

# Діаліз та інфекція сечових шляхів у пацієнтів з аутосомно-домінантним полікістозом нирок

В.М. Лісовий<sup>1,2</sup>, Н.М. Андон'єва<sup>1,2</sup>, О.А. Гуц<sup>1,2</sup>, М.Я. Дубовик<sup>1,2</sup>, М.М. Поляков<sup>1,2</sup>, Г.В. Лісова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup>Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології імені В.І. Шаповала

Полікістоз нирок (ПН) – одна з частих причин розвитку термінальної хронічної ниркової недостатності, яка потребує нирковозамісної терапії (НЗТ). Характерним проявом полікістозу є рецидивуюча інфекція нирок і сечовивідних шляхів, тому проведення перитонеального діалізу (ПД) у хворих з полікістозом пов'язане з високим ризиком інфекційних ускладнень.

**Мета дослідження:** визначення впливу інфекційних ускладнень та їхнього лікування у пацієнтів з ПН на показники ефективності ПД.

**Матеріали та методи.** Проведене клініко-лабораторне обстеження 92 ПД-пацієнтів, у 13 з яких діагностували ПН. Ефективність ПД оцінювали за рівнем азотемії, артеріального тиску, гемоглобіну, сироваткового заліза, феритину та трансферину, загального білка та альбумінів сироватки крові, вмісту електролітів, показниками фосфорно-кальцієвого та ліпідного обміну.

**Результати.** Адекватна антибактеріальна терапія та за необхідності хірургічне втручання дозволили продовжувати НЗТ методом ПД, покращити показники, що характеризують її ефективність, знизити частоту госпіталізації.

**Заключення.** Незважаючи на частоту інфекційних ускладнень у ПД-хворих з полікістозом нирок, своєчасна санація вогнищ інфекції дає змогу проводити тривалу та адекватну нирковозамісну терапію.

**Ключові слова:** полікістоз нирок, інфекція сечових шляхів, термінальна стадія хронічної хвороби нирок, нирковозамісна терапія, перитонеальний діаліз.

Полікістоз нирок (ПН) – хронічне, спадкове захворювання, в основі якого лежить утворення кіст у нирках, що розрізняються за розмірами і вмістом, а також спричинює розвиток хронічної ниркової недостатності.

Розрізняють полікістозну хворобу, наслідуювану за аутосомно-домінантним типом (АДПП – полікістоз дорослих) і наслідуювану за аутосомно-рецесивним типом (АРПП – полікістоз дітей). Ці захворювання відрізняються не тільки

за типом спадкування, але й за клінічною та патоморфологічною картиною.

Спадкування дефектного гена при ПН здійснюється за аутосомно-домінантним типом. Ймовірність розвитку захворювання у дітей, батьки яких страждають ПН, становить 50%. Ураження нирок при полікістозі проявляється в одних випадках з розвитком класичної клінічної картини ураження нирок та інших внутрішніх органів, в інших випадках захворювання не проявляється протягом всього життя, а кісти в нирках стають знахідкою при аутопсії.

Причиною утворення дефектного гена є мутації (дефекти сплайсингу, місенс/нонсенс-мутації, делеції тощо) у гені PDK1 (PDK – Polycystic Kidney Disease) [2]. Даний ген складається з 46 локусів, кодує структуру мембранного глікопротеїну – поліцистину. Структура поліцистину визначає його участь у таких реакціях, як карбангідрування, зв'язування лігандів і участь в обміні кальцію. Він також бере участь у внутрішньоклітинному обміні речовин і міжклітинній взаємодії. Мутації PDK1 призводять до порушення протеїнової структури поліцистину і аномальної клітинної проліферації, порушення секреторної активності, а також внутрішньо- і міжклітинних взаємодій [10]. У літературі описують мутації трьох генетичних локусів.

Найчастіше зустрічається варіант мутації гена, розташованого на хромосомі 16p13.3. З меншою частотою (приблизно у 15% випадків) виникнення захворювання пов'язують з мутацією у PDK2 гена, який визначається на хромосомі 4q13-23 [4]. Ген PDK2, усвою чергу, кодує поліцистин-2 – внутрішньомембранний протеїн, який, імовірно, може бути частиною великого кальцієвого каналу. За даними досліджень *in vitro* припускають, що поліцистин-1 і поліцистин-2 утворюють між собою гетеродимер, який бере участь у загальному шляху розвитку захворювання [10]. У літературі описані випадки, де мутації не пов'язані ні з геном PDK1, ні з геном PDK2. Цей ген умовно називають PDK3 [4].

