

ПОЧКИ

Флагман нефрологии

НИРКИ

Флагман нефрології

Kidneys

The leadership of nephrology

Мультидисциплинарный специализированный
научно-практический журнал
Основан в сентябре 2012 года
Периодичность выхода: 4 раза в год

1 • 2012



ПОЧКИ НИРКИ

Мультидисциплинарный специализированный
научно-практический журнал

№1, 2012

Подписной индекс 68277



Учредитель и издатель *Заславский А.Ю.*

Заведующая редакцией *Брандис Т.Я.*

Заместитель заведующей редакцией
Куприненко Н.В.

Адреса для обращений

По вопросам подписки

id_info@ukrpost.ua
тел. +38 (062) 338-21-11

*По вопросам размещения информации
о лекарственных препаратах*

id_reklama@ukrpost.ua,
reklama@mednews.donetsk.ua
reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua

Російською, українською та англійською мовами

Реєстраційне свідоцтво КВ № 19043-7833Р.
Видано Державною реєстраційною службою України
29.05.2012 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 9,53
Тираж 10 000 прим. Зам. № *****

Адреса редакції:
83030, м. Донецьк, а/с 1347
Тел./факс: +380(62) 338-21-11.
E-mail: medredactor@bk.ru
(Тема: До редакції журналу
«Нирки»)
www.kidneys.mif-ua.com

Видавець Заславський О.Ю.
83102, м. Донецьк, пр. Ленінський, 25/126
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

ПП «Астро»
83001, м. Донецьк, вул. Артема, 63а
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2047 від 24.12.2004

Главный редактор
ИВАНОВ Д.Д.

Редакционный совет

Антипкин Ю.Г. (Киев)

Возианов С.А. (Киев)

Дзяк Г.В. (Днепропетровск)

Коваленко В.Н. (Киев)

Никоненко А.С. (Запорожье)

Третько Н.Д. (Киев)

Пыриг Л.А. (Киев)

Rostaing L. (Франция)

Tsakiris D. (Греция)

Редакция не всегда разделяет мнение автора публикации. Ответственность за достоверность фактов, собственных имен и другой информации, использованной в публикации, несет автор. Перепечатка и другое воспроизведение в какой-либо форме в целом или частично статей, иллюстраций или других материалов разрешены только при предварительном письменном согласии редакции и с обязательной ссылкой на источник. Все права защищены.

© Заславский А.Ю.

СОДЕРЖАНИЕ

Страница редактора..... 5

ПРИГЛАШЕННЫЕ СТАТЬИКлінічна нефрологія у взаємоінтеграції
медичних спеціальностей..... 7Кардиоренальный синдром:
патофизиология, верификация,
подходы к лечению 9**РУКОВОДСТВА**Практичні рекомендації KDIGO
з гломерулонефритом..... 19**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Возможности 4-компонентной терапии
в защите почек: результаты
исследования «УНИКУМ»..... 33Клініко-морфологічні кореляції
при первинних проліферативних
гломерулонефритах..... 37**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Дисметаболические нефропатии у детей..... 45

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРАКТИКУМЛечение подагры: мультидисциплинарный
подход (по материалам Medscape
Education, 2012, Prof. N.L. Edwards) 50**ТЕМА НОМЕРА**Место фитотерапии в лечении заболеваний
мочевыделительной системы 55**ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ**Симпозиум «Фосфорно-кальциевый
обмен при хронической болезни почек» 61**CONTENT**

Editor's Page 5

GUEST ARTICLESClinical Nephrology in Mutual Integration
of Medical Professions 7Cardiorenal Syndrome:
Pathophysiology, Verification,
Approaches to Treatment 9**GUIDELINES**KDIGO Clinical Practice Guideline
for Glomerulonephritis 19**ORIGINAL ARTICLES**Possibilities of 4-Component
Therapy in Renal Protection:
UNIKUM Trial Results..... 33Clinical and Pathomorphological
Correlations in Primary Proliferative
Glomerulonephritis..... 37**METHODICAL RECOMMENDATIONS**

Dysmetabolic Nephropathies in Children 45

PHARMACOLOGY WORKSHOPTreatment of Gout: Multidisciplinary
Approach (Medscape Education
Materials, 2012, Prof. N.L. Edwards) 50**COVER STORY**Place of Phytotherapy in Treatment
of Urinary System Diseases..... 55**POSTGRADUATE EDUCATION**Symposium «Calcium and Phosphorus
Metabolism in Chronic Kidney Disease» 61

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рецидивирующий на фоне аллергии
гормонозависимый нефротический
синдром у ребенка 9 лет
и его терапия омализумабом 71

CLINICAL OBSERVATION

Hormone-dependent Nephrotic
Syndrome, Relapsing Secondary
to Allergy, in 9-year-old Child
and its Treatment with Omalizumab 71

ДАЙДЖЕСТ

Сахарный диабет 2-го типа
и гипертензия: возможности
комбинированной терапии
блокатором кальциевых
каналов и ИАПФ 74

DIGEST

Diabetes Mellitus Type 2
and Hypertension: Possibilities
of Combination Therapy
with Calcium Channel
Blockers and ACEI 74

Вниманию авторов 78

Information for Authors 78

Информация для подписчиков 79

Information for Subscribers 79

Анкета читателя 82

Reader's Questionnaire 82

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Этим первым номером мы открываем амбициозный проект — междисциплинарный журнал «Почки». По оценкам зарубежных специалистов, 8–12 % лиц в популяции и до 24 % среди лиц пожилого и старческого возраста имеют признаки хронического поражения почек — хронической болезни почек. Это состояние значительно ограничивает возможности организма выживать при иных заболеваниях или транзиторных реакциях организма. В связи с этим нам представляется логичной интеграция с другими дисциплинами для понимания развития процессов и проведения корректного лечения. Учитывая потенциальную когорту пациентов среди населения, мы объединим на страницах журнала мнения специалистов и донесем до вас их опыт и мудрость.

На обложке этого номера вы увидели слоган «С нами все новое». Вот к нему притча.

Сова знала все. Ничем нельзя было ее удивить. Что бы ей ни рассказывали, Сова говорила:

— Все это я слышала еще двадцать лет назад.

Но однажды Сова узнала, что в лесу живет Мышонок, который ничего не знает. «Может ли такое быть?» — подумала Сова и, решив проверить, отправилась к Мышонку.

— Так это ты ничего не знаешь? — спросила Сова.

— Не знаю! — ответил Мышонок и юркнул в норку.

— Но ты же знаешь, что совы едят мышей?

— Не знаю! — ответил Мышонок.

— Зачем же спрятался от меня?

— Чтобы ты меня не съела, — ответил Мышонок.

— Значит, ты кое-что все-таки знаешь! — разочарованно сказала Сова.

— Просто я кое-что понимаю! — выглянул из норки Мышонок.

Знать и понимать — не всегда одно и то же.

*С уважением, главный редактор
профессор Д. ИВАНОВ*







Канефрон® Н

**При запальних
захворюваннях нирок
та сечовивідних шляхів**



Канефрон® Н містить лікарські рослини, які є в Україні. Канефрон® Н є препаратом, який виготовлено в Україні. Канефрон® Н є препаратом, який виготовлено в Україні. Канефрон® Н є препаратом, який виготовлено в Україні.

-  **Необхідний комплекс дій для лікування циститів, пієлонефритів, сечокам'яної хвороби¹**
-  **Препарат з Німеччини високої якості, що отриманий з екологічно чистої сировини²**
-  **Оптимальний за необхідності тривалого лікування та профілактики у пацієнтів різного віку³**
-  **Містить спеціальний екстракт ВНО 1040 з лікарських рослин, стандартизованих за вмістом активних речовин⁴**



Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією по застосуванню.

References:

1. Інструкція до медичного застосування № 1 Р.П. UA/4708/02/01 від 09.08.2011. № 2 UA/4708/01/01 від 09.08.2011.
2. Юрьев К.Л. Канефрон® Н во врачебной практике // Украинский медицинский часопис. — 2003. — 2(34). — 97-106.
3. Сеймівський Д.А. Запалення нирок і сечовидільних шляхів у дітей: патогенез, діагностика, лікування // Современная педиатрия. — 2009. — 2(24). — 164-165.
4. Bionorica, Product Catalogue. Nature, Science, Health. — 2011. — 58-61.



ПИРИГ Л.А., академік НАМН України, чл.-кор. НАН України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
кафедра нефрології і нирково-замісної терапії, м. Київ

КЛІНІЧНА НЕФРОЛОГІЯ У ВЗАЄМОІНТЕГРАЦІЇ МЕДИЧНИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Нирки — поліфункціональний орган складної тонкої ультраструктури. Ці особливості парного органа є передумовою, підґрунтям його легкої ранимості під впливом екзогенних та ендогенних чинників, реакцій на патологію інших органів і систем організму, з одного боку, і, з другого — функціональних і органічних уражень органів і систем при патології нирок на етапі порушення їх функцій.

Отже, лікар у процесі своєї діяльності часто стикається з труднощами встановлення первинності і послідовності ураження нирок та інших органів, їх взаємозалежності, що має значення для визначення стратегії лікування хворих. Ці труднощі поглиблюються переважно мало- й безсимптомністю перебігу ренопаренхімних патологічних станів, виявлення яких потребує активності з боку лікаря, в основі якої лежить його обізнаність у чинниках ризику розвитку ураження нирок.

Поєднання патології нирок з патологічними станами інших органів і систем може мати характер супровідності (взаємозалежності на початкових етапах захворювання) та може бути виявом вторинності ураження (ускладнення) органів при первинному ураженні нирок і нирок у разі первинного ураження інших органів.

Поліорганність патологічного процесу з включенням нирок може бути наслідком дії одного етіологічного чинника, найчастіше інфекційного (різного характеру), з одночасним ураженням органів дихання і печінки (віруси гепатиту В, С), токсичного (токсини виробничого, побутового походження), найчастіше — з ураженням печінки і нирок, яке поступово може трансформуватися у гепаторенальний синдром.

Із патогенетичних механізмів, які можуть мати спільне значення для виникнення ураження нирок та інших органів і систем, найголовнішим є порушення імунного гомеостазу, що призводить до виникнення гломерулонефриту, інтерстиціального нефриту, ураження серцево-судинної системи та інших органів.

Спорідненість патології нирок та інших органів і систем спостерігається на фоні розладів обмінних процесів, особливо сольового обміну (подагра), зумовлених патологією ендокринної системи (цукровий діабет, гіперпаратиреоз, патологія гіпофіза, надниркових залоз тощо).

Найчастіше в практиці лікаря спостерігається поєднання патології нирок і серцево-судинної системи, що призвело до впровадження в медичну номенклатуру понять «гіпертензивна нефропатія», «кардіоренальний синдром». Проблема «нирки і гіпертензія, гіпертензія і нирки» набуває дедалі більшої актуальності і є головною ланкою взаємоінтеграції клінічної нефрології та кардіології, що доповнена такими захворюваннями, як інфекційний ендокардит, системні васкуліти, хвороби сполучної тканини, атеросклероз.

Спільність, поєднаність у діяльності медиків різних спеціальностей особливо зобов'язує в процесі діагностики і диференціальної діагностики за наявності у пацієнтів сечового, нефротичного і гіпертензивного синдромів, коли уточнення причини їх виникнення сприятиме вибору адекватної лікувальної тактики, визначенню лікування первинного і вторинного патологічного процесу. У разі вторинності ураження нирок нерідко клінічна симптоматика первинного патологічного процесу прихована, відсутня. У таких випадках необхідна активність з боку лікаря, лікаря-нефролога із залученням інших спеціалістів з метою поглибленого обстеження пацієнта. З другого боку, представники інших спеціальностей мають усвідомлювати і бути настороженими щодо небезпеки ураження нирок при захворюваннях, що належать до їх компетенції, і контролювати можливість виникнення вторинної нефропатії (динамічний контроль показників аналізів сечі, артеріального тиску).

Крім етіопатогенетичних, діагностичних ланок в інтеграції нефрології з іншими медичними спеціальностями, цей взаємозв'язок зобов'язує і на етапі лікування хворих. З одного боку, сучасні методи лікування хворих нефрологічного профілю (медикаментозні, нирковозамісні) загрожують побічною дією, ускладненнями з боку інших органів і систем, з другого — медикаментозне лікування позаниркових патологічних станів нерідко викликає ускладнення з боку нирок.

Поєднання патронажу хворих з боку нефрологів та лікарів інших спеціальностей не тільки сприяє підвищенню якості діагностики, диференціальної діагностики, ефективності лікування, але й має зна-

чення для первинної та вторинної профілактики патології нирок. Допомога спеціалістів позанефрологічного профілю найбільше потрібна за наявності у хворих гострої ниркової недостатності (ГНН), хронічної ниркової недостатності (ХНН), хворим після трансплантації нирки, коли має місце поліорганність ураження і як результат патологічного процесу, і як наслідок активних лікувальних втручань.

Нижче подано медичні спеціальності, представники яких значною мірою допомагають нефрологам підвищити якість діагностики, ефективність лікування хворих, запобігти виникненню ускладнень перебігу патології нирок і лікування, сприяють первинній і вторинній профілактиці уражень нирок.

Медичні спеціальності в інтеграції з клінічною нефрологією:

1. Урологія.
2. Педіатрія.
3. Оториноларингологія.
4. Фтизіатрія.
5. Хірургія.
6. Акушерство.
7. Ревматологія.
8. Дерматологія.
9. Клінічна імунологія.
10. Медична генетика.
11. Токсикологія.
12. Профпатологія.
13. Ендокринологія, хвороби обміну речовин.
14. Офтальмологія.
15. Інфекційні хвороби.
16. Гематологія.
17. Онкологія.
18. Кардіологія.

19. Ортопедія.

20. Неврологія.

В табл. 1 наведено основні хвороби (синдроми) нирок, при яких найчастіше може бути потрібна консультативна допомога інших спеціалістів.

Вузька спеціалізація в практичній медицині є закономірним результатом розвитку наукової медицини, поглиблення знань про природу і причини захворювань, результатом прогресу фармації, збагачення набору медикаментів різної дії тощо. Звуження спеціалізації медиків супроводжується поглибленням знань у сфері спеціальностей, але, на жаль, нерідко призводить до звуження діагностичних і лікувальних підходів до хворого. Лікар у ставленні до хворого втрачає відчуття біологічної цілісності його організму, яка має значення в процесі виникнення та перебігу патологічного стану. Це стосується і патології нирок, про яку повинні пам'ятати лікарі усіх спеціальностей. А нефрологи, зі свого боку, повинні знати і пам'ятати про часту необхідність на всіх етапах зв'язку з пацієнтами (профілактика, діагностика, лікування) консультативної допомоги колег інших спеціальностей.

Розвиток і утвердження в системі охорони здоров'я медичної допомоги на засадах сімейної медицини, забезпечення належного рівня підготовки сімейного лікаря мають сприяти підвищенню якості нефрологічної допомоги. Сімейний лікар повинен знати про ризики спадкової патології у членів сім'ї, знати умови їх побуту і праці, перенесені ними захворювання. Це уможливує раннє виявлення патології нирок, належне спостереження за перебігом їх уражень з консультативною допомогою спеціаліста-нефролога.

Отримано 13.08.12 □

Таблиця 1. Патологія нирок в інтеграції з клінічними медичними спеціальностями (етіологія, патогенез, симптоматика, діагностика, лікування, профілактика)

Основні хвороби нирок	Клінічні медичні спеціальності*
Гломерулонефрит	1, 2, 3, 7, 9, 15, 16, 17
Пієлонефрит	1, 2, 3, 6, 15
Інтерстиціальний нефрит	11, 12, 13, 15
Амілоїдоз	4, 5, 8, 16, 19
Нефропатії при системних хворобах сполучної тканини, системних васкулітах	7, 8, 9, 18, 19, 20
Пізній гестоз	6, 10, 18, 20
Нефропатії вроджені, спадкові	2, 3, 10, 14, 19
Нефропатії токсичні, радіаційні, ятрогенні	11, 12
Синдром ГНН	1, 6, 11, 12, 15, 16, 17, 18
Синдром ХНН	1, 2, 7, 8, 9, 11, 13, 14, 16, 18, 20
Посттрансплантаційний синдром	1, 4, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20

Примітка: * — перелік клінічних медичних спеціальностей наведений вище.



ДЗЯК Г.В., академик НАМН Украины, д.м.н., профессор
КАПЛАН П.А., к.м.н., доцент
Днепропетровская медицинская академия

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ВЕРИФИКАЦИЯ, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Введение

Связь кардиальной и почечной патологии давно привлекает внимание как кардиологов, так и нефрологов. Высокий риск кардиальной смерти при терминальной почечной недостаточности отмечен уже вскоре после внедрения в клиническую практику гемодиализа [1], но только за последнее десятилетие стало ясно, что любое повреждение почки, как острое, так и хроническое, также ассоциируется с высокой общей и сердечно-сосудистой летальностью. Эти данные, полученные в крупных рандомизированных исследованиях [2–8], стали основой концепции хронической болезни почек (ХБП), разработанной под эгидой NKF (National Kidney Foundation, США) [9] и явившейся началом последующих исследований кардиоренальных взаимодействий по всему миру [10–12].

За последнее время в связи с ростом распространенности сердечно-сосудистой патологии, увеличением продолжительности жизни кардиологических пациентов и применением интервенционных методов обследования и лечения растет и частота развития острой почечной недостаточности (ОПН) [13]. Группа экспертов Acute Dialysis Quality Initiative Group (ADQI) разработала понятие острого почечного повреждения (ОПП) и дала его определение. Для своевременного выявления, оценки тяжести и лечения почечной дисфункции была предложена многоуровневая классификационная система RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease), в дальнейшем модифицированная экспертной группой Acute Kidney Injury Network (AKIN) [14, 15].

Необходимость раннего выявления поражения почек при сердечно-сосудистой патологии и сахарном диабете для оценки риска, выработки стратегии и тактики ведения пациентов способствовала появлению таких понятий, как «кардиоренальный синдром» (КРС) (P. Ledoux, 1951), «кардиоренальный анемический синдром» (D.S. Silverberg, 2003) и «кардиоренальный континуум» (V.J. Dzau et al., 2005) [16–19]. Об этом свидетельствует и изменение диагностических критериев и оценка значимости нарушения функции почек в рекомендациях ESC/ESH [20]. Однако отсут-

ствие точного определения и единых представлений о патофизиологических механизмах кардиоренальных взаимодействий и клинических проявлениях создают сложности для своевременной диагностики и лечения.

Определение и классификация

На согласительной конференции ADQI в Венеции в 2008 г. С. Ronco с соавт. была представлена классификация, в которой выделялось пять типов кардиоренального синдрома [24].

Определение. Кардиоренальный синдром — это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Таким образом, КРС включает острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка. Особенностью явилась декларация о принципиальной неоднородности кардиоренального синдрома и выделение основных пяти его типов в зависимости от наличия острой/хронической сердечной недостаточности (СН), а также первичности/вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу.

Острый КРС (1-go типа) характеризуется внезапным ухудшением сердечной деятельности, приводящим к острому повреждению почек (ОПП), встречается при остром коронарном синдроме (ОКС) в 9–19 % случаев [25, 26], а при кардиогенном шоке — в 70 % случаев [27]. Острая сердечная недостаточность (ОСН) и острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) осложняются развитием ОПП у 24–45 % пациентов [28–31]. ОПП обычно развивается в первые дни госпитализации: 50 % — в первые 4 дня, 70–90 % — в первые 7 дней [32]. При ОДХСН и ОКС развитие ОПП ассоциируется с более высокой общей и кардиальной смертностью, более продолжительной госпитализацией, частотой регоспитализаций и прогрессированием ХБП при ее наличии. При СН летальность обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая является не менее значимым прогностическим фактором, чем фракция выброса левого

желудочка (ФВЛЖ), а ОПП протекает тяжелее у пациентов со сниженной ФВЛЖ по сравнению с пациентами, имеющими сохраненную ФВ [33–36]. Риск неблагоприятных исходов растет вне зависимости от устойчивости ОПП, даже незначительное повышение креатинина сыворотки (на 0,3 мг/дл — 26,6 мкмоль/л) ассоциируется с ростом смертности, при этом более тяжелое ОПП ассоциируется с более высоким риском смерти. Развитие ОПП при остром КРС 1-го типа обусловлено прежде всего нарушением перфузии почек вследствие снижения сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления. Часто развивается резистентность к диуретической терапии: при этом применение высоких доз или комбинаций диуретиков может быть дополнительным ятрогенным механизмом прогрессирования ОПП. При гиперволемии, резистентной к диуретикам, несмотря на оптимизацию сердечного выброса, возможно использование экстракорпоральной ультрафильтрации [37]. Наличие ОПП с гиперкалиемией или без нее ограничивает применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) и антагонистов альдостерона среди пациентов с СН и инфарктом миокарда, что может отрицательно влиять на исходы заболевания [38]. Однако при тщательном мониторинге функции почек и уровня калия потенциальная польза от назначения этих препаратов часто перевешивает риск.

Хронический КРС (2-го типа) характеризуется наличием хронической кардиальной патологии, приводящей к прогрессированию ХБП. Почечная дисфункция широко распространена среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН, 45–63,6 %) [39, 40] и является независимым негативным прогностическим фактором в отношении развития систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, сердечно-сосудистой смерти, при этом выявлен биологический градиент между выраженностью почечной дисфункции и ухудшением клинических исходов [41, 42]. Одним из основных факторов повреждения при хроническом КРС, прежде всего при ХСН, считается длительная гипоперфузия почек, которой предшествуют микро- и макроангиопатии, хотя и не выявлена прямая связь между снижением ФВЛЖ и СКФ, показателями центральной гемодинамики и уровнем креатинина сыворотки [43, 44]. Также для КРС 2-го типа характерны выраженные нейрогормональные нарушения: повышение продукции вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина, эндотелина), изменение чувствительности и/или высвобождения эндогенных вазодилататоров (натрийуретических пептидов, оксида азота). Функциональное состояние почек также может ухудшаться вследствие терапии ХСН. Вероятность развития почечной дисфункции у больных с кардиальной патологией значительно выше, чем в популяции, а сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска повышает вероятность развития ХБП почти в 4 раза [8]. Артериальная гипертензия (АГ) — давно известная и частая причи-

на развития ХБП, при этом развитие гипертензивного нефросклероза значительно ускоряется при наличии таких обменных нарушений, как гиперурикемия, гипергликемия и дислипидемия [45, 46]. Даже при неосложненном течении эссенциальной гипертензии (по данным исследования RIUMA) умеренное снижение СКФ ведет к удвоению риска кардиальной смерти, а АД в пределах 130–139/85–89 мм рт.ст. ассоциируется с ростом риска развития микроальбуминурии (МАУ) более чем в два раза по сравнению с пациентами с более низкими показателями.

Острый ренокардиальный синдром (КРС 3-го типа) характеризуется первичным, внезапным нарушением функции почек (например, при остром гломерулонефрите или пиелонефрите, остром канальцевом некрозе, острой обструкции мочевыводящих путей), которое приводит к острому нарушению функции сердца (СН, аритмиям, ишемии). ОПП часто наблюдается у госпитализированных пациентов и пациентов ОИТ, достигая 9 и 35 % соответственно. Распространенность ОПП при коронароангиографии и кардиохирургических вмешательствах составляет от 0,3 до 29,7 % [47, 48] и ассоциируется с высокой смертностью.

ОПП влияет на функциональное состояние сердца посредством нескольких механизмов [24]. Перегрузка жидкостью может привести к развитию ОСН, гиперкалиемия — к возникновению аритмий и остановке сердца, уремическая интоксикация снижает инотропную функцию миокарда и ведет к развитию перикардита. Развивающийся при почечной недостаточности ацидоз, способствуя возникновению легочной вазоконстрикции и правожелудочковой недостаточности, оказывает отрицательный инотропный эффект и, помимо электролитных расстройств, повышает риск развития аритмий. Кроме того, ишемия почек может сама по себе провоцировать воспаление и апоптоз кардиомиоцитов. Особой формой этого типа КРС является стеноз почечных артерий [49]. В патогенезе развития ОСН или ОДХСН в таких случаях играют роль диастолическая дисфункция ЛЖ, связанная с длительной АГ из-за гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), задержка натрия и воды на фоне нарушения функции почек и острая ишемия миокарда, обусловленная повышенной потребностью его в кислороде на фоне периферической вазоконстрикции. Блокада РААС является необходимым компонентом терапии таких пациентов, однако при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки применение этих препаратов может привести к декомпенсации почечной недостаточности. При тяжелом ОПП, требующем заместительной почечной терапии, может развиваться гемодинамическая нестабильность в виде гипотензии, нарушений ритма и проводимости, ишемия миокарда, обусловленная быстрым перемещением жидкости и электролитов при диализе.

Хронический ренокардиальный синдром (КРС 4-го типа) — это ситуация, когда первичное хроническое

поражение почек приводит к нарушению функции сердца (гипертрофии желудочков, диастолической дисфункции и/или повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий). В последние десятилетия растет распространенность хронических нефропатий во всем мире. По данным популяционных исследований, распространенность почечной патологии в США, Европе и Японии составляет 10–13 %, достигнув в группах высокого риска 20 % [50, 51]. Основной причиной поражения почек за последние годы являются сахарный диабет 2-го типа (СД) и АГ, заметную роль играют атеросклероз, ХСН и ожирение, то есть заболевания, распространенность которых в последние десятилетия резко возрастает. У больных с недиализной ХБП распространенность кардиальной патологии, общая и кардиальная летальность коррелируют с тяжестью почечной дисфункции [52]. Растет интерес к патогенетической роли относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина при ХБП, который может стать причиной активации процессов апоптоза, фиброза и воспаления в миокарде [53]. Клинические исследования показали, что назначение эритропоэстимулирующих препаратов пациентам с ХСН, ХБП и анемией приводит к улучшению функционального состояния сердца, уменьшению размеров ЛЖ и снижению уровня мозгового натрийуретического пептида [54]. В настоящее время доказано первостепенное значение достижения целевого АД для замедления прогрессирования почечной дисфункции у больных ХБП, а в качестве препаратов выбора в этих ситуациях рекомендуется применение блокаторов РААС в максимально переносимых дозах.

Вторичный КРС (5-го типа) характеризуется наличием сочетанной почечной и кардиальной патологии вследствие острых или хронических системных расстройств, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого, и наоборот. Примерами таких состояний являются сепсис, диабет, амилоидоз, системная красная волчанка, саркоидоз. Данные о распространенности 5-го типа КРС весьма скудны вследствие большого количества острых и хронических предрасполагающих состояний.

Сепсис — наиболее частое и тяжелое состояние, влияющее на функцию сердца и почек. Он может приводить к ОПП, одновременно вызывая глубокое угнетение миокарда, механизмы развития этих состояний до конца не изучены. Распространенность ОПП при сепсисе составляет 11–64 %, а частота повышения тропонина — 30–80 %, их сочетание ассоциируется с увеличением смертности по сравнению с наличием только одного из состояний [58–60].

Развитие функциональной депрессии миокарда и неадекватный сердечный выброс ведут к дальнейшему ухудшению функции почек, как при 1-м типе КРС, а ОПП влияет на функциональное состояние сердца, как при КРС 3-го типа, в результате чего возникает порочный круг, неблагоприятно влияющий на состояние обоих органов. При лечении этой пато-

логии применяются те же принципы, что и при КРС 1-го и 3-го типов. Предварительные данные по применению интенсивной заместительной почечной терапии среди пациентов с сепсисом показали, что очищение крови может играть большую роль в улучшении функционального состояния миокарда при обеспечении оптимального клиренса, однако в настоящее время не разработаны оптимальные схемы профилактики и лечения ОПП у пациентов в критическом состоянии.

Патофизиологические механизмы

Нормальные кардиоренальные взаимоотношения представлены А. Gupton (1990) в виде гемодинамической модели, в которой почки осуществляют контроль объема внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, а сердце контролирует системную гемодинамику [61]. Центральными звеньями этой модели являются РААС, эндотелийзависимые факторы и их антагонисты — натрийуретические пептиды (НУП) и калликреин-кининовая система. При поражении одного из органов происходит активация РААС и симпатической нервной системы, развиваются эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление, образуется порочный круг, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности. Таким образом, прямые и косвенные влияния каждого из пораженных органов друг на друга могут приводить к появлению и сохранению сочетанных расстройств сердца и почек через сложные нейрогормональные механизмы обратной связи [62]. Более того, в этот порочный круг включается анемия, которая есть у многих пациентов с КРС, частота ее выявления повышается с увеличением функционального класса ХСН по NYHA, а уровень гемоглобина обратно пропорционален размерам левого желудочка сердца и выраженности ГЛЖ [63, 64].

Важно помнить и о возможных ятрогенных причинах развития КРС. Неконтролируемое увеличение диуреза на фоне диуретической терапии может привести к гиповолемии и уменьшению преднагрузки, а применение вазодилаторов может вызывать гипотензию. Кроме того, нестероидные противовоспалительные препараты, циклоспорин, иАПФ и АРА II также могут вызывать снижение перфузии почек.

Диагностика кардиоренального синдрома

Биомаркеры

Ранняя диагностика КРС позволяет своевременно начать необходимое лечение, предупредить развитие осложнений и снизить летальность, а иногда и предотвратить развитие кардиоренальной патологии. Однако клинические симптомы появляются только на поздних

стадиях дисфункции, а повреждение клеток, развивающееся вследствие молекулярных изменений, манифестирует прежде всего экспрессией биомаркеров (рис. 1) [65]. При КРС 1-го и 3-го типов выявление острого повреждения миокарда обычно не вызывает затруднений. В настоящее время НУП (BNP, NT-proBNP) являются признанными и используемыми маркерами ОСН и ОДХСН, а также независимыми предикторами сердечно-сосудистых событий и смертности от любой причины, в том числе и среди пациентов с почечной недостаточностью. Также отмечается высокая корреляция значений NT-proBNP с уровнем СКФ ($r = -0,55$), хотя при ОСН эта связь становится менее сильной ($r = -0,33$) [24, 32, 66]. Тропонины используются в качестве чувствительных маркеров повреждения миокарда. Однако повышение уровней тропонинов наблюдается и у пациентов с ХБП без клиники ОКС, обусловленное, по-видимому, как снижением их клиренса, так и возможным повреждением миокарда в условиях уремии [67, 68]. Тем не менее повышение уровней тропонинов ассоциируется с увеличением смертности при ХБП и играет прогностическую роль при КРС 4-го типа [69]. Также для раннего выявления повреждения миокарда можно использовать определение концентраций миелопероксидазы (маркера нарушения метаболизма кардиомиоцитов, окислительного стресса и воспаления) и провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкинов-1 и -6), способствующих повреждению и апоптозу кардиомиоцитов [70]. Непростой задачей является ранняя диагностика ОПП при КРС 1-го и 3-го типов, поскольку повышение креатинина сыворотки, которое в настоящее время является критерием диагноза ОПП, наблюдается на фоне уже развившегося повреждения почек. По современным представлениям, идеальный маркер КРС должен появляться на ранних стадиях заболевания, указывать на время повреждения и тяжесть процесса, обладать прогностической силой, высокой чувствительностью и специфичностью, а также желательна возможность его использования для стратификации риска, классификации КРС и мониторинга эффективности терапии, а возможно, и в качестве терапевтических целей. Кроме того, такой маркер должен быть экономически доступным для применения в клинической практике. Наиболее ранним маркером, выявляемым в крови и моче пациентов с ОПП, является ассоциированный с нейтрофильной желатиназой липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin — NGAL), появление которого опережает повышение уровня креатинина у пациентов на 48–72 часа [71, 72]. Цистатин С превосходит креатинин в диагностике почечной дисфункции, коррелирует с длительностью и тяжестью ОПП, потребностью в ЗПТ и госпитальной летальностью при операциях на сердце, при этом повышение уровня цистатина С в сыворотке крови является маркером снижения СКФ, а в моче указывает на канальцевую дисфункцию.

По данным сравнительного исследования чувствительности цистатина С и NGAL у пациентов с ОПП

после кардиохирургических вмешательств, оба биомаркера позволяли спрогнозировать ОПП за 12 часов до повышения сывороточного креатинина, при этом предсказательная ценность NGAL превосходила цистатин С на более ранних сроках [73], а определение обоих маркеров позволяло оценивать как структурные, так и функциональные изменения почек. Молекула почечного повреждения (kidney injury molecule 1 — KIM-1) — белок, обнаруживаемый в моче после ишемического или токсического повреждения проксимальных канальцев, является высокоспецифичным маркером ишемического ОПП [74], а повышение уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-18 (IL-18) в моче также специфично для острой ишемии почечной ткани и не характерно для нефротоксического повреждения, ХБП и инфекции мочевых путей [75]. Экскреция лизосомального фермента N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (NAG) с мочой является чувствительным и ранним качественным и количественным маркером канальцевого повреждения [76]. Одновременное исследование трех биомаркеров (матриксной металлопротеиназы-9, NAG и KIM-1) в моче у больных после кардиохирургических операций повышает чувствительность метода. Ранними маркерами почечного повреждения при 2-м типе КРС являются появление и нарастание МАУ и протеинурии, С-реактивного белка (СРБ), повышенные уровни НУП, ГЛЖ, снижение ФВЛЖ и СКФ — другими словами, появление и персистенция факторов риска развития и прогрессирования хронической сердечной и почечной дисфункции. Неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП (КРС 4-го типа) ассоциируются с повышением плазменных уровней таких специфических биомаркеров, как тропонины, асимметричный диметиларгинин (ADMA), ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI 1), гомоцистеин, НУП, СРБ, сывороточный амилоидный белок А, альбумин, модифицированный ишемией, что свидетельствует о связи между хроническим субклиническим воспалением, прогрессированием атеросклероза и негативными сердечно-сосудистыми и почечными исходами.

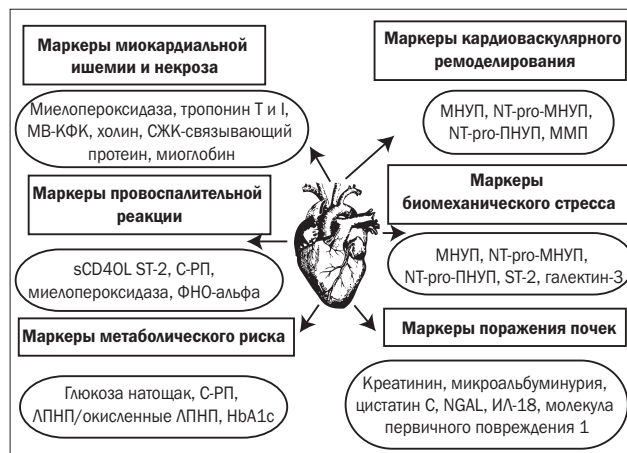


Рисунок 1. Биомаркеры кардиоренального синдрома

Инструментальные методы диагностики КРС

Применение многих современных визуализирующих методов исследования ограничено высоким риском развития нефропатии при использовании рентген-контрастных препаратов у пациентов с почечной дисфункцией. В настоящее время наиболее перспективными неинвазивными методами являются мультифотонная микроскопия почек, позволяющая изучать патофизиологические процессы при ОПП на клеточном уровне и оценивать эффекты проводимой терапии, а также фазовоконтрастная магнитно-резонансная томография, дающая возможность оценивать кровотоки в сосудах почек [24, 32]. Перспективным представляется использование метода биоимпедансного векторного анализа в сочетании с определением некоторых биомаркеров, прежде всего NGAL и НУП, что позволит более точно определять степень гидратации и контролировать ее при проведении диуретической терапии.

Подходы к лечению кардиоренального синдрома

Многие специалисты склоняются к поливалентному подходу к лечению пациентов с кардиоренальным синдромом. Нужно отметить, что в большинстве клинических исследований, посвященных различным стратегиям лечения острой и хронической СН, острая почечная недостаточность, тяжелая почечная дисфункция, а иногда и ранее документированный диагноз ХБП являлись критериями исключения. Все это обуславливает ограниченность данных по этой проблеме и требует продолжения исследований в этом направлении.

Диуретики

Диуретики широко применяются в лечении пациентов с острой и хронической СН. Однако эффективность их у пациентов с КРС ограничена развитием резистентности и иногда нестабильной гемодинамикой [78]. В то же время применение петлевых диуретиков может повышать риск внезапной сердечной смерти и тромбоэмболических осложнений [79].

Антагонисты рецепторов вазопрессина

Антагонисты рецепторов вазопрессина в настоящее время считаются перспективными в лечении пациентов с КРС [77, 80]. Селективная блокада V2-рецепторов способствует увеличению диуреза (преимущественно за счет воды) [59] без сопутствующей активации РААС и симпатoadреналовой системы, гипотензии, гипокалиемии и стимуляции жажды [81, 82].

В настоящее время прошли первые этапы клинических испытаний два антагониста рецепторов к вазопрессину: кониваптан (conivaptan) — неспецифический антагонист V1a- и V2-рецепторов и толваптан (tolvaptan) — селективный непептидный антагонист V2-рецепторов [83, 84], причем кониваптан одобрен FDA для клинического применения [85].

Антагонисты аденозина

Антагонисты аденозина считаются перспективной группой препаратов, позволяющих повысить выживаемость почечной ткани, что теоретически может найти свое применение при кардиоренальном синдроме. Однако опыт клинического применения этих препаратов весьма ограничен. Так, антагонист A1-рецепторов KW-3902 продемонстрировал способность не только к сохранению почечной функции, но и к реверсии резистентности к диуретикам у пациентов с декомпенсированной СН и кардиоренальным синдромом [86].

Инотропные препараты

Несмотря на то что фармакологическая инотропная терапия при острой и декомпенсированной хронической СН существенно улучшает клинический статус пациентов, серьезными факторами, ограничивающими ее применение, остаются проаритмогенный и проишемический эффекты [77, 87, 88]. Но несмотря на все их преимущества, терапевтическое окно при их применении остается достаточно узким. Так, в исследовании OPTIME-CHF милринон повышал риск наступления смертельного исхода [89]. До сих пор нет четких рекомендаций по оптимальному дозированию милринона и других препаратов этого класса, длительности лечения и оценке риска наступления нежелательных клинических исходов при их применении [90, 91].

Левосимендан

Левосимендан относится к группе сенситизаторов кальция [92]. Препарат обладает позитивным инотропным эффектом, сравнимым с добутамином, а также ассоциированным с повышением величины СКФ [77, 93, 94]. Левосимендан зарегистрирован и применяется в Европе и в Украине, однако не все современные клинические рекомендации рассматривают его как лекарственное средство с доказанным позитивным влиянием в отношении ближайшей и отдаленной выживаемости [95]. Несмотря на благоприятный терапевтический профиль, остается неясной роль левосимендана при ОСН, вызванной острым инфарктом миокарда, и кардиоренальном синдроме, а доказательства его безопасности в отношении возможного проаритмогенного эффекта требуют более серьезного внимания [96, 97].

Антагонисты РААС

Сегодня окончательно не ясна роль ингибиторов АПФ, антагонистов альдостерона и антагонистов рецепторов к ангиотензину II в предотвращении возникновения кардиоренального синдрома. Представители этих классов препаратов рекомендованы на различных стадиях кардиоваскулярного и кардиоренального континуума, в том числе при ХСН, нефропатии различной этиологии, оказывают органопротекторный эффект и позитивно влияют на клинические исходы. Доказанным фактом является их позитивное влияние

на выживаемость и риск повторных госпитализаций, связанных с ХДСН. Исследований же, посвященных их роли в лечении КРС, не проводилось.

Прямые ингибиторы ренина рекомендованы в настоящее время с антигипертензивной целью. Однако, учитывая их благоприятный терапевтический профиль и результаты клинических исследований, существует необходимость в исследованиях по оценке их влияния на твердые клинические конечные точки, такие как выживаемость и кардиоваскулярная/общая смертность у пациентов с ХСН. В исследовании ALOFT алискирен продемонстрировал способность к снижению уровня мозгового НУП плазмы у пациентов с ХСН, что ассоциировалось со значительным снижением выраженности митральной регургитации, улучшением трансмитрального кровотока и снижением конечно-диастолического объема левого желудочка [98]. В настоящее время проводятся клинические исследования ATMOSPHERE (у пациентов с ХСН) и ASTRONAUT (у пациентов с ОСН) по изучению влияния алискирена на твердые конечные точки. По завершении этих исследований можно будет оценить перспективы использования прямых ингибиторов ренина у больных с СН и возможной профилактики развития КРС при СН.

Несиритид

Несиритид — рекомбинантный мозговой НУП, в лечении ОСН обладающий благоприятным гемодинамическим эффектом и проявляющий натрийуретическую, ренопротективную активность, а также способствующий реверсии васкулярного и кардиального ремоделирования [99, 100]. Установлено, что длительная внутривенная инфузия несиритида способствует уменьшению выраженности нейрогуморальной активации, преимущественно за счет влияния на РААС, а также ассоциируется с дозозависимыми вазодилатацией, увеличением натрийуреза, диуреза и ингибированием секреции вазопрессина и эндотелина-1 [99]. Клинический эффект несиритида оказался сопоставимым с традиционно применяемой внутривенной инфузией негликозидного инотропного средства или нитроглицерина [101, 102]. Существуют предположения, что ренопротекторные эффекты несиритида, основанные на предотвращении снижения почечной функции за счет блокады локальной ренин-ангиотензиновой и симпатоадреналовой систем, могут благоприятно влиять как на ближайший, так и на отдаленный прогноз у пациентов с СН [102–104]. Необходимо отметить, что у пациентов с ОСН внутривенная инфузия несиритида не приводит к снижению СКФ и повышению плазменного пула креатинина [105]. Особое значение имеет потенцирование эффекта диуретиков, особенно у пациентов с развившейся острой почечной недостаточностью (ОПН) на фоне декомпенсации СН [105, 106]. В исследовании ASCEND-HF препарат не показал преимуществ по влиянию на конечные точки (смерть, госпитализация в связи с СН) через 30 дней и 6 меся-

цев после лечения пациентов с ОСН, хотя позитивно влиял на выраженность одышки и никак не влиял на функцию почек [107], что предопределило его место в последних Европейских рекомендациях по лечению ОСН [77]. Тем не менее вопрос о целесообразности применения несиритида и его эффективности в профилактике КРС остается открытым.

