13.
  9. Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D. W. Cockcroft, M.H. Gault // Nephrol. – 1976. – Vol. 16(1). – P.31–41.
  10. Coresh I. Chronic kidney disease is common: What do we do next? / I. Coresh, L. Stevens, A. Levey // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 23. – P.1122–1125.
  11. Eddy A.A. Progression in chronic kidney disease / A.A. Eddy // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2010. – Vol.12. – P.353–365.
  12. National Kidney Foundation. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification // Am. J. Kidney Dis. – 2012. – V.39 (suppl.1). – P.17–31.
  13. Remuzzi G. Pathophysiology of progressive nephropathies / G. Remuzzi, N. Bertani // Engl. J. Med. – 2002. – V.339, № 20. – P.1448–1456.

## РОЗДІЛ VIII

### ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ. ФІЗІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА ЙОГО РОЛЬ У ДІАГНОСТИЦІ НИРКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Аналіз літератури та результати власних досліджень дозволяють нам дійти до цілого ряду висновків. По-перше, у здорових осіб в стані функціонального спокою ШКФ не є максимальною від можливого. Здебільшого її величина складає у середньому близько 50 % від максимальних можливих величин. Однак при таких величинах ШКФ нирки ефективно виконують екскреторну функцію завдяки котрій з організму видаляються кінцеві продукти обміну речовин, в першу чергу азотистого. Одночасно нирки ефективно виконують інші гомеостатичні функції: осмо-, волюмо-, іонорегулюючу та забезпечують кислотно-лужну рівновагу. Як наслідок, рівень азотемії у крові знаходиться у межах нормальних величин, маркером слугує концентрація креатиніну в плазмі крові. В процесі життєдіяльності при різних функціональних станах м'язова робота, вживання їжі та рідини, підвищення артеріального тиску, тощо. ШКФ може зростати майже вдвічі. Здатність збільшувати ШКФ пов'язана із зростанням фільтрації у кожному нефроні, хоча була думка про те, що при цьому включаються раніше не працюючі нефрони. Так, чи інакше, але зростання ШКФ дозволяє ниркам більш ефективно виконувати свої функції.

Визначено, що здатність виводити кінцеві продукти білкового обміну зростає, тобто можливості екскреторної функції стають більшими. Це обумовлено тим, що збільшується обсяг ультрафільтрату, а у зв'язку з неможливістю реабсорбувати більшість азотистих сполук і кінцевих продуктів, їх виведення з організму підвищується. Така ниркова організація екскреторної функції дозволяє ефективно регулювати гомеостаз та ви-

даляти токсичні продукти обміну. Поряд з тим, зростають функціональні можливості нирок до регуляції осмотичного, полемічного та кислотно-лужного гомеостазу. І лише сечовина, яка включається в ниркові процеси осморегулюючої функції має окремий контур регуляції і її виведення із організму залежить не лише від ШКФ. Важливим є те, що визначаючи наявність та можливості ФНР, ми тим самим маємо змогу дати оцінку тій кількості нефронів, яка функціонує в нирках.

Однак, по-друге, не дивлячись на таку можливість за більш як 20 років з початку усвідомлення поняття та ролі ФНР цей напрямок досліджень не дістав значного розвитку, як в експериментальних, так і у клінічних дослідженнях, хоча якраз у клінічній нефрології на нього покладали значні надії. Вважали, що визначення ФНР дозволить виявляти кількість функціонуючих нефронів, що буде сприяти уточненню діагностики ХХН та ХНН. Але це не відбулося, в першу чергу, внаслідок методичних недоліків усіх раніше використаних в клінічних дослідженнях способах оцінки ФНР. Дійсно, запропоновані методики визначення ФНР: м'ясне і білкове навантаження, введення амінокислот, глюкагону, допаміну та інші були мало адаптовані до клінічних умов. Але на наш погляд, недоліки цих методик досліджень, в першу чергу, полягали не тільки в технічній недосконалості, але й у тому, що вони не базувались на вивченні можливостей дії на основоположні фізіологічні механізми збільшення ФНР. Хоча при включенні ФНР зростали можливості екскреторної функції, але було вже зрозуміло, що не підвищення азотистих сполук у крові є тригерним механізмом включення ФНР. Однак, практично не було відомо, що є фізіологічною основою зростання ШКФ.