Інфекція нирок і сечових шляхів – найхарактерніший прояв ПН, частота якого коливається від 21% до 75% [1, 3, 5, 6].

Таблиця 1

Термінологія ПН (за даними E.F. Andreeva, 2004)

У вітчизняній літературі	У зарубіжній літературі
ПК	Polycystic kidney disease
ПК з аутосомно-домінантним типом успадкування	Autosomal dominant polycystic kidney disease (cystic kidneys Potter type III)
ПН дорослого типу	Adult polycystic kidney disease
АДПП (аутосомно-домінантний ПК)	ADPKD
ПН з аутосомно-рецесивним типом успадкування	Autosomal recessive polycystic kidney disease (cystic kidneys Potter type I)
ПН дитячого типу	Infantile polycystic kidney disease
АРПП (аутосомно-рецесивний ПК)	ARPKD

Примітка: ПК – полікістоз нирок.

Демографічні і клініко-лабораторні дані хворих до початку ПД

Показник*	Вторинний хронічний пієлонефрит унаслідок ПН, n=13	Некістозні ураження нирок, n=79
Вік, роки	43,6±2,77	42,4±1,74
Стать, чоловік/жінка	3/10	42/37
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	3,78±1,09	2,11±0,40
РЕТ-тест	0,56±0,03	0,59±0,02
Маса тіла, кг	60,8±2,43	65,5±1,76
Артеріальний тиск САТ, мм рт.ст. ДАТ, мм рт.ст.	158±6,97 98±3,61	174±4,48 105±2,58
Гемоглобін, г/л	95,5±4,87	89,0±3,17
Альбумін, г/л	35,9±1,28	34,8±0,73
Сечовина, ммоль/л	33,2±1,17	36,4±1,59
Креатинін, мкмоль/л	1015,1±50,68	1153,5±47,45

Примітка: \* – дані представлені як середнє значення і стандартна помилка середнього.

Лабораторна характеристика хворих на ПН, ускладнений інфекцією сечових шляхів, що отримують НЗТ методом ПАПД до та після антибіотикотерапії

Показник	До початку антибіотикотерапії	Після проведення антибіотикотерапії
Рівень АТ САТ, мм рт.ст. ДАТ, мм рт.ст.	108±16,16 80±1,89	124±4,52 78±2,49
Гемоглобін, г/л	120±6,41	124,7±6,46
Сироваткове залізо, мкмоль/л	19,4±1,92	22,3±5,87
Трансферин, г/л	2,97±0,20	2,74±0,19
Феритин, нг/мл	68,1±24,36	68,1±15,88
Загальний білок, г/л	67,5±2,12	66,8±1,82
Альбумін, г/л	38,6±3,48	41,0±2,46
Калій, ммоль/л	4,25±0,18	4,18±0,20
Натрій, ммоль/л	135,7±1,70	138,0±1,59
Кальцій іонізований, ммоль/л	2,09±0,07	2,10±0,07
Фосфор неорганічний, ммоль/л	1,71±0,14	1,82±0,12
ПТГ, пг/мл	441,0±131,54	533,7±132,12
Холестерин загальний, ммоль/л	6,35±0,32	5,97±0,43
ХЛПВЩ, ммоль/л	0,96±0,08	1,02±0,10
ХЛПНЩ, ммоль/л	3,79±0,42	3,80±0,47
Сечовина, ммоль/л	13,2±1,14	13,6±0,41
Креатинін, мкмоль/л	648,5±51,51	631,4±43,65
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	1,06±0,52	1,36±0,54

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Водночас тяжкість інфекційно-запального ураження нирок і сечових шляхів варіює від асимптоматичної піурії до типового гострого пієлонефриту та пієлонефриту [7–9, 12].

Проведення постійного амбулаторного перитонеального діалізу у хворих з ПН, які мають хронічний осередок інфекції, пов'язане з більш високим ризиком виникнення інфекційних ускладнень. Серед ускладнень полікістозу основними є кровотеча в заочеревинний простір, а також інфікування кіст [11–13]. Більшість епізодів кровотечі проходять без лікування, однак під час станів, які загрожують життю, необхідне втручання, наприклад ангіографічна емболізація або хірургічна операція.