Ультрафильтрация

Процедура ультрафильтрации показана пациентам с документированной рефрактерностью к петлевым диуретикам. В то же время предполагается, что ультрафильтрация может предотвратить прогрессирование кардиоренального синдрома уже на ранних стадиях, что было изучено у пациентов с ХДСН в исследованиях RAPID-CHF и UNLOAD [108, 109]. В этих исследованиях ультрафильтрация способствовала быстрой реверсии симптомов СН, снижению массы тела, но не оказывала позитивного влияния на функцию почек. Ожидается, что исследование CARRESS-HF позволит установить преимущества ультрафильтрации в отношении функции почек у пациентов с ХДСН и КРС [110].

Заключение

Кардиоренальные синдромы — это проблема не только кардиологов и нефрологов, для ее решения необходимо объединение усилий специалистов различного профиля, а также проведение больших, хорошо спланированных исследований, которые позволят лучше понять механизмы, оценить чувствительность и специфичность существующих методов ранней диагностики, а также разработать принципы эффективной профилактики и лечения этих тяжелых состояний.

Список литературы

1. Lindner A., Charra B., Sherrard D.J., Scribner B.H. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* — 1974. — 290. — 697-701.
2. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // *Am. J. Kidney. Dis.* — 1998. — 32: 112-119.
3. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — 13(5). — 1338-1349.
4. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // *Circulation.* — 2003. — 108. — 2154-2169.
5. Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options // *Heart Fail Rev.* — 2004. — 9. — 195-201.
6. Chadban S.J., Briganti E.M., Kerr P.G., Dunstan D.W., Welborn T.A., Zimmet P.Z., Atkins R.C.: Prevalence of

- kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — 14[Suppl]. — 131-138.
7. Foley R., Murray A., Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999 // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — 16. — 489-495.
 8. McCullough P.A., Li S., Jurkovic T. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 // *Am. J. Kidney Dis.* — 2008. — 51(4 Suppl 2). — 38-45.
 9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — 39(2 suppl 1). — S1-S266.
 10. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты) // *Терапевтический архив.* — 2011. — № 12. — С. 5-11.
 11. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // *Вестник РАМН.* — 2003. — № 11. — С. 50-55.
 12. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // *Терапевтический архив.* — 2004. — № 6. — С. 39-46.
 13. Palevsky P.M. Epidemiology of acute renal failure: the tip of the iceberg // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — 1. — 6-7.
 14. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury // *Crit. Care.* — 2007. — 11. — R31.
 15. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. and the ADQI workgroup. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group // *Crit. Care.* — 2004. — 8. — R204-R212.
 16. Ledoux P. Cardioresnal syndrome // *Avenir. Med.* — 1951. — 48(8). — 149-153.
 17. Palaniappan L., Carnethon M., Formann S.P. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — 16(11). — 952-958.
 18. Silverberg D.S. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — 18 (suppl 2). — ii7-ii12.
 19. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade // *J. Hypertens.* — 2005. — 23(suppl 1). — S9-S17.
 20. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *E.H.J.* — 2007. — 28. — 1462-1536.
 21. Визир В.А., Березин А.Е. Кардиоренальный синдром // *Артериальная гипертензия.* — 2011. — № 2(16). — С. 100-109.
 22. Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А., Виллевалде С.В. Кардиоренальные синдромы // *Клиническая нефрология.* — 2011. — № 6. — С. 9-15.
 23. Liang K.V., Williams A.W., Greene E.L., Redfield M.M. Acute decompensated heart failure and the cardio-renal syndrome // *Crit. Care Med.* — 2008. — 36. — S75-88.
 24. Ronco C., McCullough P., Anker S. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // *Eur. Heart. J.* — 2010. — 31. — 703-711.
 25. Latchamsetty R., Fang J., Kline-Rogers E. et al. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — 99(7). — 939-942.
 26. Jose P., Skali H., Anavekar N. et al. Increase in Creatinine and Cardiovascular Risk in Patients with Systolic Dysfunction after Myocardial Infarction // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — 17. — 2886-2891.
 27. Berl T., Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — 1. — 8-18.
 28. Gottlieb S.S., Abraham W., Bulter J. et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure // *J. Card. Fail.* — 2002. — 8. — 136-141.
 29. Krumholz H.M., Chen Y.T., Vaccarin. V. et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure // *Am. J. Card.* — 2000. — 85. — 1110-1113.
 30. Cowie M.R., Komajda M., Murray-Thomas T. et al. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH) // *E.H.J.* — 2006. — 27. — 1216-22.
 31. Smith G.L., Vaccarino V., Kosiborod M. et al. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? // *J. Card. Fail.* — 2003. — 9. — 13-25.
 32. Ronco C., Bellomo R., McCullough P.A. Cardioresnal Syndromes in Critical Care // *Contrib. Nephrol.* — Basel, Karge, 2010. — Vol. 165.
 33. Adams K.F., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) // *Am. Heart. J.* — 2005. — 149. — 209-216.
 34. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 50. — 768-777.
 35. Jose P., Skali H., Anavekar N. et al. Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction

- after myocardial infarction // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — 17. — 2886-2891.
36. Goldberg A., Hammerman H., Petcherski S. et al. Inhospital and 1-year mortality of patients who develop worsening renal function following acute ST-elevation myocardial infarction // *Am. Heart. J.* — 2005. — 150. — 330-307.
 37. Costanzo M.R., Guglin M.E., Saltzberg M.T. et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 13. — 49. — 675-683.
 38. Tessone A., Gottlieb S., Barbash I.M. et al. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency // *Cardiology.* — 2007. — 108. — 193-199.
 39. Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W. et al. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — 99. — 393-398.
 40. Campbell R.C., Sui S., Filippatos G. et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2009. — 24. — 186-193.
 41. Forman D.E., Butler J., Wang Y. et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — 43. — 61-67.
 42. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure // *Circulation.* — 2006. — 113. — 671-678.
 43. Dimopoulos K., Diller G.P., Koltsida E. et al. Prevalence, Predictors, and Prognostic Value of Renal Dysfunction in Adults With Congenital Heart Disease // *Circulation.* — 2008. — 117. — 2320-2328.
 44. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 355. — 260-269.
 45. Despres J.-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk // *Eur. Heart. J.* — 2006. — 8(suppl. B). — B4-B12.
 46. Lea J.P., Greene E.L., Nicholas S.B. et al. Cardiorenal metabolic syndrome in the african diaspora: rationale for including chronic kidney disease in the metabolic syndrome definition // *Ethn Dis.* — 2009. — 19(Suppl 2). — 11-14.
 47. Roghi A., Savonitto S., Cavallini C. et al. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality // *J. Cardiovasc. Med.* — 2008. — 9. — 375-381.
 48. Lassnigg A., Schmid E.R., Hiesmayr M. et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? // *Crit. Care Med.* — 2008. — 36. — 1129-1137.
 49. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine and Biology, and the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — 47. — e1-192.
 50. Coresh J., Stevens L., Levey A. Chronic kidney disease is common: What do we do next? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — 23(8). — 1122-1125.
 51. McClellan W. The epidemic of renal disease — what drives it and what can be done? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — 21(6). — 1461-1464.
 52. Levin A., Foley R.N. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — 36. — S24-30.
 53. Jie K.E., Verhaar M.C., Cramer M.J. et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: Cellular mechanisms on the cardiorenal connectors // *Am. J. Renal. Physiol.* — 2006. — 291. — F932-44.
 54. Palazzuoli A., Silverberg D.S., Iovine F. et al. Effects of beta-erythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome // *Am. Heart. J.* — 2007. — 154. — 645. — e9-15.
 55. House A.A., Haapio M., Lassus J. et al. Therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes // *Am. J. Kidney. Dis.* — 2010. — 56. — 759-773.
 56. Roy P., Bouchard J., Amyot R., Madore F. Prescription patterns of pharmacological agents for left ventricular systolic dysfunction among hemodialysis patients // *Am. J. Kidney. Dis.* — 2006. — 48. — 645-51.
 57. Ko D.T., Juurlink D.N., Mamdani M.M. et al. Appropriateness of spironolactone prescribing in heart failure patients: a populationbased study // *J. Card. Fail.* — 2006. — 12. — 205-210.
 58. Bagshaw S.M., Lapinsky S., Dial S. et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy // *Intensive. Care. Med.* — 2009. — 35. — 871-881.
 59. Oppert M., Engel C., Brunkhorst F.M. et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock — a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — 23. — 904-909.
 60. Ammann P., Maggiorini M., Bertel O. et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — 41. — 2004-2009.
 61. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. et al. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited // *Eur. Heart. J.* — 2005. — 26. — 11-17.
 62. Brewster U.C., Setaro J.F., Perazella M.A. The renin-angiotensinaldosterone system: cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states // *Am. J. Med. Sci.* — 2003. — 326. — 15-24.

63. Silverberg D.S., Wexler D., Blum M. et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — 35. — 1737-1744.
64. Levin A., Thompson C.R., Ethier J. et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin // *Am. J. Kidney. Dis.* — 1999. — 34. — 125-134.
65. Ronco C., Cruz D.N. Biomarkers in cardio-renal syndromes (Rassegna) // *Altri Contributi LigandAssay.* — 14(4). — 2009. — 340-349.
66. Austin W.J., Bhalla V., Hernandez-Arce I. et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its aminoterminal fragment in patients with chronic kidney disease // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2006. — 126. — 506-512.
67. Needham D.M., Shufelt K.A., Tomlinson G. et al. Troponin I and T levels in renal failure patients without acute coronary syndrome: a systematic review of the literature // *Can. J. Cardiol.* — 2004. — 20. — 1212-1218.
68. Abbas N.A., Jhon R.I., Webb M.C. et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease // *Clin. Chem.* — 2005. — 51. — 2059-2066.
69. Roberts M.A., MacMillan N., Hare D.L. et al. Cardiac troponin levels in asymptomatic patients on the renal transplant waiting list // *Nephrology (Carlton).* — 2006. — 11. — 471-476.
70. Braunwald E. Biomarkers in heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — 2148-59.
71. Han W.K., Bonventre J.V. Biologic markers for the early detection of acute kidney injury // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2004. — 10. — 476-482.
72. Ronco C. NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury // *Int. J. Artif. Organs.* — 2008. — 31. — 199-200.
73. VandeVoorde R.G., Katlman T.I., Ma Q. et al. Serum NGAL and cystatin C as predictive biomarkers for acute kidney injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — 17. — 404A.
74. Han W.K., Bailly V., Abichandani R., Thadhani R., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury // *Kidney Int.* — 2002. — 62. — 237-244.
75. Parikh C.R., Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury // *Crit Care Med.* — 2008. — 36(4 Suppl). — 159-165.
76. Price R.G. The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity // *Clin. Nephrol.* — 1992. — 38(Suppl 1). — 14-19.
77. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *European Heart Journal.* — 2012. — 33. — 1787-1847.
78. Leier C.V. Renal roadblock in managing low output heart failure // *Critical Care Medicine.* — 2004. — 32(5). — 1228-1229.
79. Cooper H.A., Dries D.L., Davis C.E. et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction // *Circulation* // *Circulation*. — 1999. — 100. — 1311-1315.
80. Ali F., Guglin M., Vaitkevicius P., Ghali J.K. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists // *Drugs.* — 2007. — 67(6). — 847-858.
81. Greenberg A., Verbali J.G. Vasopressin receptor antagonists // *Kidney Int.* — 2006. — 69. — 2124-2130.
82. Veeraveedu P.T., Watanabe K., Ma M., Palaniyandi S.S., Yamaguchi K., Kodama M., Aizawa Y. Effects of V2-receptor antagonist tolvaptan and the loop diuretic furosemide in rats with heart failure // *Biochem. Pharmacol.* — 2008. — 75(6). — 1322-1330.
83. Costello-Boerrigter L.C., Boerrigter G., Burnett J.C. Jr. V2-receptor antagonism with tolvaptan in heart failure // *Expert Opin. Investig. Drugs.* — 2007. — 16(10). — 1639-1647.
84. Goldsmith S.R. Vasopressin: a therapeutic target in congestive heart failure? // *J. Cardiac. Failure.* — 1999. — 5. — 347-356.
85. Greenberg A. Tolvaptan, an Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist for Heart Failure? // *Am. J. Kidney Diseases.* — 2007. — 50(6). — 904-907.
86. Givertz M.M., Massie B.M., Fields T.K., Pearson L.L., Dittrich H.C. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 50(16). — 1551-1560.
87. Remme W.J. Positive inotropes: a new horizon or still a dead end? // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2001. — 15. — 375-377.
88. Thackray S., Easthaugh J., Freemantle N. et al. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure — a meta regression analysis // *Eur. J. Heart Fail.* — 2002. — 4. — 515-529.
89. Felker G.M., Benza R.L., Chandler A.B. et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — 41(6). — 997-1003.
90. Cleland J.G., Freemantle N., Coletta A.P., Clark A.L. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE, and PROACTIVE // *Eur. J. Heart Fail.* — 2006. — 8. — 105-110.
91. Stevenson L.W. Clinical use of inotropic therapy for heart failure // *Circulation.* — 2003. — 108. — 367-372.
92. Yokoshiki H., Katsube Y., Sunagawa M. et al. Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes // *Eur. J. Pharmacol.* — 1997. — 333. — 249-259.
93. Follath F., Cleland J.G., Just H. et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double blind trial // *Lancet.* — 2002. — 360. 196-202.
94. Slawsky M.T., Colucci W.S., Gottlieb S.S. et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in

- patients with severe heart failure. Study Investigators // *Circulation*. — 2000. — 102. — 2222-2227.
95. Mebazaa A., Nieminen M.S., Packer M. et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial // *J. Am. Med. Association*. — 2007. — 297(17). — 1883-1891.
 96. Lilleberg J., Ylonen V., Lehtonen L., Toivonen L. The calcium sensitizer levosimendan and cardiac arrhythmias: an analysis of the safety database of heart failure treatment studies // *Scand. Cardiovasc. J.* — 2004. — 38. — 80-84.
 97. Moiseyev V.S., Poder P., Andrejevs N. et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN) // *Eur. Heart J.* — 2002. — 23. — 1422-1432.
 98. McMurray J., Pitt B., Latini R. et al. Effects of the oral direct inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure // *Circ. Heart Fail.* — 2008. — 11. — 17-24.
 99. Butler J., Emerman C., Peacock W.F. et al. The efficacy and safety of B-type natriuretic peptide (nesiritide) in patients with renal insufficiency and acutely decompensated congestive heart failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — 19. — 391-399.
 100. Jensen K.T., Carstens J., Pedersen E.B. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans // *Am. J. Physiol.* — 1998. — 274: F63-F72.
 101. Fonarow G.C. The treatment targets in acute decompensated heart failure // *Rev. Cardiovasc. Med.* — 2001. — 2(Suppl. 2). — S7-S12.
 102. Keating G.M., Goa K.L. Nesiritide: a review of its use in acute decompensated heart failure // *Drugs*. — 2003. — 63. — 47-70.
 103. Hillege H., Van Gilst W., de Zeeuw D. et al. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure // *Heart Fail. Monit.* — 2002. — 2. — 78-84.
 104. Jensen K.T., Eiskjaer H., Carstens J. et al. Renal effects of brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure // *Clin Sci.* — 1999. — 96. — 5-15.
 105. VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs. nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2002. — 287. — 1531-1540.
 106. Cataliotti A., Boerrigter G., Costello-Boerrigter L.C. et al. Brain natriuretic peptide enhances renal actions of furosemide and suppresses furosemide-induced aldosterone activation in experimental heart failure // *Circulation*. — 2004. — 109. — 1680-1685.
 107. O'Connor C.M., Starling R.C., Hernandez A.F. et al. Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — 365. — 32-43.
 108. Bart B.A., Boyle A., Bank A.J. et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the relief for acutely fluid-overloaded patients with decompensated congestive heart failure (RAPID-CHF) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — 46(11). — 2043-2046.
 109. Costanzo M.R., Guglin M.E., Saltzberg M.T. et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — 49(6). — 675-683.
 110. Bart B.A., Goldsmith S.R., Lee K.L. et al. Cardiorenal rescue study in acute decompensated heart failure: rationale and design of CARRESS-HF, for the Heart Failure Clinical Research Network // *J. Card. Fail.* — 2012 Mar. — 18(3). — 176-182.

Адрес для контактов: kaplanp@ukr.net
 Получено 16.08.12 □

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ KDIGO З ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ

Kidney International, June 2012, vol. 2, issue 2, p. 259-274.

<http://www.kidney-international.org>

Члени робочої групи KDIGO

Співголови робочої групи:

Garabed Eknoyan, MD

Norbert Lameire, MD, PhD

Kai-Uwe Eckardt, MD; Bertram L. Kasiske, MD

Автори/члени робочої групи:

Omar I. Abboud, MD, FRCP; Sharon Adler, MD, FASN; Rajiv Agarwal, MD; Sharon P. Andreoli, MD; Gavin J. Becker, MD, FRACP; Fred Brown, MBA, FACHE; Daniel C. Cattran, MD, FRCPC; Allan J. Collins, MD, FACP; Rosanna Coppo, MD; Josef Coresh, MD, PhD; Ricardo Correa-Rotter, MD; Adrian Covic, MD, PhD; Jonathan C. Craig, MBChB, MM (Clin Epi), DCH, FRACP, PhD; Angel de Francisco, MD; Paul de Jong, MD, PhD; Ana Figueiredo, RN, MSc, PhD; Mohammed Benganem Gharbi, MD; Gordon Guyatt, MD, MSc, BSc, FRCPC; David Harris, MD; Lai Seong Hooi, MD; Enyu Imai, MD, PhD; Lesley A. Inker, MD, MS, FRCP; Michel Jadoul, MD; Simon Jenkins, MBE, FRCGP; Suhngwon Kim, MD, PhD; Martin K. Kuhlmann, MD; Nathan W. Levin, MD, FACP; Philip K.-T. Li, MD, FRCP, FACP; Zhi-Hong Liu, MD; Pablo Massari, MD; Peter A. McCullough, MD, MPH, FACC, FACP; Rafique Moosa, MD; Miguel C. Riella, MD; Adibul Hasan Rizvi, MBBS, FRCP; Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD; Robert Schrier, MD; Justin Silver, MD, PhD; Marcello Tonelli, MD, SM, FRCPC; Yusuke Tsukamoto, MD; Theodor Vogels, MSW; Angela Yee-Moon Wang, MD, PhD, FRCP; Christoph Wanner, MD; David C. Wheeler, MD, FRCP; Elena Zakharova, MD, PhD.

Співробітники з підготовки NKF-KDIGO Guideline:

Kerry Willis, PhD, Senior Vice-President for Scientific Activities

Michael Cheung, MA, Guideline Development Director

Sean Slifer, BA, Guideline Development Manager

Термінологія та опис градацій рекомендацій настанов

Кожна глава містить рекомендації, що класифікуються як рівень 1 або 2, і якість підтвердження доказів A, B, C або D, як наведено нижче.

Класифікація рівня рекомендацій

Ступінь*	Пацієнти	Клініцисти	Дія
Рівень 1: «Ми рекомендуємо»	Більшість людей у даній ситуації віддали б перевагу рекомендованим діям і невелика частина відмовилася б	Рекомендований алгоритм дій слід призначати більшості пацієнтів	Рекомендація може бути застосована практично в більшості випадків
Рівень 2: «Ми пропонуємо»	Більшість людей у даній ситуації віддали б перевагу рекомендованим діям, але чимало відмовилися б	Для різних пацієнтів можуть бути обрані різні підходи. Кожному пацієнту необхідна допомога згідно з його інтересами та побажаннями	Дані рекомендації, імовірно, потребують обговорення із залученням зацікавлених осіб до їх реалізації

Примітка: * — додаткова категорія «не оцінюється» використовується тоді, коли немає достатніх даних для отримання доказових даних.

Рівень доказовості рекомендацій

Рівень	Рівень доказовості	Значення
A	Високий	Ми впевненні, що реальний ефект близький до очікуваного
B	Помірний	Імовірно, що реальний ефект близький до очікуваного, але не виключено, що він суттєво відрізняється
C	Низький	Реальний ефект може суттєво відрізнятися від очікуваного
D	Дуже низький	Оцінка ефекту надто ненадійна і часто буде далека від очікуваного

Співвідношення метричних одиниць

Параметр	Метричні одиниці	Коефіцієнт заміни	Міжнародні одиниці
Альбумін (сироватка)	г/дл	10	г/л
Креатинін (сироватка)	мг/дл	88,4	ммоль/л
Кліренс креатиніну	мл/хв	0,01667	мл/с
Циклоспорин (сироватка)	нг/мл	0,832	нмоль/л
Протеїн/креатинін сечі	мг/г	0,1	мг/ммоль

Абревіатури і акроніми

Анти-ГБН ГН — гломерулонефрит, зумовлений наявністю антитіл до гломерулярної базальної мембрани
 АНЦА — антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла
 АФС — антифосфоліпідний синдром
 БРА — блокатор рецепторів до ангіотензину
 в/в — внутрішньовенно
 ГБМ — гломерулярна базальна мембрана
 ГН — гломерулонефрит
 ГУН — гостре ураження нирок
 ГШП — Геноха — Шенляйна пурпура
 ІАПФ — інгібітор АПФ
 ІКН — інгібітор кальциневрину
 ІМН — ідіопатична мембранозна нефропатія
 ЛН — люпус-нефрит
 ММФ — мікофенолату мофетил
 МН — мембранозна нефропатія
 МНС — міжнародне нормалізоване співвідношення
 МПГН — мембранопрولیферативний гломерулонефрит
 рШКФ — розрахована швидкість клубочкової фільтрації
 СЗ — стероїдозалежний
 СРНС — стероїдорезистентний нефротичний синдром

СЧНС — стероїдочутливий нефротичний синдром
 ТТП — тромботична тромбоцитопенічна пурпура
 ФСГЗ — фокально-сегментарний гломерулосклероз
 ЦФ — циклофосфамід
 ЧР — часто рецидивуючий
 ХМЗ — хвороба мінімальних змін
 ХХН — хронічна хвороба нирок
 ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації
 ІgАН — імуноглобулін-А-нефропатія
 GRADE — Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
 HBV — вірус гепатиту В
 HCV — вірус гепатиту С
 HSV — вірус Herpes simplex
 KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes
 p.o. — перорально

Примітка

Частина 1. Використання клінічних настанов

Клінічні настанови базуються на результатах систематичних оглядів літератури (січень 2011), окремі доказові дані отримані на листопад 2011. Настанови розроблені для надання інформації та допомоги в прийнятті ґрунтовного рішення. Вони не визначають стандартів лікування, а також не можуть бути інтерпретовані як ексклюзивний курс

ведення. Варіації в практиці неминуче виникають, коли клініцисти беруть до уваги індивідуальність пацієнта, наявні можливості та обмеження відповідно до типу лікувального закладу. Кожний фахівець використовує ці рекомендації залежно від умов та дотримується їх згідно з конкретною клінічною ситуацією. Рекомендації для досліджень, що містяться в цьому документі, є загальними і не є офіційним протоколом.

Частина 2. Інформаційне підґрунтя

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) докладає усіх можливих зусиль для уникання будь-яких фактичних або виправданих відчутних конфліктів інтересів, що можуть виникати як наслідок сторонніх втручань або персональних, професійних чи ділових інтересів членів робочої групи. Від усіх учасників робочої групи вимагались повні підписані представлення інформації та атестаційні форми, що відображали всі взаємовідносини, які могли сприйматися або бути фактичними ознаками конфлікту інтересів. Цей документ щорічно оновлювався, а інформація відповідно коректувалась. Вся подана інформація буде надрукована в остаточній редакції та в документах National Kidney Foundation (NKF) — керівного агента KDIGO.

Склад робочої групи

Співголови робочої групи:

Daniel C. Cattran, MD, FRCPC, Toronto General Hospital, Toronto, Canada

John Feehally, DM, FRCP, University Hospitals of Leicester, Leicester, United Kingdom

Група формування доказової бази:

Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation, Tufts Medical Center, Boston, MA, USA:

Ethan M. Balk, MD, MPH, Project Director; Program Director, Evidence Based Medicine

Gowri Raman, MD, MS, Scientific Staff

Dana C. Miskulin, MD, MS, Staff Nephrologist

Aneet Deo, MD, MS, Nephrology Fellow

Amy Earley, BS, Project Coordinator

Shana Haynes, MS, DHSc, Research Assistant

За підтримки

Katrin Uhlig, MD, MS, Director, Guideline Development

Робоча група:

H. Terence Cook, MBBS, MRCP, MRCPath, FRCPath, FMedSci, Imperial College London, London, United Kingdom

Fernando C. Fervenza, MD, PhD, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Jürgen Floege, MD, University Hospital, RWTH Aachen, Aachen, Germany

Debbie S. Gipson, MD, MS, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Richard J. Glasscock, MD, MACP, The Geffen School of Medicine at UCLA, Laguna Niguel, CA, USA

Elisabeth M. Hodson, MBBS, FRACP, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia

Vivekanand Jha, MD, DM, FRCP, FAMS, Postgraduate Institute of Medical Education, Chandigarh, India

Philip Kam-Tao Li, MD, FRCP, FACP, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

Zhi-Hong Liu, MD, Nanjing University School of Medicine, Nanjing, China

Sergio A. Mezzano, MD, FASN, FACP, Universidad Austral, Valdivia, Chile

Patrick H. Nachman, MD, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA

Manuel Praga, MD, PhD, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

Jai Radhakrishnan, MD, MS, MRCP, FACC, FASN, New York Presbyterian-Columbia, New York, NY, USA

Brad H. Rovin, MD, FACP, FASN, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH, USA

Stéphan Troyanov, MD, University of Montreal, Montreal, Canada

Jack F.M. Wetzels, MD, PhD, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

Резюме. Хвороби нирок 2011: клінічні настанови KDIGO з гломерулонефриту мають на меті сприяти лікарям-практикам надавати допомогу дорослим і дітям, хворим на ГН. Розробка настанов базувалась на чіткому дотриманні процесу аналізу та оцінки доказових даних. Настанови містять розділи, присвячені різноманітним гломерулярним хворобам: стероїдочутливому нефротичному синдрому у дітей; стероїдорезистентному нефротичному синдрому у дітей; хворобі мінімальних змін; фокально-сегментарному гломерулосклерозу; ідіопатичній мембранозній нефропатії; мембрано-проліферативному гломерулонефриту; гломерулонефриту, розвиток якого пов'язаний із інфекцією; IgA-нефропатії, нефриту на тлі пурпури Геноха — Шенляйна; люпус-нефриту; малоімунному фокальному і сегментарному некротизуючому гломерулонефриту; гломерулонефриту, зумовленому наявністю антитіл до гломерулярної базальної мембрани. Лікувальні підходи подані в кожному розділі, рекомендації настанови базуються на систематичних оглядах результатів відповідних досліджень. Оцінка якості доказів та доведеності рекомендацій базувалась на шкалі GRADE. Обмеження доказовості обговорювались окремо, також запропоновані певні пропозиції щодо проведення подальших досліджень.

Ключові слова: клінічні настанови, KDIGO; гломерулонефрит, нефротичний синдром, рекомендації, що базуються на доказових даних, систематичний огляд.

Цитування

При цитуванні цього документу посилатись як:

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis // *Kidneyinter.*, Suppl. 2012; 2, 139-274.

Скорочений виклад рекомендацій

Розділ 3. Стероїдочутливий нефротичний синдром (СЧНС) у дітей

3.1. Лікування дебютного епізоду СЧНС.

3.1.1. Ми рекомендуємо призначати кортикостероїдну терапію (преднізон чи преднізолон)* щонайменше на 12 тижнів (1B).

3.1.1.1. Ми рекомендуємо призначення перорального преднізолону у вигляді одноразової добової дози (1B), починаючи з 60 мг/м²/день або 2 мг/кг/день до максимальної 60 мг/день (1D).

3.1.1.2. Ми рекомендуємо призначення одноразової добової дози преднізолону перорально протягом 4–6 тижнів (1C) із наступним прийомом через день у формі єдиної добової дози, починаючи з 40 мг/м² або 1,5 мг/кг (максимум 40 мг в альтернативні дні) (1D) та продовжувати протягом 2–5 місяців, поступово знижуючи дозу (1B).

3.2. Лікування повторного епізоду (рецидиву) СЧНС кортикостероїдами.

3.2.1. Кортикостероїдна терапія для дітей з нечастими рецидивами СЧНС:

3.2.1.1. Ми пропонуємо в разі нечастих епізодів СЧНС у дітей призначення перорального преднізолону у вигляді одноразової добової дози 60 мг/м² або 2 мг/кг (максимальна доза 60 мг/день) до досягнення повної ремісії протягом щонайменше трьох днів (2D).

3.2.1.2. Ми пропонуємо після досягнення повної ремісії призначати дітям одноразову дозу преднізолону через день (40 мг/м² одноразова доза або 1,5 мг/кг на дозу: максимально 40 мг через день) щонайменше протягом 4 тижнів (2C).

3.2.2. Кортикостероїдна терапія для часто рецидивуючого (ЧР) і стероїдозалежного (СЗ) СЧНС.

3.2.2.1. Ми пропонуємо рецидиви у дітей із ЧР або СЗ СЧНС лікувати щоденними прийомами преднізону до досягнення дитиною ремісії щонайменше протягом 3 днів, із наступним прийомом преднізону через день щонайменше три місяці (2C).

3.2.2.2. Ми пропонуємо призначення преднізону через день у найменшій дозі для підтримання ремісії, щоб запобігти значним небажаним явищам у дітей з ЧР та СЗ СЧНС (2D).

3.2.2.3. Ми пропонуємо призначення добової дози преднізону щоденно у мінімальній дозі для запобігання значним небажаним ефектам підтримання ремісії у дітей із СЗ СЧНС у тих випадках, коли терапія преднізоном через день неефективна (2D).

3.2.2.4. Ми пропонуємо щоденний прийом преднізону для тих пацієнтів, які приймають його через день, у випадках епізодів захворювань верхніх дихальних шляхів та інших інфекційних захворювань для зниження ризику рецидивів у дітей із ЧР та СЗ СЧНС (2C).

3.3. Лікування ЧР та СЗ СЧНС агентами, що позбавляють від потреби в кортикостероїдах.

3.3.1. Ми рекомендуємо призначення кортикостероїд-замісних медикаментів дітям із ЧР СЧНС і СЗ СЧНС, у яких розвиваються небажані ефекти, пов'язані зі стероїдами (1B).

3.3.2. Ми рекомендуємо призначення алкілюючих препаратів, циклофосфаміду та хлорамбуцилу як кортикостероїд-позбавляючих засобів для ЧР СЧНС (1B). Ми пропонуємо призначення алкілюючих препаратів, циклофосфаміду та хлорамбуцилу як кортикостероїд-замісних засобів для СЗ СЧНС (2C).

3.3.2.1. Ми пропонуємо призначення циклофосфаміду (2 мг/кг/д) протягом 8–12 тижнів (максимальна кумулятивна доза 168 мг/кг) (2C).

3.3.2.2. Ми пропонуємо не призначати циклофосфамід, поки дитина не ввійшла в ремісію при лікуванні кортикостероїдами (2D).

3.3.2.3. Ми пропонуємо призначення хлорамбуцилу (0,1–0,2 мг/кг/д) протягом 8 тижнів (максимальна кумулятивна доза 11,2 мг/кг) як альтернативу циклофосфаміду (2C).

3.3.2.4. Ми пропонуємо не призначати повторний курс алкілюючих препаратів (2D).

3.3.3. Ми рекомендуємо призначати левамізол як кортикостероїд-замісний агент (1B).

3.3.3.1. Ми пропонуємо призначення левамізолу у дозі 2,5 мг/кг через день (2B) протягом щонайменше 12 місяців (2C), оскільки більшість дітей мають рецидив після припинення прийому левамізолу.

3.3.4. Ми рекомендуємо призначати інгібітор кальциневрину (ІКН) циклоспорин або такролімус як кортикостероїд-замісний медикамент (1C).

3.3.4.1. Ми пропонуємо призначення циклоспорину в дозі 4–5 мг/кг/день (стартова доза) у два прийоми (2C).

3.3.4.2. Ми пропонуємо призначення такролімусу в дозі 0,1 мг/кг/день (стартова доза) у два прийоми замість циклоспорину, коли косметичні побічні ефекти циклоспорину неприйнятні (2D).

3.3.4.3. Моніторуйте рівні інгібітору кальциневрину протягом терапії для обмеження токсичності (не оцінюється).

3.3.4.4. Ми пропонуємо прийом ІКН щонайменше протягом 12 місяців, тому що в більшості дітей виникає рецидив після припинення його прийому (2C).

3.3.5. Ми пропонуємо приймати ММФ як кортикостероїд-замісний медикамент (2C).

* Тут і далі: преднізон та преднізолон є еквівалентними препаратами, що використовуються у тій самій дозі, та обидва використовувались для рандомізованих досліджень у країнах, де проводились ці дослідження. Усі наступні посилання на преднізолон у цій частині вказують на преднізон або преднізолон. Всі наступні посилання на пероральні кортикостероїди у цій частині вказують на преднізон або преднізолон.

3.3.5.1. Ми пропонуємо застосовувати ММФ (початкова доза 1200 мг/м²/день) у два прийоми, щонайменше протягом 12 місяців, оскільки в більшості дітей виникає рецидив після припинення його прийому (2С).

3.3.6. Ми пропонуємо прийом ритуксимабу лише у дітей зі С3 СЧНС, у яких мають місце тривалі повторні рецидиви, незважаючи на оптимальну комбінацію преднізолону та кортикостероїд-замісного медикаменту, та/або у яких є серйозні побічні ефекти від лікування (2С).

3.3.7. Ми пропонуємо не призначати мізорибін як кортикостероїд-замісний агент у дітей із ЧР та С3 СЧНС (2С).

3.3.8. Ми рекомендуємо не використовувати азаїопрін як кортикостероїд-замісний агент у дітей із ЧР та С3 СЧНС (1В).

3.4. Показання до біопсії нирки.

3.4.1. Показання до біопсії нирки у дітей із СЧНС (не градуйовано):

- відсутність ефективності терапії кортикостероїдами (формування резистентності) після наявного початкового позитивного ефекту;

- сильна підозра на іншу першопрічину захворювання;

- зниження функції нирок у дітей, що приймають ІКН.

3.5. Імунізація у дітей з СЕНС.

3.5.1. Для зниження ризику серйозних інфекцій у дітей з СЧНС (не градуйовано):

- Вакцинують дітей проти пневмокока.

- Щорічно вакцинують дітей та осіб, які їх оточують, проти грипу.

- Відкладіть вакцинацію живими вакцинами до зниження добової дози преднізолону до 1 мг/кг щодня (< 20 мг/день) або до 2 мг/кг через день (< 40 мг через день).

- Живі вакцини протипоказані дітям, які приймають кортикостероїд-замісні імуносупресивні препарати.

- Вакцинують здорових осіб з оточення дітей живими вакцинами для мінімізації ризику передачі інфекції імуносупресованій дитині, але обмежте можливий контакт дитини з гастроінтестинальними, сечовими або респіраторними виділеннями вакцинованої людини протягом наступних 3–6 тижнів.

- За наявності близького контакту з інфекцією вітряної віспи призначте неімунізованим дітям, що приймають імуносупресивні препарати, імуноглобулін проти вітряної віспи.

Розділ 4. Стероїдорезистентний нефротичний синдром у дітей

4.1. Аналіз дітей зі СРНС.

4.1.1. Ми пропонуємо мінімум 8 тижнів лікування кортикостероїдами для визначення резистентності до стероїдів (2D).

4.1.2. Наступне потрібно для оцінки дітей з СРНС (не оцінюється):

- діагностична біопсія нирки;
- оцінка функції нирок за допомогою визначення ШКФ або рШКФ;

- визначення рівня екскреції білка з сечею.

4.2. Рекомендації щодо лікування СРНС.

4.2.1. Ми рекомендуємо використання інгібітору кальциневрину як початкову терапію у дітей з СЧНС (1В).

4.2.1.1. Ми пропонуємо продовжувати терапію ІКН не менше 6 місяців, а потім припинити, якщо часткова або повна ремісія протеїнурії не досягається (2С).

4.2.1.2. Ми пропонуємо продовжувати терапію ІКН мінімум протягом 12 місяців, коли принаймні часткова ремісія була досягнута за 6 місяців (2С).

4.2.1.3. Ми пропонуємо комбінацію терапії низькими дозами кортикостероїдів з ІКН (2D).

4.2.2. Ми рекомендуємо терапію ІАПФ або БРА для дітей зі СРНС (1В).

4.2.3. Для дітей, у яких не вдається досягнути ремісії за допомогою терапії ІКН:

4.2.3.1. Ми пропонуємо комбінацію мікофенолату мофетилу (2D), високої дози кортикостероїдів (2D) або комбінацію цих препаратів (2D) розглянути як варіант терапії у дітей, у яких не вдалось досягнути повної або часткової ремісії за допомогою ІКН та кортикостероїдів.

4.2.3.2. Ми пропонуємо не призначати циклофосфамід дітям із СРНС (2В).

4.2.4. У пацієнтів із рецидивом нефротичного синдрому після повної ремісії ми пропонуємо відновити лікування одним із варіантів на вибір (2С):

- пероральні кортикостероїди (2D);

- повернутись до попереднього успішно вживаного імуносупресивного агента (2D);

- альтернативний імуносупресивний агент для мінімізації подальшої кумулятивної токсичності (2D).

Розділ 5. Хвороба мінімальних змін (ХМЗ) у дорослих

5.1. Лікування початкового епізоду ХМЗ у дорослих.

5.1.1. Ми рекомендуємо призначити кортикостероїди для початкового лікування нефротичного синдрому (1С).

5.1.2. Ми пропонуємо преднізон або преднізолон призначити у разовій добовій дозі 1 мг/кг (максимум 80 мг) або в разовій дозі 2 мг/кг через день (максимум 120 мг) (2С).

5.1.3. Ми пропонуємо початкову високу дозу кортикостероїдів за умови доброї переносимості підтримувати мінімум 4 тижні, якщо повна ремісія досягнута, та максимум 16 тижнів, якщо повна ремісія не досягнута (2С).

5.1.4. Для пацієнтів із ремісією ми пропонуємо повільне зниження дози кортикостероїдів протягом загального періоду до 6 місяців після досягнення ремісії (2D).

5.1.5. Для пацієнтів із відносними протипоказаннями або нетолерантністю до високих доз кортикостероїдів (наприклад, неконтрольований діабет, психічні розлади, тяжкий остеопороз) ми пропонуємо пероральний прийом циклофосфаміду або ІКН, як було вказано при часто рецидивуючій ХМЗ (2D).

5.1.6. Ми пропонуємо використання однакової початкової дози та тривалість прийому кортикостероїдів для нечастих рецидивів як у рекомендаціях 5.1.2, 5.1.3 та 5.1.4 (2D).

5.2. Часто рецидивуюча (ЧР)/СЗ ХМЗ.

5.2.1. Ми пропонуємо прийом циклофосфаміду у дозі 2–2,5 мг/кг/день протягом 8 тижнів (2C).

5.2.2. Ми пропонуємо прийом ІКН (циклоспорин 3–5 мг/кг/день або такролімус 0,05–0,1 мг/кг/день у розподілених дозах) протягом 1–2 років для пацієнтів з ЧР/СЗ ХМЗ, у яких був рецидив на фоні лікування циклофосфамідом, або для людей, що бажають зберегти свою фертильність (2C).

5.2.3. Ми пропонуємо ММФ 500–1000 мг двічі на день протягом 1–2 років для пацієнтів, які не переносять кортикостероїди, циклофосфамід та ІКН (2D).

5.3. Кортикоїдорезистентна ХМЗ.

5.3.1. Повторіть обстеження кортикостероїд-резистентних пацієнтів для виявлення інших причин нефротичного синдрому (не оцінюється).

5.4. Підтримуюча терапія.

5.4.1. Ми пропонуємо пацієнтам із ХМЗ та гострим ураженням нирок лікування нирково-залежною терапією за призначенням, але разом із кортикостероїдами, як для першого епізоду ХМЗ (2D).

5.4.2. Ми пропонуємо для початкового епізоду нефротичного синдрому, асоційованого з ХМЗ, не використовувати статини для лікування гіперліпемії, ІАПФ і БРА не використовувати у нормотензивних пацієнтів для зниження протеїнурії (2D).

Розділ 6. Ідіопатичний фокально-сегментарний гломерулосклеоз у дорослих

6.1. Початкова оцінка ФСГЗ.

6.1.1. Починайте оцінку з аналізу виключення вторинних форм ФСГЗ (не оцінюється).

6.1.2. Не виконуйте без необхідності генетичне дослідження (не оцінюється).

6.2. Початкове лікування ФСГЗ.

6.2.1. Ми рекомендуємо розглядати кортикостероїдну та імуносупресивну терапію тільки при ідіопатичному ФСГЗ за наявності клінічних ознак нефротичного синдрому (1C).

6.2.2. Ми пропонуємо призначати преднізон в одній добовій дозі 1 мг/кг (максимум 80 мг) або альтернуючий (через добу) дозі 2 мг/кг (максимум 120 мг) (2C).

6.2.3. Ми пропонуємо початкове лікування кортикостероїдами у високій дозі протягом мінімум 4

тижнів; продовжувати лікування у високій дозі максимально до 16 тижнів при добрій переносимості або до досягнення повної ремісії, навіть якщо вона виникла раніше (2D).

6.2.4. Ми пропонуємо повільне зниження дози кортикостероїдів протягом 6 місяців після досягнення повної ремісії (2D).

6.2.5. Ми пропонуємо розглядати ІКН як першу лінію терапії для пацієнтів із відносними протипоказаннями або непереносимістю високих доз кортикостероїдів (наприклад, неконтрольований діабет, психічні розлади, тяжкий остеопороз) (2D).

6.3. Лікування рецидиву.

6.3.1. Ми пропонуємо лікування нефротичного синдрому згідно з рекомендаціями щодо ХМЗ у дорослих (див. розділ 5.1 і 5.2) (2D).

6.4. Лікування стероїд-резистентного ФСГЗ.

6.4.1. Для стероїд-резистентного ФСГЗ ми пропонуємо призначення циклоспорину в дозі 3–5 мг/кг/день у два прийоми протягом щонайменше 4–6 місяців (2B).

6.4.2. При досягненні часткової або повної ремісії ми пропонуємо продовжити лікування циклоспорином щонайменше 12 місяців із наступним повільним зниженням (2D).

6.4.3. Ми пропонуємо пацієнтам зі стероїдорезистентним ФСГЗ, які не переносять циклоспорин, лікування поєднанням ММФ і дексаметазону у високих дозах (2C).

