

# 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

2 • 2012

# ПОЧКИ НИРКИ

Мультидисциплинарный специализированный  
научно-практический журнал

№ 2, 2012

Подписной индекс 68277



Основатель и шеф-редактор  
*Заславский А.Ю.*

Заведующая редакцией

*Брандис Т.Я.*

Заместитель заведующей редакцией

*Куприненко Н.В.*

Адреса для обращений

По вопросам подписки

[info@mif-ua.com](mailto:info@mif-ua.com)

тел. +38 (062) 338-21-11

По вопросам размещения информации  
о лекарственных препаратах

[reclama@mif-ua.com](mailto:reclama@mif-ua.com)

[office@zaslavsky.kiev.ua](mailto:office@zaslavsky.kiev.ua)

Російською, українською та англійською мовами

*Реєстраційне свідоцтво КВ № 19043-7833Р.*

*Видано Державною реєстраційною службою України  
29.05.2012 р.*

*Матеріали номера затверджені на засіданні вченої ради  
НМАПО імені П.Л. Шупіка 14.11.2012 р., протокол №9*

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 10,69

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](mailto:medredactor@bk.ru)

(Тема: До редакції журналу  
«Нирки»)

[www.mif-ua.com](http://www.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)

**Вороненко Ю.В.** (Киев)

**Дзяк Г.В.** (Днепропетровск)

**Коваленко В.Н.** (Киев)

**Никоненко А.С.** (Запорожье)

**Тронько 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

## CONTENTS

Страница редактора .....	5	Editor's Page .....	5
--------------------------	---	---------------------	---

### ПРИГЛАШЕННЫЕ СТАТЬИ

<i>Тронько Н.Д.</i> Сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология. Взгляд эндокринолога (из выступления на XIII Национальном конгрессе кардиологов Украины) .....	7
<i>Никоненко А.С., Поляков Н.Н., Гриценко С.Н., Остапенко Т.И., Никоненко Т.Н., Корнеева С.П.</i> Трансплантация почки у детей.....	11
<i>Вороненко Ю.В., Минцер О.П., Иванов Д.Д.</i> Современная философия трансфера знаний в последипломном медицинском образовании.....	15

### GUEST ARTICLES

<i>Tronko N.D.</i> Diabetes Mellitus and Cardiovascular Pathology. Opinion of Endocrinologist (from the Report at XIII National Congress of Endocrinologists of Ukraine) .....	7
<i>Nikonenko A.S., Polyakov N.N., Gritsenko S.N., Ostapenko T.I., Nikonenko T.N., Korneyeva S.P.</i> Kidney Transplantation on Children.....	11
<i>Voronenko Yu.V., Mintser O.P., Ivanov D.D.</i> Modern Philosophy of Knowledge Transfer in Postgraduate Medical Education.....	15

### РУКОВОДСТВА

Практичні рекомендації KDIGO з гострого ураження нирок .....	17
Європейські рекомендації з діагностики та лікування захворювань периферичних артерій, 2011 .....	24
Практичні рекомендації KDOQI для діабету ІХХН: оновлення 2012 .....	30
Комментарий к руководству KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update .....	33

### GUIDELINES

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury .....	17
ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases, 2011 .....	24
KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update .....	30
Comment to KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update .....	33

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Иванов Д.Д., Калантаренко Ю.В., Корочев А.В., Кучма И.Л., Паламар П.С., Перебейнос М.В., Томин Е.В.</i> Информативность исследования липокалина (NGAL) у пациентов с острым повреждением почек .....	34
<i>Кушниренко С.В., Горбатова Л.П., Боголий О.М., Иванов Д.Д.</i> Витамин D и хроническая болезнь почек .....	37

### ORIGINAL ARTICLES

<i>Ivanov D.D., Kalantarenko Yu.V., Korochev A.V., Kuchma I.L., Palamar P.S., Perebeynos M.V., Tomin Ye.V.</i> Informativeness of Lipocalin (NGAL) Study in Patients with Acute Kidney Injury .....	34
<i>Kushnirenko S.V., Gorbatova L.P., Bogoliy O.M., Ivanov D.D.</i> Vitamin D and Chronic Kidney Disease.....	37

### ТЕМА НОМЕРА

<i>Иванов Д.</i> Диабетическая нефропатия и лечебное питание.....	44
--	----

### COVER STORY

<i>Ivanov D.D.</i> Diabetic Nephropathy and Nutritional Therapy .....	44
--	----

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРАКТИКУМ

Фиксированные комбинации для снижения активности РАС в нефрологической практике .....	47
<i>Иванов Д.</i> Петлевые диуретики: какой эффект мы ожидаем от разных доз и разных форм высвобождения? .....	50

## ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Симпозиум «Нирки і цукровий діабет 2-го типу» .....	55
Симпозиум «Гостре ураження нирок, стеноз ниркових артерій» .....	67