Основним фактором ризику інфікування ниркових кіст є інфекція сечових шляхів.

**Мета дослідження:** визначення впливу інфекційних ускладнень у хворих на ПН на показники ниркової замісної терапії (НЗТ).

У Харківському обласному клінічному центрі урології і нефрології імені В.І. Шаповала під спостереженням перебували 92 хворих, які отримували НЗТ методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД).

Для уточнення впливу інфекційних ускладнень у 92 пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) V стадії було проведено комплексне обстеження. У 13 з них зафіксовано ПН, скарги на біль у поперековій області, дизуричні явища. У контрольну групу увійшли 79 хворих з ХХН V стадії з некістозними ураженнями нирок, які отримували НЗТ внаслідок хронічного гломерулонефриту, гіпертензивної нефропатії, амілоїдозу нирок та діабетичної нефропатії. У випадку нагноєння кіст за необхідності проведення оперативного втручання додатково проводили УЗД нирок та комп'ютерну томографію без контрастного посилення.

Терапію проводили методом ПАПД. Зміну діалізуючого розчину обсягом 2,0–2,5 л виконували 4–5 разів на добу. Осмотичну концентрацію розчину визначали з урахуванням площі поверхні тіла та залишкової функції нирок.

У групі хворих з хронічним пієлонефритом внаслідок ПН 8 хворих перенесли нефректомію, з них 2 – двобічну. Показаннями до нефректомії були кровотеча, нагноєння кіст, некерована артеріальна гіпертонія. В усіх випадках інфекційних ускладнень у комплекс терапії були включені антимікробні препарати, що призначалися одразу після встановлення діагнозу «Інфекція сечових шляхів до ідентифікації збудника». Вибір стартової емпіричної терапії визначався на підставі даних мікробіологічних досліджень спектру збудників інфекції сечових шляхів і рівнем їхньої чутливості та резистентності до антимікробних препаратів. Якщо резистентність уропатогену до антимікробного засобу складала понад 10–20%, ці антибіотики не використовували як препарати емпіричного вибору.

Оцінювання ефективності терапії здійснювали через 2–3 дні після початку терапії; за відсутності позитивної клініко-лабораторної динаміки або збільшували дозу антимікробного препарату, або проводили заміну препарату, або приєднували інший антимікробний препарат із синергічною дією. Після отримання результатів бактеріального посіву та ідентифікації збудника з визначенням його чутливості/резистентності до антимікробних препаратів проводили корекцію лікування, якщо відсутнє клініко-лабораторне покращення або виявлена резистентність мікроба до емпірично призначеного препарату.

У табл. 2 наведені демографічні та клініко-лабораторні дані досліджених хворих.

В якості критеріїв оцінювання ефективності ПАПД розглядали рівень азотемії, артеріального тиску, показники корекції анемії, включно рівень гемоглобіну, сироваткового заліза, феритину та трансферину, рівень загального білка та альбумінів сироватки крові, рівень електролітів, показники, що характеризують фосфорно-кальцієвий, а також ліпідний обмін.

Статистичне оброблення аналізу міжгрупових відмінностей проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

### Диализ и инфекция мочевых путей у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, Е.А. Гуц, М.Я. Дубовик, Н.Н. Поляков, А.В. Лесовая

Поликистоз почек (ПП) – одна из частых причин развития терминальной хронической почечной недостаточности, которая требует проведения почечнорезуплементарной терапии (ПЗТ). Характерным проявлением поликистоза является рецидивирующая инфекция почек и мочевыводящих путей, поэтому проведение перитонеального диализа (ПД) у больных с поликистозом связано с высоким риском инфекционных осложнений.

**Цель исследования:** определение влияния инфекционных осложнений и их терапии у больных с ПП на показатели эффективности ПД.

**Материалы и методы.** Проведено клинико-лабораторное обследование 92 ПД-пациентов, 13 из которых страдали ПП. Эффективность ПД оценивали по уровню азотемии, артериального давления, гемоглобина, сывороточного железа, ферритина и трансферрина, общего белка и альбуминов сыворотки крови, содержания электролитов, показателям фосфорно-кальциевого и липидного обмена.