Розділ 7. Ідіопатична мембранозна нефропатія

7.1. Оцінка МН.

7.1.1. Виконуйте відповідні дослідження для виключення вторинних причин у всіх випадках біопсійно підтвердженої МН (не оцінюється).

7.2. Відбір дорослих пацієнтів з ІМН для лікування імуносупресивними препаратами (див. рек. 7.8 для дітей).

7.2.1. Ми рекомендуємо розпочинати стартову терапію тільки пацієнтам із нефротичним синдромом та за наявності щонайменше однієї з ознак:

— протеїнурія перевищує 4 г/день та залишається понад 50 % від початкового рівня і суттєво не знижується при проведенні антигіпертензивної і антипротеїнуричної терапії (див. розд. 1) протягом щонайменше 6-місячного періоду спостереження (1B);

— прояви тяжкі, інвалідизуючі або життєво небезпечні і пов'язані з наявним нефротичним синдромом (1C);

— концентрація креатиніну в сироватці підвищилася на 30 % або більше протягом 6–12 місяців із моменту встановлення діагнозу, але рШКФ не менша за 25–30 мл/хв/1,73 м² та ці зміни не можна пояснити розвитком ускладнень (2C).

7.2.2. Не використовуйте імуносупресивну терапію у пацієнтів із рівнем креатиніну сироватки, що перевищує 309 мкмоль/л (або рШКФ < 30 мл/

хв/1,73 м²) та зменшенням довжини нирки за даними УЗД < 8 см або тим, хто має супутні важкі чи потенціально небезпечні для життя інфекції (не оцінюється).

7.3. Початкова терапія ІМН.

7.3.1. Ми рекомендуємо для початкової терапії 6-місячний курс альтернуючих місячних циклів кортикостероїдів (р.о. і в/в) та алкілюючих препаратів *per os* (див. табл. 15) (1В).

Таблиця 15. Циклічна терапія кортикостероїдом/алкілюючим препаратом для ІМН (Схема Понтічеллі)

Місяць 1	Метилпреднізолон 1 г/день в/в 3 дні, далі метилпреднізолон 0,5 мг/кг/день 27 діб
Місяць 2	Хлорамбуцил 0,15–0,2 мг/кг/день р.о. або циклофосфамід 2,0 мг/кг/день р.о. 30 діб*
Місяць 3	Повторити місяць 1
Місяць 4	Повторити місяць 2
Місяць 5	Повторити місяць 1
Місяць 6	Повторить місяць 2

Примітка: * — моніторуйте що два тижні протягом 2 місяців і потім щомісяця протягом 6 місяців рівень креатиніну й альбуміну сироватки, екскрецію білка, кількість лейкоцитів крові. При зниженні кількості лейкоцитів < 3500/мм³ утримайтеся від призначення циклофосфаміду або хлорамбуцилу до підвищення кількості лейкоцитів понад 4000/мм³.

7.3.2. Ми пропонуємо для початкової терапії використовувати циклофосфамід замість хлорамбуцилу (2В).

7.3.3. Ми рекомендуємо пацієнтам залишатися на консервативному веденні принаймні протягом 6 місяців після завершення цього режиму, перш ніж робити висновок про недосягнення ремісії, якщо немає зниження функції нирок або не виникають тяжкі інвалідизуючі або потенціально життєво небезпечні симптоми, зумовлені нефротичним синдромом (див. також рекомендацію 7.2.1) (1С).

7.3.4. Виконуйте повторну біопсію нирки тільки у випадку швидкої втрати функції нирок у пацієнта (подвоєння концентрації креатиніну сироватки протягом 1–2 місяців спостереження) за відсутності масивної протеїнурії (> 15 г/день) (не оцінюється).

7.3.5. Корегуйте дозу циклофосфаміду або хлорамбуцилу згідно з віком хворого і рШКФ (не оцінюється).

7.3.6. Ми вважаємо, що щоденний прийом (нециклічний) алкілюючих медикаментів також може бути ефективним, але асоціюється з більшим ризиком токсичності, особливо при застосуванні понад 6 місяців (2С).

7.4. Альтернативні режими початкової терапії: терапія ІКН.

7.4.1. Ми рекомендуємо застосування циклоспорино або такролімусу протягом щонайменше 6 місяців у пацієнтів, що відповідають критеріям призначення терапії (як представлено в рекомендації 7.2.1), але які ви-

рішили не приймати кортикостероїди/алкілюючі медикаменти або мають протипоказання для такого режиму лікування (1С).

7.4.2. Ми пропонуємо відміняти ІКН у пацієнтів при недосягненні повної або часткової ремісії після 6 місяців такого лікування (2С).

7.4.3. Ми пропонуємо знизити дозу ІКН в інтервалі 4–8 тижнів на 50 % від стартової, передбачаючи, що ремісія збережеться та не виникатимуть нефротоксичні обмежуючі лікування ефекти ІКН, та продовжувати лікування щонайменше до 12 місяців (2С).

7.4.4. Ми пропонуємо регулярний моніторинг рівня ІКН крові протягом початкового лікування та у випадках немотивованого підвищення креатинінемії (понад 20 %) під час терапії (не оцінюється)

7.5. Не рекомендується або підлягає обговоренню при виборі початкової терапії ІМН.

7.5.1. Ми рекомендуємо не використовувати монотерапію кортикостероїдами для початкової терапії ІМН (1В).

7.5.2. Ми пропонуємо не використовувати монотерапію ММФ для початкової терапії ІМН (2С).

7.6. Лікування ІМН, резистентної до рекомендованої початкової терапії.

7.6.1. Ми пропонуємо пацієнтам с ІМН, резистентною до початкової терапії кортикостероїдами/алкілюючими препаратами, лікуватись ІКН (2С).

7.6.2. Ми пропонуємо пацієнтам з ІМН, резистентною до початкової терапії ІКН, лікуватись кортикостероїдами/алкілюючими препаратами (2С).

7.7. Лікування рецидивів нефротичного синдрому у дорослих з ІМН.

7.7.1. Ми пропонуємо лікування рецидивів нефротичного синдрому при ІМН у тому ж режимі, що сприяв початковому досягненню ремісії (2D).

7.7.2. Ми пропонуємо в разі використання 6-місячного циклічного курсу кортикостероїду/алкілюючого медикаменту як початкову терапію (див. рекомендацію 7.3.1) його повторне застосування тільки одноразово для лікування рецидиву (2В).

7.8. Лікування ІМН у дітей.

7.8.1. Ми пропонуємо керуватися в лікуванні дітей з ІМН рекомендаціями терапії ІМН у дорослих (2С) (див. рекомендації 7.2.1 і 7.3.1).

7.8.2. Ми пропонуємо не використовувати більше одного курсу циклічного режиму призначення кортикостероїду/алкілюючого агента дітям (2D).

7.9. Профілактика антикоагулянтами при ІМН.

7.9.1. Ми пропонуємо пацієнтам з нефротичним синдромом та ІМН, значним зниженням альбумінемії (< 25 г/л) та додатковим ризиком тромбозу розглянути доцільність профілактичної антикоагулянтної терапії з призначенням варфарину *per os* (2С).

Розділ 8. Ідіопатичний мембранопроліферативний гломерулонефрит

8.1. Аналіз МПГН.

8.1.1. Аналізуйте пацієнтів із гістологічним (світломікроскопічним) субстратом МПГН на

предмет уточнення основи захворювання до призначення специфічного лікування (табл. 20) (не оцінюється).

Таблиця 20. Захворювання, що лежать в основі мембранопроліферативного субстрату ГН

Хронічні інфекції (особливо гепатит С)
Автоімунні захворювання (особливо люпус-нефрит)
Моноклональні гаммапатії (особливо хвороба депозиції легких ланцюгів і хвороба моноклональних IgG)
Порушення регуляції комплементу (особливо дефіцит фактора комплементу Н)
Хронічні і проліковані тромботичні мікроангіопатії

8.2. Лікування ідіопатичного МПГН.

8.2.1. Ми пропонуємо дорослим і дітям з ідіопатичним МПГН і нефротичним синдромом та прогресуючим зниженням функції нирок оральний прийом циклофосфаміду або ММФ у поєднанні з низькою альтернуючою або щоденною дозою кортикостероїдів (початково — до 6 місяців) (2D).

Розділ 9. Інфекційнозалежний гломерулонефрит

9.1. Для наступних інфекційнозалежних типів ГН ми пропонуємо відповідне лікування інфекцій і стандартні підходи до лікування ураження нирок (2D):

- постстрептококовий ГН;
- ГН, пов'язаний з інфекційним ендокардитом;
- шунт-нефрит.

9.2. ГН, пов'язаний із вірусом гепатиту С (HCV).

(Будь ласка, зверніться до чинних рекомендацій KDIGO з профілактики, діагностики, ведення та лікування гепатиту С при хронічній хворобі нирок.)

9.2.1. Для HCV-інфікованих пацієнтів з ХХН 1–2-ї стадій і ГН ми пропонуємо комбіновану антивірусну терапію пегільованим інтерфероном і рибавирином як прийнято загалом (2C) [на підставі KDIGO HCV рекомендації 2.2.1].

9.2.1.1. Титруйте дозу рибавіріну, орієнтуючись на його переносимість пацієнтом та функціональний стан нирок (не оцінюється).

9.2.2. Для HCV-інфікованих пацієнтів із ХХН 3–5-ї стадій і ГН, які не отримують діаліз, ми пропонуємо монотерапію пегільованим інтерфероном з індивідуальним підбором дози відповідно до рівня функції нирок (2D) [спираючись на KDIGO HCV рекомендацію 2.2.2].

9.2.3. Для пацієнтів з HCV і змішаною криоглобулінемією (IgG/IgM) з нефротичною протеїнуриєю або наявним прогресуванням хвороби нирок або гострим епізодом криоглобулінемії ми пропонуємо плазмаферез, ритуксимаб чи циклофосфамід у поєднанні з в/в введенням метилпреднізолону та супутньою антивірусною терапією (2D).

9.3. ГН, пов'язаний із вірусом гепатиту В (HBV).

9.3.1. Ми рекомендуємо пацієнтам із HBV-інфекцією і ГН лікування інтерфероном α в поєднанні з нуклеозидними аналогами, як для загальної популяції, згідно зі стандартом клінічної практики для HBV-інфекції (1C).

9.3.2. Ми рекомендуємо дозування антивірусних агентів відповідно до функціонального стану нирок (1C).

9.4. Гломерулярні порушення, пов'язані з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

9.4.1. Ми рекомендуємо розпочинати антиретровірусну терапію всім пацієнтам із підтвердженою методом біопсії ВІЛ-асоційованою нефропатією незалежно від кількості CD4 (1B).

9.5. Нефропатії на тлі шистосомозу, філяріатозу і малярії.

9.5.1. Ми пропонуємо пацієнтам з ГН і супутньою малярією, шистосомозом і філяріатозом лікування відповідними антипаразитарними засобами в достатній дозі і необхідної тривалості лікування для ерадикації паразитів з організму (не оцінюється).

9.5.2. Ми пропонуємо не використовувати кортикостероїди й імуносупресанти для лікування шистосомоз-асоційованого ГН, оскільки встановлено, що ГН є безпосереднім результатом інфікування та віддзеркалює імунну відповідь організму (2D).

9.5.3. Ми пропонуємо дослідження культури крові на сальмонелу у всіх пацієнтів з підозрою на гепатолієнальний шистосомоз, у яких виявлено аномалії сечової системи і/або зниження ШКФ (2C).

9.5.3.1. Ми пропонуємо всім пацієнтам із позитивним результатом культури крові на Salmonella отримувати антисальмонельозну терапію (2C).

Розділ 10. Імуноглобулін-А-нефропатія (IgAN)

10.1. Початковий аналіз включає встановлення ризику прогресування хвороби нирок.

10.1.1. Оцініть всіх пацієнтів із підтвердженою біопсією IgAN на наявність вторинних причин IgAN (не оцінюється).

10.1.2. У всіх випадках IgAN оцінюйте ризик прогресування шляхом оцінки ступеня протеїнурії, артеріального тиску і рШКФ на момент встановлення діагнозу та при подальшому спостереженні (не оцінюється).

10.1.3. Патоморфологічні характеристики можуть бути використані для оцінки прогнозу (не оцінюється).

10.2. Антипротеїнурична та антигіпертензивна терапія.

10.2.1. Ми рекомендуємо тривале призначення ІАПФ або БРА за наявності протеїнурії > 1 г/день з титруванням відповідно до рівня артеріального тиску (1B).

10.2.2. Ми пропонуємо призначення ІАПФ або БРА за наявності протеїнурії в межах 0,5–1 г/день (у дітей 0,5–1 г/день/1,73 м²) (2D).

10.2.3. Ми пропонуємо титрувати ІАПФ або БРА з підвищенням їх дози до досягнення рівня протеїнурії < 1 г/день (2С).

10.2.4. При ІgАН використовуйте значення цільового артеріального тиску $< 130/80$ мм рт.ст. у пацієнтів із протеїнурією < 1 г/день і $< 125/75$ мм рт.ст. при початковій протеїнурії > 1 г/день (не оцінюється).

10.3. Кортикостероїди.

10.3.1. Ми пропонуємо пацієнтам із персистою протеїнурією ≥ 1 г/день, незважаючи на 3–6-місячний курс оптимізованої підтримуючої терапії (що включає ІАПФ або БРА і контроль артеріального тиску) і ШКФ > 50 мл/хв/1,73 м² пройти 6-місячний курс кортикостероїдної терапії (2С).

10.4. Імуносупресивні медикаменти (циклофосфамід, азатіоприн, ММФ, циклоспорин).

10.4.1. Ми пропонуємо не лікувати з поєднанням кортикостероїдів і циклофосфаміду або азатіоприну пацієнтів із ІgАН (якщо не наявні півмісяці ІgАН зі швидкою втратою функції нирок, див. рекомендацію 10.6.3) (2D).

10.4.2. Ми пропонуємо не використовувати імуносупресивну терапію у пацієнтів із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² у разі відсутності півмісяців ІgАН зі швидкою втратою функції нирок (див. підрозділ 10.6) (2С).

10.4.3. Ми пропонуємо не використовувати ММФ при ІgАН (2С).

10.5. Інші методи лікування.

10.5.1. Лікування риб'ячим жиром.

10.5.1.1. Ми пропонуємо використовувати риб'ячий жир у лікуванні ІgАН у пацієнтів з персистою протеїнурією > 1 г/день, незважаючи на 3–6-місячну оптимізовану підтримуючу терапію (що включає ІАПФ або БРА та контроль артеріального тиску) (2D).

10.5.2. Антитромбоцитарні препарати.

10.5.2.1. Ми пропонуємо не використовувати антитромбоцитарні препарати для лікування ІgАН (2С).

10.5.3. Тонзилектомія.

10.5.3.1. Ми пропонуємо не проводити тонзилектомію при ІgАН (2С).

10.6. Атипів форми ІgАН.

10.6.1. ХМЗ із мезангіальними ІgА-депозитами.

10.6.1.1. Ми рекомендуємо лікування, аналогічне ХМЗ (розд. 5), пацієнтам із нефротичним синдромом, у яких встановлені патоморфологічні ознаки ХМЗ із мезангіальними ІgА-депозитами за результатами біопсії нирки (2В).

10.6.2. ГУН асоційоване з макроскопічною гематурією.

10.6.2.1. Проведіть повторну біопсію нирки пацієнтам з ІgАН і ГУН, що супроводжується макрогоматурією у випадку, якщо через 5 днів після початку розвитку зниження функції нирок не спостерігається жодного покращення (не оцінюється).

10.6.2.2. Ми пропонуємо загальний об'єм допомоги для ГУН при ІgАН у разі наявності тільки гострого тубулярного некрозу і внутрішньоканальцевих еритроцитарних циліндрів за результатами біопсії нирки, проведеної під час епізоду макрогоматурії (2С).

10.6.3. ІgАН із півмісяцями.

10.6.3.1. Визначайте ІgАН з півмісяцями за наявності понад 50 % півмісяців гломерул за результатами біопсії нирки і у разі швидкопрогресуючої втрати функції нирок (не оцінюється).

10.6.3.2. Ми пропонуємо застосування кортикостероїдів і циклофосфаміду у пацієнтів з ІgАН і швидкопрогресуючою ІgАН із півмісяцями аналогічно лікуванню ANCA васкулітів (розд. 13) (2D).

Розділ 11. Нефрит на тлі пурпури Геноха — Шенляйна

11.1. Лікування ГШП-нефриту у дітей.

11.1.1. Ми пропонуємо дітям із ГШП-нефритом і персистою протеїнурією $> 0,5$ – $1,0$ г/л/м² лікування ІАПФ або БРА (2D).

11.1.2. Ми пропонуємо дітям із персистою протеїнурією понад 1 г/л/1,73 м² після спроби лікування ІАПФ або БРА за умов ШКФ > 50 мл/хв/1,73 м² 6-місячне лікування кортикостероїдами, аналогічне ІgА-нефропатії (див. розділ 10) (2D).

11.2. Лікування ГШП-нефриту з півмісяцями у дітей.

11.2.1. Ми пропонуємо дітям із ГШП-нефритом з півмісяцями і нефротичним синдромом і/або погіршенням функції нирок лікування, як при ІgА нефропатії з півмісяцями (див. рекомендацію 10.6.3) (2D).

11.3. Профілактика ГШП-нефриту у дітей.

11.3.1. Ми рекомендуємо не використовувати кортикостероїди для профілактики ГШП-нефриту (1В).

11.4. ГШП-нефрит у дорослих.

11.4.1. Ми пропонуємо лікування ГШП нефриту у дорослих таким самим чином, як і у дітей (2D).

Розділ 12. Люпус-нефрит

12.1. Клас I ЛН (мінімальні зміни — мезангіальний ЛН).

12.1.1. Ми пропонуємо пацієнтам із класом I ЛН терапію згідно з лікуванням екстраренальних клінічних форм вовчака (2D).

12.2. Клас II ЛН (мезангіально-проліферативний ЛН).

12.2.1. Лікуйте пацієнтів з класом II ЛН і протеїнурією < 1 г/день відповідно до екстраренальних клінічних проявів вовчака (2D).

12.2.2. Ми пропонуємо при класі II ЛН із протеїнурією > 3 г/день лікування кортикостероїдами або ІКН, як описано для ХМЗ (див. розділ 5) (2D).

12.3. Клас III ЛН (фокальний ЛН) і клас IV ЛН (дифузний ЛН)— початкова терапія.

12.3.1. Ми рекомендуємо початкову терапію кортикостероїдами (1А) у поєднанні з циклофосфамідом (1В) або ММФ (1В).

12.3.2. Ми пропонуємо у разі прогресування ЛН (підвищення вмісту креатиніну плазми, зростання протеїнурії) протягом перших 3 місяців лікування робити зміни в бік альтернативної рекомендованої початкової терапії або повторити біопсію нирки для визначення подальшого лікування (2D).

12.4. Клас III ЛН (фокальний ЛН) і клас IV ЛН (дифузний ЛН) — підтримуюча терапія.

12.4.1. Ми рекомендуємо після завершення початкової терапії пацієнтам із III і IV ЛН отримувати підтримуючу терапію азатиоприном (1,5–2,5 мг/кг/день) або ММФ (1–2 г/день у розділених дозах) та низьку дозу кортикостероїдів (≤ 10 мг еквівалентну преднізолону) (1B).

12.4.2. Ми пропонуємо ІКН разом із низькими дозами кортикостероїдів для призначення підтримуючої терапії пацієнтам із непереносимістю ММФ і азатиоприну (2C).

12.4.3. Ми пропонуємо після досягнення повної ремісії продовження підтримуючої терапії щонайменше протягом 1 року до прийняття рішення щодо обмеження імуносупресії (2D).

12.4.4. У разі недосягнення повної ремісії після 12-місячної підтримуючої терапії обміркуйте потребу повторної біопсії нирки для визначення корекції терапії (не оцінюється).

12.4.5. У разі зниження функції нирок і/або збільшення протеїнурії під час обмеження підтримуючої терапії ми пропонуємо відновлення лікування на попередньому рівні ефективних доз імуносупресантів, що контролювали перебіг ЛН (2D).

12.5. Клас V ЛН (мембранозний ЛН).

12.5.1. Ми рекомендуємо пацієнтам із класом V ЛН, нормальною функцією нирок і ненефротичною протеїнурією лікування антипротеїнуричними і антигіпертензивними препаратами, прийом кортикостероїдів та імуносупресантів залежно від екстрауренальних проявів системного вовчачка (2D).

12.5.2. Ми пропонуємо пацієнтам із чистим класом V ЛН і персистуючою протеїнурією нефротичного рівня лікування кортикостероїдами в поєднанні з імуносупресивним агентом: циклофосфамідом (2C), або ІКН (2C), або ММФ (2D), або азатиоприном (2D).

12.6. Загальні принципи лікування ЛН.

12.6.1. Ми пропонуємо всім пацієнтам із ЛН незалежно від морфологічного класу лікування гідроксихлороквіном (максимальна добова доза 6–6,5 мг/кг ідеальної маси тіла) у разі відсутності специфічних протипоказань до цього препарату (2C).

12.7. Клас VI ЛН (прогресуючий склерозуючий ЛН).

12.7.1. Ми рекомендуємо пацієнтам із класом VI ЛН лікування кортикостероїдами та імуносупресантами відповідно до показань у разі екстрауренальних проявів системного вовчачка (2D).

12.8. Рецидив ЛН.

12.8.1. Ми пропонуємо при рецидиві ЛН після повної або часткової ремісії лікування за початковою методикою з наступним підтримуючим лі-

куванням, що вже було ефективним в досягненні отриманої ремісії (2B).

12.8.1.1. Якщо попередня терапія призвела до ризиків, пов'язаних із надмірною дією циклофосфаміду, ми пропонуємо початкове повторне лікування без циклофосфаміду (режим D, табл. 28) (2B).

Таблиця 28. Режими початкової терапії класів III/IV ЛН

Режим	A. ІНН	B. Euro-Lupus	C. Перорально ЦФ	D. ММФ
Циклофосфамід	в/в ЦФ 0,5–1 г/м ² щомісяця протягом 6 міс.	в/в ЦФ 500 мг; що два тижні протягом 3 міс.	р.о. ЦФ 1,0–1,5 мг/кг/день (максимальна доза 150 мг/день) протягом 2–4 міс.	–
ММФ	–	–	–	ММФ до 3 г/день протягом 6 місяців
Ефективність при проліферативному ЛН	Так	Так	Так	Так
Ефективність при важкому проліферативному ЛН	Так	Не визначалась	Не визначалась	Не визначалась

12.8.2. Розгляньте необхідність повторної біопсії нирки у разі рецидиву, якщо передбачаєте зміну гістологічного класу ЛН або в разі немотивованого зростання вмісту креатиніну в сироватці і/або збільшенні протеїнурії, які свідчать про активність чи хронізацію хвороби (не оцінюється).

12.9. Лікування резистентної хвороби.

12.9.1. У пацієнтів із збільшенням концентрації креатиніну в сироватці і/або протеїнурією після застосування одного з початкових лікувальних режимів поміркуйте про проведення повторної біопсії нирки для диференціації активності перебігу ЛН від склерозування (не оцінюється).

12.9.2. Лікуйте пацієнтів зі зростанням вмісту креатиніну плазми і/або протеїнурією, із стабілізацією активності ЛН за даними біопсії згідно з одним із початкових режимів терапії (див. розділ 12.3) (не оцінюється).

12.9.3. Ми пропонуємо для пацієнтів, що не відповідають на більше ніж один з рекомендованих початкових режимів лікування (розд. 12.3) розглянути доцільність лікування ритуксимабом, в/в імунглобуліном або ІКН (2D).

12.10. Системний вовчак і тромботична мікроангіопатія.

12.10.1. Ми пропонуємо при антифосфоліпідному антитільному синдромі, який уражає нирки

у пацієнтів з системним вовчаком, з ЛН або без нього, лікування антикоагулянтами (цільове міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) 2–3 (2D).

12.10.2. Ми пропонуємо пацієнтам із системним вовчаком і тромботичною тромбозитопенічною пурпурою (ТТП) проводити плазмозаміщення, як і пацієнтам з ТТП без системного вовчака (2D).

12.11. Системний вовчак і вагітність.

12.11.1. Ми пропонуємо жінкам рекомендувати перенести вагітність до досягнення повної ремісії ЛН (2D).

12.11.2. Ми рекомендуємо не використовувати циклофосфамід, ММФ, ІАПФ і БРА під час вагітності (1A).

12.11.3. Ми пропонуємо продовжувати лікування гідроксихлороквіном під час вагітності (2B).

12.11.4. Ми рекомендуємо пацієнткам з ЛН, які завагітніли під час лікування ММФ, перейти на азатіоприн (1B).

12.11.5. Ми рекомендуємо пацієнткам з ЛН у разі розвитку рецидиву під час вагітності застосовувати лікування кортикостероїдами і, залежно від тяжкості рецидиву, азатіоприном (1B).

12.11.6. Якщо вагітні пацієнтки отримують кортикостероїди або азатіоприн, ми пропонуємо не зменшувати дози препаратів під час вагітності і щонайменше 3 місяці після пологів (2D).

12.11.7. Ми пропонуємо призначення низької дози аспірину під час вагітності для зменшення ризику втрати плода (2C).

12.12. ЛН у дітей.

12.12.1. Ми пропонуємо дітям із ЛН отримувати таку ж терапію, як і дорослим пацієнтам із ЛН, використовуючи дози відповідно віку та ШКФ (2D).

Розділ 13. Малоімунний фокальний і сегментарний некротизуючий гломерулонефрит (при гранулематозі Вегенера, мікроскопічному поліангіїті та синдромі Черга – Страусса)

13.1. Початкове лікування малоімунного фокального та сегментарного некротизуючого гломерулонефриту.

13.1.1. Ми рекомендуємо циклофосфамід і кортикостероїди для початкового лікування (1A).

13.1.2. Ми рекомендуємо ритуксимаб і кортикостероїди як альтернативне початкове лікування пацієнтам без тяжких проявів хвороби або за наявності протипоказань до циклофосфаміду (1B).

13.2. Окремі групи пацієнтів.

13.2.1. Ми рекомендуємо доповнення лікування плазмаферезом пацієнтів, які потребують діалізу або зі швидким приростом вмісту креатиніну в сироватці крові (1C).

13.2.2. Ми пропонуємо доповнення лікування плазмаферезом у пацієнтів із масивною легеневою кровотечею (2C).

Таблиця 30. Рекомендовані лікувальні режими при АНЦА-васкуліті з ГН

Діюча речовина	Шлях введення	Початкова доза
Циклофосфамід ^a	в/в	0,75 г/м ² кожні 3–4 тижні. Зменшення дози до 0,5 г/м ² у віці > 60 років або при ШКФ < 20 мл/хв/1,73 м ² . Корегуйте подальші дози до досягнення найнижчого рівня лейкоцитів > 3000/мм ³ у щодвохтижневому визначенні
Циклофосфамід ^b	р.о.	1,5–2 мг/кг/день, зменшуйте у віці < 60 років або при ШКФ < 20 мл/хв/1,73 м ² . Корегуйте добову дозу для підтримання лейкоцитів > 3000/мм ³
Кортикостероїди	в/в	Пульсова доза метилпреднізолону 500 мг щоденно 3 дні
Кортикостероїди	р.о.	Преднізон 1 мг/кг/день 4 тижні, не перевищуйте 60 мг/день. Зниження протягом 3–4 місяців
Рітуксимаб ^c	в/в	375 мг/м ² /тиждень 4 рази
Плазмаферез ^d	в/в	60 мл/кг заміщення об'єму. Васкуліт: 7 процедур за 14 діб. У разі дифузної легеневої кровотечі — щоденно, доки крововтрата не припиниться, потім — через день, всього 7–10 процедур. Васкуліт у поєднанні з наявністю анти-ГБМ антитіл: щоденно 14 діб або до зникнення анти-ГБМ антитіл

Примітки: ^a — призначається разом із пульсовим та пероральним прийомом стероїдів. Альтернативне дозування циклофосфаміду становить 15 мг/кг кожні 2 тижні у вигляді трьох пульсових, потім 15 мг/кг вводиться кожні 3 тижні протягом 3 місяців, крім ремісії, із зниженням відповідно до віку або ШКФ; ^b — призначається разом із пульсовим та пероральним прийомом стероїдів; ^c — призначається разом із пульсовими та пероральним прийомом стероїдів; ^d — не призначайте разом із пульсовим введенням метилпреднізолону. Замісною рідиною є 5% альбумін. Додайте 150–300 мл замороженої плазми наприкінці кожного сеансу плазмаферезу, якщо пацієнт має легеневу кровотечу або переніс хірургічне втручання, у тому числі — біопсію нирки.

13.2.3. Ми пропонуємо доповнення лікування плазмаферезом пацієнтів із синдромом переповнення при АНЦА-васкуліті і анти-ГБМ ГН, згідно із запропонованими критеріями та режимами при анти-ГБМ ГН (див. розділ 14) (2D).

13.2.4. Ми пропонуємо відміняти циклофосфамід після трьох місяців у пацієнтів, які є стабільно діаліз-залежними, та тих, хто вже не має ніяких екстрауренальних проявів хвороби (2C).

13.3. Підтримуюча терапія.

13.3.1. Ми рекомендуємо підтримуючу терапію пацієнтам, які досягли ремісії (1B).

13.3.2. Ми пропонуємо продовжувати підтримуючу терапію щонайменше 18 місяців для пацієнтів, які досягли повної ремісії (2D).

13.3.3. Ми рекомендуємо не проводити підтримуючу терапію пацієнтам, які є діаліз-залежними та не мають екстраренальних проявів хвороби (1C).

13.4. Вибір агенту для підтримуючої терапії.

13.4.1. Ми рекомендуємо азатиоприн 1–2 мг/кг/день перорально як підтримуючу терапію (1B).

13.4.2. Ми пропонуємо ММФ до 1 г двічі на день як підтримуючу терапію в пацієнтів з алергією або непереносимістю азатиоприну (2C).

13.4.3. Ми пропонуємо триметоприм-сульфаметаксозол як доповнення до підтримуючої терапії у пацієнтів із захворюваннями верхніх дихальних шляхів (2B).

13.4.4. Ми пропонуємо метотрексат (початково 0,3 мг/кг/тиждень, максимум 25 мг/тиждень) для підтримуючої терапії в пацієнтів із непереносимістю азатиоприну і ММФ, але якщо ШКФ не менша за 60 мл/хв/м² (1C).

13.4.5. Ми рекомендуємо не використовувати етанерсепт як додаткову терапію (1A).

13.5. Лікування рецидиву.

13.5.1. Ми рекомендуємо лікування пацієнтів із тяжким рецидивом АНЦА-васкуліту (життє- або органорятівне) згідно з настановами проведення початкової терапії (див. розділ 13.1) (1C).

13.5.2. Ми пропонуємо лікування інших рецидивів АНЦА-васкуліту імуносупресивною терапією шляхом підвищення інтенсивності лікування медикаментами, відмінними від циклофосфаміду, включаючи застосування більших доз кортикостероїдів з азатиоприном, або без нього, або ММФ (2C).

13.6. Лікування резистентної хвороби.

13.6.1. При АНЦА-ГН, резистентному до індукційної терапії циклофосфамідом і кортикостероїдами, ми рекомендуємо доповнення лікування ритуксимабом (1C), з можливістю в/в введення імуноглобуліну (2C) або плазмаферез (2D) як альтернативи.

13.7. Моніторинг.

13.7.1. Ми пропонуємо не змінювати імуносупресію, базуючись тільки на змінах титру АНЦА (2D).

13.8. Трансплантація.

13.8.1. Ми рекомендуємо відстрочення трансплантації, доки пацієнти не будуть мати позаниркову ремісію протягом 12 місяців (1C).

13.8.2. Ми рекомендуємо не відстрочувати трансплантацію для пацієнтів із повною ремісією, але все ще АНЦА-позитивних (1C).

Розділ 14. Лікування ГН, обумовленого наявністю антитіл до гломерулярної базальної мембрани (анти-ГБМ ГН).

14.1. Лікування анти-ГБМ ГН.

14.1.1. Ми рекомендуємо проведення початкової імуносупресії циклофосфамідом і кортикосте-

Таблиця 31. Терапія анти-ГБМ ГН. Кортикостероїди

Тиждень	Доза преднізону
0–2	Метилпреднізолон 500–1000 мг/день в/в протягом 3 днів, потім преднізон 1 мг/кг/день ІМС (максимум 80 мг/день)
2–4	0,6 мг/кг/день
4–8	0,4 мг/кг/день
8–10	30 мг/день
10–11	25 мг/день
11–12	20 мг/день
12–13	7,5 мг/день
13–14	15 мг/день
14–15	12,5 мг/день
15–16	10 мг/день
16 і далі	ІМС < 70 кг: 7,5 мг/день ІМС ≥ 70 кг: 10 мг/день
Відміна після 6 місяців	

Примітки: циклофосфамід: 2 мг/кг/день *per os* протягом 3 місяців. Плазмаферез: одне 4-літрове плазмозаміщення з використанням 5% альбуміну. Додайте 150–300 мл замороженої плазми наприкінці кожного сеансу плазмаферезу, якщо пацієнт має легеневу кровотечу або переніс хірургічне втручання, у тому числі біопсію нирки. Застосування плазмаферезу повинно тривати протягом 14 діб або до зникнення анти-ГБМ антитіл.

роїдами в поєднанні з плазмаферезом (табл. 31) всім пацієнтам з анти-ГБМ ГН за винятком тих, які є діаліз-залежними на момент розвитку анти-ГБМ ГН, мають 100 % півмісяців за даними адекватно проведеної біопсії та без легеневої кровотечі (1B).

14.1.2. Невідкладно починайте терапію анти-ГБМ ГН, як тільки діагноз встановлено. У випадку високої ймовірності передбаченого діагнозу доречним є починати з високих доз кортикостероїдів і плазмаферезу, поки очікуєте на його підтвердження (не градуїровано).

14.1.3. Ми рекомендуємо не проводити підтримуючу імуносупресивну терапію для анти-ГБМ ГН (1D).

14.1.4. Відстрочуйте трансплантацію нирки після анти-ГБМ ГН, доки анти-ГБМ антитіла не виявлятимуться мінімум протягом 6 місяців (не оцінюється).

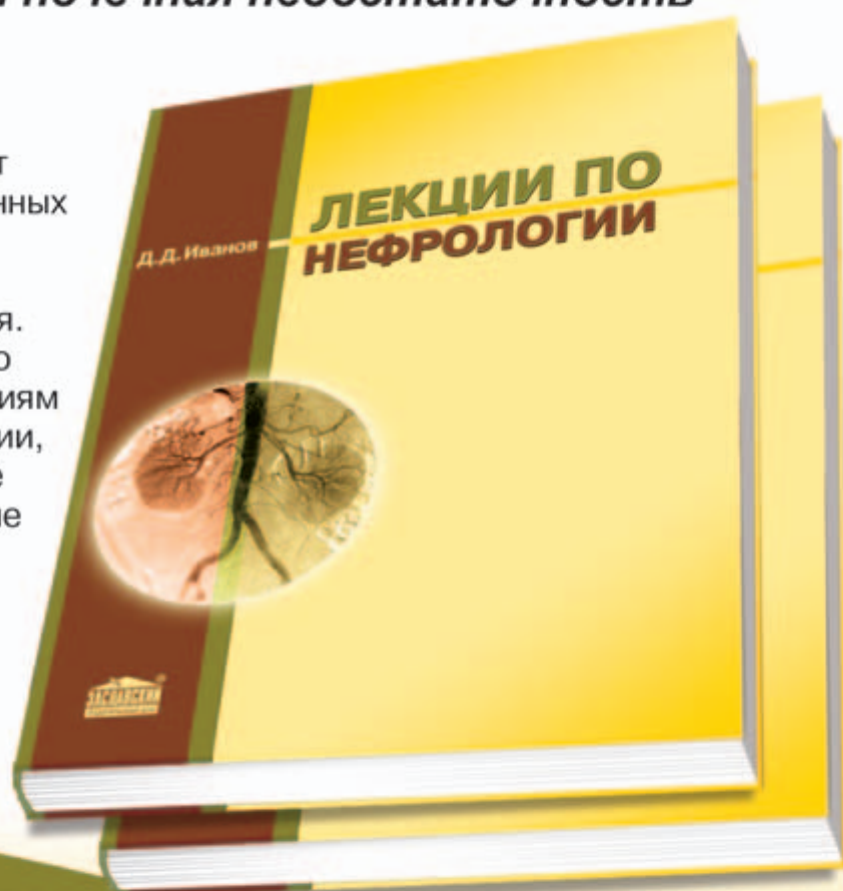
Переклад настанови здійснено групою фахівців у складі: Д.Д. Іванов, Л.А. Пиріг, М.Д. Іванова

Д.Д. Иванов

ЛЕКЦИИ ПО НЕФРОЛОГИИ

*Диабетическая болезнь почек.
Гипертензивная нефропатия.
Хроническая почечная недостаточность*

Данная книга представляет собой первую часть избранных лекций курса нефрологии последипломного непрерывного образования. В нее включены разделы по междисциплинарным знаниям диабетологии и кардиологии, а также в доступной форме изложены нефрологические вопросы.



Книгу можно приобрести в фирменных магазинах медицинской литературы «БУКВАМЕД»:

ХАРЬКОВ, 61058, ул. Галана, 5.
Телефоны: +380 (57) 705-34-04,
+380 (50) 559-64-30, +380 (96) 951-65-01
КИЕВ, 01032, ул. Ярославская, 39
(ст. метро «Контрактовая площадь»)
Телефоны: +380 (44) 463-76-96,
+380 (50) 916-69-44, +380 (67) 481-81-17
ДОНЕЦК, 83003, пр. Ильича, 16,
ДонНМУ им. М. Горького, корпус № 1 (морфологический).
Телефоны: +380 (62) 213-03-72, +380 (95) 385-61-45

ЗАСЛАВСКИЙ®
Издательский дом

С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ

БУКВАМЕД
медицинская литература

www.bookvamed.com.ua

Irbesartan
Ірбетан
Антагоніст ангіотензину II



Виразний
антигіпертензивний ефект

Відмінна переносимість

Позитивний вплив щодо
еректильної функції
при дисфункції

Органопротекція
зменшення прогресування ХХН
діабетичної нефропатії

Позитивний вплив на метаболічні
показники
при ЦД, гіперурікемії

Селективна блокада
рецепторів до ангіотензину II



Легкий контроль АД...

ІРБЕТАН (IRBETAN)

Інформація для лікарів

Коротка інформація про препарат *

Склад: діюча речовина: irbesartan; 1 таблетка містить 300 мг ірбесартану.

Лікарська форма: Таблетки.

Фармакотерапевтична група: Антагоністи рецепторів ангіотензину II. Код АТХ С09С А04.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Ірбесартан — селективний, перорально активний селективний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу АТ1). Важливість, що він блокує усі фізіологічно значущі ефекти ангіотензину II, опосередковані через рецептор типу АТ1, незалежно від джерела або шляху синтезу ангіотензину II.

Максимальне зниження артеріального тиску розвивається через 3–6 годин після одноразового прийому, зберігається протягом 24 годин. Стійкий клінічний ефект розвивається через 1–2 тижні застосування препарату, максимальний — на 4–6-му тижні після початку застосування. Після припинення терапії артеріальний тиск поступово повертається до початкового рівня. Ефективність не залежить від статі та віку пацієнтів.

Показання.

Есенціальна гіпертензія.

Артеріальна гіпертензія у пацієнтів із захворюванням нирок і цукровим діабетом II типу у складі антигіпертензивної терапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Непереносимість галактози, дефіцит лактази Лапга або мальабсорбція глюкози-галактози.

Спосіб застосування та дози.

Звичайна початкова та підтримуюча доза становить 150 мг (1/2 таблетки) 1 раз на добу з їжею або натщесерце. Ірбесартан у дозі 150 мг 1 раз на добу зазвичай забезпечує 24-годинний контроль артеріального тиску.

Препарат призначають дорослим 1 раз на добу в один і той же самий час незалежно від прийому їжі, не розжовуючи, з достатньою кількістю води. Дозу підібрати залежно від показників артеріального тиску у відповідь на прийом препарату.

Для пацієнтів, у яких артеріальний тиск недостатньо регулюється дозою 150 мг 1 раз на добу, добову дозу можна збільшити до 300 мг (1 таблетка) 1 раз на добу, або можна додатково призначити інший антигіпертензивний препарат. Зокрема, було показано, що приєднання до терапії препаратом діуретика, такого як гідрохлоротиазид, має додатковий ефект.

Для пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу лікування необхідно розпочинати з дози 150 мг ірбесартану 1 раз на добу, потім довести її до 300 мг 1 раз на добу, що є кращою підтримуючою дозою для лікування пацієнтів із захворюваннями нирок. Позитивний нефропротективний вплив препарату на нирки у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу був показаний у дослідженнях, де для досягнення цільового рівня артеріального тиску ірбесартан застосовували як доповнення до інших антигіпертензивних засобів у разі необхідності.

Побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: часто — ортостатична гіпотензія; нечасто — запаморочення.

З боку нервової системи та органів чуття: часто — запаморочення, ортостатичне запаморочення; нечасто — підвищена втомлюваність, головний біль, шум у вухах.

З боку травного тракту: часто — нудота, блювотки; нечасто — діарея, диспепсія, печія, дисестезія, гелатит, порушення функції печінки.

З боку статевих органів: нечасто — порушення функції нирок, включаючи ниркову недостатність у пацієнтів групи підвищеного ризику.

З боку респіраторної системи: нечасто — кашель.

З боку опорно-рухового апарату: часто — скелетно-м'язовий біль, біль у грудній клітці.

З боку шкіри: нечасто — лейкоцитокластичний васуліт, гіперемія, реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, ангіоневротичний набряк.

Інші: нечасто — стаття дисфункція, збільшення рівня креатиніна, гіперкаліємія, зниження рівня гемоглобіну, артралгія, міалгія, м'язові судороги.

Передозування.