Між тим, результати наших досліджень на протязі більш як 20 років поряд з аналізом даних літератури дозволили нам сфокусувати свою увагу на обміні натрію, як ключовому механізму у реалізації ниркових функцій. Відомо, що збільшення чи зменшення натрію у організмі людини впливає на об'єм позаклітинної та клітинної рідини, об'єм крові, нарешті стан центральної

гемодинаміки. До початку 80-х років минулого століття домінувало уявлення про те, що регуляція обміну натрію у нирках пов'язана, в першу чергу, із змінами транспорту натрію в ниркових каналцях. Дійсно, наявність РААС забезпечила можливість за рахунок дії, в першу чергу альдостерону, регулювати транспорт натрію, як ключового елементу забезпечення іонорегулюючої волюмо- і осморегулюючих систем. Були отримані дані, що збільшення обсягу крові призводить до ниркової реакції збільшення виведення з організму натрію спрямованого на зменшення обсягу рідини у позаклітинному та судинному секторі. Вважалося, що така ниркова реакція відбувається за рахунок появи та дії натрійуретичного фактору, який блокує реабсорбцію натрію у каналцях нефрону за рахунок зменшення активності NaK АТФази і активного транспорту натрію.

Однак, наприкінці 70-х років було встановлено, що навантаження натрієм супроводжується секрецією у передсердях серця, особливо правому, гормону –  $\alpha$ ПНУГ. Важливо, що у механізмі його дії первинним ланцюгом є збільшення КФ. Цим вперше було показано, що КФ не є абсолютно стабільною величиною, але більш того, і вона регулюється та включається у гомеостатичні функції нирок. В даному разі нирки забезпечують стабільність обсягу рідини у організмі, тобто приймають участь у волюморегулюючої функції за рахунок первинного зростання ШКФ, а не блокади реабсорбції натрію.

Таким чином, збільшення КФ є важливим базовим механізмом регуляторної відповіді нирок на зростання об'єму крові, в тому числі в результаті підвищеного надходження в організм натрію, що виявляється у формі ФНР. Супутньою реакцією є збільшення виведення з організму кінцевих продуктів обміну речовин. Порозуміння механізму зростання ШКФ за рахунок включення ФНР дало змогу розробити фізіологічно обґрунтовану методику визначення ФНР. Було висказано і натомість підтверджено думку, що збільшення надходження натрію в організм людини та зростання його у позаклітинному секторі супроводжується зростанням ШКФ.

В дослідях на волонтерах, що вживали розчини хлориду натрію було встановлено, що для визначення ФНР оптимальним є прийом 0,5 % розчину хлориду натрію в обсязі 0,5 % від маси тіла. Такий об'єм рідини становить 1/40 від позаклітинної рідини, тобто 2,5 %. При чому, вміст натрію по відношенню до його кількості у позаклітинній рідині становить близько 1,3 %. Однак вже ці показники визначають поріг волюморегуляції.

Таким чином, було встановлено, що система волюморегуляції спрацьовує при відхиленні у надходженні до організму людини кількості натрію близько 1 %, що супроводжується зростанням ШКФ за рахунок ФНР. Тобто, вперше було встановлено, що чутливість волюморегуляційних механізмів гомеостазу практично співпадає з функціональними характеристиками осморегуляторної системи, яка вважається реагує на 1 % відхилення осмолярності крові від норми. Це дає нам змогу стверджувати, що гомеостатичні механізми регуляції водно-сольового обміну, в тому числі волюморегуляції, відносяться до найбільш чутливих.