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Люпус-нефрит: досвід лікування ритуксимабом (клінічне спостереження) .....	68
Комментарий специалиста .....	70
<i>Морозов Ю.А., Марченко Т.В.</i> Патофизиологические аспекты острого почечного повреждения (обзор литературы) .....	72

## ДАЙДЖЕСТ

Уменьшение кислотности пищи замедляет прогрессирование почечных процессов .....	78
Эффективность фибратов при заболеваниях почек: систематический обзор и метаанализ .....	78
Терапия эстрогенами при недержании мочи у постменопаузальных женщин .....	79
Индекс массы тела у 1,2 млн подростков и риск терминальной хронической почечной недостаточности .....	80
Лечение острого антител-опосредованного отторжения почечного трансплантата .....	80
Влияние цинакальцета на сердечнососудистые болезни у пациентов, получающих диализ .....	81
Вниманию авторов .....	79
Информация для подписчиков .....	83
Анкета читателя .....	92

## PHARMACOLOGY WORKSHOP

Fixed Combinations for Reducing RAS Activity in Nephrological Practice .....	47
<i>Ivanov D.</i> Loop Diuretics: What Effect Do WE Expect from Different Doses and Various Forms of Release? .....	50

## POSTGRADUATE EDUCATION

Symposium «Kidneys and Diabetes Mellitus Type 2» .....	55
Symposium «Acute Kidney Injury, Renal Artery Stenosis» .....	67

## CLINICAL OBSERVATION

Lupus Nephritis: Experience of Treatment with Rituximab (Clinical Observation) .....	68
Commentary of Specialist .....	70
<i>Morozov Yu.A., Marchenko T.V.</i> Pathophysiological Aspects of Acute Renal Injury (Literature Review) .....	72

## DIGEST

Acid-Reducing Diet Slows Kidney Damage .....	78
Effects of Fibrates in Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis .....	78
Oestrogen Therapy for Urinary Incontinence in Postmenopausal Women .....	79
Body Mass Index in 1.2 Million Adolescents and Risk for End-Stage Renal Disease .....	80
The Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients .....	80
Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis .....	81
Information for Authors .....	78
Information for Subscribers .....	83
Reader's Questionnaire .....	92

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Слоган этого номера — «С нами правильное лечение». Вот к нему притча.

*Мудрец, путешествуя по миру, зашел в таверну пообедать. В таверне практически не было народа, но, прождав довольно долго, он получил свой заказ недоваренным и подгоревшим.*

*— Почему так? — спросил он у хозяйки.*

*— У меня часто получается недоваренная и подгоревшая пища, так как я усердно молюсь во время ее приготовления, чтобы обед получился хорошим. Но мои мольбы редко бывают услышанными и посетителей у меня мало, — ответила хозяйка.*

*— Может быть, лучше при приготовлении обеда чаще заглядывать в поваренную книгу, а молитве отвести другое время? — предложил мудрец.*

В настоящем номере мы представляем рекомендации KDIGO (2012) по острому повреждению почек и раздел ESC (2011) по заболеваниям артерий почек — варианты рецептов из поваренной книги для врачей разных специальностей.

**С уважением, главный редактор  
профессор Д. ИВАНОВ**

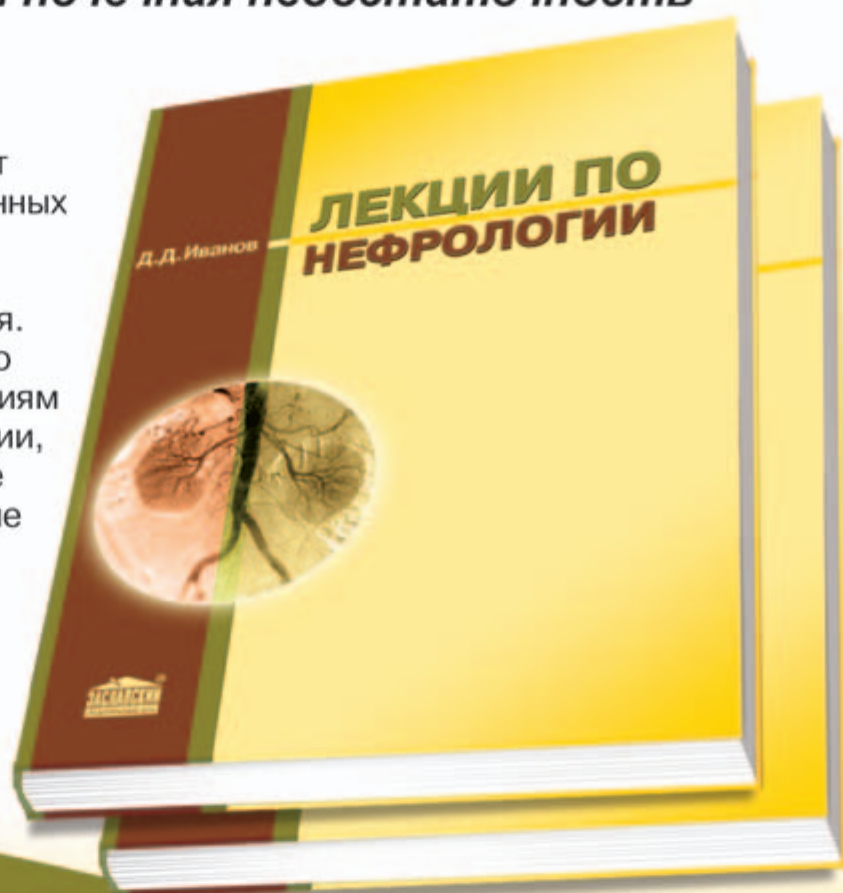


Д.Д. Иванов

# 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»:

**ЗАСЛАВСКИЙ**<sup>®</sup>  
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 «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