Випадки передозування не зареєстровані. При випадковому прийомі препарату у дуже високій дозі (більше 900 мг) виражаються в артеріальній гіпотензії, тахікардії або брадикардії. Лікування: показане промивання шлунка, призначення активованого вугілля, ретельне медичне спостереження і, при необхідності, проведення симптоматичної терапії. Гемодіаліз не ефективний.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Підтверджено, що застосування АРА II протягом II та III триместрів вагітності є причиною фетологічності у людини (зміjena функція нирок, олиго(ан)аміоніа, затримка оксифікації черепу) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Застосування препарату протипоказане у II і III триместрах вагітності. З метою застереження не рекомендується застосовувати у I триместрі вагітності. Необхідно перейти на альтернативну терапію до початку запланованої вагітності. Якщо вагітність діагностовано, застосування ірбесартану необхідно припинити якомога швидше та переїхати стан черепу плода та функції нирок за допомогою ехографії, якщо через неможливість лікування продовжувалося тривалий час. Застосування препарату протипоказано у період годування груддю. Невідомо, чи екскретується ірбесартан у грудне молоко.

Діти.

Препарат не застосовується дітям у зв'язку з відсутністю досвіду застосування та недостатністю даних щодо його безпеки та ефективності. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Дані щодо впливу на здатність керувати автотранспортом відсутні. Керуючи транспортним засобом або працюючи з іншими механізмами, слід брати до уваги, що під час лікування препаратом можуть спостерігатися запаморочення та підвищена втомлюваність.

Категорія відпуску. За рецептом. * Повна інформація про препарат — в інструкції для медичного застосування.

Виробник. ПАТ «Київський вітамінний завод».

Місцезнаходження: Україна, 04073, м. Київ, вул. Кошівська, 38.

Web-site: www.vitamin.com.ua

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/6820/01/01 від 09.07.12.

Інформація про лікарський засіб



«КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»
Завісно без компромісів!
www.vitamin.com.ua



ИВАНОВ Д.Д., завкафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев
Группа исследователей: ГРАЧЕВА Л.Г. (Николаев), КАЛАНТАРЕНКО Ю.В. (Киев), КУЧМА И.Л. (Киев), МАСЛЕНКОВА Е.Н. (Киев), РОТОВА С.А. (Киев), ТАРАН Е.И. (Киев), ТОМИН Е.В. (Киев), ФЯДИНА Н.В. (Херсон)

ВОЗМОЖНОСТИ 4-КОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАЩИТЕ ПОЧЕК: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ «УНИКУМ»

Резюме. Приведены результаты первого в Украине опыта проведения 4-компонентной терапии (блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -блокатор, ацетилсалициловая кислота, статины) — мультимодальной стратегии в рамках рандомизированного исследования у пациентов с хронической болезнью почек. Получены убедительные данные о снижении артериального давления, уменьшении микроальбуминурии и улучшении липидного профиля при позитивной динамике скорости клубочковой фильтрации. В сравнении с эффективностью фиксированной комбинации (политаблетки) оценена целесообразность продолжения предложенной тактики у пациентов с хронической болезнью почек и маркетинговая возможность создания генерической политаблетки в Украине.

Ключевые слова: 4-компонентная терапия, «УНИКУМ», фиксированная комбинация, политаблетка, эффективность комбинированной терапии.

Введение

Клинический опыт оценки эффективности многокомпонентных режимов при назначении медикаментозной терапии известен в основном у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Так, в одном из последних рандомизированных плацебо-контролируемых исследований представлены результаты 3-месячного применения политаблетки, состоящей из 10 мг лизиноприла, 12,5 мг гидрохлортиазида, 75 мг аспирина и 20 мг симвастина у 378 лиц высокого сердечно-сосудистого риска [1]. К моменту окончания исследования было достигнуто снижение систолического АД на 9,9 мм рт.ст., липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) — на 0,8 ммоль/л. Побочные эффекты наблюдали у 58 % принимавших политаблетку против 42 % в группе плацебо. При этом 23 % принимавших политаблетку прервали лечение против 18 % группы плацебо. По мнению авторов, если бы пациенты оставались на 4-компонентной схеме лечения длительное время, то это позволило бы достичь 60% уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний и ишемического инсульта. Такие исследования представляют интерес для врачей прежде всего тем, что основными причинами смерти у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) являются именно сердечно-сосудистые события.

В 2006 году на конференции, посвященной ХБП как глобальной проблеме, KDIGO представлено исследование T.A. Gaziano [2], содержащее анализ эффективности фиксированных комбинаций в профилактике сердечно-сосудистых событий. Были использованы сочетание аспирина, статина, блокатора кальциевых каналов (БКК) и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) для первичной профилактики и та же комбина-

ция с заменой БКК на β -блокатор для вторичной профилактики. Авторы показали, что 10-летний риск сердечно-сосудистых событий снижается на 25-5 % в зависимости от экономического региона проживания пациентов.

Успехи в применении фиксированных комбинаций в одной таблетке (2 антигипертензивных препарата, статины и аспирин) побудили к планированию ряда исследований, в частности, среди коренных и некоренных народов, этнических групп, где экономическая целесообразность диктует приоритетное использование такого подхода [3].

Пожалуй, одним из наиболее известных является 4-летнее наблюдение клиники Бергамо (Италия), где в проекте RemissionClinic была использована схема назначения рамиприла в дозе 5–10 мг/сут, лосартана 50–100 мг/сут, верапамила 80–120 мг/сут и аторвастатина 10–20 мг/сут [4, 5]. Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в защите почек от быстрого прогрессирования до конечной стадии хронической почечной недостаточности в сочетании с гиполипидемической терапией и модификацией образа жизни позволила добиться достоверного замедления прогрессирования ХБП. Уникальность этого опыта состоит в 4-компонентной схеме лечения (мультимодальная стратегия), в то время как двойная блокада РАС комбинацией ИАПФ/блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) либо БРА/прямой ингибитор ренина хорошо известна и давно успешно применяется на практике.

В настоящем исследовании использована идея RemissionClinic для медикаментозной терапии строго определенным сочетанием препаратов у пациентов высокого риска с «мягкой» артериальной гипертензией.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности терапии 4-компонентной ком-

бинацией препаратов в снижении АД, уменьшении микроальбуминурии и улучшении липидного профиля под контролем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с хронической болезнью почек.

Материалы и методы

Открытое проспективное многоцентровое пилотное когортное сравнительное исследование «УНИКУМ» («Наш украинский выбор — Ирбетан (ирбесартан), Небивал (небиволол), Магникор (ацетилсалициловая кислота), Ливостор (аторвастатин) — у пациентов с хронической болезнью почек») проведено с участием 42 пациентов в возрасте от 18 до 69 лет (58 ± 8). Перед включением пациента в исследование получали его информированное согласие. Материалы исследования представлены 5 медицинскими учреждениями Украины.

Критериями включения явилось наличие артериальной гипертензии (АГ) 1-й степени (АД 140–159/90–99 мм рт.ст.) при сопутствующей хронической болезни почек 1-й — 3-й стадии (СКФ 45–90 мл/мин), проявляющейся микроальбуминурией и снижением СКФ, при сопутствующем нарушении липидного спектра крови. Допускалось наличие компенсированного сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, ИБС при СН I–II (NYHA). Критериями исключения явились: АГ 2–3-й степени, АГ 3-й стадии, СН III–IV (NYHA). Расчетную СКФ получали, используя формулу GFR-EPI для ожидаемого клиренса креатинина более 60 мл/мин и MDRD — менее 60 мл/мин. Длительность назначения фиксированной комбинации препаратов составила 3 месяца. За конечные точки принято целевое АД менее 130/80 мм рт.ст., снижение/ликвидация микропротеинурии, уменьшение индекса атерогенности на 1,0 и снижение ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, сохранение СКФ в диапазоне 75–110 мл/мин.

Лабораторные исследования по определению креатинина крови методом Jaffe, микроальбуминурии количественным методом и липидограммы выполнили в сертифицированной лаборатории «Дила». Статистическая обработка результатов исследования проведена в он-лайн режиме веб-страницы Creative Research Systems calculator of statistical significance [6]. Microsoft Power Point 2010 и Microsoft Excel были использованы для сбора и анализа полученных результатов. Расчет СКФ проводился по формуле GFR-EPI он-лайн версии на сайте www.nephrology.kiev.ua.

Хронологичность проведения исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1. Хронологичность исследования

	Визиты						
	–7-й день	0-й день	15-й день	30-й день	35-й день	60-й день	90-й день
Объем исследований	Контроль АД, КК, МА, липидограмма			Контроль АД, КК		Контроль АД, КК	Контроль АД, КК, МА, липидограмма
Назначения		Добровольное информированное согласие, назначение 4 препаратов	Коррекция дозы АГ-препаратов по АД		Коррекция дозы АГ-препаратов и статина		

Примечания: КК — креатинин крови; МА — микроальбуминурия; АД — артериальное давление.

Первоначально для исследования методом случайных цифр было отобрано 50 пациентов, находящихся на лечении одним (27 человек, 54 %) либо двумя (23 пациента, 46 %) антигипертензивными препаратами (ИАПФ, БРА, блокатор кальциевых каналов, β -блокатор) с достигнутым АД $144 \pm 5/92 \pm 2$ мм рт.ст. При этом у 32 пациентов (64 %) уже была использована терапия ИАПФ или БРА, 7 больных (14 %) получали терапию статинами, 24 человека (48 %) — сахароснижающими пероральными препаратами в связи с документированным ранее сахарным диабетом 2-го типа. В исследование были включены пациенты с хорошо компенсированными уровнями гликемии, 12 больных (24 %) принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сутки, один пациент (2 %) — клопидогрель 75 мг/сут.

В течение недели пациентов переводили на 4-компонентную схему, включающую ирбесартан (Ирбетан) 150–300 мг/сут, небиволол (Небивал) 2,5–10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту (Магникор) 75 мг/сут и аторвастатин (Ливостор) 20–40 мг/сут. Эти пациенты в количестве 42 человек составили группу сравнения после 3-месячного курса лечения, 8 больных по разным причинам выбыли из исследования. На 15-й и 35-й дни лечения проводили коррекцию антигипертензивной терапии методом титрации дозы ирбесартана и/или небиволола. Кроме того, пациентам настоятельно было рекомендовано снизить массу тела (при ее избыточном характере), уменьшить в пищевом рационе содержание соли, отказаться от курения и увеличить аэробные нагрузки.

Результаты и их обсуждение

Данные сравнительного анализа по конечным точкам представлены в табл. 2.

В результате использования 4-компонентной комбинации препаратов было достигнуто снижение АД с $144 \pm 5/92 \pm 2$ мм рт.ст. до $135 \pm 4/84 \pm 2$ мм рт.ст. ($t = 1,71$, $P = 0,90$ для систолического АД и $t = 2,83$, $P < 0,01$ для диастолического АД). При сравнении количества пациентов, у которых артериальное давление достигло целевого уровня менее 130/80 мм рт.ст., получены достоверные отличия с вероятностью более 99 % (табл. 2). Приведенные данные свидетельствуют об эффективности комбинации «ирбесартан — небиволол — ацетилсалициловая кислота» в достижении целевых уровней АД. При этом диуретическая терапия в виде эпизодического назначения петлевых диуретиков была использована у 6 (14 %) пациентов.

Таблица 2. Динамика показателей в сравниваемых группах по результатам лечения

Показатель	До лечения		После лечения		t	P
	n	%	n	%		
АД < 130/80	14	33	31	74	2,76	< 0,01
Нормоальбуминурия	22	52	37	88	3,02	< 0,01
ЛПНП < 1,8 ммоль/л	4	10	36	86	4,72	< 0,001
Индекс атерогенности < 3,5	6	14	39	93	5,36	< 0,001
СКФ 75–110 мл/мин	22	46	35	83	1,33	Н/д

Примечание: н/д — недостоверно.

Уровень микроальбуминурии до назначения 4-компонентной схемы лечения составил 116 ± 24 мг/л, после лечения — 37 ± 8 мг/л ($t = 3,12$, $P < 0,01$). Количество пациентов с нормоальбуминурией к концу исследования увеличилось с 52 до 88 % ($P < 0,01$) (табл. 2). Очевидно, нормализация АД сыграла основную роль в уменьшении гиперfiltrации и способствовала снижению/ликвидации микропротеинурии.

Наиболее впечатляющими стали результаты коррекции липидограммы на фоне титрования аторвастатина в 4-компонентной лечебной комбинации препаратов. Уровень ЛПНП снизился с $2,3 \pm 0,1$ ммоль/л до $1,7 \pm 0,1$ ммоль/л ($t = 4,24$, $P < 0,001$), а индекс атерогенности — с $5,4 \pm 0,3$ до $3,3 \pm 0,1$ ($t = 6,64$, $P < 0,001$). При этом, как следует из приведенных в табл. 2 данных, количество больных с достигнутым нормальным уровнем ЛПНП и индексом атерогенности достоверно увеличилось ($P < 0,001$). Безусловно, это достигнуто в результате использования титрованной дозы у всех больных, что не выполнялось у пациентов до вхождения в исследование, а также более строгого контроля модификации стиля жизни. Следует подчеркнуть, что рекомендации по лечению дислипидемий (2011) [7] нацеливают на достижение целевых значений ЛПНП для всех пациентов с СД 2-го типа и ХБП (при СКФ менее 60 мл/мин) как категорий очень высокого риска с помощью агрессивной тактики гиполипидемической терапии.

СКФ также имела однонаправленную тенденцию к улучшению, вместе с тем достоверных отличий по количеству пациентов с сохранением функции почек не получено (табл. 2). Очевидно, это обусловлено короткими сроками исследования и влиянием дополнительных неучтенных факторов. СКФ увеличилась в целом по группе с 79 ± 11 мл/мин до 84 ± 10 мл/мин ($t = 0,80$, н/д). У одного пациента в результате использованной схемы лечения отмечалось повышение креатинина крови и снижение СКФ менее 30 мл/мин, что послужило основанием для исключения его из исследования.

В исследовании «УНИКУМ» использованы препараты одного производителя — Киевского витаминного завода. Нежелательных побочных действий, выходящих за рамки статистически достоверных отличий от представленных в инструкциях, не получено.

Современный протокол RemissionClinic [5] предполагает назначение рамиприла 5 мг (или другого ИАПФ в эквивалентной дозе), затем доза титруется до максимальной. Второй этап — назначение лосартана 50 мг (или другого БРА), титрование дозы до максимальной и целевого АД $\leq 120/80$ мм рт.ст., не допуская снижения диастолического АД менее 60 мм рт.ст. Статин назначается всегда с анти-

протеинурической целью. Тиазидные или петлевые диуретики добавляются по необходимости. Антагонист альдостерона в небольшой дозе также может быть назначен с целью уменьшения протеинурии. Вторая линия антигипертензивных препаратов — β -блокаторы (при ЧСС более 60 в 1 мин) или БКК. При этом авторы обращают внимание на целесообразность использования политаблеток, в особенности для экономически неразвитых стран.

Впервые возможность использования фиксированных комбинаций в единой таблетке была предложена S. Yusuf [8], а результаты довольно успешного исследования TIPS в снижении кардиальных рисков доложены в 2009 году [9, 10]. Вместе тем приоритетность политаблетки оспаривалась другими авторами [11].

Фактически в приведенном исследовании мы намеренно ушли от двойной блокады РАС ввиду ограниченности ее использования в амбулаторной практике. Обычно двойная блокада находит свое применение в нефрологических клиниках, где осуществляется жесткий контроль изменения СКФ, которая, как известно, может существенно снижаться (ONTARGET), в особенности у лиц старше 55 лет, имеющих сниженный функциональный резерв почек.

Еще на один аспект проведенного исследования хотелось бы обратить внимание. Использованные препараты производства ПАО «Киевский витаминный завод» являются генерическими, а стоимость курса предложенной комбинацией составляет около 280–300 грн/мес, годового — 3360–3600 грн/мес.

Именно на целесообразность фиксированных комбинаций с экономической точки зрения обращается особое внимание в последние годы. Так, университетом Queensland (Австралия) [12] были проанализированы клинические исследования до 2009 года с акцентом на фиксированные комбинации в профилактике сердечно-сосудистой патологии. Было продемонстрировано, что фиксированная комбинация трех антигипертензивных препаратов в половинной дозе в сочетании со статином представляет собой наиболее экономически обоснованную профилактическую терапию, стоимость которой не превышает 200 долларов США. При этом предполагается, что применяемые медикаменты являются генериками, а форма использования их — одна таблетка (polypill).

В представленном нами исследовании не было фиксированной комбинации в одной таблетке, очевидно, это дело будущего. Вместе с тем предпринята попытка строгого соблюдения приема препаратов в 4-компонентной схеме, хотя и с дозовыми вариациями. Нам представляется целесообразным поднять вопрос о создании фиксированных комбинаций и их включении в ближайшие производственные планы отечественных фармацевтических компаний.

Таким образом, нам представляется перспективной разработка подхода с использованием фиксированной комбинации (возможно, политаблетки) для коррекции АД у пациентов группы высокого/очень высокого риска в амбулаторной практике.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. 4-компонентная схема терапии демонстрирует высокую многонаправленную эффективность в снижении АД, улучшении показателей липидограммы, снижении микроальбуминурии и сохранении функции почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого/очень высокого риска.

2. Переносимость 4-компонентной схемы лечения позволяет рекомендовать представленную тактику терапии для дальнейшего исследования в амбулаторной практике.

Благодарности: автор и исследователи благодарны ПАТ КВЗ за помощь в организации исследования «УНИКУМ».

Конфликт интересов: автор получал гонорары за представление продукции КВЗ.

Список литературы

1. PILL Collaborative Group. An international randomized placebo-controlled trial of four-component combination pill («polypill») in people with raised cardiovascular risk // *PloSOne* 2011. — DOI:10.1371/journal.pone0019857.
2. Gaziano T.A., Opie L.H., Weinstein M.C. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis // *Lancet*. — 2006. — 368. — 679-685.
3. Hueiming L., Patel A., Brown A. et al. Rationale and design of the Kanyini guidelines adherence with the polypill (Kanyini-GAP) study: a randomized controlled trial of a polypill-based strategy amongst Indigenous and non indigenous people at high cardiovascular risk // *BMC Public Health*. — 2010. — 10. — 458.
4. Ruggenenti P. et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — 19. — 1213-1224.
5. The Remission Clinic approach to halt the progression of kidney disease / The Remission Clinic Task Force Clinical Research Center «Aldo e Cele Dacc?» // *J. Nephrol.* — 2011. — 24(03). — 274-281.
6. <http://www.surveysystem.com/sscalc.htm>.
7. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart J.* — 2011. — 32(14). — 1769-1818.
8. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease // *Lancet*. — July 2002. — 360 (9326). — 2-3. DOI:10.1016/S0140-6736(02)09358-3. PMID 12114031.
9. Yusuf S., Pais P., Afzal R. et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial // *Lancet*. — 2009. — 373 (9672). — 1341-51. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60611-5. PMID 19339045.
10. The Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial // *Lancet*. — 2009. — 373. — 1341-1351.
11. [Www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61584-1/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61584-1/fulltext)
12. [Www.sph.uq.edu.au/docs/BODCE/ACE-P/ACE-P_pamphlet_3.pdf](http://www.sph.uq.edu.au/docs/BODCE/ACE-P/ACE-P_pamphlet_3.pdf)

Адрес для контактов: ivanovdd@i.ua

Рецензент: заводелом симптоматических артериальных гипертензий ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМНУ, д.м.н., профессор СИРЕНКО Ю.Н.

Получено 04.07.12,

получено в исправленном виде 15.07.12,

принято к публикации 16.07.12 □

Іванов Д.Д.

Завкафедрою нефрології і нирково-замісної терапії

НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

Група дослідників: Грачева Л.Г. (Миколаїв), Калантаренко Ю.В. (Київ), Кучма І.Л. (Київ), Масленкова О.М. (Київ), Ротова С.О. (Київ), Таран О.І. (Київ), Томіна К.В. (Київ), Фядина Н.В. (Херсон)

МОЖЛИВОСТІ 4-КОМПОНЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ЗАХИСТІ НИРОК: РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ «УНИКУМ»

Резюме. Наведені результати першого в Україні досвіду проведення 4-компонентної терапії (блокатори рецепторів ангіотензину II, β-блокатор, ацетилсаліцилова кислота, статин) — мультимодальної стратегії в рамках рандомізованого дослідження в пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Отримані вірогідні дані щодо зниження артеріального тиску, зменшення мікроальбумінурії та покращення ліпідного профілю при позитивній динаміці швидкості клубочкової фільтрації. У порівнянні з ефективністю фіксованої комбінації (політаблетки) оцінена доцільність продовження запропонованої тактики в пацієнтів з хронічною хворобою нирок і маркетингова можливість створення генеричної політаблетки в Україні.

Ключові слова: 4-компонентна терапія, «УНИКУМ», фіксована комбінація, політаблетка, ефективність комбінованої терапії.

Ivanov D.D.

Chief of Chair of Nephrology And Renal Replacement

Therapy Of National Medical Academy Of Postgraduate

education named after P.L. Shupik, Kyiv, Ukraine

Group of Investigators: Gracheva L.G. (Mykolaiv), Kalantarenko Yu.V. (Kyiv), Kuchma I.L. (Kyiv), Maslenkova Ye.N. (Kyiv), Rotova S.A. (Kyiv), Taran Ye.I. (Kyiv), Tomina Ye.V. (Kyiv), Fyadina N.V. (Kherson)

SSOIBILITIES OF 4-COMPONENT THERAPY IN RENAL PROTECTION: UNIKUM TRIAL RESULTS

Summary. There are given the results of first in Ukraine experience of 4-component therapy (angiotensin II receptor blockers, β-blocker, acetylsalicylic acid, statin) — multimodal strategy under randomized study in patients with chronic renal disease. Convincing data on decrease of blood pressure, microalbuminuria and improvement of lipid profile at positive dynamics of glomerular filtrate rate are obtained. In comparison with efficacy of fixed combination (polypill) there was assessed advisability of this regimen in patients with chronic renal disease, as well as marketing opportunity of generic polypill creation in Ukraine.

Key words: 4-component therapy, UNIKUM, fixed combination, polypill, efficiency of combined therapy.



ДЯДИК О.О.¹, ІВАНОВА М.Д.², ТКАЧЕНКО Л.І.³, ЯРОВА Н.Ф.¹

¹Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

³КЛПУ Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання МОЗ України

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ КОРЕЛЯЦІЇ ПРИ ПЕРВИННИХ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ

Резюме. Із метою встановлення клініко-морфологічних кореляцій при первинних проліферативних гломерулононефритах (ППГН), зокрема особливостей тубулоінтерстиціальних змін, було проведено прижиттєву патоморфологічну діагностику нирок (ПМДН) у співставленні з клініко-лабораторними даними у 122 хворих. У 67 встановлено діагноз мезангіопроліферативного ГН (МППГН), у 55 — мезангіокапілярного ГН (МКГН) I типу із тубулоінтерстиціальним компонентом різного ступеня вираженості. Клініко-морфологічні кореляції свідчили, що активні тубулоінтерстиціальні зміни при ППГН ($r = -0,37$, $p < 0,005$) корелювали зі зниженням питомої ваги сечі (37 % при МКГН та 73 % при МППГН) ($r = -0,53$, $p < 0,001$), наявністю лейкоцитурії (64 % при МППГН та 91 % при МКГН) ($r = 0,57$, $p < 0,001$), протеїнурії понад 1 г/добу (помірної та значної: 42 та 16 % при МППГН, при МКГН — 30 та 58 % відповідно) ($r = 0,48$, $p < 0,05$), зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) ($r = -0,69$, $p < 0,001$); хронічні тубулоінтерстиціальні зміни при ППГН показали кореляцію з рівнем протеїнурії понад 2,5 г/л ($r = 0,5$, $p < 0,001$) та ШКФ менше 60 мл/хв (21 та 42 % при МППГН та МКГН відповідно) ($r = -0,65$, $p < 0,001$).

Ключові слова: мезангіопроліферативний гломерулононефрит, мезангіокапілярний гломерулононефрит, клініко-морфологічні кореляції, тубулоінтерстиціальний компонент.

Вступ

За даними National Kidney Foundation (2010), гломерулярні захворювання становлять до 19 % серед причин розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Провідне місце серед них займають саме первинні проліферативні гломерулононефрити (ППГН) [1, 2]. Незважаючи на те що захворюваність на гломерулононефрит (ГН) у цілому знижується, його окремі клінічні форми характеризуються необоротним прогресуючим перебігом та розвитком хронічної ниркової недостатності (ХНН) [3]. Тому визначення прогностичних факторів, насамперед тих, що відображають морфологічні зміни за даними прижиттєвого морфологічного дослідження нирок (ПМДН), що є стандартом діагностики ГН, є надзвичайно актуальним [4].

На сьогодні вже встановлено, що супутнє ураження каналців, інтерстицію та внутрішньониркових судин значно ускладнює патоморфоз, перебіг та прогноз ППГН. Такий морфологічний субстрат визначається як тубулоінтерстиціальний компонент (ТІК) ГН. Саме його наявність призводить до значного прискорення прогресування захворювання та посідає перше місце серед ППГН як причина розвитку хронічної ниркової недостатності [5].

Для клінічної практики дуже важливим є прикладний аспект морфологічної діагностики, значимість якого впливає з клініко-морфологічних кореляцій. Саме встановленню цих взаємозв'язків присвячена ця робота, що базується на власному досвіді авторів.

Матеріали і методи

ПМДН за матеріалами пункційної нефробиопсії проведено у 122 хворих на ППГН, які лікувалися в обласному та міському нефрологічному відділенні у м. Донецьку з 2006 по 2011 рік. Серед обстежених хворих були 63 жінки (52 %) і 59 чоловіків (48 %) віком від 17 до 58 років (38 ± 4 роки).

Діагноз ППГН установлювався на підставі загальноприйнятих морфологічних критеріїв змін у ниркових біоптатах [6]. Нами було діагностовано в 67 випадках мезангіопроліферативний гломерулононефрит (МППГН) та в 55 випадках мезангіокапілярний гломерулононефрит (МКГН) I типу, у всіх випадках зустрічався ТІК різного ступеня вираженості.

Клінічний діагноз ГН верифікували згідно з протоколами, затвердженими МОЗ України. Для клініко-морфологічних співставлень використовували дані лабораторних досліджень, зокрема показники артеріального тиску, добової протеїнурії, рівні еритроцитурії та циліндрурії, креатиніну та сечовини крові із розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Cockcroft — Gault, кліренсу креатиніну (до 2010 року) та GFR-EPI для значень понад 30 мл/хв та MDRD для значень, менших 30 мл/хв, за калькулятором за Stephen Z. Fadem.

Клініко-лабораторними еквівалентами тубулоінтерстиціальних змін вважали підвищений АТ, наявність протеїнурії, еритро-, циліндрурії, зниження питомої ваги сечі та ШКФ нижче референтних значень.

Черезшкірну біопсію нирок проводили під ультразвуковим контролем на апараті AJ-5200 фірми Dornier (Німеччина) із застосуванням голок Unicut (16- або 17-gauge) фірми Angiomed (Німеччина). При відборі хворих на біопсію нирки для зменшення ризику ускладнень виключалися пацієнти із загальноприйнятими протипоказаннями до її проведення.

У біоптатах нирок було не менше 8–10 клубочків. Біоптати фіксували 10% нейтральним забуференим формаліном та заливали в парафін, зрізи завтовшки 3–4 мікрони забарвлювали гематоксиліном та еозинном, використовували гістохімічні методи — PAS-реакцію, імпрегнацію зрізів сріблом за Джонсом — Мюрі, забарвлення за методом РТАН (Phosphotungstic Acid-Hematoxylin) (Маллорі з модифікацією) для виявлення на світлооптичному рівні імунних комплексів, встановлення їх локалізації та розмірів. У всіх випадках проводили імуногістохімічне дослідження (ІГХД) — забарвлення моноклональними та поліклональними антитілами до IgA, IgG і IgM, фракцій комплементу C3, C1q, у частині випадків вивчали стан епітелію каналців, використовуючи цитокератини AE1/AE3, 18 (СК18), проводили фенотипування клітинних інфільтратів CD3, CD20, CD45, CD68; вивчали маркери сполучної тканини за допомогою α -гладеньком'язового актину (α -SMA), віментину, десміну. Інтенсивність забарвлення IgA, IgG, IgM, фракцій комплементу C3, C1q позначали як відсутню, слабку, помірну та виражену (як 0, +, ++, +++ та при бальному підрахунку від 0 до 3 балів відповідно) згідно з візуально-аналоговою шкалою. Компоненти екстрацелюлярного матриксу та склерозу (фіброзу) вивчали за допомогою маркерів гладеньком'язових структур — α -SMA, десміну, віментину. У кожному випадку ІГХД клітинних інфільтратів (CD3, CD20, CD45, CD68) вивчали 30 полів зору при збільшенні 400. У кожному випадку ІГХД із маркерами до α -SMA, віментину, десміну вивчали у 30 полях зору при збільшенні 200. Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою високочутливої полімерної системи детекції DAKO Advance. Мікроскопічне дослідження проводили на мікроскопі Olympus BX 40, морфометричну обробку — на мікроскопі Olympus AX70 Provis (Olympus, Японія) із цифровою відеокамерою Olympus DP50 за допомогою програми аналізу зображення Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина) згідно з рекомендаціями виробника програмного забезпечення.

Розрізняли активні і хронічні (неактивні) гломерулярні зміни. До активних відносили: клітинну проліферацію (втягнення в патологічний процес менше ніж 50 % клубочків — позначали як вогнищеву, 50 % клубочків і більше — як дифузну (ступінь її позначали як слабкий, помірний, виражений), інфільтрацію поліморфноядерними лейкоцитами (ПЯЛ) та моноцитами, потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани та наявність екстракапілярного компоненту (клітинні півмісяці, ексудат (фібрин) у просвіті капсули Боумена, мінімальна проліферація епітелію капсули). Хронічні гломерулярні зміни визна-

чали за наявності гломерулосклерозу, фіброзних півмісяців, потовщення периферійних капілярних петель, зрощення капілярів із капсулою Боумена, збільшення мезангіального матриксу.

Для характеристики каналців проводилося вивчення не менше 10 полів зору при малому збільшенні ($\times 0$). Дистрофічні зміни епітелію каналців визначали як слабковиражені за наявності до 25 % змінених каналців, помірні — при ураженні від 25 до 50 % каналців, виражені — при ушкодженні більше ніж 50 % каналців. Враховувався вид дистрофії — гіаліново-краплинна, вакуольна й жирова. Визначалися наявність і поширеність некротичних змін в епітелії каналців, наявність циліндрів, білкових мас і злущених клітин у просвіті каналців, враховували стан тубулярної базальної мембрани, у тому числі й наявність депозитів у ній.

Розрізняли активні і хронічні (неактивні) інтерстиціальні зміни. Активні інтерстиціальні зміни включали набряк і наявність клітинних інфільтратів. Останні оцінювали за складом і локалізацією, а також ступенем і поширеністю відповідно до візуально-аналогової шкали. Склеротичні зміни у стромі включали її фіброз (склероз). Як і у випадку з активними інтерстиціальними змінами, оцінювалася локалізація фіброзу за відношенням до структур нефрона, а також поширеність його — вогнищевий (дрібновогнищевий, великовогнищевий) і дифузний.

Розрізняли активні і хронічні (неактивні) інтраренальні судинні зміни. Активні судинні ураження включали клітинні або запальні інфільтрати в стінці судин. Хронічні (неактивні) зміни включали проліферацію ендотелію, еластофіброз і фіброз (склероз) судин.

Обсяг проведених досліджень наведений у табл. 1.

Таблиця 1. Обсяг проведених досліджень хворим на ППГН

Дослідження	Тип ППГН	
	МПГН, n = 67	МКГН, n = 55
Світломікроскопічна діагностика гломерулярних, тубулярних та судинних уражень	67	55
ІГХД гломерулярних, тубулярних та судинних уражень: IgG, IgA, IgM, фракції комплементу C3, C1q	67	55
Визначення експресії цитокератинів: C18, AE1/AE3	42	39
Визначення фенотипу клітинних інфільтратів: CD3, CD20, CD45, CD68	42	39
Визначення маркерів сполучної тканини: віментину, α -гладеньком'язового актину, десміну	42	39

Для співставлення клініко-морфологічних параметрів використовували розподіл на групи за морфологічним діагнозом ППГН, за обсягом проведеного ІГХД та за окремими клініко-лабораторними показниками.

Для кількісного аналізу отриманих під час дослідження даних використано методи статистичного аналізу. Розрахунки здійснювали з використанням ліцензійних пакетів статистичного аналізу — Statistica 8.0 (StatSoft), MedStat (Альфа) на персональному комп'ютері HP Pavilion dv7. Аналіз кореляції коефіцієнта лінійної регресії поданий у р-значеннях. Значення кореляції коефіцієнта (r) таке: $r = 0-0,25$ — незначна кореляція або відсутність її; $r = 0,25-0,50$ — вірогідна помірна кореляція; $r = 0,5-0,75$ — середній або добрий рівень кореляції; $r = 0,75-1$ — рівень кореляції від доброго до відмінного.

Коли розподіл не відрізнявся від нормального, для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стюдента. При порівнянні частоти виявлення якісних ознак для двох вибірок використовували метод визначення χ^2 . Вірогідними вважали відмінності при $p \leq 0,05$. У порівняльній характеристиці отриманих даних доказової медицини використовували розрахунок чутливості та специфічності [7].

Результати та їх обговорення

Клініко-морфологічна характеристика гломерулярного ураження нирок наведена в табл. 2 і на рис. 1.

Як видно з табл. 2, показники активності гломерулярного ураження при ППГН мали вірогідні відмінності ($p \leq 0,05$) залежно від морфологічного субстрату ГН за трьома характеристиками: наявністю еритроцитурії, рівнем протеїнурії, меншим за 1 г/л та тим, що перевищував 2,5 г/л, і наявністю набряків. Еритроцитурія, як і масивна протеїнурія та набряки, частіше зустрічалась при МКГН. Артеріальний тиск значуще не відрізнявся залежно від морфологічного субстрату ППГН, але тенденція до збільшення АТ, як систолічного, так і діастолічного, при МКГН простежується досить чітко.

Оцінка параметрів за ознакою «чутливість» у групах, що демонстрували вірогідні відмінності, показала її дуже високу прогностичну значимість у диференціації клініко-лабораторних проявів МПГН та МКГН. Слід відзначити, чим більш вираженими були клінічні прояви ППГН, тим вища чутливість властива МКГН. Проте в усіх випадках документована статистично вірогідна різниця ($p \leq 0,01$) між показниками чутливості при МПГН та МКГН. Враховуючи, що наведені ознаки є абсолютно специфічними для ГН, оцінку параметра «специфічність» не проводили.

У табл. 3 і на рис. 2 наведена характеристика клінічних показників при хронічних проявах ППГН.

Таблиця 3. Характеристика клінічних показників хронічності гломерулярного ураження в пацієнтів із МПГН та МКГН

Показники	МПГН, n = 67		МКГН, n = 55		χ^2	P (між групами МПГН та МКГН)
	Абс.	%	Абс.	%		
Рівень ШКФ ≥ 90 мл/хв	9	13	3	5	1,36	Н/в
Рівень ШКФ 60–89 мл/хв	42	63	22	40	5,36	$\leq 0,05$
Чутливість ознаки «ШКФ 60–89»	0,63		0,40		2,60	$\leq 0,01$
Рівень ШКФ 30–59 мл/хв	14	21	23	42	4,98	$\leq 0,05$
Чутливість ознаки «ШКФ 30–59»	0,20		0,42		2,66	$\leq 0,01$
Рівень ШКФ 15–29 мл/хв	2	3	6	11	1,94	Н/в
Рівень ШКФ < 15 мл/хв	0	0	1	2	0	Н/в

Примітка: н/в — невірогідні відмінності; для чутливості ознаки розраховано критичні значення t (показник Стюдента).

Таблиця 2. Характеристика клінічних показників активності гломерулярного ураження в пацієнтів із МПГН та МКГН

Показники		МПГН, n = 67		МКГН, n = 55		χ^2	P (між групами МПГН та МКГН)
		Абс.	%	Абс.	%		
Протеїнурія	Мінімальна (≤ 1 г/л)	28	42	7	12	11,09	$\leq 0,01$
Чутливість ознаки «мінімальна протеїнурія»		0,42		0,12		4,02	$\leq 0,001$
Протеїнурія	Помірна (1–2,5 г/л)	28	42	17	30	1,10	Н/в
	Значна ($\geq 2,5$ г/л)	11	16	31	58	4,97	$\leq 0,001$
Чутливість ознаки «значна протеїнурія»		0,16		0,56		33,0	$\leq 0,001$
Еритроцитурія	Відсутня	15	22	1	2	9,48	$\leq 0,05$
Чутливість ознаки «еритроцитурія»		0,78		0,98		3,70	$\leq 0,001$
Систолічний АТ (мм рт.ст.)	≥ 140	45	67	46	84	3,50	Н/в
Діастолічний АТ (мм рт.ст.)	≥ 90	34	51	38	69	3,48	Н/в
Набряки	Наявні	35	52	53	96	27,10	$\leq 0,001$
Чутливість ознаки «набряки»		0,52		0,96		6,61	$\leq 0,001$

Примітка: н/в — невірогідні відмінності; для чутливості ознаки розраховано критичні значення t (показник Стюдента).

Як видно з табл. 3, показник «хронічність» при ППГН мав вірогідні відмінності ($p \leq 0,05$), ШКФ спостерігали в діапазоні 89–30 мл/хв, тобто в тих її значеннях, що мають потенційну спроможність для відновлення функції. Цей факт є надзвичайно важливим для обґрунтування індивідуалізації терапії ГН.

Показник «чутливість» мав вірогідні відмінності ($p \leq 0,01$) у групах ШКФ 60–89 мл/хв та ШКФ 30–59 мл/хв. Проте чутливість була вищою для МПГН у першій групі і для МКГН — у другій. Така залежність цілком зрозуміла, адже при МКГН спостерігаються більш виражені ураження гломерул та зниження функції клубочкової фільтрації.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків морфологічних параметрів «активні зміни» та клінічних ознак активності ППГН продемонстрував позитивну кореляцію 0,76, та в групі «хронічні зміни» — хронічний ППГН за клініко-лабораторними ознаками — 0,79. Вірогідні відмінності документовано для МПГН та МКГН ($p \leq 0,01$) для активних змін у парах «значна протеїнурія — дифузна проліферація» ($r = 0,55$, $p \leq 0,01$), «значна протеїнурія — інфільтрація ПЯЛ» ($r = 0,58$, $p \leq 0,01$); «значна протеїнурія — наявність CD 3» ($r = 0,49$, $p \leq 0,05$), «наявність набряків — наявність екстракапілярного компонента» (клітинні півмісяці, ексудат, фібрин) ($r = 0,48$, $p \leq 0,01$). У групі хронічних змін зниження ШКФ менше 30 мл/хв свідчить про наявність гломерулосклерозу ($r = 0,79$, $p \leq 0,01$), зниження ШКФ менше 30 мл/хв — наявність α -SMA ($r = 0,52$, $p \leq 0,01$). Інші показники не мали вірогідних відмінностей при кореляційному аналізі.

Наявність ТІК клінічно характеризувалась появою циліндрурії, абактеріальної лейкоцитурії, що відображали активність процесу, та зниженням питомої ваги, що відображала розвиток ХХН–ХНН (табл. 4, 5).

Таблиця 4. Характеристика клінічних показників активності тубулярного ураження в пацієнтах із МПГН та МКГН

Показники	МПГН, n = 67		МКГН, n = 55		χ^2	P (між групами МПГН та МКГН)
	Абс.	%	Абс.	%		
Циліндрурія	55	82	55	100	9,0	< 0,05
Чутливість ознаки «циліндрурія»	0,82		1,0		3,83	$\leq 0,01$
Мононуклеарна лейкоцитурія	43	64	50	91	12,55	< 0,01
Чутливість ознаки «мононуклеарна лейкоцитурія»	0,64		0,91		3,85	< 0,01

Примітка: для чутливості ознаки розраховано критичні значення t (показник Стьюдента).

Як видно з табл. 4, при активності ТІК за наявності лейкоцитурії й бактеріурії спостерігали вірогідну відмінність ($p \leq 0,05$ – $0,01$) у пацієнтів із МПГН та МКГН. При цьому чутливість цього тесту набагато вища для МКГН.

Таблиця 5. Характеристика клінічних показників хронічного тубулярного ураження в пацієнтах із МПГН та МКГН

Показники	МПГН, n = 67		МКГН, n = 55		χ^2	P (між групами МПГН та МКГН)
	Абс.	%	Абс.	%		
Питома вага < 1018	25	37	40	73	13,83	$\leq 0,01$
Чутливість ознаки «питома вага»	0,37		0,73		4,28	$\leq 0,001$

Примітка: для чутливості ознаки розраховано критичні значення t (показник Стьюдента).

У табл. 5 наведені дані хронічності тубулоінтерстиціальних змін при ППГН.

Хронічні прояви ППГН із ТІК супроводжувалися зниженням питомої ваги ($p \leq 0,01$), що суттєво впливало на рівень ШКФ. Чутливість ознаки була вірогідно вищою ($p \leq 0,01$) при МКГН, що відображає прогностичну значущість цього показника в прогресуванні ГН.

Слід відзначити, що за морфологічними даними всі відібрані пацієнти мали ТІК різного ступеня вираженості, проте клінічно наявність ТІК була документована лише в 56 % хворих із ППГН, із них у 42 % (28 пацієнтів) — із МПГН і 78 % (43 хворих) — із МКГН. Таким чином, морфологічні ознаки ТІК передували розвитку відповідної клінічної картини. Більше того, за результатами нефробиопсії стало можливим виділити вираженість ТІК (табл. 6).

Таблиця 6

Морфологічний тип ГН із ТІК	Вираженість ТІК (кількість пацієнтів, абс. значення)			Усього пацієнтів (абс. значення)
	Слабка	Помірна	Виражена	
МПГН	31	27	9	67
МКГН	6	36	13	55
χ^2	16,23	7,30	1,49	
P	$\leq 0,01$	$\leq 0,05$	$> 0,05$	

Як видно з табл. 6, при МПГН вірогідно частіше ($p \leq 0,01$) виявляли слабку вираженість ТІК, тоді як помірний ступінь ураження тубулоінтерстиціального апарату й судин ($p \leq 0,05$) був більш характерним для МКГН.

Кореляційний аналіз активних і хронічних проявів ТІК продемонстрував цілу низку вагомих зв'язків. На їх підставі був розроблений кореляційний портрет (рис. 3), що поєднує ступінь вираженості експресії IgG, фракції комплементу C3 в інтенсивно ушкодженому тубулярному епітелії проксимальних каналців, кількість α -SMA, наявність десмину та віментину (рис. 4). Можна очікувати зміни цієї кореляційної плеяди на тлі ефективної терапії за рахунок зменшення кількості α -SMA.