Вищенаведене дозволило обґрунтувати доцільність та специфічність проби з прийомом 0,5 % хлориду натрію в обсязі 0,5 % від маси тіла для визначення ФНР. Важливим результатом проведених досліджень був висновок про те, що зростання ШКФ можливо було визначити як по відношенню до середньодобової, так і розрахункової величини Кф. При цьому остання визначалась по рівню креатиніну у плазмі крові. Це значно спрощувало методику визначення ФНР в реальній клінічній практиці.

По-третє, апробація нової методики визначення ФНР в дослідженнях у хворих на гіпертонічну хворобу, цукровий діабет, СНІД та у онкохворих виявила її суттєву діагностичну цінність. Так, у хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет було показано, що при нормальних рівнях креатиніну у плазмі крові та ШКФ, які знаходились у межах нормальних показників, у стані функціонального спокою, виявлялась від-

сутність ФНР при використанні проби з водно-сольовим навантаженням.

Такий результат дав змогу зробити висновок, що у таких хворих унаслідок розвитку патологічних процесів в нирках частина нефронів загинула. Таке ж заключення було зроблено відповідно до тих хворих, у яких при зменшенні ШКФ навантаженням розчином хлориду натрію не призвело до зростання ШКФ, тобто не відбувалось включення ФНР.

Однак нами були виявлені також інші реакції з боку нирок. Виявилось, що у частини хворих на цукровий діабет та гіпертонічну хворобу, у яких було діагностовано ХХН та виявлені ознаки ХНН методика визначення ФНР дійсно показала відсутність такого резерву, що і підтвердило зменшення кількості функціонуючих нефронів, до того рівня, коли їх сукупна функція була не в змозі забезпечити виведення з організму кінцевих продуктів обміну речовин з розвитком гіперазотемії, тобто уремії. Разом з тим, у частини хворих, у яких була зменшена ШКФ водно-сольове навантаження виявило наявність ФНР, причому фільтрація зростала іноді аж до нормальних величин характерних до показників, що спостерігаються у здорових осіб. Ці дані дозволяють нам стверджувати, що у таких хворих загальна кількість нефронів ще не зменшилась, тоді як падіння ШКФ у стані функціонального спокою скоріше всього було викликано пониженням фільтрації у діючих нефронах. Раніше ми описали таку реакцію нирок при гострих ураженнях, як адаптивне зменшення ШКФ, що спрямовано на те, щоб обсяг клубочкового фільтрату не перевищив здатність канальцевого відділу нефрону, в першу чергу до реабсорбції натрію. Тобто зменшення ШКФ то є засіб регуляції гомеостатичних функцій нирок шляхом зниження ниркового кровообігу.

Можемо стверджувати, що у разі первинного пошкодження, скоріше усього на рівні проксимальних канальців, до *tunica densa* у дистальному відділі нефрону, надходить надлишок натрію, хлоридів, рідини, які включають у активний механізм регуляції ШКФ, тобто клубочково-канальцевий баланс. За ра-

хунок активації внутрішньониркової РААС, виникає спазм аферентної артеріоли із зменшенням ШКФ. Така адаптаційна реакція нирок дозволяє ефективно регулювати волемічний гомеостаз (не втрачати натрій при пошкодженні канальців) але водночас зменшення ШКФ ще додатково сприяє гіпоксії у нирках і у подальшому до їх пошкодження.

Можемо припустити, що і при ХХН має місце такий перебіг розвитку, патології, коли нефрони вже пошкоджені, але при певних умовах нирки мають змогу підвищити ШКФ за рахунок блокади клубочково-канальцевого балансу. Це важливо, бо при наявності таких ушкоджених нефронів можливо сподіватись на те, що проведення нефропротекторної терапії дає надію на можливість відновлення функції нефронів.

Окрім того, результати, отримані у хворих на СНІД та онкохворих дозволили дійти до висновку, що при наявності у них ознак ХХН сечовий синдром спостерігався більш, як три місяці, судячи по нормальним величинам ФНР, ще не відбувалося зменшення кількості функціонуючих нефронів. Тобто, можливо стверджувати, що при цих хворобах на таких етапах розвитку функціонують уражені нефрони, що також обґрунтовує необхідність проведення нефропротекторної терапії.