**БУКВАМЕД**  
медицинская литература

[www.bookvamed.com.ua](http://www.bookvamed.com.ua)



ТРОНЬКО Н.Д., академик НАМН Украины, член-корр. НАН Украины, профессор, директор  
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ. ВЗГЛЯД ЭНДОКРИНОЛОГА (ИЗ ВЫСТУПЛЕНИЯ НА XIII НАЦИОНАЛЬНОМ КОНГРЕССЕ КАРДИОЛОГОВ УКРАИНЫ)

Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространенных заболеваний в мире. По данным эпидемиологических исследований, число заболеваемости СД удваивается каждые 15 лет, к 2025 году, по прогнозу Международной диабетической федерации (IDF), оно вырастет до 400 млн, при этом 90–95 % больных составят пациенты с СД 2-го типа (табл. 1).

Во всем мире СД был и остается основной причиной слепоты и почечной недостаточности. У больных СД в 2–3, а по данным некоторых исследований, в 6 раз выше риск инсульта и инфаркта миокарда. Проблема СД актуальна

и для нашей страны, где в настоящее время насчитывается более 1 млн 200 тыс. человек, страдающих СД, и с каждым годом их число прогрессивно возрастает. Более того, на основе данных эпидемиологических исследований и по итогам сопоставления распространенности СД в нашей стране с показателем в соседних странах можно предположить, что истинная распространенность СД в Украине в 2–2,5, а возможно, и в 3 раза больше.

СД 2-го типа уже давно рассматривается не столько как эндокринная патология, сколько как заболевание, поражающее сердечно-сосудистую

**Таблица 1. Распространенность сахарного диабета и нарушение толерантности к глюкозе (возрастная группа 20–79 лет). Мировая статистика (Diabetes Atlas. — 3<sup>rd</sup> edition. — International Diabetes Federation, 2011)**

	2007	2025
Население планеты (миллиарды)	6,6	7,9
Популяция в возрасте 20–79 лет (млн)	4,1	5,2
<i>Сахарный диабет</i>		
Распространенность (%)	6,0	7,3
Количество больных (млн)	246	380
<i>Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)</i>		
Распространенность (%)	7,5	8,0
Количество больных с НТГ (млн)	308	418

**Примечание: ежегодно у 7 млн жителей планеты диагностируется СД, то есть каждые 10 секунд популяция больных увеличивается на 2 человека. Ежегодно регистрируется 3 млн смертей, обусловленных сахарным диабетом, то есть каждые 10 секунд умирает 1 больной СД.**

Таблица 2. Целевые уровни контроля гликемии согласно рекомендациям ADA, EASD, IDF

Контроль гликемии	Норма	ADA <sup>1</sup>	Украина <sup>2</sup>	IDF <sup>3</sup>
HbA1c, %	< 6,0	≤ 7,0	≤ 7,0	≤ 7,0
FBG, mmol/l	< 5,6	5,0–7,2	5,0–7,2	< 6,0
PPBG, mmol/l	< 7,8**	< 10,0**	< 10,0**	< 8,0**

Примечания: \*\* — постпрандиальная; <sup>1</sup> — ADA, *Diabetes Care*, 2006, 29 Suppl. 1, S 4-42; <sup>2</sup> — УКПМД, 2012; <sup>3</sup> — IDF, *Global Guideline for Type 2 Diabetes. Brussels International Diabetes Federation*, 2011; <sup>4</sup> — *Diabetes Care*, 2009, 32, Suppl. 1.

систему. Именно кардиоваскулярная патология становится основным объектом внимания для клинической медицины при СД. Наличие СД в 3–4 раза увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти пациентов. Диабет значительно увеличивает риск кардиомиопатии, нефропатии, ретинопатии, ангиопатии периферических сосудов, атеросклероза и атеротромбоза, артериальной гипертензии и, соответственно, ИБС и инсульта. Сердечно-сосудистая патология является основной причиной сокращения продолжительности жизни больных СД, увеличения у них риска госпитализаций, потребности в оперативных вмешательствах, инвалидизации больных, тем самым оказывая существенное неблагоприятное влияние на прогноз таких пациентов. При этом риск кардиоваскулярной патологии у пациентов с СД и неблагоприятные события, ассоциированные с ней, непосредственно зависят от качества гликемического контроля.