Згідно з отриманими нами даними, розвиток та ступінь ІФ, його поширеність при МКГН (І типу)

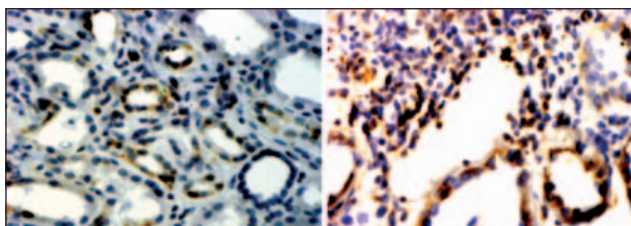


Рисунок 1. Активні гломерулярні зміни (клітинна проліферація, інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами та моноцитами, потовщення та/або розщеплення ГБМ, наявність екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена, мінімальна проліферація епітелію капсули): а) МПГН, забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 200$; б) МКГН, забарвлення методом РТАН, $\times 400$

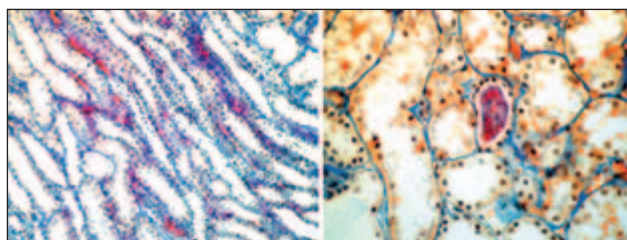


Рисунок 5. Активні інтерстиціальні та судинні зміни (інтерстиціальні: набряк, дистрофія, некроз епітелію, наявність клітинних інфільтратів різного складу та локалізації. Ступінь і поширеність оцінені відповідно до візуально-аналогової шкали; судинні: клітинні або запальні інфільтрати в стінці судин): а) МПГН, забарвлення за методом РТАН, $\times 400$; б) МКГН, забарвлення за методом РТАН, $\times 400$

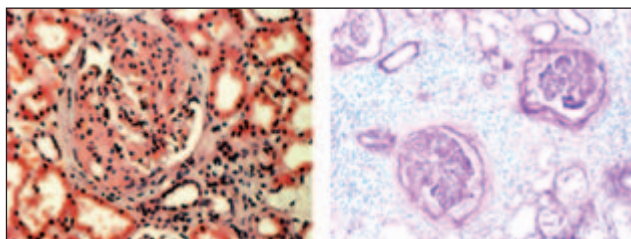


Рисунок 2. Хронічні гломерулярні зміни (наявність гломерулосклерозу, фіброзних півмісяців, потовщення периферійних капілярних петель, зрощення капілярів з капсулою Боумена, збільшення мезангіального матриксу): а) МПГН, забарвлення гематоксилином та еозином $\times 112$; б) МКГН, PAS-реакція, $\times 75$

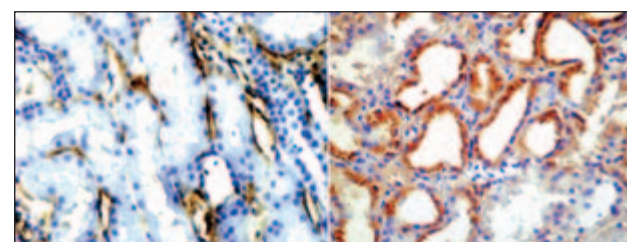


Рисунок 6. ІГХ-ознаки активних тубулоінтерстиціальних змін у хворих на МПГН та МКГН: а) МПГН, система візуалізації DACO Advance, $\times 150$; б) МКГН, система візуалізації DACO Advance, $\times 200$

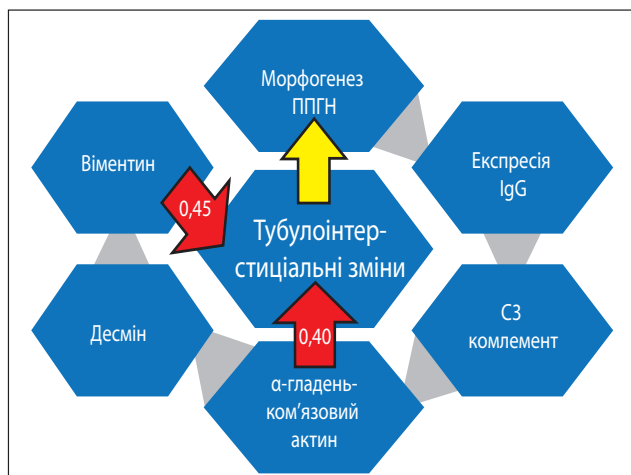


Рисунок 3. Кореляційний портрет ППГН

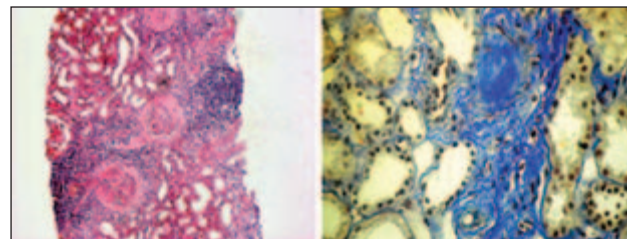


Рисунок 7. Хронічні тубулоінтерстиціальні зміни (інтерстиціальний фіброз строми, проліферація ендотелію, еластофіброз і фіброз (склероз) судин. Оцінка локалізації ІФ за відношенням до структур нефрона, а також поширеністю (вогнищевий, дрібновогнищевий, великовогнищевий, дифузний)): а) МПГН, забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 40$, $\times 150$; б) МКГН, забарвлення за методом РТАН, $\times 400$

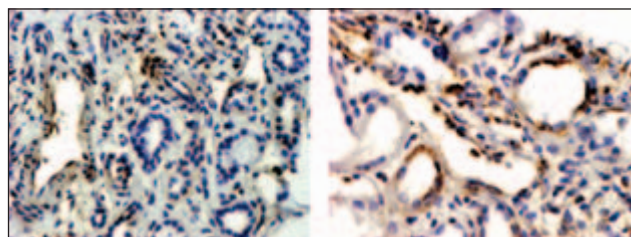


Рисунок 4. Виявлення маркерів сполучної тканини у стромі при ТІК: а) МПГН, віментин, система візуалізації DACO Advance, $\times 190$; б) МКГН, віментин, система візуалізації DACO Advance, $\times 225$

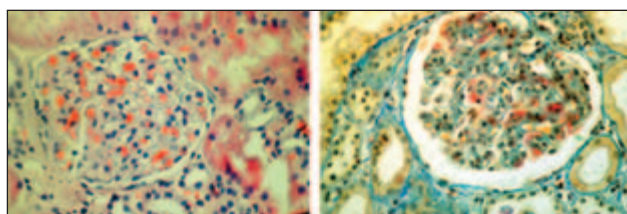


Рисунок 8. ІГХ-ознаки хронічних тубулоінтерстиціальних змін у хворих на МПГН та МКГН: а) МПГН, віментин, система візуалізації DACO Advance, $\times 200$; б) МКГН, віментин, система візуалізації DACO Advance, $\times 150$

тісно пов'язаний не тільки із вираженістю гломерулярних ушкоджень, а й із появою та активністю міофібробластів, зникненням епітеліальних маркерів, що свідчить про розвиток феномену епітеліально-мезенхімальної трансформації в ниркових структурах. Сучасне ІГХД дозволяє встановлювати особливості морфогенезу як гломерулярних, так й тубулоінтерстиціальних змін, досліджувати склад клітинних інфільтратів, особливості морфогенезу ІФ. Відокремлення низки морфологічних параметрів, наприклад таких як ІФ, фенотипування клітин інфільтрату, особливості експресії фракцій комплементу, імуноглобулінів, є дуже важливим щодо встановлення прогноз-позитивних та прогноз-негативних параметрів перебігу та наслідку ППГН і визначення адекватної патогенетичної терапії в конкретного хворого.

Нами встановлено, що інтерстиціальний набряк негативно корелював із рівнем ШКФ ($r = -0,41, p < 0,005$); інтерстиціальні інфільтрати виявили аналогічний рівень кореляції з ШКФ ($r = -0,62, p < 0,001$), а загальна активність корелювала зі зниженням питомої ваги ($r = -0,53, p < 0,001$), наявністю лейкоцитурії ($r = 0,57, p < 0,001$), наявністю протеїнурії понад 1 г/добу ($r = 0,48, p < 0,05$), зниженням швидкості клубочкової фільтрації менше 89 мл/хв ($r = -0,69, p < 0,001$).

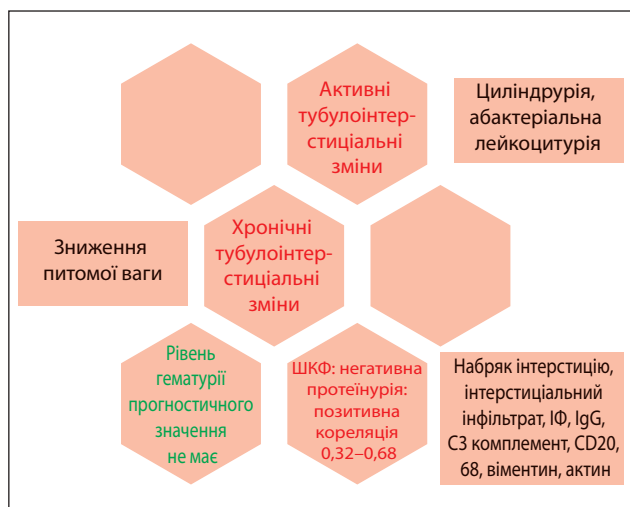


Рисунок 9. Клініко-морфологічні співставлення

Цифри склеротичних та фібротичних (неактивних) змін також показали сильну кореляцію з функцією нирки. ІФ негативно корелював із рівнем ШКФ ($r = -0,59, p < 0,001$); тубулярна атрофія корелювала з рівнем питомої ваги сечі ($r = 0,41, p < 0,005$) і ШКФ ($r = -0,57, p < 0,001$); судинний гіаліноз/фіброз також мав кореляцію з рівнем питомої ваги ($r = 0,42, p < 0,001$) та ШКФ ($r = -0,59, p < 0,001$); нарешті хронічні зміни тубулоінтерстиціального апарату показали кореляцію з рівнем протеїнурії понад 2,5 г/л ($r = 0,5, p < 0,001$) та ШКФ ($r = -0,65, p < 0,001$).

Протеїнурія корелювала лише з судинним гіалінозом/фіброзом, і це була негативна статистично



Рисунок 10. Морфогенез і прогноз перебігу ГН із ТІК

значима кореляція ($r = -0,44, p < 0,005$). Інші клінічні параметри (АД, рівень гемоглобіну крові, еритроцитурія тощо), що вивчалися протягом дослідження, не показали кореляції з гістологічними даними.

Депозиція ІgG у стромі між канальців, тубулярній базальній мембрані та в зонах склерозу позитивно корелювала зі зниженням питомої ваги сечі ($r = 0,54, p < 0,001$) та ШКФ ($r = -0,46, p < 0,005$). Депозиція ІgM в епітелії канальців, ділянках клітинних інфільтратів позитивно корелювала з активними змінами та рівнем протеїнурії понад 1 г/л ($r = 0,56, p < 0,005$), проте депозиція ІgA не виявила суттєвих кореляційних зв'язків із клінічними ознаками активності і хронічності ППГН (рис. 5–8).

Депозиція фракції комплементу С3 у стромі між канальцями позитивно корелювала з наявністю лейкоцитурії ($r = 0,34, p < 0,005$), а в ділянках склерозу — негативно з рівнем питомої ваги сечі ($r = -0,45, p < 0,005$). Депозиція фракції комплементу С1q в епітелії канальців і стромі між канальців виявила позитивну кореляцію з циліндрурією ($r = 0,32, p < 0,005$).

F.R. Bobetal (2008) навів дослідження, що дозволили встановити кореляцію тубулоінтерстиціальних уражень при різних формах гломерулонефритів із деякими клінічними показниками. Авторам вдалось установити стійку сильну кореляцію інтерстиціального інфільтрату, ІФ, атрофії канальців та гіалінозу судин із рівнем креатиніну сироватки крові. Автори зазначають, що коли йдеться про канальцевий апарат, співставлення сильніше корелюють із проксимальними канальцями, що, імовірно, свідчить про їх більш агресивне ураження. Проте автори не знайшли сильної кореляції між морфологічними змінами в канальцях та клубочках та рівнями АТ, гемоглобіну крові тощо.

Нами встановлено позитивний кореляційний зв'язок між наявністю Т-лімфоцитів (CD3) і вираженістю ТІК за рівнем протеїнурії, лейкоцитурії та зниженням питомої ваги ($r = 0,46, p < 0,005$), В-лімфоцитів (CD20) та хронічністю змін і зниженням питомої ваги сечі ($r = -0,37, p < 0,005$) та макро-

фагів (CD68) і активністю інтерстиціальних змін та зниженням ШКФ ($r = -0,34$, $p < 0,005$).

Кореляції між значеннями ІГХД (наявність α -SMA, віментину, десміну) шукали з гістологічними запальними змінами або склеротичними/фібротичними змінами. Стосовно активних запальних змін позитивна кореляція була знайдена з наявністю інтерстиціальних інфільтратів ($r = 0,40$, $p < 0,05$) і зниженням питомої ваги сечі ($r = 0,35$, $p < 0,05$), але не було знайдено кореляції з інтерстиціальним набряком.

Стосовно склеротичних/фібротичних змін, α -SMA корелював із хронічністю ($r = 0,35$, $p < 0,05$) та рівнем ІФ ($r = 0,43$, $p < 0,05$). Проте α -SMA продемонстрував слабку кореляцію із каналцевою атрофією ($r = 0,27$, $p < 0,1$) та ураженням судин ($r = 0,28$, $p < 0,1$).

Також α -SMA корелював з ознаками хронічності ТІК ($r = 0,56$, $p < 0,01$). Проте не було кореляції α -SMA з будь-яким клініко-біологічним параметром (рівні АТ, протеїнурія, сироватковий креатинін, ШКФ), хоча протеїнурію вважають одним із основних факторів ініціювання тубулоінтерстиціальних змін при ГН. Білок у просвіті каналців є причиною руйнування епітелію каналців та оголення антигенів (як МНС-II), адгезивних молекул (як інтегрини) та продукції ними медіаторів (як TGF- β), що призводить до ініціювання запалення [8].

Рівні інтерстиціального віментину корелювали здебільшого зі склеротичними/фібротичними змінами на рівні інтерстицію, такими як: ІФ ($r = 0,45$, $p < 0,05$), атрофія каналців ($r = 0,31$, $p < 0,05$), гіаліноз/фіброз судин ($r = 0,3$, $p < 0,05$), і загальними ознаками хронічності ($r = 0,4$, $p < 0,01$).

Щодо запальних змін була знайдена кореляція інтерстиціального інфільтрату ($r = 0,43$, $p < 0,05$), але вірогідних кореляцій з іншими запальними змінами (наприклад, інтерстиціальний набряк або загальні ознаки хронічності) знайдено не було.

Була виявлена позитивна кореляція вираженості віментину в епітеліальних тубулярних клітинах ($r = 0,35$, $p < 0,05$). Слід також зазначити, що на рівні клітин каналців сильнішою є кореляція для проксимальних каналців ($r = 0,38$, $p < 0,01$), ніж для дистальних ($r = 0,26$, $p < 0,1$).

Негативною була кореляція між рівнем віментину в інтерстиції та рівнем ШКФ ($r = -0,38$, $p < 0,01$). Кореляції з протеїнурією були статистично незначущими ($r = -0,29$, $p < 0,1$). Також була наявна сильна позитивна кореляція між локалізацією віментину та α -SMA в інтерстиції ($r = 0,65$, $p < 0,001$). Зв'язок ступеня вираженості інтерстиціального інфільтрату та рівня креатиніну було встановлено Вајета І.М., Нagen Е.С., Негmans J. et al. при МКГН та інших ПГН [9]. На думку інших авторів, основним чинником, що викликає ниркову недостатність при ГН, є тубулярна атрофія [10].

Таким чином, нами були встановлені деякі статистичні кореляції між інтерстиціальними гісто-

логічними елементами хронічності та активності, ІГХ-маркерами та деякими клінічними ознаками, особливо тими, що характеризують функцію нирки (рис. 9).

Krzysztof Okon та інші (2007) встановили, що інтерстиційні та тубулярні параметри мали сильну кореляцію з рівнем креатиніну [11]. Одним із найважливіших оцінюваних показників був об'єм інтерстицію (ОІ), вираженість якого корелювала зі ступенем ниркової недостатності, хоча тубулоінтерстиціальні та судинні фактори також відіграють значну роль. Таким чином, зміна ОІ має найбільший вплив на функцію нирки, навіть беручи до уваги й інші фактори [11].

Сукупний аналіз отриманих даних дозволив запропонувати алгоритм дій, наведений на рис. 9.

Висновок

Таким чином, були встановлені вірогідні статистичні кореляції між інтерстиціальними гістологічними елементами хронічності та активності, ІГХ-маркерами та деякими клінічними ознаками, особливо тими, що характеризують функцію нирки.

Інтерстиціальні гістологічні зміни, особливо ступінь склеротичних та фібротичних змін, корелюють з наявністю інтерстиційних міофібробластів, які виявляються шляхом ІГХД (α -SMA та віментину) та відіграють важливу роль у фіброгенезі. Найбільш вагомими були такі встановлені кореляції: активні тубулоінтерстиціальні зміни при ППГН корелювали зі зниженням питомої ваги сечі ($r = -0,53$, $p < 0,001$), наявністю лейкоцитурії ($r = 0,57$, $p < 0,001$), наявністю протеїнурії понад 1 г/добу ($r = 0,48$, $p < 0,05$), зниженням ШКФ менше 89 мл/хв ($r = -0,69$, $p < 0,001$); хронічні тубулоінтерстиціальні зміни при ППГН показали кореляцію з рівнем протеїнурії понад 2,5 г/л ($r = 0,5$, $p < 0,001$) та ШКФ менше 60 мл/хв ($r = -0,65$, $p < 0,001$).

Конфлікт інтересів: не заявлений.

Список літератури

1. Riviera F., Lopez-Gomez J.M., Perez-Garcia R. Spanish registry of Glomerulonephritis. Frequency of renal pathology in Spain 1994–1999 // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — 17. — 1594-160.
2. Colvin R.B. *Diagnostic Pathology Kidney Diseases.* — 2011. — 365 p.
3. Thomas D.B. Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Morphologic Diagnosis in Evolution // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* — February 2009. — Vol. 133, № 2. — P. 217-223.
4. Дядик О.О. Інформаційні характеристики морфогенезу мезангіокапілярного гломерулонефриту на підставі гістологічного та імуногістохімічного дослідження ниркових біоптатів / О.О. Дядик, М.Д. Іванова, О.В. Хмара // *Медицина інформатика та інженерія.* — 2010. — № 3. — С. 48-53.
5. McGrogan A., Franssen C.F.M., Vries C.S. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a sys-

- tematic review of the literature // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011. — V. 26, № 2. — P. 414-430.
6. Дядик О.О. Застосування сучасних морфологічних методів прижиттєвого дослідження нирок у хворих на гломерулонефрит / О.О. Дядик, І.В. Василенко, Т.В. Шатохіна [та ін.]: Матеріали III з'їзду нефрологів України (м. Луганськ, 15–16 жовтня 2009 р.). — 2009. — С. 90-92.
 7. <http://www.surveysystem.com/sscalc.htm>
 8. Joseph Jenkins, Sergey V. Brodsky, Anjali A. Satoskar, Gyongyi Nadasdy, Tibor Nadasdy. The Relevance of Periglomerular Fibrosis in the Evaluation of Routine Needle Core Renal Biopsies // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2011. — 135. — 117-122.
 9. Bajema I.M., Hagen E.C., Hermans J., Noel L.H. et al. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis // *Kidney Int.* — 1999. — 56. — P. 1751-1758.
 10. Jonhson R.J. New insights into the pathogenesis of proteinuria / R.J. Jonhson // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — Vol. 36. — № 1. — P. 214-219.
 11. Krzysztof Okon, Wladyslaw Sulowicz, Olgierd Smolenski, Antoni Sydor, Barbara Chruociel, Agnieszka Kirker-Nowak, Zbigniew Rosiek, Krzysztof Syslo, Jerzy Stachura. Interstitial, Tubular and Vascular Factors in Progression of Primary Glomerulonephritis // *Pol. J. Pathol.* — 2007. — 58, 2. — P. 73-78.
- Адреса для контактів: sloni@au.ru (Іванова М.Д.)**
Рецензенти: зав. каф. патоморфології ДонНМУ ім. М. Горького, д.м.н., професор І.В. Василенко, професор каф. патоморфології ДонНМУ ім. М. Горького, д.м.н. Т.І. Шевченко
- Отримано 04.07.12,**
отримано у виправленому вигляді 22.08.12,
прийнято до публікації 23.07.12 □

Дядик О.О.¹, Іванова М.Д.², Ткаченко Л.І.³, Яровая Н.Ф.¹

¹Донецький національний медичинський університет ім. М. Горького

²Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, г. Київ

³КЛПУ Донецького обласного клінічного територіального медичинського об'єднання МЗ України

Dyadyk O.O.¹, Ivanova M.D.², Tkachenko L.I.³, Yarovaya N.F.¹

¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky

²National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv

³CHPI of Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Association of MH of Ukraine, Donetsk, Ukraine

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ

Резюме. С целью установления клинико-морфологических корреляций при первичных пролиферативных гломерулонефритах (ППГН), в частности особенностей тубулоинтерстициальных изменений, была проведена прижизненная патоморфологическая диагностика почек (ППДП) в сопоставлении с некоторыми клинико-лабораторными параметрами у 122 пациентов. У 67 установлен диагноз мезангиопролиферативного ГН (МППГН), у 55 — мезангиокапиллярного ГН (МКГН) I типа с тубулоинтерстициальным компонентом разной степени выраженности.

Клинико-морфологические корреляции свидетельствовали, что активные тубулоинтерстициальные изменения при ППГН ($r = -0,37$, $p < 0,005$) коррелировали со снижением относительной плотности мочи (37 % при МКГН и 73 % при МППГН) ($r = -0,53$, $p < 0,001$), наличием лейкоцитурии (64 % при МППГН и 91 % при МКГН) ($r = 0,57$, $p < 0,001$), протеинурии более 1 г/сутки (умеренной и выраженной — 42 и 16 % при МППГН, при МКГН — 30 и 58 % соответственно) ($r = 0,48$, $p < 0,05$), снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($r = -0,69$, $p < 0,001$); хронические тубулоинтерстициальные изменения при ППГН показали корреляцию с уровнем протеинурии более 2,5 г/л ($r = 0,5$, $p < 0,001$) и СКФ меньше 60 мл/мин (21 и 42 % при МППГН и МКГН соответственно) ($r = -0,65$, $p < 0,001$).

Ключевые слова: мезангиопролиферативный гломерулонефрит, мезангиокапиллярный гломерулонефрит, клинико-морфологические корреляции, тубулоинтерстициальный компонент.

CLINICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL CORRELATIONS IN PRIMARY PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

Summary. We aimed to estimate clinical and morphological correlations in primary proliferative glomerulonephritis (PPGN), particularly tubulointerstitial changes. For that reason we performed life-time kidney biopsy compared with clinical parameters in 122 patients. In 67 patients we diagnosed mesangioproliferative glomerulonephritis (MPGN) and in 55 mesangiocapillary glomerulonephritis type I (MCGN) with tubulointerstitial component of different levels of expression.

Clinical and morphological correlations demonstrated the active tubulointerstitial changes in PPGN ($r = -0.37$, $p < 0.005$) to be associated with decreased urine specific gravity (37 % in MPGN and 73 % in MCGN) ($r = -0.53$, $p < 0.001$), leukocyturia (64 % in MPGN and 91 % in MCGN) ($r = 0.57$, $p < 0.001$), proteinuria above 1 g/day (moderate and intensive: 42 and 16 % in MPGN, respectively, and 30 and 58 % in MCGN, respectively) ($r = 0.48$, $p < 0.05$), decreased glomerular filtration rate (GFR) ($r = -0.69$, $p < 0.001$). Chronic tubulointerstitial changes in PPGN correlated with proteinuria level more than 2.5 g/l ($r = 0.5$, $p < 0.001$) and GFR less than 60 ml/min (21 and 42 % in MPGN and MCGN, respectively) ($r = -0.65$, $p < 0.001$).

Key words: mesangioproliferative glomerulonephritis, mesangiocapillary glomerulonephritis, clinical and morphological correlations, tubulointerstitial component.

КУШНІРЕНКО С.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології та нирково-замісної терапії, м. Київ

ДИСМЕТАБОЛІЧНІ НЕФРОПАТІЇ У ДІТЕЙ

Резюме. У цій статті розглядаються причини виникнення дисметаболических нефропатій, класифікація, клінічні прояви й можливі ускладнення захворювання. Наведено схеми дієтотерапії при різних видах кристалурій, принципи санаторно-курортного лікування й профілактики.

Ключові слова: дисметаболическа нефропатія, діти.

Вступ

Дисметаболическі нефропатії — це група захворювань, що характеризується інтерстиціальним процесом у нирках внаслідок порушення обміну речовин. В Україні у практиці педіатра, сімейного лікаря частіше зустрічається синонім цього терміна — сечосольовий діатез. Поява солей у сечовому осаді може бути транзиторною (при одноманітному харчуванні чи тимчасових порушеннях ферментних систем організму) або постійною (при хронічних захворюваннях, генетично детермінованому порушенні обміну речовин, низькій якості питної води). До факторів, що сприяють утворенню кристалів, зараховують високу концентрацію каменеутворюючих солей у сечі, недостатній водний режим, рідке сечовипускання, тривале використання медикаментів, наявність інфекції сечових шляхів, порушення травлення та ін. Тривала кристалурія, незалежно від її причини, призводить до відкладення кристалів у нирковій тканині з розвитком інтерстиціального процесу або солей у порожнинній системі нирок з утворенням конкрементів, ускладненням у вигляді мікробнозапальних захворювань нирок і сечовивідних шляхів, порушенням уродинаміки [7].

Епідеміологія

Кристалурії та сечокам'яна хвороба (СКХ) займають одне з провідних місць у структурі урологічних і нефрологічних захворювань за поширеністю, частотою звернення по медичну допомогу і госпіталізацією в стаціонар. Так, від уролітіазу страждає 8–15 % населення Європи і Північної Америки. У країнах СНД від сечокам'яної хвороби, за даними деяких авторів, страждає від 3 до 6 % населення [5]. Найбільша поширеність відмічається у мешканців Центральної Азії, Північного Кавказу, Білорусії, Казахстану, Алтаю. Захворюваність на СКХ у Росії становить 500–550 випадків на 100 тис. населення. У цілому в дітей і дорослих СКХ частіше виявляється серед представників чоловічої статі. Поширеність захворювання серед дитячого населення набагато нижча, ніж у дорослих, і становить 19–20 випадків на 100 тис. населення, тоді як у підлітків — 80–82 випадки (у середньому 40,6 — за даними

2006 року і 109,31 — за даними 2010 року), у дорослих — 450–460 випадків на 100 тис. населення [3]. Згідно з даними щорічних звітів відділення нефрології Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1, кількість дітей, госпіталізованих з приводу дисметаболическої нефропатії, зросла з 4,58 % за 2006 р. до 9,65 % за 2011 р. Крім того, у 34 % дітей, госпіталізованих у відділення нефрології, супутній діагноз представлений дисметаболическою нефропатією або кристалурією. За даними російських колег, частота виявлення дисметаболических нефропатій в останні роки коливається в межах 11–13 %, що також значно перевищує показники 2000-х років, коли вони становили 9,6–7,9 % у загальній структурі хвороб нирок.

Класифікація кристалурій

Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду

Е 79. Порушення обміну пуринів та піримідинів.

Е 79.0 Гіперурикемія без ознак артриту та подагричних вузлів.

Е 79.1 Синдром Леша — Ніхена.

Е 79.8 Інші порушення обміну пуринів та піримідинів.

Е 79.9 Порушення обміну пуринів та піримідинів, не уточнене.

Е 83. Порушення мінерального обміну.

Е 83.4 Порушення обміну магнію.

Е 83.5 Порушення обміну кальцію.

Е 83.8 Інші порушення мінерального обміну.

Е 83.9 Порушення мінерального обміну, не уточнене.

Ураження нирок при порушенні обміну сечової кислоти: гіперурикемія (первинна та вторинна); гіперурикозурія; подагра; ксантинурія; хвороба Леша — Ніхена.

Ураження нирок при порушенні обміну гліоксилової кислоти: первинна гіпероксалурія (I та II типи); оксалатна нефропатія; вторинна гіпероксалурія; фосфатурії; гіперкальціурії; цистинурії.

Етіологічні фактори

Причинами гіперурикозурії/гіперурикемії є: особливості харчування (переважання в раціоні продуктів, що містять пурини, — м'ясо, ковбаса, субпро-

дукти, консерви, ікра, шоколад), нервово-артритична аномалія конституції з рецидивуючим ацетонемічним синдромом, подагра у близьких родичів, спадкові захворювання, в основі яких лежать порушення синтезу сечової кислоти, — ксантинурия, хвороба Леша — Ніхена, тривале застосування медикаментів (сечогінні, цитостатики, антигіпертензивні препарати, нестероїдні протизапальні препарати), лімфопроліферативні захворювання.

Гіпероксалурия розвивається: при генетично детермінованих захворюваннях — первинній гіпероксалуриі, оксалатній нефропатії; вторинна — при вживанні великої кількості зелені, цитрусових, шипшини; у часто хворіючих дітей, дітей з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, при інфекціях сечовивідних шляхів, тривалому застосуванні глюкокортикоїдів, протисудомних препаратів, дефіциті вітаміну В₆ [4].

Підвищення екскреції фосфатів (трипельфосфатів або аморфних фосфатів) і кальцію виникає при вітамін-Д дефіцитному рахіті, тубулопатіях (спадкових захворюваннях, що супроводжуються порушенням фосфорно-кальцієвого обміну), ювенільному остеопорозі, переважанні молочних продуктів у раціоні дитини, у часто хворіючих дітей.

Діагностика

Критеріями встановлення діагнозу є: документоване порушення обміну речовин з надлишком солей у сечі, виявлення ехопозитивних включень у мисках нирок за даними УЗД та наявність сечового синдрому [1].

Обстеження пацієнта з дисметаболічною нефропатією включає: збір анамнезу (в тому числі родинного), проведення аналізів сечі (загального, аналізу за Нечипоренком, бактеріологічне дослідження сечі, аналіз за Зимницьким, добова протеїнурия), транспорту солей, загального аналізу крові, біохімічного дослідження крові, УЗД нирок та сечового міхура, за необхідності — проведення рентгенологічного обстеження (оглядової рентгенографії органів черевної порожнини, екскреторної урографії). «Строкатий» сечовий синдром у пацієнта з дисметаболічною нефропатією характеризується наявністю солей (урати, фосфати, оксалати), лейкоцитурією та еритроцитурією, протеїнуриєю; може супроводжуватися зміною кольору сечі, збільшенням її відносної щільності. Аналіз транспорту солей передбачає визначення рН сечі, екскреції сечової кислоти, оксалатів, кальцію і фосфору з сечею, вмісту сечової кислоти, фосфору і кальцію у сироватці крові (табл. 1). При УЗД солі виглядають як ехопозитивні утворення.

Таблиця 1. Транспорт солей

Показник	Кров	Сеча
рН		6,2–6,5
Оксалати		1 мг/кг/добу
Сечова кислота	До 0,36–0,4 ммоль/л	До 4,0 ммоль/л
Кальцій	2,2–2,6 ммоль/л	2,5–7,5 ммоль/л
Фосфор	1,0–1,6 ммоль/л	27–33 ммоль/л

Клініка, можливі ускладнення

Клінічними проявами дисметаболічної нефропатії найчастіше є: дизуричні явища, больовий синдром, зміна кольору сечі — цегляно-червоний (при уратурії), молочносірий (при фосфатурії), біло-жовтий (при оксалуриі); гематурія, диспептичні розлади.

Можливі ускладнення: приєднання запалення (цистит, пієлонефрит), кровотеча, підвищення артеріального тиску (особливо у підлітків та дорослих), СКХ, гостра ниркова недостатність, формування інтерстиціального процесу в нирках, хронічної ниркової недостатності.

Лікування

В основі лікування дисметаболічної нефропатії лежить регулярне дотримання дієти (табл. 2–4), що включає раціональне змішане харчування, залежно від типу кристалурії, і виключає функціональне навантаження для активної частини нефрона — тубулярного апарату. Для збільшення діурезу призначається велика кількість рідини — 2 л/1,73 м² поверхні тіла. У лікуванні дітей з дисметаболічними нефропатіями широко застосовуються фітопрепарати і збори лікарських рослин, що чинять літолітичну дію, покращують обмінні процеси, сприяють виведенню продуктів обміну не тільки через сечовидільну систему, але і через шлунково-кишковий тракт [6, 8].

Фітопрепарати справляють комплексну дію: діуретичну, протизапальну, спазмолітичну, антиоксидантну, нефропротекторну та ін.

У терапії дисметаболічної нефропатії, крім дієтичних рекомендацій і застосування літолітичних препаратів, необхідно також застосовувати мембраностабілізатори і ферменти [2]. Для усунення больового синдрому застосовуються спазмолітики та нестероїдні протизапальні препарати. Курс лікування триває 1–2 місяці.

При гіперурикозуриі/гіперурикемії призначають:

- блемарен 1 табл. 3 р/добу під контролем рН сечі;
- канефрон (7–50 крап. 3 р/добу, 1 драже 3 р/добу);
- алопуринол 5 мг/кг/добу (рівень сечової кислоти в сироватці крові > 0,5 ммоль/л та відсутність ефекту від застосування дієтотерапії).

При гіпероксалуриі призначають:

- уролесан 1 капс. 3 р/добу (5 мл 3 р/добу, 8–10 крапель 3 р/добу) 10 діб → ферменти 1 др. 3 р. 10 діб → канефрон 1 др. 3 р/добу 10 діб;
- часникові капсули 2 капс. 3 р/добу + уролесан 1 капс. 3 р/добу (5 мл 3 р/добу, 8–10 крапель 3 р/добу);
- піридоксин (В₆) 1–3 мг/кг/добу, ортофосфати (2% розчин ксидифону 1 ч.л. 3 р/добу або омега-3 1–2 капс./добу).

При фосфатурії призначають:

- уролесан 1 капс. 3 р/добу (5 мл 3 р/добу, 8–10 крапель 3 р/добу) 10 діб → ферменти 1 др. 3 р. 10 діб → канефрон 1 др. 3 р/добу 10 діб;
- ортофосфати (2% розчин ксидифону 1 ч.л. 3 р/добу або омега-3 1–2 капс./добу + уролесан 1 капс. 3 р/добу (5 мл 3 р/добу, 8–10 крапель 3 р/добу);
- вітамін D₃ (альфакальцидол, кальцитріол) 0,25–0,5 мкг/добу.

Дієтотерапія

Таблиця 2. Дієтотерапія при гіперурикозурії (уратурії)

Не рекомендується	Обмежується	Дозволяється
М'ясо, птиця, риба		
Бульйон м'ясний, рибний, печінка, язик, свинина, сало, баранячий та яловичий жир, нирки, оселедець, шпроти	Відварене м'ясо нежирне, риба нежирна до 150 г на добу. 2–3 рази на тиждень м'ясо та рибу слід виключати з раціону	
Молочні продукти		
	Сир, молоко, сметана, твердий сир, кисле молоко	Молочні супи
Яйця		
	Яйця обмежено	
Жири		
		Вершкове масло, олія, риб'ячий жир
Крупи		
		Круп'яні страви
Хліб та мучні вироби		
	Здоба обмежено	Чорний та білий хліб, мучні продукти
Овочі		
Шпинат, щавель, редька, томати, квасоля, гриби	Цибуля, часник, свіжі гриби	Зелень та овочі, овочеві супи, овочеві страви краще комбінувати з круп'яними і мучними
Флоди, солодкі страви, солодощі, фрукти та ягоди		
Шоколад, агрус, сливи, яблука антонівка, порічка, журавлина	Полуниця, суниця	Цукор, солодощі, ягоди та фрукти, лимони, вітаміни
Напої		
Какао, міцний чай, кава натуральна, алкоголь		Чай з молоком, настій шипшини, соки до 2,5 л на добу
Прянощі		
	Оцет обмежено	Кориця, ваніль, лавровий лист, петрушка, кріп

Таблиця 3. Дієтотерапія при гіпероксалурії

Не рекомендується	Обмежується	Дозволяється
1	2	3
М'ясо, птиця, риба		
Бульйон м'ясний і відвари, ковбаси, копчена риба, телятина, печінка, нирки, кістки, оселедець, рибні консерви, рибні відвари	М'ясо та риба відварені і парові 100 г на добу або 150–200 г через день, у тому числі варені ковбаси, сосиски	Ікра паюсна, салати з відвареного м'яса і риби
Молочні продукти		
Солоні сири	Сир, молоко, сметана, твердий сир, кисляк, молочний суп	Вершкове масло
Яйця		
	Яйце — один жовток на день, страви з яєць у помірній кількості	
Жири		
	Сметана як приправа	Жири рослинні і тваринні
Крупи		
		Круп'яні страви
Хліб та мучні вироби		
		Мучні вироби, макарони, пироги, здоба, кондитерські вироби, хліб білий і сірий (учорашній)
Овочі		
Шпинат, щавель, буряк, ревіль, редька, томати, квасоля, печериці, соя, горох, жарена картопля, брюссельська капуста	Гриби, картопля помірно	Овочі, крім перерахованих, овочеві супи, картопляні страви (крім жарених), цвітна та біла капуста, морква, гарбуз, огірки без шкірки

Закінчення табл. 3

1	2	3
Фрукти, солодкі страви, солодощі, фрукти та ягоди		
Шоколад, агрус, сливи, порічка, журавлина, суниця, інжир, цукерки, цитрусові, шипшина	Цукор, варення, мед у помірній кількості	Фрукти у сирому, вареному, запеченому вигляді, ягоди у підвищеній кількості, яблука, крім антонівки, груші, персики, абрикоси, банани, виноград, кизил, айва, вишня, чорна смородина, кавун
Напої		
Какао, шоколад, міцний чай, кава натуральна, алкоголь	Чай німецький	Овочеві соки, настій з листя винограду, чорної смородини, киселі, компоти і соки (крім застережених), всього до 2 л/добу
Прянощі		
Желатин, перець, гірчиця, хрон	Цибуля, часник, лимони, оцет, лавровий лист, сіль 8–10 г/добу	Петрушка

Таблиця 4. Дієтотерапія при фосфатурії

Не рекомендується	Обмежується	Дозволяється
М'ясо, птиця, риба		
Копченості, консерви		М'ясо, птиця, риба, оселедець, ікра, м'ясні та рибні закуски, супи на м'ясному і рибному бульйонах, котлети
Молочні продукти		
Молоко, сир, твердий сир, молочний суп	Сметана в суп як приправа 25–50 г/добу	
Яйця		
Свіжі яйця і страви з них	0,5 яйця/добу	
Жири		
		Вершкове масло, олія
Крупи		
Каші на молоці		Каші на воді
Хліб та мучні вироби		
Здобний хліб, здоба на молоці		Макаронні вироби, пудинги, запіканки
Овочі		
Овочі й овочеві супи, щі, борщі	Різка обмеження овочів, капусти, гарбуза, гороху	Супи на грибному бульйоні
Фрукти, солодкі страви, солодощі, фрукти та ягоди		
Фруктові супи, шипшина, цитрусові	Брусниця, порічка, кислі яблука, суниця, горіхи 30–40 г/добу	Цукор, солодощі
Напої		
Алкоголь		Чай німецький, кавуни, морс з журавлини, брусниці, всього до 2 л/добу
Прянощі		
Гострі закуски, перець, часник, гірчиця, ванілін	Лимон 1 шт/тиждень	

Профілактика та санаторно-курортне лікування

Аналіз захворюваності хвороб сечової системи дозволив зробити висновок про необхідність зближення позицій урологів і нефрологів у вирішенні загальних проблем для подальшого удосконалення спеціалізованої допомоги дітям. Це стосується в першу чергу не тільки вроджених вад розвитку сечовивідної системи, але й обмінної патології нирок. Спільний аналіз ситуації дозволив відпрацювати позицію стосовно профілактики дисметаболических нефропатій. Для профілактики кристалурії рекомендується диспансерне спостереження за дітьми з родин, у яких є спадкова схильність до СКХ, часто хворіючими дітьми, з хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, дітьми,

які протягом тривалого часу (місяці, роки) отримують будь-які препарати (глюкокортикоїди, цитостатики, нестероїдні протизапальні препарати, сечогінні, протисудомні, антигіпертензивні та інші). Періодично контролювати загальний аналіз сечі, за необхідності — проводити більш поглиблене обстеження — УЗД нирок, аналіз транспорту солей та ін. З метою профілактики дисметаболическої нефропатії необхідно вживати достатню кількість рідини: у холодний період року — 40 мл/кг маси тіла на добу, влітку — до 60 мл/кг/добу (за відсутності артеріальної гіпертензії). Діти з дисметаболическою нефропатією повинні знаходитися на диспансерному обліку у дитячого нефролога, контролювати загальний аналіз сечі 1 раз на місяць (за наявності інфекції сечовивідних шляхів 1 раз на 2 тижні), аналіз транспорту солей та УЗД нирок — 1 раз на 6 місяців,

поглиблене обстеження в умовах стаціонару проходити 1 раз на рік. Обов'язковими є контроль за нирковими функціями з визначенням швидкості клубочкової фільтрації. З урахуванням концепції хронічної хвороби нирок урологічного підходу до даних пацієнтів недостатньо. Нефрологічна складова вкрай необхідна для профілактики обмінних нефропатій з метою попередження розвитку ускладнень.

Санаторно-курортне лікування передбачає вживання таких мінеральних вод:

— при гіперурикозурії: сваялва, лужанська, поляна квасова, бжні, есендуки № 4 та 17, боржомі;

— гіпероксалурії: есендуки № 20, смірновська, нафтуса, слов'янівська, саїрме.

— фосфатурії: доломітний нарзан.

При вживанні мінеральної води її кількість не повинна перевищувати 3–5 мл/кг маси тіла (на один прийом не більше 200 мл).