Таким чином, визначення ФНР дає змогу діагностувати наявність та характер ураження нирок: пошкодження чи зменшення кількості нефронів. Вищенаведене значно підвищує діагностичні можливості у виявленні ниркових хвороб та моніторингу їх розвитку.

Запропонована нами методика визначення ФНР з прийомом 0,5 % водного розчину хлориду натрію у обсязі 0,5 % від маси тіла фізіологічно обґрунтована, високочутлива і водночас не обтяжлива для хворого і є реальним та доступним засобом діагностики у нефрологічних хворих.

Одночасно, слід відмітити, що отримані дані дозволяють нам окрім наявності ФНР, зробити ряд висновків щодо функціонального стану діючих у нирці нефронів. По-перше, якщо при визначенні ФНР його величина знаходиться у нормальних

межах, то можемо стверджувати, що кількість нефронів не зменшена. По-друге, якщо при цьому збільшується протеїнурія, то можна зробити висновок про те, що в умовах волюмостимуляції, викликаній надходженням у організм людини хлориду натрію, включаються в ниркову адаптивну відповідь ті нефрони, які були «відключені» чи в них зменшена ШКФ бо вони є пошкодженими, і це ми трактуємо як явище «прихованої протеїнурії». Одночасно з цієї позиції можемо оцінювати лейкоцитурію та еритроцитурію.

Якщо при виконанні навантажу ванної проби не зростає ШКФ, то ФНР відсутній. І тоді ми можемо стверджувати, що кількість нефронів у нирці зменшена. Більш того, ми можемо припустити, що діючі нефрони при цьому функціонують у тій чи іншій мірі в режимі гіперфункції, що є важливим механізмом прогресування ниркових хвороб.

Тобто ФНР є важливим фізіологічним механізмом виконання ниркових функцій, в першу чергу волюморегулюючої, а його визначення у клініці є важливим діагностичним тестом, щодо кількості та функціонального стану діючих нефронів.

## Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	4
ВСТУП .....	5
РОЗДІЛ I. РОЛЬ ТА УЧАСТЬ КЛУБОЧКОВОЇ ФІЛЬТРАЦІЇ В ЗДІЙСНЕННІ ГОМЕОСТАТИЧНИХ НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ.....	7
РОЗДІЛ II. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ (ВИЗНАЧЕННЯ, ФІЗІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ, МЕТОДИКИ ВИВЧЕННЯ) .....	40
РОЗДІЛ III. ФІЗІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ВОДНО-СОЛЬОВОГО НАВАНТАЖЕННЯ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ .....	69
РОЗДІЛ IV. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ.....	106
РОЗДІЛ V. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ У ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ .....	127
РОЗДІЛ VI. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ У ХВОРИХ НА СНІД .....	146
РОЗДІЛ VII. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ У ОНКОХВОРИХ.....	163
РОЗДІЛ VIII. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ. ФІЗІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА ЙОГО РОЛЬ У ДІАГНОСТИЦІ НИРКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.	173

Наукове видання

**Кравчук Алла Вікторівна  
Никитенко Оксана Павлівна  
Москаленко Олександр Михайлович  
Сірман Віктор Мірчевич**

**ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ НИРКОВИЙ РЕЗЕРВ**

Монографія

Під загальною редакцією  
заслуженого діяча науки і техніки України,  
доктора медичних наук, професора  
А.І. Гоженко

Підписано до друку 22.04.2015 р.  
Формат 60x84/ 16. Ум.-друк. арк. 10,58. Зам. № 1504-10.  
Тираж 300 прим.

**Видано і віддруковано ПП «Фенікс»**  
(Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 1044 від 17.09.02).  
Україна, м. Одеса, 65009, вул. Зоопаркова, 25. Тел. (048) 7777-591.  
e-mail: [maritimebooks@yandex.ru](mailto:maritimebooks@yandex.ru)  
[www.law-books.od.ua](http://www.law-books.od.ua)