Одной из особенностей СД 2-го типа является длительное и практически бессимптомное течение. Отсутствие клинических симптомов при умеренной гипергликемии создает иллюзию благополучия, становится причиной низкой обращаемости пациентов в медицинские учреждения. Все это приводит к тому, что на момент выявления СД 2-го типа (обычно случайного) у больных уже имеются осложнения диабета в виде нарушения зрения, нефропатии, атеросклеротические поражения сосудов сердца, мозга и нижних конечностей, поражение нервной системы вследствие предшествующей гипергликемии.

Согласно современному подходу к лечению СД 2-го типа, оно должно быть направлено не только на ликвидацию проявлений декомпенсации углеводного обмена, но и на предупреждение развития поздних сосудистых и неврологических осложнений заболевания. При этом следует помнить о некоторых особенностях со стороны сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом.

Клинические особенности ИБС у больных сахарным диабетом:

- одинаковая частота развития ИБС у мужчин и женщин;
- высокая частота безболевых форм ИБС и инфаркта миокарда;

— высокая частота развития постинфарктных осложнений;

— высокая госпитальная летальность и смертность в отдаленный период после ИМ.

Американской диабетической ассоциацией (ADA), Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD), Международной диабетической федерацией были предложены показатели целевых значений гликемии, сформулировано и внедрено в практику понятие интенсивной терапии СД. Это подразумевает не только ликвидацию субъективных симптомов заболевания, но и достижение целевых значений гликемии, т.е. уровня гликозилированного гемоглобина HbA1c < 7 %, гликемии натощак — 5,2–7,0 ммоль/л и постпрандиальной гликемии — до 10 ммоль/л. Для ряда пациентов (впервые выявленный сахарный диабет, молодой возраст, отсутствие макрососудистых осложнений) индивидуальный уровень HbA1c может быть установлен ниже рекомендуемых значений, т.е. ниже 7 %. Ранний гликемический контроль имеет особое значение для этих пациентов, т.к. является профилактикой осложнений сахарного диабета через несколько лет. Напротив, для пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, длительной декомпенсацией, выраженными сердечно-сосудистыми и микрососудистыми осложнениями, с целью снижения риска гипогликемий может применяться менее строгий гликемический контроль и HbA1c может находиться на уровне 7,5–8 %.

Таким образом, достижение компенсации заболевания на протяжении максимально длительного периода времени является одной из основных задач лечения СД 2-го типа. Полученные результаты многочисленных исследований, проводившихся в рамках доказательной медицины, подтвердили, что только многофакторный подход к лечению СД 2-го типа, включающий достижение целевого уровня артериального давления и ликвидацию дислипидемии, достоверно снижает риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности.

Поскольку хроническая гипергликемия играет существенную роль в патогенезе ангиопатий, адекватная компенсация СД является основой профилактики и замедления прогрессирования сосудистых осложнений. Показано, что интенсив-

**Таблица 3. Эффективность используемых сахароснижающих средств: преимущества и недостатки (adapted from Nathan D.M. et al. ADA/EA BD. Consensus Statement Diabetes Care, 2008, S 1-174)**

	Снижение HbA1c, %	Преимущества	Недостатки
<i>Начало терапии</i>			
Смена стиля жизни	1–2	Низкая стоимость	Утрачивает эффективность через ≈ 1 год
Метформин	1–1,5	Нет увеличения массы тела, отсутствуют гипогликемии, дешевый	Побочные реакции со стороны ЖКТ (можно уменьшить при постепенном увеличении дозы)
<i>Продолжение терапии</i>			
Инсулин	1,5–2	Быстрый эффект, нет ограничений в дозе, дешевый	Необходимость инъекций, гипогликемия, увеличение веса
Препараты сульфонилмочевины	1–1,5	Быстрый эффект, недорого	Гипогликемия, увеличение веса
Тиазолидионы	0,5–1,2	Высокая цена	Задержка жидкости, увеличение веса, кардиотоксичность (розиглитазон)
Ингибиторы DPP-4 (инкретины)	0,5–0,8 0,5–1,0	Высокая цена	Побочные реакции со стороны ЖКТ. Панкреатиты?

ный контроль гликемии наряду с нормализацией артериального давления значительно снижает риск развития ИБС и цереброваскулярных заболеваний. Таким образом, в сложившихся условиях для снижения показателей смертности больных СД наиболее приоритетной задачей является эффективная коррекция гипергликемии (табл. 2).

В действительности же около 90 % больных СД в Украине (по данным реестра СИНАДИАБ) не достигают цели контроля — уровня гликозилированного гемоглобина < 7 %, при этом средний уровень HbA1c у жителей Украины, болеющих СД, составляет 8,46 %. Это свидетельствует о недостаточной эффективности мер, принимаемых для лечения СД.