**Результаты.** Адекватная антибактериальная терапия и при необходимости хирургическое вмешательство позволили продолжать ПЗТ методом ПД, улучшить показатели крови, содержания электролитов, показатели фосфорно-кальциевого и липидного обмена.

**Заключение.** Несмотря на частоту инфекционных осложнений у ПД-пациентов с поликистозом почек, своевременная санация очагов инфекции дает возможность проводить длительную и адекватную почечнорезуплементарную терапию.

**Ключевые слова:** поликистоз почек, инфекция мочевых путей, терминальная стадия хронической болезни почек, почечнорезуплементарная терапия, перитонеальный диализ.

Дані наведені як середнє значення та стандартна помилка середнього. Значущою вважали різницю за  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 2–3 тиж після початку проведення антибактеріальної терапії у хворих з ПН, що ускладнилася інфекцією сечових шляхів, нормалізувалася температура, значно поліпшилися самопочуття, зникли симптоми інтоксикації, набряки, з'явився апетит.

Урологічне втручання при ускладнених кістах включало нефректомію, в окремих випадках двобічну, що дозволяло покращити показники та продовжити НЗТ методом ПАПД (табл. 3).

Після санації вогнища інфекції протягом 4 міс у 8 з 13 хворих була скоригована артеріальна гіпертензія, необхідність у медикаментозній корекції залишилася у 3 хворих, але дози гіпотензивних препаратів були суттєво знижені. Виявлені вірогідні розбіжності у частоті госпіталізації до та після санації інфекції: якщо до санації середня кількість випадків госпіталізації на одного хворого становила 2,4 на рік, то після санації цей показник знизився до 0,9. У ПД-хворих це пов'язано із значним зменшенням частоти діалізних перитонітів: у даному спостереженні до санації зареєстровано  $1,5 \pm 0,4$  епізоди на рік, після санації протягом року таких випадків не було.

### ВИСНОВКИ

Отримані дані демонструють наявність інфекційних ускладнень у пацієнтів з полікістозом нирок (ПН) після проведення нирковозамісної терапії (НЗТ). Санація вогнища інфекції у пацієнтів з хронічною хворобою нирок V стадії з ПН суттєво зменшує частоту інфекційних ускладнень у хворих у разі перитонеального діалізу (ПД). Це позитивно впливає на застосування методики ПД, а також на частоту госпіталізації пацієнтів, які отримують НЗТ, що є показником підвищення якості діалізої терапії. Окрім того, інтеграція спеціалізованої урологічної та нефрологічної допомоги дозволяє продовжити НЗТ та поліпшити якість життя пацієнтів.

### Dialysis and a urinary tract infection in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease V.N. Lisovyi, N.M. Andonjeva, E.A. Guts, M.Ya. Dubovik, N.N. Polyakov, A.V. Lisovaya

Polycystic kidney (PK) disease is one of the most frequent reasons of terminal chronic renal failure that requires renal replacement therapy (RRT). A characteristic manifestation of polycystic disease is recurrent infection of the urinary tract and, thus, peritoneal dialysis (PD) in patients with polycystic associated with a high risk of infectious complications.

**The objective:** was to determine the effect of infectious complications and their treatment in patients with polycystic kidney disease on performance indicators peritoneal dialysis. Patients and methods. We conducted clinical and laboratory examination of 92 PD-patients, 13 of whom suffered from polycystic kidney disease. The effectiveness of PD was assessed by azotemia, blood pressure, hemoglobin, serum iron, ferritin, transferrin, total protein and albumin of blood serum, the electrolytes, indicators of calcium and phosphorus and lipid metabolism.

**Results.** Adequate antibiotic therapy and, if necessary, surgical intervention allowed to continue renal replacement therapy method of peritoneal dialysis, improving the indicators of its efficiency, to reduce the frequency of hospitalizations.

**Conclusions.** Despite the frequency of infectious complications in PD-patients with polycystic kidney disease, timely sanitation of infection foci provides the possibility a lengthy and adequate renal replacement therapy.

**Key words:** polycystic kidney disease, urinary tract infection, end-stage of chronic kidney disease, renal replacement therapy, peritoneal dialysis.