Висновки

Дисметаболическа нефропатія — група захворювань з різною етіологією і патогенезом, що характеризується інтерстиціальним процесом у нирках внаслідок порушення обміну речовин.

Поява солей у сечовому осаді може бути ознакою спадкової патології, а частіше — відображенням стану здоров'я і способу життя дітей. Своєчасна діагностика дисметаболическої нефропатії та її адекватна терапія дають можливість стабілізувати обмін речовин у дитини, призупинити розвиток ускладнень та запобігти їм.

Список літератури

1. Іванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря: Навчально-методичний посібник. — 2-ге вид., переробл. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2012. — 400 с.

- Кушниренко С.В. Возможности энзимотерапии при дисметаболических нефропатиях у детей // Современная педиатрия. — 2010. — № 2. — С. 1-3.
- Маковецкая Г.А. Совершенствование нефрологической помощи в регионе на основе мониторинга заболеваемости и эволюции болезней почек у детей / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Н.И. Куликова и др. // Российский педиатрический журнал. — 2011. — № 1. — С. 37-41.
- Нефрологічний портфель сучасного лікаря. Частина II. Дисметаболическа нефропатія: Посібник для лікарів / О.О. Добрик, Д.Д. Іванов. — Львів, 2012. — 47 с.
- Нефрологія детского возраста: Руководство для врачей / М.В. Эрман. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2010. — 683 с.
- Россихин В.В. Оптимизация лечения больных с мочевыми диатезами / В.В. Россихин, С.Я. Мысько // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 297. — С. 17-18.
- Современные представления о модуляторах оксидантного нефролитиаза. Стимуляторы кристаллизации / А.Ю. Жариков, Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов // Нефрология. — 2009. — № 1. — С. 56-72.
- Шатохина О.В. Сравнительная эффективность различных режимов лечения дисметаболической нефропатии у детей / О.В. Шатохина, И.М. Османов, В.В. Длин и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — № 1. — С. 78-82.

Рецензент: головний н.с. відділу дитячої урології ДУ «Інститут урології НАМН України», д.м.н. В.Ф. Петербургський

Отримано 24.07.12 □

Кушниренко С.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии, г. Киев

ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Резюме. В данной статье рассматриваются причины возникновения дисметаболических нефропатий, классификация, клинические проявления и возможные осложнения заболевания. Представлены схемы диетотерапии при разных видах кристаллурий, принципы санаторно-курортного лечения и профилактики.

Ключевые слова: дисметаболическая нефропатия, дети.

Kushnirenko S.V.

National Medical Academy of Postgraduated Education named after P.L. Shupyk, Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Kyiv, Ukraine

DYSMETABOLIC NEPHROPATHIES IN CHILDREN

Summary. This article focuses on the causes leading to dysmetabolic nephropathies and deals with the classification, clinical manifestations and possible complications of the disease. Furthermore, dietary treatment regimens for different types of crystalluria and sanatorium-and-spa treatment and prevention principles are described.

Key words: dysmetabolic nephropathy, children.

Корпорація «Артеріум» — сучасна фармацевтична компанія, яка, використовуючи знання професіоналів фармацевтичної галузі та об'єднавши досвід двох видатних українських підприємств*, створила потужну базу для розробки та втілення інновацій. Співпрацюючи з провідними науковцями, застосовуючи передові технології та стандарти якості, «Артеріум» реалізовує свою місію турботи про здоров'я, тривале та більш продуктивне життя людей.

Завдяки активній інноваційній діяльності портфель продукції компанії регулярно поповнюється новими препаратами. Так, в останні три роки компанією випущено близько 40 нових лікарських засобів, а на даний момент впроваджується понад 90 проектів розробки препаратів. Препарати корпорації «Артеріум» загальною кількістю близько 150 найменувань представлені в 10 фармакотерапевтичних групах. Особливе місце в портфелі належить оригінальним розробкам, таким як Тіотриазолін, L-лізину есцинат, Тіоцетам, Уролесан, які завдяки своїй ефективності отримали визнання й довіру української та міжнародної медичної громадськості. Корпорація «Артеріум» демонструє високі темпи зростання експортних операцій — кожна четверта упаковка створюється для потреб зовнішніх ринків.

* Корпорація «Артеріум» створена у 2005 році двома українськими фармацевтичними підприємствами — ВАР «Київмедпрепарат» та АТ «Галічфарм».

ЛЕЧЕНИЕ ПОДАГРЫ: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД (по материалам Medscape Education, 2012, Prof. N.L. Edwards)

Состояния, с которыми связано наличие гиперурикемии/подагры:

- гипертензия;
- хроническая болезнь почек (ХБП);
- инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД) 2-го типа;
- метаболический синдром.

Кому назначается гипоурикемическая терапия

- Клинические проявления: 2 и более атаки подагры, наличие тофусов, наличие мочекаменной болезни.
- Группы риска: артериальная гипертензия, ожирение, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, СД 2-го типа, метаболический синдром, прием ИАПФ или БРА.

— Редкие почечные синдромы (например, магний-теряющая почка [1]).

Задачи гипоурикемической терапии:

- уменьшение/ликвидация подагрических атак;
- замедление прогрессирования ХБП;

— снижение кардиальных рисков при наличии метаболического синдрома, СД 2-го типа, артериальной гипертензии [2];

— уменьшение размеров тофусов (рис. 1, 2).

Снижение концентрации мочевой кислоты обеспечивает непосредственное улучшение функции почек, восстановление эффекта петлевых диуретиков, кардиопротекторный эффект, уменьшение необходимости применения нестероидных противовоспалительных средств, оказывающих негативный вазопрессорный кардио- и ренальные эффекты.

Три возможных механизма достижения гипоурикемического эффекта:

1) усиление выведения мочевой кислоты почками (пробенецид, урлесан, бензбромарон, Магнерот® [2]);

2) уменьшение образования мочевой кислоты (угнетение ксантиноксидазы аллопуринолом и фебукостатом, Магнерот® [2, 3]);

Таблица 1. Сравнительная характеристика фармакологических препаратов

Препарат	Титруемая доза	Преимущества	Недостатки	Снижение дозы при нарушении функции почек	При беременности
Аллопуринол	100–900 мг	Доступная терапия	Гастро-, гепатотоксичность, сыпь, непереносимость	При СКФ < 60 мл/мин — осторожно, 10–20 — 200 мг, < 10 — 100 мг	Запрещен
Фебукостат	40–120 (240) мг	Низкая частота побочных эффектов	Не зарегистрирован в Украине	При СКФ < 30 мл/мин: 40–20 мг	Запрещен
Пеглотиказа	8–64 мг	Деградация тофусов	Только на рынке США, высокая стоимость, в/в инфузия, контроль Г-6-ФДГ		Запрещен
Магнерот®	3000–1500 мг	Доступная терапия, низкая частота побочных эффектов, кардиопротективный эффект	Диарея, нерегулярный стул	При СКФ менее 30 мл/мин: 500 мг 2–1 раз	Возможно, на усмотрение врача

Примечания: Г-6-ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.



Рисунок 1



Рисунок 2

3) прямая деградация растворимых уратов (пеглотиказа [3]).

Лабораторная диагностика гиперурикемии: уровень мочевой кислоты сыворотки крови (реже моноурата натрия).

Целевой уровень мочевой кислоты: менее 360 ммоль/л (EULAR, 2010) или менее 300 ммоль/л (BSR, BHPRG)[4].

Сравнительная характеристика фармакологических препаратов представлена в табл. 1 [3, 5, 6].

Тактика лечения аллопуринолом [5]: начальная доза 100 мг для уменьшения риска обострения подагры, титрование дозы до 300 мг утром после завтрака в течение 2 недель, при недостижении целевого уровня мочевой кислоты — титрование дозы до 800 мг (FDA) или 900 мг (British Society for Rheumatology, 2007) в 2–3 приема в течение 2 недель. Средняя эффективная доза — 400 мг/сут (женщины — 300 мг/сут), в терапевтическом интервале 300–600 мг достигается целевой уровень мочевой кислоты у 78 % пациентов с удовлетворительной переносимостью.

Тактика лечения фебукостатом [3]: начальная доза 40 мг, титрование в течение 2 недель до 80 мг, при недостижении целевого уровня мочевой кислоты — до 120 мг в течение 2 недель. Средняя эффективная доза 80 мг в 1,5–2 раза эффективнее 300 мг аллопуринола.

Тактика лечения пеглотиказой [3]: 8 мг внутривенная инфузия один раз в 2 недели на протяже-

нии 12–16 недель. Контроль уровня мочевой кислоты перед каждой инфузией.

Тактика лечения препаратом Магнерот® [6]: начальная доза 1000 мг оротата магния (2 таблетки) трижды в день — первая неделя, затем снижение дозы до 500 мг трижды в день.

Фебукостат, пеглотиказа и Магнерот® являются альтернативой аллопуринолу. Среди доступных на украинском рынке препаратов для коррекции гиперурикемии следует обратить внимание на препарат Магнерот® производства немецкой фармацевтической компании «Верваг Фарма ГмБХ и Ко.КГ», выпускающийся в таблетках по 500 мг оротата магния. На сегодня зарегистрированными показаниями к назначению этого препарата являются: комплексное лечение и профилактика инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, атеросклероза, артериальной гипертензии, спастических состояний (в том числе мышечных судорог), которые сопровождаются дефицитом магния, лечение суправентрикулярного нарушения сердечного ритма, недостаточности левого желудочка, нарушений липидного обмена. Важно, что применение препарата при беременности или в период кормления грудью возможно, поскольку в эти периоды потребность в магнии значительно увеличивается. Если его содержание в организме не сбалансировано, это может привести к серьезным осложнениям как для матери, так и для ребенка. Противопоказаниями для назначения магния оротата являются повышенная чувствительность к компонентам препарата, гипермагниемия, гипокальциемия, мочекаменная болезнь (фосфатные и кальциево-магниевые конкременты), нарушения функции почек, выраженная брадикардия и атрио-вентрикулярная блокада (I–II степени), а также детский возраст [6].

Фактически лишь Магнерот® может быть использован при непереносимости/плохой переносимости аллопуринола или как самостоятельная альтернативная терапия, в том числе у беременных и кормящих. Более половины беременных, имеющих повышенный уровень мочевой кислоты и эпизодические проявления подагры, испытывают ухудшения, начиная со второго триместра. Учитывая свойство Магнерота® снижать аппетит, его применение у данной категории пациентов становится особенно привлекательным.

Пробенецид должен назначаться специалистом (ревматологом). Бензбромарон не зарегистрирован в Украине. Уролесан обычно рассматривается как дополнительная опция к назначенной основ-

ной терапии. Урикозурическим действием обладают также амлодипин, аторвастатин, фенофибрат, лозартан, гипоурикемическим — севеламер, инозитолы [3].

Следует подчеркнуть, что желательное использование нестероидных противовоспалительных средств из группы селективных ингибиторов ЦОГ II.

К общим диетическим рекомендациям по снижению гиперурикемии относятся следующие замечания:

— низкопуриновая пища эффективна, но, как правило, является невкусной;

— диета призвана уменьшать инсулинорезистентность и способствовать снижению веса;

— целесообразно уменьшать порции;

— любой алкоголь увеличивает содержание мочевой кислоты крови и провоцирует приступы подагры;

— следует избегать богатой фруктозой пищи.

Таким образом, гипоурикемическая терапия улучшает кардиоваскулярный прогноз и функциональное состояние почек, способствует большей эффективности диуретиков и, очевидно, является неотъемлемой составляющей терапии сахарного диабета и ХБП. Помимо известного аллопуринола целесообразно помнить о скором выходе на рынок аденурика (фебукостата) и krystexxa (пеглотиказы), а также об эффективной и хорошо переносимой, в том числе для беременных, терапии препаратом Магнерот®.

Тестовый контроль знаний по подагре: <http://arthritis.webmd.com/rm-quiz-gout-smarts>

Список литературы

1. *Ulmann A., Hadj S., Lacour B., Bourdeau A., Bader C. Renal magnesium and phosphate wastage in a patient with hypercalciuria and nephrocalcinosis: effect of oral phosphorus and magnesium supplements // Nephron. — 1985. — 40(1). — 83-7.*
2. *Кравчун П.Г., Ольховский Д.В., Крапивко С.А., Борзова Е.Ю. Эффективность применения магния орота в лечении больных артериальной гипертензией с ожирением и хронической сердечной недостаточностью // Межд. мед. журн. — 2009. — № 3.— С. 120-123.*
3. *<http://en.wikipedia.org/wiki/Pegloticase>*
4. *Jordan K.M., Cameron J.S., Snaith M. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout // Rheumatology (Oxford). — 2007. — 46. — 1372-1374.*
5. *US National Library of Medicine Daily Med: FDA information: allopurinoltablet. Available at <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/search.cfm?startswith=allopurinol>. Accessed February 2009.*
6. *Инструкция к назначению препарата Магнерот®.*

**Подготовил проф. Иванов Д.Д.,
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев**

Получено 20.07.12 □



ПОДВІЙНА ДІЯ ЗАВДЯКИ ПОЄДНАННЮ¹

МАГНЕРОТ®

Показання до застосування:

- ішемічна хвороба серця,
- інфаркт міокарда,
- порушення ритму,
- пролапс мітрального клапана,
- артеріальна гіпертензія,
- нейровегетативні порушення.



ПІ МОЗ Україна № UA-0002/01/01 від 06.01.2011 р. № 4

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить магнію оратату дигідрату 500 мг (що відповідає 2,7 мвал, 1,35 ммоль або 32,8 мг магнію); допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кармелоза, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, повідон К30, лактози моногідрат, натрію цикламат, тальк, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. Фармакотерапевтична група. Мінеральні домішки. Магнію оратат. Код АТС А12С С09. **Клінічні характеристики.** **Показання.** У комплексному лікуванні і для профілактики інфаркту міокарда, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, спастичних станів (у тому числі м'язових судом), які супроводжуються дефіцитом магнію. Лікування суправентрикулярного порушення серцевого ритму, недостатності лівого шлуночка, порушень ліпідного обміну. **Протипоказання.** Магнерот® протипоказаний особам з підвищеною чутливістю до компонентів препарату, а також при гіпермагніємії, гіпокальціємії, сенокам'яній хворобі (фосфатні та кальцієво-магнієві конкременти), при порушенні функції нирок, вираженій брадикардії та атріовентрикулярній блокаді (I–II ступеня). Дитячий вік. **Спосіб застосування та дози.** Призначають по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 7 днів, потім – по 1 таблетці 2–3 рази на добу. Тривалість курсу лікування не менше 4–6 тижнів. При необхідності курс лікування можна повторити. При нічних судомах м'язів литки рекомендується приймати вечері по 2–3 таблетки. Максимальна добова доза Магнерот® – 6 таблеток на добу (3000 мг магнію оратату дигідрату). Магнерот® приймати за 1 годину до вживання їжі. Таблетки варто заливати невеликою кількістю рідини (1 склянка води).

1. Корпачев В.В., Гурина Н.М., Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко АМН України, г. Київ. Метаболические эффекты и клиническое применение магния оратата // Международный эндокринологический журнал, 2007, № 2. 2. Haase N., Golf S.W., Zickmann B., 2003. 3. Geiss K.R., Sterglou N., Neuenfeld H.U., Jester H.G. Effects of magnesium orotate on exercise tolerance in patients with coronary heart disease // Cardio Drug Ther. 1998, 12, 153-156. 4. Ziskoven R.M. Erfahrungshellkunde. 1986, 12, 888-892.

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.



Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua

Фітотерапія: ефективно, безпечно, зручно

АНТИМІКРОБНА
ДІЯ

СПАЗМОЛІТИЧНА
ДІЯ

ОБВОЛІКАЮЧА
ДІЯ

РЕГЕНЕРУЮЧА
ДІЯ

ПРОТИЗАПАЛЬНА
ДІЯ



ПрАТ «Ліктрави»
Адреса: 10001, м. Житомир, Київське шосе, 21
www.liktravy.com.ua
Ресстраційне свідоцтво № UA/068701/01 від 07.07.2009 № 487

МЕСТО ФИТОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении, инфекционно-воспалительные заболевания нижних мочевыводящих путей (уретриты, циститы), а также мочекаменная болезнь (МКБ) продолжают оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной урологии. Это связано с высокой распространенностью данной патологии, особенно у лиц молодого и среднего возраста, с частым рецидивированием заболеваний и наличием осложнений, приводящих к утрате трудоспособности. Так, мочекаменная болезнь продолжает оставаться одной из основных причин почечной недостаточности: от 3,6 до 7,3 % больных нуждаются в проведении программного гемодиализа. Именно поэтому инфекционно-воспалительные заболевания нижних мочевыводящих путей и МКБ требуют своевременного, эффективного и безопасного лечения, направленного в том числе на предупреждение рецидивов и осложнений.

Уретрит — воспаление мочеиспускательного канала (уретры). В зависимости от этиологии принято выделять два вида уретритов — инфекционные и неинфекционные. Возбудителями инфекционного заболевания могут быть различные микроорганизмы:

- специфические — микроорганизмы, вызывающие только венерические болезни (гонококк, хламидия, уреаплазма, микопlasма, трихомонада, режс гарднерелла). Инфекции могут сочетаться друг с другом или с болезнями, вызываемыми другими бактериями, вирусами, грибами;

- неспецифические — микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенной микрофлоре (стафилококк, стрептококк, протей, кишечная палочка и другие).

В результате травмы уретры может возникнуть неинфекционный уретрит, как самостоятельно, например, при прохождении через мочеиспускательный канал камня при МКБ, так и во время инструментального обследования: катетеризации мочевого пузыря, цистоскопии.

В первую очередь уретрит сопровождается болью, резью, жжением, зудом и любым другим дискомфортом при мочеиспускании. Неприятные ощущения могут быть в области половых органов или в промежности, но они всегда связаны с актом мочеиспускания.

Второй основной симптом уретрита — это выделения из мочеиспускательного канала. По своему ха-

рактеру они бывают как обильными, так и скудными, а качество их зависит от вида возбудителя. Обычно выделения бывают по утрам, при неспецифической бактериальной инфекции они обильные, слизистогнойные, зеленого цвета, с неприятным запахом.

Следует отметить, что мужчины, в силу анатомических особенностей (более длинная и узкая уретра), раньше и более остро ощущают появление симптомов уретрита. У женщин же симптоматика данного заболевания менее выражена и может вообще оставаться незамеченной.

Иногда мужчины могут отмечать слипание по утрам губок наружного отверстия мочеиспускательного канала и их покраснение. В редких случаях течение уретрита сопровождается только неприятными ощущениями при мочеиспускании, выделения и местные воспалительные симптомы отсутствуют.

Цистит (воспаление мочевого пузыря) — инфекционно-воспалительный процесс стенки мочевого пузыря, чаще локализующийся в его слизистой оболочке. Воспаление мочевого пузыря является одним из самых распространенных урологических заболеваний у женщин. В связи с неожиданным началом, острым течением, ярко выраженной симптоматикой цистит доставляет пациентам серьезные неудобства. Данное заболевание приводит к резкому нарушению нормального ритма жизни, социальной адаптации, снижению физической и психической активности, работоспособности, ограничению свободы передвижения, невозможности посещения работы и учебных заведений. По числу случаев временной нетрудоспособности среди урологических заболеваний цистит занимает первое место.

Заболевание является полиэтиологическим, но ведущей причиной считается, как правило, инфекция, воспаление мочевого пузыря другого происхождения встречается крайне редко. Возбудителями могут быть бактерии, вирусы, грибы рода *Candida* и т.д.

Инфицирование мочевого пузыря может осуществляться следующими путями:

- восходящий (уретральный путь);
- нисходящий — из почки и верхних мочевыводящих путей;
- лимфогенный — из соседних тазовых органов;
- *per continuitatem* — через стенку мочевого пузыря из расположенных рядом очагов воспаления.

Факторами риска цистита являются: нарушение уродинамики, снижение иммунитета, переохлажде-

ние, застойные явления в малом тазу, пиелонефрит, мочекаменная болезнь, беременность, роды, гормональный дисбаланс.

Острый цистит обычно возникает внезапно, после действия провоцирующих факторов и характеризуется триадой симптомов: дизурией (учащенное мочеиспускание, боль и жжение, затруднение мочеиспускания); терминальной гематурией (эритроциты в моче); пиурией (лейкоцитурией).

Хронический цистит (длительность течения более 3 месяцев) отличается разнообразной клинической картиной: от незначительного дискомфорта при мочеиспускании и легких болевых ощущений внизу живота до резко выраженных болей в проекции мочевого пузыря с учащенным мочеиспусканием.

Мочекаменная болезнь — это болезнь обмена веществ, вызванная различными эндогенными и/или экзогенными причинами, нередко носит наследственный характер и определяется наличием камня в мочевыводящей системе. Распространению МКБ способствуют условия современной жизни: гиподинамия, ведущая к нарушению фосфорно-кальциевого обмена, характер питания (обилие белка в пище). Предрасполагают к возникновению данного недуга такие факторы, как старший возраст, мужской пол, раса, климатические, географические и жилищные условия, профессия. Причинами образования камней могут быть и факторы местного характера: инфекции мочевых путей, анатомические и патологические изменения в верхних мочевых путях, приводящие к затруднению нормального оттока мочи из почек, обменные и сосудистые нарушения в организме.

Мочевые камни чаще образуются у лиц мужского пола, но у них реже, чем у женщин, выявляются наиболее тяжелые формы заболевания с кораллоподобными камнями, занимающими практически всю полостную систему почки. Благодаря современным технологиям в диагностике и лечении мочекаменной болезни, несмотря на рост заболеваемости, число тяжелых форм этой болезни за последнее десятилетие уменьшилось.

Единой концепции МКБ в настоящее время не существует, она является многофакторным заболеванием, и развитие ее связано с рядом сложных физико-химических процессов, происходящих в организме как в целом, так и на уровне мочевыводящей системы.

Присоединение мочевой инфекции не только существенно усугубляет течение заболевания, но и является важным дополнительным местным фактором возникновения и поддержания хронического (рецидивирующего) течения МКБ. Причина — неблагоприятное влияние на мочу продуктов жизнедеятельности ряда микроорганизмов, способствующих резкому ее ощелачиванию и бурному образованию кристаллов аморфных фосфатов, а при наличии ядра кристаллизации — быстрому росту камня.

В настоящее время всемирно признана минералогическая классификация мочевых камней. Примерно 70–80 % мочевых камней являются неорганическими соединениями кальция — оксалатами, фосфатами, карбонатами. Камни, содержащие соли магния, встречаются в 5–10 % случаев, они часто сочетаются с мочевой инфекцией. Камни, являющиеся производными мочевой кислоты, составляют до 15 % всех мочевых камней, причем с возрастом они встречаются все чаще. Наиболее редки белковые камни — их обнаруживают в 0,4–0,6 % случаев (цистиновые, ксантиновые и пр.), они свидетельствуют о нарушении обмена соответствующих аминокислот в организме больных. Однако в чистом виде камни встречаются не более чем в половине случаев, а у остальных больных в моче образуются смешанные по составу в различных пропорциях камни (полиминеральные), они сопровождаются параллельно протекающими обменными нарушениями и нередко присоединяющимися инфекционными процессами.

Течение мочекаменной болезни отличается крайним разнообразием. Иногда это лишь неприятный единичный эпизод в жизни, но нередко заболевание протекает упорно, с частыми рецидивами или принимает затяжной хронический характер, приводя к инвалидизации и даже смерти больных.

Нередко инфекции нижних мочевыводящих путей (уретриты, циститы) способствуют возникновению мочекаменной болезни. В свою очередь, МКБ может вызывать воспаление мочеиспускательного канала и мочевого пузыря.

Терапия инфекционно-воспалительных заболеваний нижних мочевыводящих путей и мочекаменной болезни должна быть комплексной, направленной на ликвидацию возбудителя и воспаления, нормализацию расстройств мочеиспускания, устранение болевого синдрома. С этой целью в качестве консервативного медикаментозного лечения показано назначение антибактериальных средств с учетом характера возбудителя, иммунотерапии, спазмолитиков и диуретиков.

В настоящее время при уретритах, циститах, мочекаменной болезни в качестве вспомогательного лечения все шире используются лекарственные растения. Это связано с тем, что фитотерапия хорошо переносится пациентами, практически не оказывая нежелательных эффектов. Травы хорошо сочетаются друг с другом, их можно использовать одновременно с любыми другими методами лечения, которыми располагает современная медицина, что позволяет гораздо эффективнее и быстрее добиться выздоровления. В тяжелых случаях добавление лекарственных растений к фармакотерапии повышает не только эффективность, но и безопасность лечения, так как они обладают мембраностабилизирующим эффектом и с увеличением диуреза из организма быстрее выводятся метаболиты, токсины и продукты клеточного распада. Фитотерапия при уретритах, циститах и МКБ направлена на борьбу с инфекцией, уменьше-

ние воспаления, болей, коррекцию водно-электролитного баланса. В ряде случаев, когда отсутствуют признаки острого процесса, лечение травами может быть основным видом терапии, оно незаменимо в восстановительном периоде заболеваний и используется для профилактики рецидивов болезни при ее хроническом течении.

Успех фитотерапии во многом зависит от качества продукции. Несомненным национальным лидером в производстве фитопрепаратов в Украине является ЧАО «Лектравы». Уже более 80 лет компания производит высококачественную продукцию, изготовленную из лекарственных трав, собранных **только** в экологически чистых зонах в соответствии с европейскими требованиями. В своем составе ЧАО «Лектравы» имеет современную радиологическую лабораторию. Сырье и готовые лекарственные формы проходят многократную проверку на содержание радионуклидов. Поэтому и врачи, и пациенты могут быть уверены в качестве и безопасности продукции. С декабря 2011 года стратегическим инвестором ЧАО «Лектравы» стала немецкая компания Martin Bauer Holding — признанный мировой лидер в области переработки лекарственного растительного сырья. В арсенале компании имеется полный спектр лекарственных трав для коррекции заболеваний всех органов и систем, в том числе урологических.

Специалисты ЧАО «Лектравы» в качестве фитотерапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях нижних мочевыводящих путей и мочекаменной болезни предлагают следующие травы.

Пол-пала (эрва шерстистая): препарат растительного происхождения, обладающий солевыводящим, мочегонным, противовоспалительным, спазмолитическим и антисептическим действием. Он обладает способностью растворять и выводить почечные конкременты. Его применение приводит к уменьшению интенсивности воспалительного процесса органов мочевыводящей системы, снижению мочевины в плазме крови и увеличению выведения ионов натрия и калия. Данные свойства пол-пала позволяют использовать его в качестве терапии у пациентов, страдающих начальной стадией мочекаменной болезни, воспалительными заболеваниями почек, мочевого пузыря, мочеточников и уретры. Настой эрвы шерстистой также может использоваться в комплексном лечении пациентов, перенесших оперативные вмешательства по поводу удаления камней в мочевыводящих путях. Способ применения достаточно прост. Для приготовления настоя 5 г травы помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл горячей питьевой воды и помещают на водяную баню на 15 минут. После чего при комнатной температуре охлаждают в течение 45 минут. Готовый настой процеживают и разводят питьевой водой до 200 мл.

Взрослые принимают по 50–100 мл настоя 2–3 р/день за 15–20 минут до еды. Детям, как правило, назначают по 15–30 мл 2–3 р/день. Рекомендованный курс терапии составляет 10–30 дней и

определяется переносимостью препарата и динамикой заболевания. В случае необходимости возможен повторный курс приема пол-пала спустя несколько месяцев после окончания предыдущего.

Почечный чай ортосифон обладает диуретическим, спазмолитическим, желчегонным действием, повышает секрецию желудочного сока, увеличивает содержание свободной соляной кислоты в желудочном соке. Мочегонный эффект ортосифона сопровождается выведением из организма мочевины, мочевой кислоты и хлоридов. Применяют его при острых и хронических заболеваниях почек, при отеках, обусловленных нарушением функции почек и сердечной недостаточностью. Для приготовления настоя 3 г листьев помещают в эмалированную посуду, заливают 1 стаканом кипяченой воды комнатной температуры, закрывают крышкой и в течение 15 минут нагревают на водяной бане. Настой дают остыть до комнатной температуры, после этого отжимают в процеженный раствор и доводят кипяченой водой до 200 мл. Взрослым пациентам рекомендован прием ортосифона по полстакана 2 р/день в теплом виде за 20–30 минут до еды. Детям школьного возраста назначают от 1/5 до 1/3 стакана 2 р/день. Очень удобны в применении фильтр-пакеты. Два фильтр-пакета помещают в стеклянную или эмалированную посуду, заливают стаканом кипятка и настаивают 15 минут.

Трава хвоща полевого применяется как мочегонное, кровоостанавливающее, противовоспалительное, противомикробное и гипотензивное средство. Кроме этого, экспериментально было установлено, что хвощ полевой обладает дезинтоксикационными свойствами, выводя радиоактивные вещества из организма. Его назначают преимущественно при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей. Для этого 10 г травы помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл кипяченой воды и в течение 15 минут нагревают на водяной бане. Затем остужают до комнатной температуры, процеживают и доводят до 200 мл питьевой водой. Настой принимают в теплом виде: взрослые по 1/2–1 стакану 3–4 р/день через 1 час после еды, дети в зависимости от возраста — по 1/5–1/3 стакана 3 р/день. Нельзя не акцентировать внимание на том, что для удобства пациентов ЧАО «Лектравы» выпускает траву хвоща полевого не только в расфасовке по 50 г в упаковке, но и в фильтр-пакетах. Это очень важное преимущество позволяет пациентам экономить время и усилия при приготовлении настоя. Достаточно залить 2 фильтр-пакета 200 мл (1 стакан) кипятка, закрыть и настоять 15 мин. Готовый настой взрослым следует принимать внутрь в теплом виде по 1/2–1 стакану 3–4 раза в день через 1 час после еды, а детям в зависимости от возраста — по 1/4–1/3 стакана 3 раза в день через 1 час после еды.

Листья толокнянки оказывают диуретическое, антисептическое, противовоспалительное и салуретическое действие, что обеспечивает их применение при воспалительных заболеваниях почек и

мочевыводящих путей, почечной недостаточности с нарушением водного и минерального обмена. Для приготовления отвара 1 столовую ложку листьев толокнянки помещают в эмалированную посуду и заливают 1 стаканом кипяченой воды. В течение 30 минут его нагревают на кипящей водяной бане, после чего немедленно процеживают, а остаток отжимают. Отвар доводят кипяченой водой до 200 мл. Взрослые принимают в теплом виде по 1 столовой ложке 5–6 р/день через 40 минут после еды. Перед употреблением отвар рекомендуется взбалтывать. Для детей отвар готовят из расчета 3 г листьев толокнянки на 100 мл воды. Разовая доза для ребенка 5 лет составляет 1 десертную ложку. Настой принимают 4 р/день через 40 минут после еды. Быстрый и простой вариант приготовления настоя листьев толокнянки — использование фильтр-пакетов. Для этого 1 фильтр-пакет помещают в стеклянную или эмалированную посуду, заливают 200 мл (1 стакан) кипятка, закрывают и настаивают 15 мин. Взрослые принимают в теплом виде по 1/2 стакана 5–6 раз в день через 40 мин после еды. Дети 5 лет принимают по 1/4 стакана 3–4 раза в день через 40 мин после еды.

Таким образом, лекарственные травы обладают неоспоримыми достоинствами:

— сочетают в себе противомикробные и противовоспалительные свойства, подавляя рост и развитие

микроорганизмов, что особенно ценно при хронических инфекционно-воспалительных процессах в мочевыводящих путях;

— спазмолитическое действие используется для борьбы с болевым синдромом, развивающимся в результате спастического сокращения мочеточников, мочевого пузыря и уретры вследствие раздражения их слизистой мелкими камнями или песком при мочекаменной болезни или при выраженном воспалении;

— мочегонное действие проявляется в увеличении количества выделяемой мочи за счет ее объема и частоты мочеиспускания. Вместе с ней удаляется избыток солей и продуктов обмена. Улучшается кровообращение в почках и увеличивается скорость фильтрации мочи, уменьшается обратное всасывание солей в канальцах почки.

Высокое качество и уникальные свойства полпала, ортосифона, хвоща полевого и толокнянки позволяют с уверенностью рекомендовать их для лечения и профилактики рецидивов и осложнений у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей и мочекаменной болезни.

*Подготовила Татьяна Чистик
Получено 04.09.12* □

БИБЛИОТЕКА СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Цена комплекта 259 грн



Мавродий Владимир Михайлович

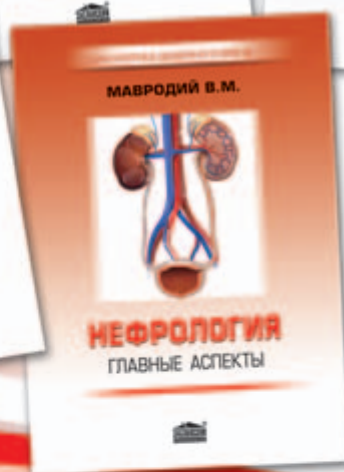
Закончил Одесский медицинский университет в 1974 г. После окончания клинической ординатуры в 1980 г. защитил кандидатскую диссертацию по исследованиям язвенной болезни, в 1993 г. докторскую диссертацию по лечению острых гепатитов. Имеет более 27 лет научно-педагогического стажа, прошел путь от ассистента до профессора. Руководитель 8 кандидатских диссертаций. До 2003 г. работал профессором кафедры терапии и семейной медицины. При этом в 1995–2002 гг. был главным терапевтом Одесской области.

С 1997 г. — глава Ассоциации семейных врачей Одесского региона.

С 2002 г. — заместитель генерального директора по лечебной работе медицинской компании «INTO-SANA».

Автор 188 научных работ, 72 методических рекомендаций и 14 монографий.

Написанные в последнее время монографии посвящены вопросам неотложной и интенсивной терапии, кардиологии, пульмонологии, нефрологии, гастроэнтерологии, аллергологии, диагностике и лечению сахарного диабета и анемий.



КНИГИ МОЖНО ПРИОБРЕСТИ В ФИРМЕННЫХ
МАГАЗИНАХ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

БУКВА МЕД
медицинская литература
www.bukvameds.com.ua

С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ

ХАРЬКОВ, 61058, ул. Галана, 5.
Телефоны: +380 (57) 703-34-04,
+380 (50) 559-64-30, +380 (96) 951-65-01

КИЕВ, 01032, ул. Ярославская, 39
(ст. метро «Контрактовая площадь»-1).
Телефоны: +380 (44) 463-76-96,
+380 (50) 916-69-64, +380 (67) 481-81-17

ДОНЕЦК, 83003, пр. Ильича, 16,
ДонНМУ им. М. Горького, корпус № 1 (морфологический).
Телефоны: +380 (62) 213-03-72, +380 (96) 385-61-45



ПРОВІДНА ГЛОБАЛЬНА ДИВЕРСИФІКОВАНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ,

яка відкриває, розробляє та постачає терапевтичні рішення для здоров'я людей,
ЩО БАЗУЮТЬСЯ НА ПОТРЕБАХ ПАЦІЄНТІВ

За участі приблизно 110 000 співробітників у 100 країнах світу компанія Санофі та її партнери здійснюють свою діяльність, щоб зберегти здоров'я, покращити якість життя та **задовольнити потреби у сфері охорони здоров'я 7 мільярдів людей в усьому світі.**

Розвиток Санофі базується на шести платформах зростання: **ринки, що розвиваються, людські вакцини, методи лікування діабету, товари для здоров'я, інноваційні препарати та ветеринарія.** Завдяки придбанню компанії Genzyme Санофі значно підсилила свою експертизу в біотехнології та лікуванні рідкісних захворювань.

За допомогою нашої глобальної присутності та зобов'язань, що підтверджені нашими діями щодо покращення доступу до інноваційних ліків та медичних рішень, **ми невтомно працюємо, аби щодня змінювати життя людей на краще.**

СИМПОЗИУМ «ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК»

Проводит: Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.

Рекомендован: нефрологам, терапевтам, семейным врачам.

ИВАНОВ Д.Д.

НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Изменение фосфорно-кальциевого обмена представляет собой один из наиболее неблагоприятных синдромов развивающейся хронической почечной недостаточности (ХПН). KDIGO® (2009) классифицирует минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (ХБП-МКН) следующим образом [1, 2].

Системное нарушение костно-минерального метаболизма, обусловленное ХБП и манифестирующее одним из следующих признаков или их комбинацией:

- отклонения в метаболизме кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ) или витамина D;
- нарушения обмена кости, минерализации, объема, линейного роста или ее прочности;
- сосудистая или тканевая кальцификация.

KDIGO® (2009) [2] рекомендует мониторинг сывороточных уровней кальция, фосфата, ПТГ и активности щелочной фосфатазы (ЩФ), начиная с ХБП 3-й стадии (1С), а у детей предлагается начинать такое мониторирование с ХБП 2-й стадии (2D).

Целесообразными могут быть следующие интервалы мониторирования (табл. 1):

- при ХБП 3-й стадии: для кальция и фосфата сыворотки каждые 6–12 месяцев; и для ПТГ — основываясь на его начальном уровне и темпах прогрессирования ХБП;
- при ХБП 4-й стадии: для кальция и фосфата сыворотки — каждые 3–6 месяцев; и для ПТГ — каждые 6–12 месяцев;

— при ХБП 5-й стадии, включая 5D: для кальция и фосфата сыворотки — каждые 1–3 месяца; и для ПТГ — каждые 3–6 месяцев;

— при ХБП 4–5D стадий: уровень активности щелочной фосфатазы — каждые 12 месяцев или чаще при наличии повышенного уровня ПТГ.

У пациентов с ХБП, получающих лечение по поводу ХБП-МКН, либо у тех, у кого обнаружены биохимические нарушения, целесообразно увеличить частоту измерений для мониторинга их трендов, эффективности терапии и побочных эффектов (уровень доказательности не классифицирован). В дополнение у пациентов с ХБП 3–5D стадий возможно измерение уровня 25(ОН)D (кальцидиола) с частотой повторных измерений, определяемой начальным уровнем и проводимой терапией (2С). При коррекции дефицита и недостаточности витамина D KDIGO® (2009) [2] предлагает использовать лечебные стратегии, рекомендуемые для общей популяции (2С).

Началом развития костно-минеральных нарушений является снижение способности почек к экскреции фосфатов на фоне практически неизменного их всасывания в кишечнике [3]. Снижение СКФ (< 60 мл/мин) и секреторной функции канальцев приводит к совокупному уменьшению выведения фосфатов. Гиперфосфатемия является мощным фактором увеличения продукции ПТГ, который компенсаторно усиливает экскрецию фосфатов, одновременно стимулируя выход кальция

Таблица 1. Интервалы мониторирования биохимических показателей, характеризующих ХБП-МКН

Стадия ХБП	Частота мониторирования			
	Кальций/фосфор	ПТГ	Щелочная фосфатаза	25(ОН)D (кальцидиол)
3-я	6–12 месяцев	Не определено	Не определено	Не определено
4-я	3–6 месяцев	6–12 месяцев	Раз в год или чаще	
5-5D	1–3 месяца	3–6 месяцев		



Рисунок 1. Задержка фосфора

из костей и увеличение синтеза витамина D. Однако гиперкальциемия не наступает, чему способствует контроль со стороны тиреокальцитонина, который также усиливает и секрецию фосфора. Таким образом, при ХБП 2–3-й стадии уровни фосфора и кальция остаются нормальными, а уровень паратгормона постепенно повышается (рис. 1).

По мере прогрессирования почечной недостаточности развивается резистентность канальцевого аппарата почек к действию ПТГ. Для усиления экскреции фосфора организмом начинает более активно использоваться витамин D, увеличивающий выведение фосфатов, но, помимо этого, стимулирующий всасывание кальция (и в меньшей мере фосфора) в кишечнике и реабсорбцию кальция в почках. Напомним, что витамин D_2 (эргокальциферол) поступает с пищей, витамин D_3 (холекальциферол) образуется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей. Витамины D_2 и D_3 подвергаются первому гидроксированию в печени, где в последующем и сохраняются его основные запасы. При этом D_3 превращается в 25-гидроксихолекальциферол (25-OH-D_3) — кальцидиол, а D_2 — в 25-гидроксиэргокальциферол (25-OH-D_2). Это превращение катализирует фермент 25-гидроксилаза. 25-гидроксиальциферолы — основная транспортная форма витамина D в организме. В плазме крови они (как и другие формы витамина) переносятся специфическим транспортным белком — транскальциерином. Второе гидроксирование происходит в почках, где из 25-OH-D_3 с помощью $1\text{-}\alpha$ -гидроксилазы образуется биологически активный витамин D_3 (1,25-дигидроксихолекальциферол, или кальцитриол), а посредством 24-гидроксилазы — $24,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$. Аналогично из 25-OH-D_2 образуются $1,25\text{-OH}_2\text{-D}_2$ и $24,25\text{-OH}_2\text{-D}_2$. Наиболее активная форма D_3 , ответственная за его функции, — $1,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$. Ее биологическое действие в 10 раз превышает активность других форм, поэтому,

говоря о дефиците витамина D при ХБП, прежде всего имеют в виду недостаточный синтез активного метаболита витамина D_3 .

Важнейшие регуляторы, активирующие синтез $1,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$: паратиреоидный гормон, эстрогены, пролактин, соматотропин и инсулин. Увеличение концентрации фосфора усиливает секрецию паратгормона, который активирует в почках $1\text{-}\alpha$ -гидроксилазу, в результате чего ускоряется синтез $1,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$. Избыточное поступление Ca^{2+} и фосфора с пищей подавляет синтез $1,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$, так как при этом его предшественник 25-OH-D_3 превращается в почках в $24,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$, который стимулирует всасывание кальция и фосфора в кишечнике так же эффективно, как $1,25\text{-OH}_2\text{-D}_3$, и одновременно стимулирует остеогенез и минерализацию костной ткани [3].