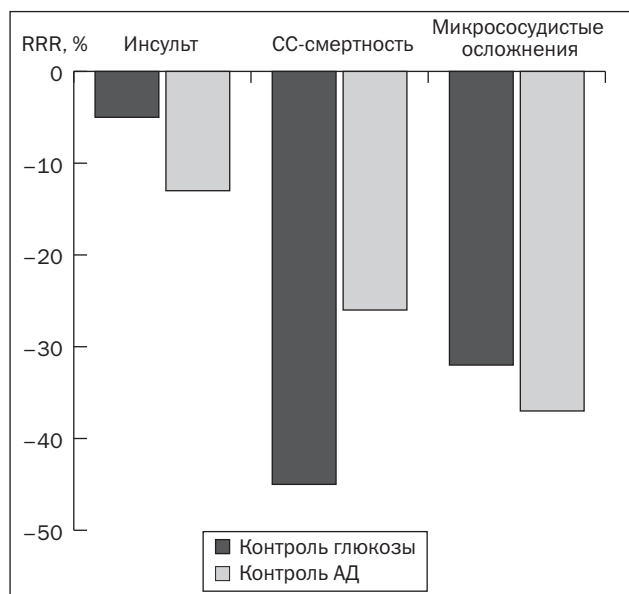
Современный комплексный подход к лечению СД 2-го типа включает:

1) изменение образа жизни, включающее изменение питания и увеличение физической активности;

2) раннее и своевременное назначение пероральных сахароснижающих препаратов, своевременное назначение инсулинотерапии при снижении секреторной активности β-клеток поджелудочной железы. Недостаточная эффективность монотерапии на определенном этапе развития заболевания (на практике это повышение уровня HbA1c > 7 %) требует перехода ко второму шагу лечения заболевания — проведению комбинированной терапии (табл. 3).

Как правило, переход от первого этапа лечения ко второму может варьировать среди пациентов от 3 месяцев до нескольких лет (обычно до 5 лет) и зависит от множества факторов (длительности стадии предиабета, времени установления диагноза, индивидуальных особенностей патогенеза заболевания и др.);

3) обучение пациентов, включающее возможность проведения самоконтроля уровня гликемии;



**Рисунок 1. Риск ССЗ, контроль АД и уровень глюкозы (Bakris G.L. // Am. J. Kidney Dis., 2000; 36; 646-61)**

**Примечание: контроль АД является даже более важным, чем контроль гликемии.**

4) проведение ранней профилактики и лечения поздних осложнений.

При наличии у больного высокого суммарного риска развития СД 2-го типа или сердечно-сосудистых заболеваний используется весь комплекс немедикаментозных и медикаментозных мероприятий, способных воздействовать на инсулинорезистентность и факторы риска развития кардиальной патологии.

Исходя из знания основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД, основными направлениями профилактики и лечения являются: контроль и коррекция гипергликемии, дислипидемии, артери-

ального давления, воздействие на реологические свойства крови, нормализация веса, отказ от курения.

В последние годы в результате проведенных крупных многоцентровых исследований получены убедительные данные, подтверждающие возможность снижения риска развития атеросклеротического поражения сосудов, разработаны целевые уровни показателей гликемии, артериального давления, липидов крови:

- целевые уровни терапии больных СД 2-го типа;
- гликозилированный гемоглобин < 7 %;
- артериальное давление 130–140/80–85 мм рт.ст.;
- холестерин ЛПНП < 2,5 ммоль/л;
- холестерин ЛПВП > 1,2 ммоль/л;
- триглицериды < 1,7 ммоль/л.

При этом важно помнить, что у больных СД следует стремиться к максимально полной коррекции выявленных нарушений, используя агрессивный медикаментозный подход и помня о приоритетах назначаемой терапии (рис. 1).

Общие подходы к лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у этой категории больных заключаются в изменении стиля жизни и модификации факторов риска и представляют собой следующие основные направления:

- нормализация массы тела;
- коррекция гипергликемии, а именно — достижение нормогликемии путем назначения адекватных пероральных сахароснижающих препаратов и/или инсулина;

— коррекция дислипидемии, применение липид-снижающей терапии, преимущественно статинов;

— воздействие на реологические свойства крови. При отсутствии противопоказаний обязательным является назначение ацетилсалициловой кислоты;

— нормализация артериального давления — своевременное выявление артериальной гипертензии и назначение адекватных антигипертензивных препаратов.

## Список литературы

1. UK Prospective Diabetes study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with T2 DM (UKPDS 34) // *Lancet*. — 1998. — 352. — 854-865.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — 329. — 978-986.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effect of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — 2545-2559.
4. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Heine R.J., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // *Diabetes Care*. — 2006. — 29. — 1963-1972.
5. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of therapy // *Diabetes Care*. — 2009. — 32-1. — 1-9.
6. Del Prato S. et al. Improving glucose management // *Int. J. Clin. Practice*. — 2005. — 59. — 1345-1355.
7. Campbell I.W. Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes // *Br. J. Cardiol.* — 2000. — 7(10). — 625-631.