Сведения об авторах

**Лесовой Владимир Николаевич** – Харьковский национальный медицинский университет, КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала», 61037, г. Харьков, пр. Московский, 195; *E-mail: urologycenter@ukr.net*

**Андоњева Нина Михайловна** – Кафедра урологии, нефрологии и андрологии Харьковского национального медицинского университета, КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала», 61037, г. Харьков, пр. Московский, 195. *E-mail: alo\_okcun@ukr.net*

**Гуц Елена Анатольевна** – Кафедра урологии, нефрологии и андрологии кандидат медицинских наук Харьковского национального медицинского университета, КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала», 61037, г. Харьков, пр. Московский, 195

**Дубовик Мария Ярославовна** – Кафедра урологии, нефрологии и андрологии кандидат медицинских наук Харьковского национального медицинского университета, КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала», 61037, г. Харьков, пр. Московский, 195

**Поляков Николай Николаевич** – Кафедра урологии, нефрологии и андрологии Харьковского национального медицинского университета, КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала», 61037, г. Харьков, пр. Московский, 195

**Лесовая Анна Владимировна** – Кафедра внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета, 61039, г. Харьков, пр. Л. Малой, 2а

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алиев Р.А. Роль этиологических и других факторов в развитии хронической почечной недостаточности / Алиев Р.А. // Нефрология и диализ. - 2001. - Т. 3, № 1. - С. 358–364.
2. Андреева Э.Ф. Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный поликистоз почек / Андреева Э.Ф., Ларионова В.И., Савенкова Н.Д. // Нефрология. - 2004. - Т. 8, № 2. - С. 7–13.
3. Возіанов С.О. Первинна, загальна захворюваність, смертність від основних хвороб органів сечостатевої системи в аспекті діяльності ДУ «Інститут урології НАМН України / С.О. Возіанов, Н.О. Сайдакова, В.М. Григоренко, А.П. Онищук, О.О. Онишків // Урологія. - 2015. - Т. 19, № 3. - С. 15–28.
4. Дюк К.А. Кистозная болезнь почек / К.А. Дюк, В.М. Беннет // Руководство по нефрологии: Пер. с англ. Под ред. Дж.А. Витворт, Дж.Р. Лоренса. - М.: Медицина, 2000. - С. 277–289.
5. Колесник М.О. Етіологічний спектр та десятирічний патерн антибактеріальної резистентності збудників неускладненої інфекції сечової системи (2005–2015 роки) / Колесник М.О., Степанова Н.М., Кругліков В.Т. // Український журнал нефрології та діалізу. - 2016. - № 1 (49). - С. 32–41.
6. Магарщак О.О. Современные подходы к иммунопрофилактике инфекций у пациентов с заболеваниями почек / Магарщак О.О., Шавырин А.А. // Нефрология и диализ. - 2001. - Т. 3, № 1. - С. 24–28
7. Пасечников С. П. Мониторинг видового спектра возбудителей инфекций мочевыводящих путей и их чувствительности к антибактериальным препаратам в урологическом отделении / С.П. Пасечников, Н.А. Сайдакова, В.С. Грицай, В.В. Кузнецов // Урологія. - 2011. - № 2 (57). - С. 9–16.
8. Disney A.P.S. Some trends in chronic renal replacement therapy in Australia and New Zealand 1997 / Disney A.P.S. // Nephrol. Dial. Transplant. - 1998. - Vol. 13. - P. 854–859.
9. Drognitz O. Kidney transplantation with concomitant unilateral nephrectomy: a matched-pair analysis on complications and outcome / Drognitz O., Kirste G., Schramm I. [et al.] // Transplantation. - 2006. - Vol. 81. - № 6. - P. 874–880.
10. Ellis D. Avner, Richard P. Woychik. Cellular pathophysiology of cystic kidney disease: insight into future therapies. Case Western Reserve University, Cleveland, USA, 1999.
11. Elzinga L.W. Cyst decompression surgery for autosomal dominant polycystic kidney disease / Elzinga L.W., Barry J.M., Torres V.E. [et al.] // J Am Soc Nephrol. - 1992. - Vol. 2. - P. 1219–1226.
12. Rutkowski B. Changing patient of end-stage renal disease in Central and Eastern Europe / Rutkowski B. // Nephrol. Dial. Transplant. - 2000. - Vol. 15. - P. 156–160.
13. Watson M.L. Complications of polycystic kidney disease / Watson M.L. // Kidney Int. - 1997. - Vol. 51 - P. 353–365.

Статья поступила в редакцию 15.05.17