У пациентов с ХБП 3–4-й стадии в различные сроки развивается сначала функциональный, а затем абсолютный дефицит витамина D_3 (кальцидиола и затем кальцитриола) за счет уменьшения массы функционирующей паренхимы, продуцирующей $1\text{-}\alpha$ -гидроксилазу. Основное патоморфологическое следствие развивающейся недостаточности витамина D — нарушение минерализации костной ткани. Биологическая активность витамина D измеряется в международных (интернациональных) единицах (МЕ); 1 МЕ соответствует активности 0,025 мкг эрго- или холекальциферола. Содержание D_2 и D_3 в продуктах питания невелико, например в печени быка и сливочном масле соответственно 0,4 и 0,4–3,2 МЕ/г. Исключение составляют жир печени трески и тунца, в которых этих витаминов содержится соответственно 50–350 и 40 000–60 000 МЕ/мл. Потребность человека в витамине D, составляющая 400 МЕ (10 мкг) в сутки, при достаточной и регулярной инсоляции обеспечивается фотохимическим синтезом D_3 в коже или за счет поступления с пищей. Однако за счет пищевого рациона и воздействия ультрафиолетовых лучей компенсировать недостаток витамина у пациентов с ХБП невозможно. Поэтому как лечебную опцию для пациентов с ХБП 3–4-й стадии KDOQI рекомендовали целевое сывороточное содержание гидроксхолекальциферола (25OH-D), то есть кальцидиола (неактивного витамина D_3) в дозе > 75 нмоль/л, как и для всего населения. Его восполнение возможно за счет любых форм витамина D.

Таким образом, при ХБП 3–4-й стадии уровень фосфора в крови остается еще нормальным, имея тенденцию к повышению, уровень кальция остается нормальным, имея тенденцию к понижению, уровень ПТГ постепенно повышается, уровни витамина D_3 и его активного метаболита постепенно снижаются. Следует отметить, что за счет взаимодействия с различными доменами в тканях организма витамин D_3 реализует и другие эффекты, не связанные напрямую с синтезом ПТГ: снижение активности РААС и протеинурии, уменьшение левожелудочковой гипертрофии, защиту от атеросклероза и противоопухолевый эффект.

При достижении ХБП 5-й стадии функциональный дефицит витамина D переходит в органический, так как

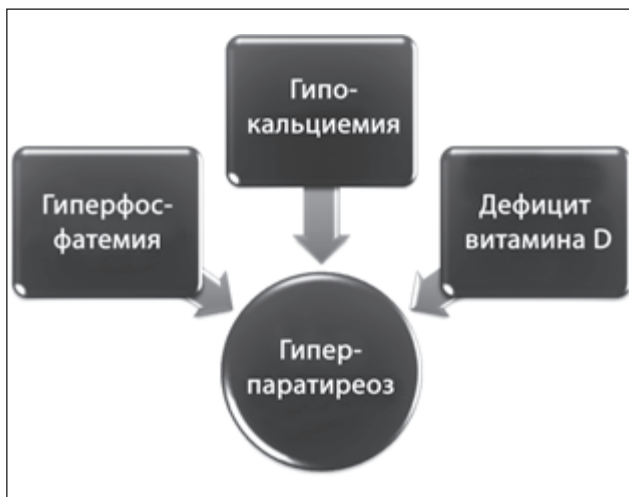


Рисунок 2

из-за резкого снижения выработки 1- α -гидроксилазы практически прекращается синтез активного метаболита витамина — кальцитриола. В связи с этим для лечения ХБП 5-й стадии KDOQI не рекомендуют назначать нативный витамин D, отдавая приоритет активным формам витамина D₃ или D₂. Формирующийся дефицит витамина D обуславливает развитие гипокальциемии. Таким образом, при ХБП имеют место нарастающая гиперфосфатемия, гипокальциемия, дефицит витамина D (особенно его активного метаболита) и все нарастающая выработка ПТГ (рис. 2).

Гипокальциемия при дефиците витамина D способствует не только гиперпродукции ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз, или гиперпаратиреозидизм), но и последующей гиперплазии парашитовидных желез и развитию их аденомы. Эта гиперплазированная ткань уже малочувствительна к регулирующему влиянию кальция и витамина D. Считается, что количество кальциевых рецепторов в узлах парашитовидной железы уменьшается почти на 60 %.

Кальций и витамин D₃ практически независимо друг от друга регулируют выработку ПТГ через различные рецепторы: кальцийраспознающий рецептор (КР) и трансмембранный витамин-D₃-рецептор (ВР). КР является поверхностным мембранным рецептором, находящимся в неактивном состоянии при низком содержании внеклеточного кальция, что определяет постоянный синтез ПТГ и является сигналом к увеличению количества КР. При повышении содержания кальция активируется КР, что быстро вызывает снижение количества ПТГ за счет угнетения его синтеза и секреции. Одновременно уменьшается экспрессия КР. Однако, если низкое содержание кальция сохраняется во внеклеточной жидкости более нескольких минут, активизируются механизмы транскрипции и начинается пролиферация паратиреоидных клеток. Витамин действует значительно медленнее, так как для реализации эффекта ему необходимо проникнуть внутрь клетки парашитовидной железы, связаться с ядерным рецептором и только затем вызвать эффект подавления геновой транскрипции, приводящей к снижению синтеза ПТГ.

Таким образом, этиологическими факторами вторичного гиперпаратиреоза являются последовательно развивающиеся гиперфосфатемия, затем дефицит активного витамина D₃ и гипокальциемия [3].

Фосфор влияет на процессы прямой и непрямой кальцификации. Повышенный внутриклеточный кальций образует ядро апатитного депозита в соединении с фосфором. Непрямая кальцификация происходит посредством развития гиперпаратиреозидизма: длительное повышение уровня фосфора напрямую стимулирует синтез ПТГ и ведет к гиперплазии паратиреоидных желез, а ПТГ повышает базальный уровень внутриклеточного кальция.

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена формируют два основных ведущих синдрома: резорбцию костной ткани и эктопическую кальцификацию. Наиболее неблагоприятной является кальцификация сердечно-сосудистой системы, клиническая значимость которой состоит в фатальном повышении рисков кардиоваскулярной смерти. KDIGO® (2009) [2] предлагает, чтобы у пациентов с ХБП 3–5D стадий была возможность использования латеральной абдоминальной рентгенографии для обнаружения наличия или отсутствия сосудистой кальцификации, а эхокардиографии — для определения наличия или отсутствия клапанной кальцификации как разумных альтернатив визуализации, основанной на компьютер-

Таблица 2. Кальцификация артерий: различные точки приложения при сердечно-сосудистых заболеваниях и нарушении фосфорно-кальциевого обмена¹

	Intima	Media
Гистология	Атеросклероз Диффузное поражение кристаллами кальция	Артериосклероз Линейные депозиты по ходу эластических волокон
Результат	Окклюзия	Потеря эластичности
Характерно	Для сердечно-сосудистых заболеваний	Для ХБП, диабета, возрастных изменений
Факторы	Липиды, макрофаги, гладкомышечные клетки, воспаление	Эластин, гладкомышечные элементы

Примечание: при ХБП имеют место оба процесса.

¹ Proudfool D. et al. // Heiz. — 2001. — 26. — 245-251.
Giachelli C.M. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — 15. — 2959-2964.

London G.M. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — 18. — 1731-1740.

Photograph reproduced from Persy V. et al. High-resolution x-ray microtomography is a sensitive method to detect vascular calcification in living rats with chronic renal failure // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2006. — 26. — 2110-2116, by permission of Lippincott Williams & Wilkins

ной томографии (2С). При этом предлагается считать пациентов с ХБП 3–5D стадий с наличием сосудистой/клапанной кальцификации имеющими наиболее высокий сердечно-сосудистый риск (2А).

Кальцификация фосфатами кальция начинается с интимы сосудов и в последующем захватывает мышечный слой, формируя жесткость сосудов. Кальцификация, происходящая в результате нарушений фосфорно-кальциевого обмена, несколько отличается от поражения сосудов при кардиоваскулярных заболеваниях. Однако при ХБП имеют место оба типа нарушений (табл. 2).

В сердечной мышце также образуются очаги эктопических кальцификатов, что снижает нагнетательную способность миокарда. Процесс формирования эктопических кальцификатов стимулируется появлением остеобластоподобных клеток, депозицией кристаллов фосфата кальция, увеличением FGF 23, фетуина А, матричных протеинов Gla и рядом других сигнальных молекул. Именно росту FGF 23 в настоящее время уделяется огромное внимание в оценке прогрессирования фосфорно-кальциевых нарушений при ХБП. Клиническим следствием эктопической кальцификации сердечно-сосудистой системы является развитие аритмий (внезапная смерть), сердечной недостаточности и повышение смертности от всех кардиоваскулярных событий. При этом следует помнить, что почечно-заместительная терапия не позволяет полностью исключить негативное влияние ограниченной функции почек на сердечно-сосудистую смертность (рис. 3). Среди других проявлений эктопической кальцификации наиболее часто документируют поражение легких, кожи и околосуставного аппарата.

Второй жизненно важный патологический синдром — нарушение целостности костной ткани с формированием ренальной остеодистрофии. KDIGO® предполагает 3 ключевых процесса в оценке ренальной остеодистрофии: Turnover, Mineralization, Volume (TMV) (рис. 4, 5).

В зависимости от метаболизма костной ткани различают фиброзный остеит, остеомалацию, адинамическую болезнь почек и смешанные нарушения (рис. 6).

В практике упрощенно выделяют два вида нарушений: с высоким (фиброзный остеит) и низким обменом (адинамические нарушения, остеомалация). В основе этих нарушений лежит различная регулирующая концентрация ПТГ, активность остеокластов/osteoblastов и костной щелочной фосфатазы.

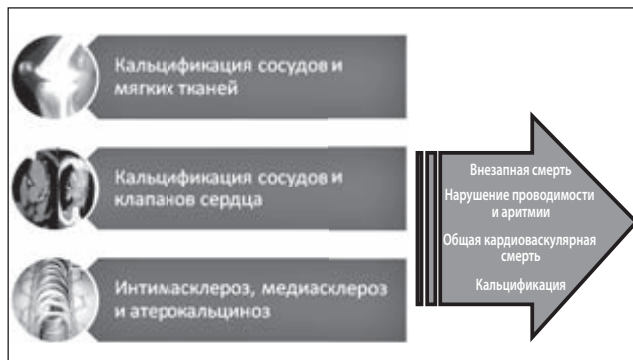


Рисунок 3

Определение:
 Почечная остеодистрофия – это нарушение костной морфологии у пациентов с ХБП. Устанавливается на основе гистоморфометрии по результатам биопсии кости

TMV Classification System for Renal Osteodystrophy

Обмен	Минерализация	Объем
Низкий	Нормальная	Низкий
Нормальный	Нарушенная	Нормальный
Высокий		Высокий

Рисунок 4. KDIGO®: классификация ренальной остеодистрофии²

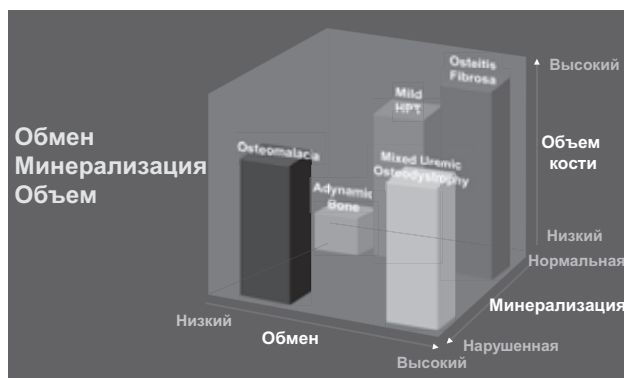


Рисунок 5. Классификация ренальной остеодистрофии³

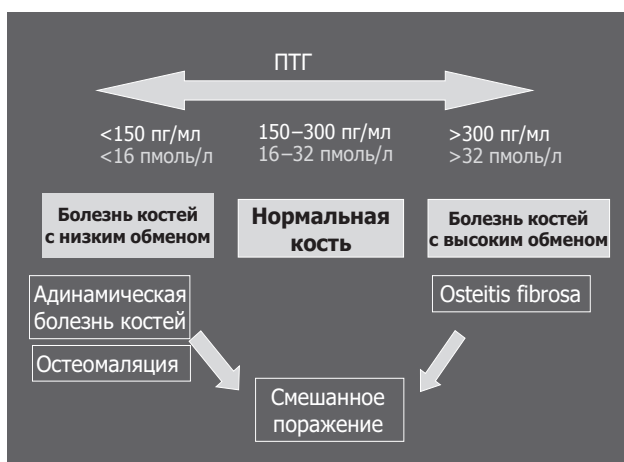


Рисунок 6. Спектр ренальной остеодистрофии

Повышенный уровень ПТГ стимулирует остеобласты, обеспечивая возрастание активности обмена в костной ткани и формируя фиброзно-кистозный остеит. Высокий уровень обмена в костях приводит

² KDIGO® is the registered mark of the Kidney disease: Improving Global Outcomes.

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Kidney International, Moe S. et al. Kidney Int. — 2006. — 69. — 1945-1953. Copyright 2006.

³ Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Kidney International, Moe S. et al. Kidney Int. — 2006. — 69. — 1945-1953. Copyright 2006.

к образованию неупорядоченного остеоида, фиброзу и образованию кист, в результате чего истончается кортикальная кость, снижается прочность кости и повышается риск переломов (KDOQI, 2003). Этот вид костно-минеральных нарушений сейчас встречается реже ввиду активной сопроводительной терапии витамином D.

Адинамические нарушения и остеомалация характеризуются снижением костного обмена или ремоделирования с уменьшенным числом остеокластов и остеобластов, а также подавлением остеобластной активности. При остеомалации наблюдается накопление неминерализованного костного матрикса, то есть увеличение объема остеоида, что может вызываться дефицитом витамина D или накоплением алюминия. Адинамическая остеодистрофия характеризуется снижением объема кости и ее минерализации и может вызываться накоплением алюминия или избыточным подавлением секреции ПТГ при помощи кальцитриола.

Адинамические нарушения кости (болезнь адинамической кости, адинамическая остеодистрофия) характеризуются нарушением образования матрикса кости, минерализации кости и снижением резорбции кости на фоне низкого/нормального уровня ПТГ и низкого уровня костно-специфической щелочной фосфатазы. Нередко адинамические нарушения возникают при передозировке кальциевых фосфатных биндеров и витамина D. Пациенты, страдающие адинамическими нарушениями кости, выглядят старше своего возраста, чаще болеют сопутствующими заболеваниями, имеют диабет, более выраженные атеросклеротические изменения и МИА-синдром (мальнутриция, воспаление, атеросклероз).

KDIGO® (2009) [2] в диагностике костно-минеральных нарушений при ХБП 3–5D стадий считает целесообразным выполнять биопсию кости при необъяснимых переломах, стойких болях в костях, необъяснимой гиперкальциемии, необъяснимой гипофосфатемии, возможной алюминиевой интоксикации, а также перед началом лечения бисфосфонатами у пациентов с ХБП-МКН (уровень доказательности не классифицирован). У пациентов с ХБП 3–5D стадий с признаками ХБП-МКН предлагается не проводить рутинное тестирование минеральной плотности кости (МПК), так как у них в отличие от общей популяции МПК не предсказывает риск переломов и почечной остеодистрофии (2B). У пациентов с ХБП 3–5D стадий предлагается использование измерения ПТГ сыворотки или костно-специфической щелочной фосфатазы для оценки заболевания кости, поскольку заметно повышенные или сниженные их значения предсказывают лежащий в основе костный обмен (2B). У детей в возрасте до 2 лет с ХБП 2–5D стадий следует измерять длину тела по крайней мере ежеквартально, в то время как у детей старшего возраста с ХБП 2–5D стадий линейный рост следует оценивать по крайней мере ежегодно (1B).

Для лечения костно-минеральных нарушений ХБП и вторичного гиперпаратиреоза используют диету, назначают фосфатбиндеры, витамин D, а у диализных пациентов — низкокальциевые растворы (1,25 ммоль/л)

при гиперкальциемии, высококальцийсодержащие (> 1,4 ммоль/л) — при гипокальциемии, а также кальцимитетики (только при почечно-заместительной терапии) при неэффективности терапии аналогами витамина D и выраженном гиперпаратиреозе.

KDIGO® (2009) [2] у пациентов с ХБП 3–5-й стадий предлагает поддерживать уровень фосфора сыворотки в норме (2C), а у пациентов с ХБП 5D стадии — снижать повышенный уровень фосфата в направлении нормальных значений (2C). У пациентов с ХБП 3–5D стадий также предлагается поддерживать уровень кальция сыворотки в норме (2D). У пациентов с ХБП 5D стадии предлагается использовать диализат с концентрацией кальция 1,25–1,50 ммоль/л (2,5 и 3,0 мЭкв/л) (2D).

Начальным и необходимым этапом лечения является диета. Пациентам с ХБП 3–5D стадий при лечении гиперфосфатемии KDIGO® (2009) [2] предлагает ограничение потребления фосфата с пищей отдельно или в сочетании с другими видами терапии (2D). При этом у пациентов с ХБП 5D стадии при лечении персистирующей гиперфосфатемии предлагается увеличение выведения фосфата на диализе (2C).

Обычно гипофосфатемическая диета содержит 800–1000 мг фосфатов в сутки. С учетом ряда социальных сложностей, в особенности у лиц молодого возраста, более доступным методом является использование фосфатбиндеров — препаратов, молекулы которых, не всасываясь из кишечника, связывают фосфор и выводят его из организма в виде нерастворимых веществ (табл. 3). У пациентов с ХБП 3–5-й стадий (2D) и 5D стадии (2B) KDIGO® (2009) [2] предлагает использовать фосфатсвязывающие препараты, принимая во внимание стадию ХБП, наличие других проявлений ХБП-МКН, сопутствующую терапию и профиль побочных эффектов (уровень доказательности не классифицирован).

У пациентов с ХБП 3–5D стадий и гиперфосфатемией в случае персистирующей или периодической гиперкальциемии KDIGO® (2009) [2] рекомендует сокращение дозы кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов и/или дозы кальцитриола или аналогов витамина D (1B). Предлагается также сокращение дозы кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов у пациентов с ХБП 3–5D стадий и гиперфосфатемией при наличии кальцификации артерий (2C), и/или адинамической болезни костей (2C), и/или в случае постоянно низкого уровня ПТГ сыворотки (2C). У пациентов с ХБП 3–5D стадий рекомендуется избегать длительного применения алюминийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов и у пациентов с ХБП 5D стадии избегать загрязнения диализата алюминием для предотвращения алюминиевой интоксикации (1C).

Алюминийсодержащие фосфатбиндеры, несмотря на их хорошую эффективность, в настоящее время практически не используются из-за высоких рисков кумуляции алюминия с последующим развитием энцефалопатии и поражения костей (1C). Кальциевые биндеры при их абсолютной дешевизне нередко приводят к гиперкальциемии. В связи с этим рекомендации KDIGO®

Таблица 3. Фосфатбиндеры

Фосфатбиндер	Состав	Побочные эффекты	Недостатки	Достоинства
	Кальция ацетат	Гиперкальциемия, запоры, диарея	Усиление кальцификации	Доступная цена
	Кальция карбонат	Гиперкальциемия, запоры, диарея	Усиление кальцификации	Доступная цена
	Кальция ацетат + магния карбонат	Гиперкальциемия, запоры, диарея, гипермагниемия		Меньше кальцификация, хорошо при ПД
Renvela, 800 мг	Севеламера карбонат	Диспепсия, запор, диарея	Относительная дороговизна	Не вызывает ацидоза в преддиализе в сравнении с ранее производимым Renagel
Fosrenol, 250, 500 мг	Лантана карбонат	Диарея	Кумулирование? Дороговизна, отсутствие на рынке Украины	Высокая эффективность, одна таблетка в день (комплаенс)

(2009) [2] предполагают при СКФ менее 60 мл/мин у пациентов с гиперфосфатемией в случае персистирующей или периодической гиперкальциемии сокращение дозы кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов и/или дозы кальцитриола или аналогов витамина D (1B). Рекомендации также предлагают сокращение дозы кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин и гиперфосфатемией при наличии кальцификации артерий (2C), и/или адинамической болезни костей (2C), и/или в случае постоянно низкого уровня ПТГ сыворотки (2C). В связи с этим для коррекции гиперфосфатемии чаще применяется севеламер.

К настоящему времени накоплено достаточно убедительных данных о высокой эффективности севеламера в снижении гиперфосфатемии. Вместе с тем достижение нормальных значений фосфатов призвано, прежде всего, уменьшить смертность пациентов. В одном из последних рандомизированных многоцентровых исследований INDEPENDENT (Biagio Di Iorio et al., 2012) проведено прямое сравнение кальция карбоната и севеламера у 212 пациентов с ХБП (СКФ 59–15 мл/мин) в течение 36 месяцев. Было убедительно продемонстрировано снижение смертности от всех причин и комбинированной конечной точки «смертность» или «начало диализа» у пациентов, регулярно получавших севеламер. Возможно, это объясняется более высокой частотой коронарной кальцификации у пациентов, получающих кальцийсодержащие фосфатные биндеры (R. Shantouf et al., 2010).

В настоящее время севеламер выпускается в карбонатной соли (Renvela), заменившей гидрохлорид (Renagel), который усиливал проявления ацидоза. Дозировка севеламера осталась прежней, титруется от 1600 мг (1 капсула дважды в сутки) до 3200 мг/сутки. **Фактически севеламер сегодня признается как первая опция выбора среди фосфатбиндеров в лечении ХБП-МКН.**

У пациентов с ХБП 3–5-й стадий, не находящихся на диализе, оптимальный уровень ПТГ не известен. KDIGO® (2009) [2] предлагает у пациентов с уровнем интактного ПТГ (иПТГ) выше верхней границы нормы для данного метода в первую очередь оценивать нали-

чие гиперфосфатемии, гипокальциемии и дефицита витамина D (2C). Целесообразно корректировать эти нарушения всеми нижеследующими методами или одним из них: уменьшением потребления фосфатов с пищей и назначением фосфатсвязывающих препаратов, сапплементацией кальция и/или нативным витамином D (уровень доказательности не классифицирован).

У пациентов с ХБП 3–5-й стадий, не находящихся на диализе, у которых сывороточный ПТГ прогрессивно нарастает и остается постоянно выше верхней границы нормы для данного метода определения, несмотря на коррекцию модифицируемых факторов, KDIGO® (2009) [2] предлагает терапию кальцитриолом или аналогами витамина D (2C). У пациентов с ХБП 5D стадии предлагается поддерживать уровень иПТГ примерно в интервале 2–9-кратного превышения верхней границы нормы для данного метода (2C), а наличие выраженных отклонений уровня ПТГ в любую сторону внутри указанного диапазона должно побуждать к началу или изменению терапии во избежание прогрессирования до значений, выходящих за пределы указанного интервала (2C).

У пациентов с ХБП 5D стадии и увеличенным или повышающимся уровнем ПТГ KDIGO® (2009) [2] предлагает использовать кальцитриол, или аналоги витамина D, или кальцимитетики, или комбинацию кальцимитетиков с кальцитриолом или аналогами витамина D для снижения уровня ПТГ (2B). Целесообразно, чтобы первоначальный выбор препарата для лечения повышенного уровня ПТГ базировался на уровнях кальция и фосфата сыворотки, а также на других проявлениях ХБП-МКН (уровень доказательности не классифицирован). Целесообразно подбирать дозу кальция или не содержащих кальций фосфатсвязывающих препаратов таким образом, чтобы лечение, направленное на контроль уровня ПТГ, не нарушало уровень кальция и фосфата (уровень доказательности не классифицирован). KDIGO® (2009) [2] рекомендует снижать дозу или отменять кальцитриол или другой стерол витамина D у пациентов с гиперкальциемией (1B) и с гиперфосфатемией (2D). Также предлагается уменьшать дозу кальцимитетиков или отменять их у пациентов

с гипокальциемией в зависимости от ее тяжести, сопутствующей терапии и клинических симптомов (2D). KDIGO® (2009) [2] предлагает уменьшать или отменять прием кальцитриола, аналогов витамина D и/или кальцимитетиков, если уровень интактного ПТГ снижается в два раза ниже верхней границы нормы для данного метода его определения (2С). Пациентам с ХБП 3–5D стадий с тяжелым гиперпаратиреозом, которые не ответили на медикаментозную/фармакологическую терапию, KDIGO® (2009) [2] предлагает выполнять паратиреоидэктомию (2В).

Следует подчеркнуть, что терапевтическое окно 1,25(OH)2D₃ достаточно узкое и лечение витамином D связано с повышенным риском кардиоваскулярных кальцификаций, которые частично могут быть связаны с гиперкальциемией, гиперфосфатемией, увеличением активности костной щелочной фосфатазы, остеопонтина и уменьшением секреции гладкомышечными сосудистыми клетками ПТГ-связанного пептида. Дозы 1,25(OH)2D₃, оптимальные для восполнения дефицита гормона, но не для развития токсических эффектов, все еще не установлены. Ежемесячный контроль ПТГ при использовании кальцитриола позволяет подобрать правильную дозу. Однако даже при передозировке токсический эффект лечебных доз 1,25(OH)2D₃ потенциально обратим. Кроме того, токсический эффект лечебных доз 1,25(OH)2D₃ может быть уменьшен при назначении кальцимитетиков.

Следует напомнить, что витамин D₃, реализуя свой эффект, взаимодействует с целым каскадом сигнальных молекул, а именно: свороточным витамин-D₃-связывающим протеином, мембранным рецептором, 25-гидроксивитамин-D₃-24-гидроксилазой (СYP24) и, наконец, ядерным рецептором. Современные препараты могут вызывать активацию рецептора витамина с помощью не только активного метаболита витамина D₃, но и активного метаболита витамина D₂ (1,25-дигидроксивитамин D₂), например парикальцитола. При прямом сравнении с кальцитриолом гиперкальциемия и гиперфосфатемия остаются одинаковыми, но сроки сохранения гиперкальциемии несколько короче при назначении парикальцитола, что связывают с меньшей активацией КР в кишечнике. Признано целесообразным использование активных форм витамина D у пациентов, получающих диализ, и, возможно, после трансплантации почки.

Вместе с тем известно, что существует внепочечный синтез активного метаболита витамина D в макрофагах, эндотелии, предстательной железе, молочной железе и головном мозге. При снижении синтеза кальцитриола в почках поименованные ткани усиливают свой локальный синтез, хотя он мало сравним с почечным. Локальная выработка 1,25(OH)2D₃ модулирует ряд клеточных функций для продления жизни пациентов с ХБП. Поэтому целесообразность назначения обеих форм витамина, возможно, обусловлена не только заместительной функцией кальцитриола, но и обеспечением субстрата для независимых внепочечных эффектов, служащих профилактикой

атеросклероза, гипертензии, иммунодефицита и развития рака.

Кальцимитетики увеличивают чувствительность кальцийраспознающего рецептора и понижают уровень кальция и ПТГ. Различают кальцимитетики I (неорганические вещества, например Mg²⁺, Gd³⁺, аминокликозиды, спермин) и II типов. Цинакальцет — кальцимитетик II типа, первый широко применяемый препарат у диализных пациентов с неэффективным результатом терапии витамином D. Суточная доза составляет 60–180 мг в один прием. При ХБП 3–4-й стадии цинакальцет может вызывать гипокальциемию и гиперфосфатемию. Однако продолжается накопление клинического опыта применения цинакальцета у пациентов с ХБП 3–4-й стадии и у посттрансплантационных больных. Кальцимитетики рекомендуются для длительного постоянного приема, при этом доза витамина D может быть уменьшена.

Суммируя вышеизложенное, влияние применяемых в настоящее время препаратов можно представить следующим образом (табл. 4).

Однако у ряда больных перечисленные мероприятия не приводят к нормализации/существенному уменьшению содержания ПТГ. Как правило, это обусловлено развитием гиперпластических узлов в паращитовидной железе, которые экспрессируют малое количество КР и ВР и поэтому не чувствительны к кальцию и терапии активным витамином D. В таких случаях рекомендуется визуализация паращитовидных желез. Для обнаружения и оценки размеров ПТГ используется УЗИ (+ цветной доплер), сцинтиграфия с Tc^{99m}, МРТ и КТ. Если одна из желез > 1,0 см в диаметре, по данным УЗИ, или уровень паратгормона превышает 600–800 пг/мл, следует ожидать резистентности к терапии кальцитриолом. Увеличение в размерах более 3 желез с признаками узелковой гиперплазии требует рассмотрения вопроса о назначении цинакальцета или о проведении паратиреоидэктомии оперативным путем или при помощи склерозирующей инъекции.

KDIGO® (2009) [2] определяет порядок лечения костей бисфосфонатами, другими препаратами для лечения остеопороза и гормоном роста. Пациентам с ХБП 1–2-й стадии с остеопорозом и/или высоким риском переломов по критериям Всемирной организации здравоохранения рекомендуется такое же лечение, как и для

Таблица 4. Влияние терапевтических средств на показатели фосфорно-кальциевого обмена

Параметр	Терапевтические средства			
	Кальцийсодержащие биндеры	Некальциевые биндеры	Витамин D	Кальцимитетики
Кальций	↑↑	↔ или ↑	↑	↓
Фосфор	↓↓	↓↓	↑	↓
ПТГ	↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓

общей популяции (1А). Пациентам с ХБП 3-й стадии с уровнем ПТГ в пределах нормальных значений и остеопорозом и/или высоким риском переломов по критериям Всемирной организации здравоохранения предлагается такое же лечение, как и для общей популяции (2В). У пациентов с ХБП 3-й стадии с биохимическими изменениями вследствие ХБП-МКН и низкой МПК и/или патологическими переломами предлагается при выборе лечения учитывать выраженность и обратимость биохимических нарушений и прогрессирования ХБП с обсуждением выполнения биопсии кости (2D). У пациентов с ХБП 4–5D стадий с биохимическими нарушениями вследствие ХБП-МКН и низкой МПК и/или патологическими переломами предлагается проведение дополнительного обследования с биопсией кости до назначения терапии антирезорбтивными препаратами (2С). У детей и подростков с ХБП 2–5D стадий и сопутствующим отставанием в росте при желании дополнительного роста мы рекомендуем лечение рекомбинантным человеческим гормоном роста после разрешения вопросов, связанных с дефицитом питания и биохимическими нарушениями вследствие ХБП-МКН (1А).

В KDIGO® (2009) [2] сформулированы оценка и лечение болезни костей после трансплантации почки. У пациентов в раннем посттрансплантационном периоде рекомендуется измерение уровня сывороточного кальция и фосфата по крайней мере еженедельно, до стабилизации (1В). У пациентов по прошествии раннего периода после трансплантации почки частоту мониторинга уровня сывороточного кальция, фосфата и ПТГ целесообразно основывать на наличии и степени выраженности нарушений, а также скорости прогрессирования ХБП (уровень доказательности не классифицирован).

Целесообразными интервалами мониторинга могут быть:

- при ХБП 1–3Т стадий, для сывороточного кальция и фосфата — каждые 6–12 месяцев и для ПТГ — однократно, с последующими интервалами между измерениями в зависимости от начального уровня и прогрессирования ХБП;

- при ХБП 4Т стадии для сывороточного кальция и фосфата — каждые 3–6 месяцев и для ПТГ — каждые 6–12 месяцев;

- при ХБП 5Т стадии для сывороточного кальция и фосфата — каждые 1–3 месяца и для ПТГ — каждые 3–6 месяцев;

- при ХБП 3–5Т стадий измерение щелочной фосфатазы ежегодно или чаще, при наличии повышенного уровня ПТГ.

У пациентов с ХБП, получающих терапию по поводу ХБП-МКН, или у тех, у кого выявлены биохимические нарушения, целесообразно увеличить частоту измерений для контроля эффективности и побочных эффектов терапии (уровень доказательности не классифицирован). Целесообразно проводить лечение этих нарушений так же, как у пациентов с ХБП 3–5-й стадий (уровень доказательности не классифицирован).

KDIGO® (2009) [2] предлагает, чтобы у пациентов с ХБП 1–5Т стадий было возможным измерение уровня 25(ОН)D (кальцидиола) с частотой повторных измерений в зависимости от его исходного уровня и терапии (2С). У пациентов с ХБП 1–5Т стадий предлагается корректировать дефицит и недостаточность витамина D при помощи терапевтических стратегий, рекомендуемых для общей популяции (2С). У пациентов с расчетным уровнем скорости клубочковой фильтрации не меньше чем 30 мл/мин на 1,73 м², если они получают кортикостероиды или имеют другие факторы риска остеопороза для общей популяции, KDIGO® (2009) [2] предлагает измерять МПК в первые три месяца после трансплантации почки (2D). У пациентов в первые 12 месяцев после трансплантации почки, с расчетным уровнем СКФ не меньше чем 30 мл/мин на 1,73 м² и низкой МПК, предлагается рассматривать возможность лечения витамином D, кальцитриолом/альфакальцидиолом или бисфосфонатами (2D). Также предлагается, что наличие ХБП-МКН, на которые указывают отклонения уровней кальция, фосфата, ПТГ, щелочной фосфатазы и 25(ОН)D, должно оказывать влияние на выбор терапии (2С). Целесообразно обсуждать биопсию кости для определения тактики лечения, особенно до использования бисфосфонатов, из-за высокой частоты развития адинамической болезни костей (уровень доказательности не классифицирован).

Данные о тактике терапии после первых 12 месяцев недостаточны у пациентов с ХБП 4–5Т стадий. KDIGO® (2009) [2] предлагает не проводить рутинное измерение МПК, так как МПК не является предиктором риска возникновения переломов, как и в общей популяции, и не определяет тип болезни костей после трансплантации почки (2В). У пациентов с ХБП 4–5Т стадий с известной низкой МПК предлагается такое же лечение, как у пациентов с ХБП 4–5-й стадий, не получающих диализ.

В конце 2012 года ожидается публикация обновленных рекомендаций KDIGO®, посвященных диагностике и ведению пациентов с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена при сниженной функции почек. Этот факт еще раз подчеркивает актуальность рассматриваемой проблемы и ее междисциплинарный характер ввиду высокой смертности пациентов от сердечно-сосудистых причин.

Список литературы

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) // Kidney International. — 2009. — 76 (Suppl 113). — S1-S130.*
2. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/RussianTranslationKDIGOCKD-MBDGuidelineSummary.pdf
3. *Иванов Д.Д. Лекции по нефрологии. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011. — 196 с.*

UA.SEV.12.08.01

СИМПОЗИУМ «ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК»

Проводит: Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.
Рекомендован: нефрологам, терапевтам, семейным врачам.

Анкета участника симпозиума «Фосфорно-кальциевый обмен при хронической болезни почек»

1. Ф.И.О. _____
 2. Специальность _____
 3. Должность _____
 4. Аттестационная категория (на данный момент) _____
 5. Место работы _____
Название учреждения _____
Адрес учреждения _____
 6. Домашний адрес _____
Индекс _____ Область _____
Район _____ Город _____
Улица _____ Дом _____ Квартира _____
 7. Контактные телефоны:
Домашний _____ Рабочий _____ Мобильный _____
 8. E-mail _____
- Личная подпись _____

Внимание! Обязательно заполнение всех пунктов анкеты.

К рассмотрению принимаются только оригиналы тестов!

Проставьте галочку напротив правильного, по Вашему мнению, ответа. Вырежьте страницы с ответами и отправьте по адресу: 83030, г. Донецк, а/я 1347.

Срок подачи тестов до 31.12.2012 г.

1. Какой из перечисленных критериев нужно использовать для установления костно-минеральных нарушений при ХБП?

- А. Содержание кальция сыворотки крови.
- Б. Содержание фосфора сыворотки крови.
- В. Концентрация паратиреоидного гормона.
- Г. Содержание щелочной фосфатазы.
- Д. Содержание витамина D.
- Е. Все перечисленные.

2. Какой из биомаркеров первым инициирует костно-минеральные нарушения при ХБП?

- А. Увеличение фактора роста фибробластов (FGF)-23.
- Б. Увеличение содержания паратиреоидного гормона.
- В. Увеличение содержания витамина D.

Г. Уменьшение оптической плотности костной ткани.

3. Увеличение фактора роста фибробластов (FGF)-23 приводит:

- А. К увеличению содержания паратиреоидного гормона.
- Б. Увеличению содержания кальция сыворотки крови.
- В. Уменьшению содержания кальция сыворотки крови.
- Г. Уменьшению продукции 1,25(OH)2D.

4. Какой из показателей является наиболее опасным риск-фактором сосудистой кальцификации и кардиоваскулярного поражения при ХБП?

- А. Повышенное содержание кальция сыворотки крови.

Б. Повышенное содержание фосфора сыворотки крови.

В. Повышенный уровень паратиреоидного гормона.

Г. Повышенный уровень фактора роста фибробластов (FGF)-23.

5. Какой из биохимических показателей является самым важным в коррекции у пациентов с ХБП 4–5-й стадии?

А. Уровень паратиреоидного гормона.

Б. Уровень кальция.

В. Уровень фосфора.

Г. Уровень витамина D.

6. Какие мероприятия наиболее эффективны в нормализации уровня фосфора сыворотки крови при ХБП?

А. Соблюдение диеты и применение фосфатбиндера, в частности севеламера.

Б. Соблюдение диеты и применение витамина D.

В. Соблюдение диеты и применение кальцимиметика, в частности цинакальцета.

Г. Раннее начало почечно-заместительной терапии.

7. Какой из видов диализа наиболее эффективен в коррекции повышенного уровня фосфора сыворотки крови?

А. Ночной ежедневный диализ.

Б. Ежедневный 2-часовой диализ.

В. 4–5-часовой диализ через день.

8. В каких продуктах наибольшее содержание фосфора?

А. Жир.

Б. Белок.

В. Комбинированные по содержанию жиров и белка.

9. Назовите некальциевый фосфатбиндер:

А. Севеламер.

Б. Кальция карбонат.

В. Кальция фосфат.

10. Подросткам и детям с ХБП и отставанием роста показано лечение:

А. Витаминами группы В.

Б. Гормоном роста.

В. Витамином D.

В настоящем номере междисциплинарного журнала «Почки» нами представлено краткое содержание руководства KDIGO, 2012, по гломерулонефриту. Приближая рекомендации к практике, мы приводим достаточно интересное клиническое наблюдение. Оно представляет, на наш взгляд, перспективное направление в лечении гормонозависимого нефротического синдрома, провоцируемого наличием сезонной аллергической реакции в виде ринита. Использованный в лечении препарат выходит за рамки официальных показаний, но его применение в научной клинике, очевидно, явилось оправданным. Аналогичная практика нам хорошо известна, к примеру, при назначении ритуксимаба при резистентном люпус-нефрите, о чем подробно изложено в упомянутых рекомендациях KDIGO. Прокомментировать приводимое ниже клиническое наблюдение мы пригласили признанного мэтра в лечении нефротического синдрома у детей, руководителя отдела детской нефрологии ГУ «Институт нефрологии АМН Украины» профессора И.В. Багдасарову.

ИВАНОВ Д.Д.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ НА ФОНЕ АЛЛЕРГИИ ГОРМОНОЗАВИСИМЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА 9 ЛЕТ И ЕГО ТЕРАПИЯ ОМАЛИЗУМАБОМ

Дебют нефротического синдрома у девочки возник в 6-летнем возрасте. При документированных 5 признаках нефротического синдрома (отеки, гипопроteinемия, диспротеинемия за счет гиперальфа-2-глобулинемии, гиперхолестеринемия, массивная протеинурия) была назначена монотерапия преднизолоном по схеме приема максимальной дозы 2 мг/кг в течение 8 недель, с последующей дозой 12,5 мг/сут при альтернирующем приеме со снижением каждые 8 недель на 2,5 мг и с предполагаемой отменой лечения через 8 месяцев согласно Приказу МЗ Украины № 436 от 31.08.04. Анализы мочи у ребенка нормализовались в течение первых 10 дней монотерапии преднизолоном. В связи с наличием гипертензии 1-й ст. на фоне лечения преднизолоном ребенок дополнительно получал эналаприл.

Рецидив нефротического синдрома возник весной на фоне приема 5 мг преднизолона через день. Повторное лечение было проведено метилпреднизолоном длительностью 6 недель в максимальной дозе с переходом на цикловой прием (3 дня — прием, 4 — перерыв) со снижением каждые 8 недель на 2 мг. От назначения цитостатической терапии родители категорически отказались. Вновь была документирована высокая гормоночувствительность нефротического синдрома.

Второй рецидив заболевания возник после отмены глюкокортикоидной терапии весной, через год от на-

чала предыдущего лечения. Вновь назначен глюкокортикоид в максимальной дозе длительностью 6 недель с переходом на цикл и снижением дозы каждые 8 недель. По настоянию родителей был использован дефлазокорт [1–3], прием которого практически не сопровождался развитием кушингоида и артериальной гипертензии. Известно, что дефлазокорт, чаще применяемый при мышечной дистрофии Duchenne, уменьшает развитие остеопороза, меньше влияет на задержку роста ребенка и прибавку массы тела в сравнении с другими глюкокортикоидами [4] и имеет преимущества в удержании ремиссии при гормонозависимом нефротическом синдроме [5]. Родители информированно отказались от назначения цитостатиков. Вновь у ребенка отмечалась высокая гормоночувствительность.

Анализ анамнеза позволил установить, что рецидивы развивались в весеннее время после аллергического ринита. Тестирование крови на пищевые и растительные аллергены позволило установить диагностически значимый титр антител к пыльце цветущей весной березы (семья живет в городе). Исследование выявило, что суммарное содержание IgE превысило нормальные значения более чем в 20 раз: 1024 кЕ/л при норме для детей 3–9 лет — до 52 кЕ/л. В связи с этим для профилактики повтора нефротического синдрома в конце зимы следующего за рецидивом года было использовано под-

кожное введение гуманизированных моноклональных IgG1-каппа антител (омализумаб 150 мг за 1 введение) с расширением показаний для назначения препарата [6]. Препарат содержит человеческую структурную основу с определяющими комплементарность участками мышинового антитела, связывающими иммуноглобулин E. На фоне применения препарата IgG уменьшился вдвое, что потребовало дальнейшего использования инъекций один раз в месяц со следующей динамикой IgG: 1024–729–395–420–234–62 кЕ/л. Всего было проведено 5 инъекций. Клинической картины аллергического ринита во время цветения березы у ребенка в этом году не наблюдалось.

Основанием для проведения терапии омализумабом стали данные о подтверждении его безопасности и эффективности в возрастной группе 6–12 лет в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании [7]. Уровни свободного IgE в сыворотке крови снижались пропорционально дозе уже через 1 ч после первой инъекции и находились на постоянном уровне в период между введениями последовательных доз. Среднее снижение свободного IgE в сыворотке крови при применении рекомендуемой дозы составляло более 96 %. Уровни общего IgE в сыворотке крови (то есть связанного и свободного) повышались после первой дозы благодаря образованию комплекса «омализумаб — IgE», который имеет меньшую скорость элиминации по сравнению со свободным IgE. На 16-й неделе после введения первой дозы средние уровни общего IgE в сыворотке крови были в 5 раз выше по сравнению с уровнями, которые фиксировались до лечения. После прекращения введения препарата обусловленное его действием повышение общего IgE и снижение свободного IgE были обратимыми. Существует мнение, что эффективность препарата сохраняется на протяжении года после прекращения его введения.