Получено 19.11.12 □

УДК 616.61-089.843-053.2

# ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ



НИКОНЕНКО А.С., ПОЛЯКОВ Н.Н., ГРИЦЕНКО С.Н., ОСТАПЕНКО Т.И., НИКОНЕНКО Т.Н., КОРНЕЕВА С.П.  
Запорожская медицинская академия последипломного образования

Частота терминальной почечной недостаточности у детей колеблется от 5 до 14 человек на 1 миллион населения в год [1, 2] и имеет тенденцию к увеличению, сопровождается быстро прогрессирующими осложнениями. Если у взрослых больных диализ может быть альтернативой трансплантации почки при лечении терминальной почечной недостаточности, позволяющей пациентам жить и работать в течение длительного времени, то у детей он сопряжен с большим количеством осложнений. В связи с этим гемодиализ можно рассматривать как метод подготовки детей к трансплантации почки.

По мнению ряда авторов [1, 3, 4], единственным способом спасти жизнь детей с терминальной почечной недостаточностью является трансплантация почки, так как у детей, в отличие от взрослых пациентов, гораздо быстрее развиваются тяжелые нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, что является основной причиной смерти детей с терминальной почечной недостаточностью. Тщательно подобранная индивидуальная программа гемодиализа, поддержание уровня гемоглобина в крови не ниже 100 мг/л, назначение комплексной медикаментозной терапии позволяют подготовить ребенка к успешной трансплантации почки [7].

Первая успешная трансплантация почки ребенку была выполнена в 1953 году L. Michan. В последние годы трансплантация почки у детей стала применяться достаточно часто, при этом выживаемость пациентов составляет 90 % и более, а выживаемость трансплантата в течение 1 года в среднем составляет около 85 % [5]. Факторами, способствующими улучшению результатов трансплантации

почки у детей, являются: улучшение подготовки больных к операции, применение современных видов анестезиологического пособия, совершенствование техники операции и использование новых иммуносупрессивных препаратов [7].

В Запорожском центре трансплантации в период с 1992 по 2012 год на лечении находилось 38 детей в возрасте от 6 до 18 лет, которые перенесли аллотрансплантацию почки. По этиологическому фактору причина ХПН у 24 детей — гломерулонефрит, у 14 — аномалии развития мочеполовой системы. По характеру донорского материала у 19 пациентов была выполнена трансплантация трупной почки, у 19 — родственной. Детей мужского пола было 20, женского — 18. Средний возраст —  $13,8 \pm 0,6$  года. Средняя масса тела —  $36,1 \pm 2,1$  кг. На перитонеальном диализе находилось 4 ребенка, 3 детям выполнена трансплантация в додиализном периоде. 31 ребенок находился на гемодиализе. Время нахождения на хроническом гемодиализе колебалось от 3 недель до 15 месяцев, в среднем  $7,6 \pm 1,5$  месяца. Последний гемодиализ реципиенты получали за 24 часа до пересадки почек.

Гемодиализ проводился на аппаратах фирмы «Фрезениус». Доза гемодиализа (Kt/V) в среднем составляла  $1,2 \pm 0,1$ . Экстракорпоральный объем не превышал 10 % от объема крови (8 мл/кг сухого веса). Гепаринизация экстракорпорального контура рассчитывалась на вес, 50 МЕ на кг в начале процедуры и в последующем постоянное введение 50 МЕ/кг/ч. Продолжительность процедуры гемодиализа определялась необходимостью достаточного удаления токсинов и достижения гидробаланса и составляла 3–5 часов 3 раза в неделю,

чтобы поддержать предиализный уровень мочевины 20–25 ммоль/л. Состав диализирующего раствора определяется потребностями пациента. При гипокальциемии и выраженном ацидозе положительный баланс кальция достигался выбором диализата с концентрацией кальция 1,5–1,75 ммоль/л. У больных с полиурией и гипокалиемией выбирался диализат с более высоким, чем принято, содержанием калия.

При формировании сосудистого доступа для проведения гемодиализа предпочтение отдавалось формированию нативной фистулы в верхней трети предплечья (фистула Грасса) — 24 случая. Это обусловлено малым диаметром сосудов и малым дебитом крови по артериовенозной фистуле. Для увеличения длины артериализованной вены клапаны подкожных вен разрушались в дистальном направлении.

При аномалии развития мочеполовой системы, наличии уретерокутанеостомы или гидронефроза почек (источники инфекции) в предтрансплантационный период выполнялись санационные нефрэктомии — 4 билатеральные, 3 односторонние.

При нарушении функции паращитовидных желез и появлении клиники вторичного гиперпаратиреоза, которая не поддавалась терапии, выполнялась субтотальная паратиреоидэктомия (6 операций). Коррекция кальций-фосфорного обмена в детском возрасте очень важна, так как не завершена остеогенез и при высоком уровне паратормона развивается деформация костей.

До операции, на этапах операции и в послеоперационном периоде регистрировали показатели СрАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЦВД, электролитов плазмы, мочи, концентрации гемоглобина и общего белка. Сердечный индекс (СИ) и фракцию выброса (ФВ) определяли эхокардиографическим методом.