В описанном клиническом наблюдении рецидив нефротического синдрома не развился, как обычно, весной и после отмены поддерживающей дозы дефлазокорта. Вероятно, использование омализумаба позволило предотвратить аллергически опосредованную реакцию, приводившую к развитию рецидива нефротического синдрома. Ремиссия сохраняется на протяжении 1,5 года наблюдения за ребенком.

В предложенном KDIGO руководстве по лечению гломерулонефрита (2012) [8] часто рецидивирующий гормонозависимый и гормоночувствительный вариан-

ты нефротического синдрома требуют повторного использования глюкокортикоидов до достижения ремиссии (2C) и последующего назначения их в минимальной дозе (2D). А также отмечена целесообразным использование хлорамбуцила или циклофосфида (2C), что позволяет уменьшить риск развития рецидивов. Такая тактика уже много лет используется клиникой — разработчиком украинских схем лечения нефротического синдрома у детей под руководством И.В. Багдасаровой [9] и нашла свое отражение в многочисленных рекомендациях и упомянутом выше приказе МЗ Украины.

В приведенном клиническом наблюдении можно акцентировать внимание на вопросах, требующих дальнейшего накопления опыта. Целесообразно ли использование дефлазокорта в лечении нефротического синдрома у детей? Возможно ли расширение показаний для омализумаба в случаях, когда аллергические реакции провоцируют развитие рецидива нефротического синдрома? Насколько стойким будет эффект терапии при устранении провоцирующего фактора гормонозависимого нефротического синдрома?

Список литературы

1. Bagga A. Revised guidelines for management of steroid-sensitive nephrotic syndrome // *Indian J. Nephrol.* — 2008 January — 18(1) — 31-39.
2. <http://www.slideshare.net/ringer21/management-of-steroid-sensitive-nephrotic-syndrome-revised>
3. http://ndt.oxfordjournals.org/content/18/suppl_6/vi75.short
4. Joshi N., Rajeshwari K. Deflazacort // *Drug review*, — 2009. — Vol 55. Issue 4. — P. 296-300.
5. <http://www.bioline.org.br/request?jp09096#ref19>
6. <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=23664>
7. <http://compendium.com.ua/info/171813/novartis-pharma/ksolar>
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/GN.php
9. Багдасарова И.В. Интегральные клинико-патогенетические принципы выбора терапии, прогнозирование и оценка ее эффективности при гломерулонефрите у детей: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.09. — Киев: НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии им. П.М. Буйко, 1990. — 42 с.

Получено 25.07.12 □

КОММЕНТАРИЙ СПЕЦИАЛИСТА

**Главный детский нефролог МЗ Украины, заведомом детской нефрологии
ГУ «Институт нефрологии АМН Украины», д.м.н., профессор
Ингретта Вартаковна Багдасарова**

В клиническом наблюдении автором представлен результат использования дефлазокорта и селективного иммунодепрессанта омализумаба у ребенка с рецидивирующим гормоночувствительным атопическим нефротическим синдромом (НС).

Наш опыт показывает, что дети, заболевшие в возрасте до 6 лет, имеют большой риск развития рецидивирующего НС, несмотря на то что больные достаточно быстро отвечают на стероидную терапию. Однако после отмены препарата при наличии провоцирующих

факторов (ОРЗ, простудные заболевания, аллергические реакции и др.) или спонтанно возникают рецидивы НС с клинической картиной полного и реже неполного НС. Это диктует необходимость назначения повторных курсов длительной стероидной терапии. Многократное использование стероидов может сопровождаться стероидной токсичностью, трансформацией стероидчувствительности в стероидрезистентность, что диктует необходимость использования альтернативных видов лечения (неселективных и селективных иммунодепрессантов). Неселективные иммунодепрессанты (циклофосфамид, хлорамбуцил), хотя и высокоэффективны в плане достижения стойких и длительных ремиссий, имеют риск развития серьезных побочных эффектов. Ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин А, такролимус) более эффективны при стероидзависимом НС, но длительное их применение способствует развитию зависимости от препарата. Использование микофеноловой кислоты (мофетилмикофенолат — ММФ) позволяют не только добиться ремиссии при рецидивирующем НС, но и в более ранние сроки уйти от стероидной терапии, пролонгируя лечение ММФ и СС. В последние годы продемонстрирован позитивный эффект ритуксимаба (моноклонального антитела против В-лимфоцитов), однако собственного опыта использования ритуксимаба в терапии рецидивирующего НС мы не имеем, а литературные данные по использованию препарата у детей с рецидивирующим НС малочисленны.

Автор впервые при развитии у ребенка третьего рецидива НС использовал дефлазокорт (опираясь на литературные данные о меньшем влиянии препарата на задержку роста, развитие остеопороза и прибавку в массе тела в сравнении с другими глюкокортикоидами (ГК) при лечении мышечной дистрофии Duchenne). При его эффективности в достижении клинико-лабораторной ремиссии автор не наблюдал развития побочных эффектов ГК-терапии (кушингоида и артериальной гипертензии). Наш опыт позволяет отметить, что в этой возрастной группе даже многократное назначение ГК в адекватных дозах редко приводит к развитию кушин-

гоида (3–5 %) и артериальной гипертензии (0,5–1 %). На мой взгляд, учитывая эффективность терапии дефлазокортом атопического НС, отсутствие серьезных побочных действий при его применении и преимущества в сравнении с ГК, целесообразно продолжить дальнейшее накопление опыта по использованию дефлазокорта в терапии детей с НС, и в первую очередь у пациентов, склонных к ожирению, препубертатного и пубертатного возраста, с ВСД, длительно получавших ГК.

Впервые использование омализумаба (селективного иммунодепрессанта) в период цветения березы весной (когда у пациента обычно возникает рецидив НС, после клинических проявлений аллергического ринита) позволило предупредить развитие рецидива НС, несмотря на отмену дефлазокорта, и добиться стойкой клинико-лабораторной ремиссии НС, удерживающейся в течение последующих 1,5 года. По-видимому, омализумаб, ингибируя связывание IgE с высокоаффинными рецепторами IgE, расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов, снижает количество поверхностно связанного IgE на клетках и тем самым лимитирует степень высвобождения медиаторов аллергического ответа. Это, вероятно, и предотвратило развитие аллергических реакций у ребенка и опосредованно — рецидив НС. К сожалению, эффективность терапии дефлазокортом и омализумабом оценена только по ближайшим результатам. С моей точки зрения, полученный обнадеживающий результат терапии омализумабом ребенка с атопическим НС расширяет возможности дальнейших исследований по применению препарата, особенно у детей с наличием атопии, провоцирующей рецидив заболевания, с обязательным иммунологическим мониторингом и кожным тестом на аэроаллергены.

Представленный случай еще раз демонстрирует необходимость поиска новых патогенетически обоснованных подходов к терапии часто рецидивирующего стероидзависимого и стероидрезистентного НС у детей для предупреждения прогрессирования заболевания, улучшения качества жизни ребенка и социальной реабилитации.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА И ГИПЕРТЕНЗИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БЛОКАТОРОМ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И ИАПФ

В 2012 году *Diabetes Care* в онлайн-версии представил результаты исследования GFR Study, в котором первой стадии диабетического поражения почек — гиперфилтрации — отведено особое место (<http://care.diabetesjournals.org/content/early/2012/07/02/dc11-2189.abstract>). Дискуссионным представляется вывод, что ингибция АПФ не является решающей в раннем развитии диабетической нефропатии.

Гломерулярная гиперфилтрация и прогрессирование поражения почек при СД 2-го типа

Glomerular Hyperfiltration and Renal Disease Progression in Type 2 Diabetes

Ruggenenti P., Porrini E.L., Gaspari F., Motterlini N., Cannata A., Carrara F., Cella C., Ferrari S., Stucchi N., Parvanova A., Iliev I., Dodesini A.R., Trevisan R., Bossi A., Zaletel J., Remuzzi G.; for the GFR Study Investigators (see Study Organization), Clinical Research Center for Rare Diseases Aldo & Cele Daccò, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Bergamo, Italy. *Diabetes Care*. 2012 Jul 6 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773704>).

Объектом исследования явилась значимость гиперфилтрации (СКФ ≥ 120 мл/мин/1,73 м²), снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), развития и прогрессирования нефропатии у пациентов с СД 2-го типа и нормо- или микроальбуминурией. Были проанализированы данные 600 пациентов с СД 2-го типа, гипертензией и альбуминурией менее 200 мкг/мин, взятые из исследований DEMAND и BENEDICT-B, в которых применялись ИАПФ трандолаприл и делаприл. Целевое АД составило < 120/80 мм рт.ст., HbA1c < 7 %.

Среднее время наблюдения составило 4,0 (1,7–8,1) года, снижение СКФ — 3,37 (5,71–1,31) мл/мин/1,73 м²/год. Изменение СКФ имело бимодальный характер во времени: более выраженное снижение в первые 6 месяцев и затем — постепенное (коэффициент: -0,0054; SE: 0,0009), особенно среди пациентов с гиперфилтрацией. В исследование вошли 90 пациентов с гиперфилтрацией (15 %), 11 из 47 (23,4 %) с персистирующей гиперфилтрацией с микро- или макроальбуминурией против 53 (10,6 %) из 502, у которых гиперфилтрация прошла в течение 6 месяцев или уже отсутствовала на момент включения в исследование (отношение рисков 2,16 [95 % CI 1,13–4,14]). Исчезновение гиперфилтрации не зависело от начальных характеристик или ингибции ангиотензинпревращающего фермента, но ассоции-

ровалось с улучшением уровня АД и метаболическим контролем.

Выводы: несмотря на интенсификацию лечения, у пациентов с СД 2-го типа зарегистрировано быстрое снижение СКФ. Гиперфилтрация наблюдается у определенной группы пациентов и может обуславливать дальнейшее снижение функции и прогрессирование нефропатии. Для уточнения, является ли исчезновение гиперфилтрации ренопротективным эффектом, требуются дальнейшие исследования.

Фактически GFR Study показало, что контроль АД и уровня гликемии является ведущим в замедлении снижения СКФ. Это положение приведено в рекомендациях Американской ассоциации диabetологов (ADA), 2012. ADA предлагает решение двух важнейших задач в предупреждении прогрессирования диабетической нефропатии: оптимизации контроля глюкозы (класс рекомендаций А) и оптимизации уровня АД (А). Обсуждение GFR Study в нефрологических порталах, например, OnLineAcademy/GlobalKidneyAcademy (<http://www.gkaonlineacademy.com/blog/3801-ace-inhibition-in-progression-of-nephropathy-in-type-2-diabetes>) постулирует положение о том, что контроль АД и гликемии при СД 2-го типа является первоочередным независимо от средств, с помощью которых он достигается. Давайте обратимся к первоисточникам, явившимся материалом для анализа GFR Study.

Эффекты манидипина и делаприла у пациентов с СД 2-го типа и гипертензией: делаприл и манидипин в нефропротекции при диабете в рандомизированном клиническом исследовании DEMAND

Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial
Ruggenenti P., Lauria G., Iliev I.P., Fassi A., Ilieva A.P., Rota S.,

Chiurchiu C., Barlovic D.P., Sghirlanzoni A., Lombardi R., Penza P., Cavaletti G., Piatti M.L., Frigeni B., Filippini M., Rubis N., Noris G., Motterlini N., Ene-lordache B., Gaspari F., Perna A., Zaletel J., Bossi A., Dodesini A.R., Trevisan R., Remuzzi G.; DEMAND Study Investigators. Collaborators, Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Clinical Research Center for Rare Diseases Aldo e Cele Daccò, Ranica, Bergamo, Italy. *pruggenenti@ospedaliriuniti.bergamo.it Hypertension*. 2011 Nov; 58 (5): 776-83. Epub 2011 Sep 19.

Для изучения возможностей ИАПФ и блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда 3-го поколения в уменьшении осложнений СД авторы сравнили скорость клубочковой фильтрации (СКФ; первичная конечная точка), частоту кардиоваскулярных событий, ретинопатии и невропатии у 380 пациентов с СД 2-го типа, гипертензией, микроальбуминурией (менее 200 мг/мин) в проведенном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DEMAND (Delapril and Manidipine for Nephroprotection in Diabetes).

Пациенты рандомизированы для 3-летнего лечения комбинацией манидипин/делаприл (10/30 мг/сут; n = 126), делаприлом (30 мг/сут; n = 127) или плацебо (n = 127). Среднее ежемесячное снижение СКФ составило 0,32 мл/мин/1,73 м² (interquartilerange [IQR]): 0,16–0,50 мл/мин/1,73 м²) на комбинированной терапии, 0,36 мл/мин/1,73 м² (IQR: 0,18–0,53 мл/мин/1,73 м²) на делаприле и 0,30 мл/мин/1,73 м² (IQR: 0,12–0,50 мл/мин/1,73 м²) при приеме плацебо (P = 0,87 и P = 0,53 против комбинированной терапии и делаприла соответственно). Альбуминурия была стабильной во всех трех группах. Соотношение рисков (95% ДИ) для главных кардиоваскулярных событий между комбинированной терапией и плацебо составило 0,17 (0,04–0,78; P = 0,023). Среди 192 пациентов без ретинопатии соотношение рисков по развитию ретинопатии между комбинированной терапией и плацебо составило 0,27 (0,07–0,99; P = 0,048). Среди 200 пациентов, подвергшихся неврологическому обследованию, коэффициент соотношения периферической невропатии к третьему году исследования между комбинированной терапией или делаприлом и плацебо составил 0,45 (0,24–0,87; P = 0,017) и 0,52 (0,27–0,99; P = 0,048) соответственно. Скорость утилизации глюкозы снизилась с 5,8 ± 2,4 до 5,3 ± 1,9 мг/кг/мин на плацебо-терапии (P = 0,03) и не изменилась при использовании комбинированной или терапии делаприлом. Лечение хорошо переносилось.

Вывод: у пациентов с СД 2-го типа и гипертензией лечение делаприлом или манидипином/делаприлом не привело к уменьшению замедления снижения СКФ, однако улучшило состояние сердечно-сосудистой системы, снизило риск развития невропатии, ретинопатии и стабилизировало чувствительность к инсулину.

На украинском фармацевтическом рынке отсутствуют блокаторы кальциевых каналов третьего по-

коления (манидипин, барнидипин), как и достаточно мощный по антигипертензивному эффекту ИАПФ делаприл. Вместе с тем представленное исследование ставит под сомнение необходимость использования данных препаратов с целью ренопротекции у пациентов с СД 2-го типа и сопутствующей гипертензией. В то же время известно, что добавление 20 мг лерканидипина к ИАПФ/БРА усиливает антигипертензивный и антипротеинурический эффекты блокады ренин-ангиотензиновой системы (REN FAIL. 2010 JAN; 32(2): 192-7). Анализируя результаты исследования DEMAND, очевидно, следует вспомнить об исследованиях BENEDICT-B, ACCOMPLISH и ADVANCE, где также использовалась комбинация блокатора кальциевых каналов и ИАПФ.

Эффект верапамила, дополняющего терапию трандолаприлом, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, гипертензией и микроальбуминурией: рандомизированное исследование BENEDICT-B

Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial

Ruggenenti P., Fassi A., Iliev A.P., Iliev I.P., Chiurchiu C., Rubis N., Gherardi G., Ene-lordache B., Gaspari F., Perna A., Cravedi P., Bossi A., Trevisan R., Motterlini N., Remuzzi G.; BENEDICT-B Study Investigators. Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Clinical Research Center for Rare Diseases Aldo e Cele Daccò, Villa Camozzi, Ranica, Italy. *J. Hypertens*. 2011 Feb; 29(2): 207-16.

Исследование посвящено изучению возможностей недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов верапамила, добавленного к терапии ИАПФ, в уменьшении альбуминурии и кардиоваскулярных событий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Исследование BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial-B) — мультицентровое проспективное двойное слепое в параллельных группах, посвященное сравнению почечных и кардиоваскулярных исходов у 281 пациента с СД 2-го типа, гипертензией и микроальбуминурией, рандомизированных для двухлетней терапии на группы Vega/Tran (верапамил/трандолаприл 180 мг/2 мг/сутки) и трандолаприла (2 мг/сутки). Главный критерий в оценке — наличие макроальбуминурии > 200 мкг/мин при двух последовательных визитах. За целевое АД принято < 120/80 мм рт.ст., HbA1c < 7 %.

За средний период наблюдения, составивший 4,5 года, у 18 пациентов (13 %) группы Vega/Tran против 15 (10,5 %), принимающих трандолаприл (отношение рисков (95% ДИ) 1,07 (0,54–2,12), P = 0,852), отмечался прогресс до макроальбумину-

рии; у 62 (44,9 %) против 71 (49,7 %) [0,80 (0,57–1,12), $P=0,198$] наблюдали регресс до нормоальбуминурии (экскреция альбумина < 20 мкг/мин); у 20 (14,5 %) против 21 (14,7 %) [0,93 (0,50–1,72), $P=0,816$] развились большие сердечно-сосудистые события. АД и метаболический контроль были одинаковы в обеих группах. Пациенты с сердечно-сосудистыми событиями достоверно реже встречались среди тех, у кого наблюдался регресс до нормоальбуминурии, в сравнении с теми, у кого сохранялась повышенная экскреция альбуминов с мочой [13 (9,8 %) против 28 (18,9 %), относительный риск: 0,37 (0,19–0,71), $P=0,003$]. Различия не зависели от терапии [0,40 (0,20–0,79), $P=0,009$], САД [0,40 (0,20–0,80), $P=0,010$], ДАД [0,36 (0,18–0,73), $P=0,004$] и HbA1c [0,43 (0,21–0,88), $P=0,021$].

Вывод: у пациентов с СД 2-го типа, гипертензией и микроальбуминурией добавление верапамила к терапии трандолаприлом не улучшало почечные и сердечно-сосудистые события. Независимо от верапамила назначение трандолаприла приводило к нормализации альбуминурии у половины пациентов, что сопровождалось достоверной кардиопротекцией.

В этом номере журнала «Почки» мы уже в третий раз ссылаемся на опыт клиники Бергамо (исследование «УНИКУМ», GFR Study). Обратимся к еще одному заслуживающему внимания досрочно прекращенному исследованию — ACCOMPLISH.

Беназеприл в сочетании с амлодипином или гидрохлортиазидом в лечении гипертензии пациентов высокого риска

Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients

Kenneth Jamerson, M.D., Michael A. Weber, M.D., George L. Bakris, M.D., Björn Dahlöf, M.D., Bertram Pitt, M.D., Victor Shi, M.D., Allen Hester, Ph.D., JitendraGupte, M.S., Marjorie Gatlin, M.D., and Eric J. Velazquez, M.D. for the ACCOMPLISH Trial Investigators
N. Engl. J. Med. 2008 Dec 4; 359: 2417-2428.

Рандомизированное двойное слепое исследование у 11 506 пациентов высокого риска (избыточная масса тела с ИБС и/или СД 2-го типа (60 %) без СН) с гипертензией посвящено изучению эффективности терапии беназеприлом + амлодипином в сравнении с беназеприлом + гидрохлортиазидом. Первичными конечными точками явились смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых причин.

Базовые характеристики в обеих группах были одинаковы. Среднее АД составило 131,6/73,3 мм

рт.ст. в группе беназеприла и амлодипина и 132,5/74,4 мм рт.ст. в группе беназеприла с гидрохлортиазидом. Частота почечных событий в группе пациентов, принимавших беназеприл с амлодипином, была на 48 % меньше ($P < 0,0001$), удвоение показателя креатинина крови — на 49 % меньше ($P < 0,0001$) при недостоверном уменьшении количества пациентов, попавших на диализ. Сердечно-сосудистая смерть от всех причин снизилась в этой группе на 17 % ($P = 0,002$).

*В настоящее время одновременное уменьшение сердечно-сосудистой смертности от всех причин, инсульта, а также общей смертности получено лишь в исследовании ADVANCE. В этом исследовании у пациентов с СД 2-го типа и гипертензией была использована фиксированная комбинация периндоприла и индапамида — тиазидоподобного диуретика со свойствами блокатора кальциевых каналов. Один из механизмов действия индапамида связан с угнетением притока (трансмембранного переноса) ионов кальция в гладкомышечные элементы сосудистой стенки, что приводит к снижению сократительной способности гладкой мускулатуры артерий, сопротивлению в артериолах, уменьшению общего периферического сопротивления сосудов, способствуя ремоделированию гипертрофии левого желудочка (http://amt.allergist.ru/indapamid_l.html). Результаты ADVANCE показали, как и в исследовании ACCOMPLISH, достоверное снижение всех сердечно-сосудистых (–14 %, $P = 0,020$) и почечных событий (–21 %, $P < 0,0001$), но при этом также впервые у пациентов с СД 2-го типа получено уменьшение смертности от всех причин (–14 %, $P = 0,025$) и сердечно-сосудистых причин (–18 %, $P = 0,027$) (Garcia-Donaire J.A., Segura J., Cerezo C., Ruilope L.M. A review of renal, cardiovascular and mortality end points in antihypertensive trials in diabetic patients // *Bloodpressure*. — 2011. — 20. — 322-334). Украинский опыт использования комбинации периндоприла с индапамидом представлен в недавней публикации Д. Иванова и Б. Маньковского.*

Антигипертензивная терапия и функция почек в рутинной практике у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования «СКИФ-2» в Украине

Antihypertensive treatment and kidney function in routine practice in patients with type 2 diabetes mellitus: the results of the prospective «The Scythian» trial in Ukraine

Dmitri D. Ivanov, Boris N. Mankovsky, Dept of Nephrology and renal replacement therapy, Dept of Diabetology, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Schupik, Kiev, Ukraine
<http://www.theisn.org/hypertension/education-by-topic/hypertension/antihypertensive-treatment-and-kidney-function-in-routine-practice-in-patients-with-type-2-diabetes-mellitus-the-results-of-the-prospective-the-scythian-trial-in-ukraine/itemid-657>

Авторами проведен анализ второй фазы проспективного исследования, целью которого явились изучение возможности проведения интенсивной антигипертензивной терапии в условиях рутинной клинической практики и оценка влияния такой терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа на основании выводов исследования ADVANCE.

В исследование вошло 637 пациентов с диабетической болезнью почек с показателями артериального давления более 130/80 и менее 180/100 мм рт.ст. при наличии хронической болезни почек. В качестве основы для проведения интенсивной антигипертензивной терапии был выбран комбинированный препарат, содержащий периндоприл 5 мг + индапамид 1,25 мг, который титровали до дозы 10 мг периндоприла/2,5 мг индапамида до достижения целевого артериального давления менее 130/80 мм рт.ст. При недостижении целевого АД добавляли другие антигипертензивные препараты.

Через 4 недели лечения средние значения систолического и диастолического артериального давления составили $141,3 \pm 0,5$ мм рт.ст. и $86,3 \pm 0,3$ мм рт.ст., через 8 недель терапии — $131,6 \pm 0,4$ мм рт.ст. и $81,3 \pm 0,3$ мм рт.ст., а через 12 недель — $127,2 \pm 0,3$ мм рт.ст. и $78,7 \pm 0,2$ мм рт.ст., через 12 недель лечения артериальное давление поддерживалось в целевых рамках у 489 (73,3 %) больных. Выявлено

статистически достоверное возрастание показателя СКФ под влиянием 12-недельной антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией периндоприл/индапамид — с $84,3 \pm 1,1$ до $94,7 \pm 1,1$ мл/мин/1,73 м², $p < 0,01$.

Таким образом, был сделан вывод о том, что антигипертензивная терапия фиксированной комбинацией периндоприл 5–10 мг/индапамид 1,25–2,5 мг, проводимая в условиях ежедневной клинической практики лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, является эффективной в снижении артериального давления, достижении его целевых значений и улучшении функционального состояния почек у пациентов Украины.

При этом хотелось бы напомнить, что при СД 2-го типа нередко наблюдается гиперурикемия (см. раздел «Фармакологический практикум»). Снижение уровня мочевой кислоты позволяет достоверно замедлить прогрессирование утраты функции почек, определяемой по скорости клубочковой фильтрации, уменьшить кардиоваскулярный риск, являющийся ведущей причиной смерти пациентов с почечной недостаточностью, и риск госпитализаций (Goicoechea M., de Vinuesa S.G., Verdalles U. et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2010 Aug. — 5(8). — 1388-93. Epub 2010 Jun 10. (Original) PMID: 20538833).

ОБСУЖДЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЗВОЛЯЕТ СДЕЛАТЬ СЛЕДУЮЩИЕ ВЫВОДЫ:

— Контроль АД до целевого уровня менее 130/80 мм рт.ст. (ADA, 2012) или менее 120/80 мм рт.ст. (GFR Study, 2012) и оптимизация уровня глюкозы (HbA1c < 7 %) являются основой уменьшения кардиоваскулярных, почечных и неврологических осложнений пациентов с СД 2-го типа. Возможно, не суть важно, каким способом это достигается, хотя традиционное использование препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему в комбинации с кальциевыми блокаторами/тиазидоподобными диуретиками принято считать предпочтительным. При этом единственная терапия, которая обеспечивает пациентам с СД 2 типа достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности в сравнении

с контрольной группой, принимающей ингибиторы РААС, это комбинация периндоприла и индапамида (ADVANCE).

— Важным для прогноза диабетической нефропатии является устранение гиперфильтрации, отражающей первую стадию диабетического поражения почек за счет оптимизации АД и уровня гликемии.

— Обоснованным видится использование препаратов, имеющих доказательные данные по снижению кардиоваскулярной смертности и смертности от всех причин, по крайней мере для пациентов с СД 2-го типа, и ожидаемой продолжительности жизни более 2–5 лет.

Анонсы следующего номера:

Приглашенная публикация академика НАМН Украины проф. Тронько Н.Д.

Руководство KDIGO, 2012 по острому повреждению почек. Сопоставление с руководствами 2011.

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

К рассмотрению принимаются научные статьи, ранее не опубликованные.

Оригинальные, обзорные лекционные, проблемные и реферативные материалы публикуются бесплатно.

К опубликованию принимаются работы на украинском и русском языках. Объем оригинальных клинических статей не должен превышать 8–10 страниц, иных статей — до 5 страниц, рецензий — до 4 страниц, обзоров литературы и лекций — до 15 страниц, сообщений, писем в редакцию и т.д. — до 3 страниц.

На первой странице в левом верхнем углу приводятся инициалы и фамилии авторов, ниже — название статьи (большими буквами); далее — наименование учреждения, где выполнена работа, название страны. Под ними пишутся ключевые слова (число ключевых слов — не более четырех).

В левом верхнем углу обязательно указать УДК.

При изложении результатов оригинальных исследований рекомендуется придерживаться следующей схемы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение результатов, выводы, список литературы.

К статье должно прилагаться резюме, написанное на русском, украинском и английском языках, содержащее не более 175 слов, кратко характеризующее цель, методы, результаты и выводы исследования, описанные в рукописи. Резюме не должно содержать аббревиатур, сносок и ссылок.

Статьи можно присылать по почте (в таком случае к текстовому варианту статьи прилагается электронная версия в формате Word'97 2003 на носителе CD или DVD) или отправлять по электронной почте.

К статье должно прилагаться официальное направление от руководителя учреждения, в котором проведены исследования, и экспертное заключение о возможности опубликования статьи.

В конце статьи должны быть указаны сведения об авторах: фамилии, полные имя и отчество, должности, ученые степени и звания, контактные адреса (в том числе адреса электронной почты) и номера телефонов.

Текст статьи должен быть набран шрифтом Times New Roman с размером символов 12 pt с полуторным (1,5) интервалом между строками, ширина левого, верхнего и нижнего полей 2,5 см и правого поля 1,5. Страницы нумеровать в правом нижнем углу.

Химические и математические формулы, таблицы, дозировки, цитаты визируются автором на полях. Авторы рукописей должны придерживаться международной номенклатуры.

Единицы измерения приводятся в метрической системе СИ.

Используйте только стандартные сокращения (аббревиатуры). Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению

этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения). В названии статьи нельзя применять сокращения (аббревиатуры).

Таблицы должны быть построены наглядно, иметь название. Все цифры, приводимые в таблице, должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам, приводимым в тексте. Необходимо указать место таблицы в статье и ее порядковый номер.

Фотографии должны быть контрастными, рисунки четкими. В тексте (на полях) необходимо указать место рисунка и его порядковый номер. Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. В подписях к рисункам должны быть приведены объяснения значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

Библиография должна содержать работы главным образом за последние 7 лет, должна быть озаглавлена «Список литературы» и оформлена в соответствии с требованиями (см. «Бюлетень ВАК України», 2008, № 3, форма 23, с. 9–13). Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках, арабскими цифрами, соответствующими списку литературы, составленному последовательно, по порядку первого упоминания первоисточника в тексте или же в алфавитном порядке по фамилии первого автора. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. В списке к оригинальной статье не следует указывать более 15–18 источников литературы, а в обзоре литературы — более 50.

В конце статьи должен содержаться раздел «Конфликт интересов», в котором авторам необходимо сообщить о получении гонораров или иной материальной заинтересованности при подготовке материалов к публикации.

Работы, оформленные без соблюдения требований редакции, не регистрируются и не рассматриваются.

За правильность изложенного материала, приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

Рукопись должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Редакция оставляет за собой право исправлений и сокращений присланных статей.

После публикации все авторские права принадлежат редакции.

Все оригинальные статьи рецензируются и публикуются только после получения положительной рекомендации рецензентов.

Статьи направлять по адресу:
Редакция журнала «Почки»
А/я 1347,
г. Донецк, Украина, 83030
Тел./факс: +380(62) 338-21-11
E-mail: medredactor@bk.ru
(тема «В редакцию журнала «Почки»)

Уважаемые читатели!

Просим вас оказать нам помощь в изучении популярности среди врачей специализированной медицинской прессы. Заполните, пожалуйста, анкету и отправьте ее нам в редакцию по адресу: а/я 1347, г. Донецк, 83030 или отсканируйте и пришлите по электронной почте на адрес reiting-med@i.ua

Все, кто откликнется на нашу просьбу и пришлет заполненные анкеты из всех номеров журнала «Почки», которые будут выходить до конца года, получат в подарок бесплатную подписку на журнал «Почки» на 2013 год.

ФИО _____

Место работы _____

Специализация _____

Должность _____

Квалификационная категория _____

Стаж работы _____

Какие специализированные медицинские издания Вы читаете?	Как часто Вы читаете эти издания?			Укажите, какой объем материалов в номере Вы обычно читаете			Укажите источник поступления к Вам основного количества номеров изданий, которые Вы читаете				
	Каждый номер	Приблизительно половину номеров	Редко	Практически весь материал	Читаю выборочно	Только просматриваю	Подписка	Не оформлял подписку, но получаю на домашний адрес	Медицинские конференции	Интернет	Другое



Если вы хотите приобрести одну из книг, вам нужно перечислить ее стоимость, указанную рядом, а также 12 грн за доставку «Укрпочтой», сделать копию квитанции, заполнить бланк книжного заказа и отправить нам по адресу:
83030, г. Донецк, а/я 1347.

Книги можно приобрести в фирменных магазинах
медицинской литературы «БУКВАМЕД»:

- Харьков, 61058, ул. Галана, 5.
Телефоны: +380 (57) 705-34-04, +380 (50) 559-64-30, +380 (96) 951-65-01.
- Киев, 01032, ул. Ярославская, 39 (ст. метро «Контрактовая площадь»)
Телефоны: +380 (44) 463-76-96, +380 (50) 916-69-44, +380 (67) 481-81-17.
- Донецк, 83003, пр. Ильича, 16, ДонНМУ им. М. Горького, корпус 1 (морфологический).
Телефоны: +380 (62) 213-03-72, +380 (95) 385-61-45.

Для приобретения книг наложенным платежом
звоните по тел. +380 (62) 338-21-11.

Подробнее о книгах на сайте WWW.BOOKVAMED.COM.UA

БЛАНК КНИЖНОГО ЗАКАЗА

Код книги	Название книги	К-во, шт.

НЕФРОЛОГИЯ

Н04004	Актуальные проблемы нефрологии: учебно-метод. пособие/В.В.Скворцов, А.В.Тумаренко. — 160 с.	31,00
Н04019	Анализы при болезнях почек и мочевыводящих путей: расшифровываем сами (2-е изд.) / Е.Н. Панкова. — 64 с.	25,00
Н04023	Воспалительные заболевания почек / Б.И. Шулуто. — 256 с.	61,00
Н04029	Все тайны энуреза / И.М. Османов, Е.И. Черноуцкая. — 192 с.	32,00
Н04039	Гидронефроз: руководство / Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — 208 с.	176,00
Н04017	Детская нефрология / Под ред. Н. Сигела.	280,00
Н04010	Детская нефрология. Синдромный подход / Э.К. Петросян. — 192 с.	146,00
Н04035	Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. — 384 с.	248,00
Н04024	Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей / М.С. Игнатова, О.В.Шатохина. — 288 с.	168,00
Н04025	Диализный альманах / Е.А. Стецюк. — 340 с.	91,00
Н04031	Дизурический синдром у женщин. Диагностика и лечение: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Кондратьева Ю.С. — 256 с.	175,00
Н04028	Клиническая нефрология. Руководство / М.М. Батюшин, П.Е. Повилайтите. — 656 с.	364,00
Н04045	Клинический диализ / Ахмад Сугейл.	307,00
Н04027	Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д.Д. Иванов. — 200 с.	80,00
Н04021	Лечение болезней почек. Новейший справочник / И.И. Зиберман. — 208 с.	43,00
Н04022	Лечение почек диетами и травами (5-е изд.) / Л.В. Николайчук, Е.С.Козюк, И.В.Ревина. — 256 с.	46,00
Н04041	Лечение почечной недостаточности / Николаев А.Ю.	336,00

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Н04042	Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Каблова И.В. — 224 с.	193,00
Н04032	Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения: руководство / Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Руденко В.И. и др. — 224 с.	160,00
Н04013	Наглядная нефрология: учебное пособие для вузов / Крис А.О'Каллагхан. Перевод с англ. Под ред. Е.М. Шилова. — 128 с.	175,00
Н04026	Нефрология и урология: Учеб.пособие / А.С. Чиж, В.С. Пилотович, В.Г. Колб. — 464 с.	49,00
Н04007	Нефрология. Ключи к трудному диагнозу / М.М. Батюшин.	56,00
Н04003	Нефрология. Практическое руководство: Учебное пособие / Ю.И.Гринштейн, М.М.Петрова, В.В.Кусаев, Н.В.Топольская, В.В.Шабалин, Т.Д.Верещагина, С.В.Ивлиев, И.В.Романова. — 176 с.	25,00
Н04037	Нефрология. Ревматология: учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. — 240 с.	330,00
Н04018	Нефрология: главные аспекты. - 2-е изд., перераб. / В.М. Мавродий. — 64 с.	25,00
Н04016	Нефрология: национальное руководство (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина. — 720 с.	825,00
Н04030	Нефрология: учебное пособие / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук. — 168 с.	105,00
Н04036	Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Е.М. Шилова. — 696 с.	352,00
Н04011	Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования.- 2 изд., испр. и доп. (книга + CD-диск) / Под ред. Е.М. Шилова. — 696 с.	321,00
Н04043	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (2-ге вид., переробл.) / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с.	180,00
Н04034	Основы нефрології / За ред. М.О. Колесника. — 380 с.	99,00
Н04012	Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с.	140,00
Н04008	Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский.	168,00
Н04005	Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык. — 176 с.	111,00
Н04006	Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с.	125,00
Н04014	Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Compendium / Под общ. ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шилова. — 640 с.	204,00
Н04015	Рациональная фармакотерапия в нефрологии: Руководство для практикующих врачей / Н.А. Мухин, Л.В.Козловская, Е.М.Шилов. — 896 с.	292,00
Н04038	Руководство по нефрологии (6-е изд.) / Под ред. Роберта В. Шрайера. — 560 с.	275,00
Н04040	Руководство по нефрологии / Под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. — 600 с.	200,00
Н04044	Стандарти нефрологічної допомоги: клінічна настанова, медичний стандарт та протоколи лікування методом гемодіалізу / За редакцією професора М.О. Колесника. — 180 с.	99,00
Н04009	Хроническая болезнь почек. Место нестероидных противовоспалительных препаратов / М.М. Батюшин.	101,00
Н04033	Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии / В.С.Пилотович, О.В. Калачик. — 276 с.	339,00
Н04001	Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите /О.В.Синяченко, С.В.Зяблицев, П.А. Чернобривцев. — 152 с.	25,00
УРОЛОГИЯ		
У01005	Амбулаторно-поликлиническая андрология / А.В. Сагалов.	77,00
У01043	Андрология / Тиктинский О.Л., Калинина С.Н.	300,00
У01023	Атлас по детской урологии / Т.Н. Куликова. — 160 с.	292,00
У01051	Биопсия предстательной железы: руководство / Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. — 208 с.	165,00
У01024	Болезни предстательной железы / Под ред. Ю.Г. Аляева. — 240 с.	175,00
У01019	Важнейшие проблемы урологии (учебное пособие) / В.М. Мирошников.	73,00
У01025	Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция: монография / А.Л. Верткин. — 176 с.	105,00
У01018	Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калинченко.	392,00
У01006	Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы: учебное пособие для врачей / О.Б. Лоран. — 88 с.	61,00
У01007	Гиперактивный мочевой пузырь у женщин репродуктивного, пери- и менопаузального периодов / Л.В. Аккер. — 176 с.	70,00
У01026	Детская урология: руководство для врачей / А.Г. Пугачев. — 832 с.	438,00

**Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД
на сайте: <http://bookvamed.com.ua>**

ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

Мы планируем дальнейшее освещение разносторонней информации на страницах журнала «Почки» при вашем непосредственном участии. Чтобы журнал был более полезным, профессиональным, интересным и касался различных вопросов кардиологии и смежных дисциплин, просим заполнить предлагаемую анкету и отправить в редакцию по адресу: 83030, г. Донецк, а/я 1347, редакция журнала «Почки». Тел./факс: +380(62)338-21-11. E-mail: medredactor@bk.ru. Постараемся учесть все ваши предложения, замечания и пожелания.

ПОЧКИ
НИРКИ

№ 1, 2012

АНКЕТА ЧИТАТЕЛЯ

1. Ф.И.О. _____

Место работы _____

должность _____

квалификационная категория _____ стаж работы _____

ученая степень _____

2. Укажите номера страниц (или названия материалов), заинтересовавших Вас в этом номере _____

3. Укажите номера страниц (или названия материалов), не интересные, по Вашему мнению _____

4. Ваша оценка этого номера по пятибалльной шкале (1 — совсем не понравилось, а 5 — очень понравилось)

1

2

3

4

5

5. О чем бы Вам хотелось прочитать в следующих номерах, какие новые рубрики Вы хотели бы видеть?

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ

НИРКИ

www.kidneys.mif-ua.com

С нами все новое

1·2012



ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині – здоров'я нації

25–27 вересня 2012

КИЇВ ЕКСПОПЛАЗА 
Київ, вул. Салютна, 2-Б (ст. метро «Нивки»)

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України

Організатори:

Національна академія медичних наук України



Співорганізатори:



В РАМКАХ ФОРУМУ

- **МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»**
Конгрес внесений за № 10 до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2012 році, та затверджений МОЗ України і НАМН України
- **3-тя Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDComplex**
- **3-тя Міжнародна спеціалізована виставка фармацевтичної продукції PHARMEX**
- **3-тя Міжнародна спеціалізована виставка товарів для здоров'я PARAPHARMEX**
- **MEDZoom**
Школи та майстер-класи на діючому устаткуванні

16 країн

45 науково-практичних заходів

350 компаній

300 доповідачів – експертів галузі

12 000 спеціалістів

Передбачена видача сертифікатів

Генеральний партнер: **TOENIBA**
Leading Innovation >>

Партнери:



З питань участі у форумі: ☎ +38 044 526 93 09 ✉ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресі: ☎ +38 044 361 07 21 ✉ marketing@lmt.kiev.ua

www.lmt.kiev.ua

Н.В. Гольева, А.Ф. Яковцова,
Н.В. Сорокина, Н.И. Яковцова

Медицина и искусство



Что есть медицина — наука или искусство? Для ответа на этот вопрос авторы предлагают читателям погрузиться в удивительный мир художественного слова и живописи, музыки и танца, в которых искусство врачевания нашло свое яркое отображение. История развития медицины и что может дать общение с искусством для здоровья человека — основные темы, освещенные в книге.

КНИГУ МОЖНО ПРИОБРЕСТИ В ФИРМЕННЫХ МАГАЗИНАХ
www.bookvamed.com.ua

БУКВАМЕД
медицинская литература

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ

ХАРЬКОВ, 61058, ул. Галана, 5.
Телефоны: +380 (57) 705-34-04, +380 (50) 559-64-30, +380 (96) 951-65-01
КИЕВ, 01032, ул. Ярославская, 39 (ст. метро «Контрактная площадь»)
Телефоны: +380 (44) 463-76-96, +380 (50) 916-69-44, +380 (67) 481-81-17
ДОНЕЦК, 83003, пр. Ильича, 16, ДонНМУ им. М. Горького,
корпус № 1 (морфологический).
Телефоны: +380 (62) 213-03-72, +380 (95) 385-61-45

21 МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА
**ОХОРОНА
ЗДОРОВ'Я**



УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ТИЖДЕНЬ



ВИСТАВКИ В РАМКАХ УКРАЇНСЬКОГО МЕДИЧНОГО ТИЖНЯ:

- >> Медика
- >> Оптика
- >> Лабораторія
- >> Медицина катастроф
- >> Фарма
- >> Краса та здоров'я
- >> ТехФарм
- >> Стоматологія

23-26
ЖОВТНЯ 2012
МВЦ • Київ • Україна

Організатори:



Прем'єр Експо (Київ, Україна)

Тел.: +380 44 496-86-45, e-mail: PH@pe.com.ua

ITE HEALTHCARE EXHIBITIONS



В РАМКАХ УКРАЇНСЬКОГО МЕДИЧНОГО ТИЖНЯ:

**II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
«ПРОФІЛАКТИКА. АНТИЕЙДЖИНГ. УКРАЇНА»**

МЕДІАПАРТНЕР