В раннем послеоперационном периоде функцию почечного трансплантата оценивали по концентрации креатинина плазмы и мочи, мочевины, скорости клубочковой фильтрации, суточному диурезу, фракции экскретируемого натрия. При необходимости выполнялась пункционная биопсия трансплантата.

Для обезболивания применялась технология тотальной внутривенной анестезии, для индукции использовали натрия тиопентал в дозе 6,0 мг • кг<sup>-1</sup>, лидокаин — 1,0–1,5 мг • кг<sup>-1</sup>, фентанил — 0,1 мг и диазепам — 0,15 мг • кг<sup>-1</sup>. Интубацию трахеи выполняли после введения 1,0 мг ардуана и дитилина 1,5–2,0 мг • кг<sup>-1</sup>. Режим ИВЛ — нормокапнический (FiO<sub>2</sub> 0,4). Сознание выключали натрием тиопенталом 3,0–4,0 мг • мин<sup>-1</sup>, аналгезию поддерживали фентанилом — 10–5–3 мкг • кг<sup>-1</sup> • ч<sup>-1</sup>. За 15–20 минут до включения трансплантата в кровоток внутривенно вводили маннитол 0,5 г/кг, фуросемид 1,0 мг/кг, метилпреднизолон 15 мг/кг и верапамил в среднем в дозе 4,1 ± 0,6 мг. При среднем артери-

альном давлении (СрАД) ниже 95 мм рт.ст. анестезию дополняли натрия оксибутиратом 1000 мг. Объем инфузионной терапии до этапа реперфузии трансплантата проводили 0,9% раствором натрия хлорида до достижения целевого уровня ЦВД 10–12 мм рт.ст. Объем 0,9% раствора натрия хлорида до реперфузии трансплантата 30–40 мл/кг, в том числе 100 мл 15% раствора маннитола. Внутривенное введение фуросемида повторяли после наложения неоуретероцистоанастомоза.

Тактика послеоперационной инфузионной терапии у реципиентов определялась объемом выделенной трансплантатом мочи. Объем инфузии 0,9% раствора натрия хлорида определяли по правилу: при диурезе более 300 мл/ч восполняли 4/5 объема мочи за предыдущий час наблюдения, при диурезе более 100 мл/ч, но менее 300 мл/ч восполняли объем выделенной мочи. При снижении объема мочи менее 50 мл/час диурез стимулировали фуросемидом в дозе 0,5 мг/кг. ЦВД в послеоперационном периоде поддерживали в пределах 5,0–7,0 мм рт.ст. Всем реципиентам после операции назначали перорально блокаторы кальциевых каналов.

В 36 случаях донорский орган удалось разместить в подвздошной области забрюшинно, в 2 случаях при малом весе больных (вес менее 22 кг) и прогнозируемом малом диаметре подвздошных сосудов донорскую почку пришлось помещать в брюшную полость.

Донорская почечная артерия анастомозировалась с наружной подвздошной артерией — 31 наблюдение (конец почечной артерии — бок подвздошной артерии); внутренней подвздошной артерией — 3 наблюдения («конец в конец») и общей подвздошной артерией — 4 наблюдения («конец в бок»). В одном случае при двухартериальной донорской почке анастомозы накладывались как с наружной подвздошной артерией, так и с внутренней подвздошной артерией. При многоартериальных донорских почках реконструкция артериального русла осуществлялась на этапе back-table с формированием единого артериального соустья — 3 наблюдения. Венозный анастомоз формировался с наружной подвздошной веной в 37 случаях и в одном — с общей подвздошной веной.

При трупной трансплантации продолжительность первичной тепловой ишемии в среднем составляла 8,1 ± 0,9 минуты, холодной ишемии — 9,4 ± 0,2 часа, вторичной тепловой ишемии — 26,1 ± 1,3 минуты, тотальной тепловой ишемии — 34,5 ± 1,8 минуты. При родственной отличалось только время холодной ишемии, которое составляло 0,6 ± 0,2 часа. Во всех случаях выполнялась биопсия трансплантата до и после реперфузии (нулевые биопсии).

Стандартная иммуносупрессия, включающая циклоспорин А (CsA) — 8–10 мг/кг веса, кортикостероидные гормоны — 0,5–0,8 мг/кг, азатиоприн — 50–150 мг/сут, с 1998 г. заменена на

комбинацию CsA и стероидов в прежних дозах и микофенолата мофетил в дозе  $600 \text{ мг/м}^2$  2 раза в сутки. Базальная концентрация CsA (C0) в цельной крови в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки поддерживалась на уровне  $180\text{--}200 \text{ нг/мл}$ , концентрация CsA через 2 часа после приема препарата (C2) — на уровне  $1400\text{--}1600 \text{ нг/мл}$ , в отдаленном периоде после трансплантации C0 составила  $120\text{--}150 \text{ нг/мл}$ , C2 —  $800\text{--}1200 \text{ нг/мл}$ . Так как риск развития отторжения трансплантата значительно больше у молодых реципиентов по сравнению с более взрослыми реципиентами, с 2002 г. в протокол иммуносупрессии внесено использование моноклональных антител против IL-2-рецепторов.

## Результаты

У детей с терминальной стадией ХПН накануне операции имелись: гипердинамический тип кровообращения, СИ  $4,1 \pm 0,1 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$  с нормальной фракцией выброса левого желудочка сердца  $52,8 \pm 1,3 \%$  и артериальная нормотензия. Умеренная анемия ( $90,7 \pm 3,6 \text{ г/л}$ ) не лимитировала доставку кислорода. Доставка кислорода накануне операции составляла  $500,2 \pm 16,4 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ . Показатели потребления и утилизации тканями кислорода были нормальными — соответственно  $142,9 \pm 6,3 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$  и  $28,5 \pm 0,7 \%$ . Концентрации креатинина, мочевины, калия и натрия сыворотки крови составляли соответственно  $482,0 \pm 34,0 \text{ мкмоль/л}$ ,  $17,2 \pm 1,5 \text{ ммоль/л}$ ,  $4,3 \pm 0,2 \text{ ммоль/л}$  и  $136,3 \pm 1,3 \text{ ммоль/л}$ .

Первичная функция трансплантата получена в 29 случаях, отсроченная — в 8 (все после трупной трансплантации). В одном наблюдении при малом диаметре наружной подвздошной артерии и наружной подвздошной вены получена первичная функция трансплантата на столе, которая угасла к концу первых суток. При УЗИ-исследовании отмечено увеличение размеров аллотрансплантата, отсутствие венозного оттока из почки. Выполнена трансплантат-нефрэктомия. Потеря трансплантата обусловлена стазом венозной крови в трансплантате.

При отсроченной функции трансплантата проводились сеансы гемодиализа. Водовыделительная функция восстанавливалась на 14–21-е сутки, азотвыделительная — к концу первого месяца. При первичной функции трансплантата уровень азотистых шлаков восстанавливался к 5–7-м суткам.

В раннем послеоперационном периоде у реципиентов имелись артериальная нормотензия и умеренная тахикардия. Относительную гипердинамию кровообращения наблюдали на протяжении трех суток, а с пятых суток раннего послеоперационного периода у детей регистрировали нормодинамию кровообращения. Потребление тканями кислорода было близко к физиологическим значениям, что

обеспечивалось высокими показателями доставки и утилизации кислорода.

Суточный диурез у детей на всех этапах исследования на фоне умеренной стимуляции фуросемидом колебался от 3,6 до 2,7 л. Объем диуреза был наибольшим в первые послеоперационные сутки. Концентрация калия и натрия в сыворотке крови, а также их экскреция мочой на этапах наблюдения были нормальными. Концентрация креатинина в сыворотке крови у реципиентов в первые сутки составила в среднем  $265,0 \pm 30,0 \text{ мкмоль/л}$ , постепенно снижаясь до  $193,0 \pm 9,0 \text{ мкмоль/л}$  на седьмые послеоперационные сутки. Скорость клубочковой фильтрации у реципиентов на протяжении раннего послеоперационного периода была достаточно высокой. Снижение тубулярной реабсорбции натрия наблюдали у детей на протяжении первых пяти суток, и только на 7-е сутки показатель фракции экскретируемого натрия достигал нормы и составил  $1,33 \pm 0,05 \%$ .

С нормальными показателями азотемии выписаны 35 реципиентов почечного трансплантата, креатинин плазмы крови к моменту выписки был  $82,6\text{--}85,5 \text{ мкмоль/л}$ , у 2 были повышенные цифры креатинина —  $134\text{--}136 \text{ мкмоль/л}$ , показатель нормализовался к концу второго месяца после операции.

В отдаленном периоде до 6 месяцев после трансплантации почки при отсутствии клинико-лабораторных проявлений хронической трансплантационной нефропатии для предотвращения нарушений процессов роста, развития остеопороза, катаракты, дислипидемии, артериальной гипертензии у 84,2 % реципиентов отменены кортикостероидные гормоны. Отказ от стероидов не привел к развитию эпизодов острого отторжения трансплантата.

У 8 реципиентов в отдаленные сроки возникла хроническая трансплантационная нефропатия. С целью торможения прогрессирования нефропатии выполнялась конверсия с циклоспорина на такролимус в суточной дозе  $300 \text{ мкг/кг}$  в 2 приема. В последующем концентрация такролимуса в плазме крови удерживалась на уровне  $3\text{--}7 \text{ нг/мл}$ . Изменение режима иммуносупрессии позволило у всех пациентов стабилизировать почечную функцию: уменьшился уровень сывороточного креатинина, повысилась скорость клубочковой фильтрации.

Во всех случаях применения моноклональных антител отмечены отсутствие развития острого отторжения трансплантата и более благоприятный посттрансплантационный период.

При трупной трансплантации основным неблагоприятным фактором, влияющим на функцию трансплантата, была степень ишемического повреждения по данным интраоперационных биопсий [6].

Годичная выживаемость почечных трансплантатов составила 97,9 %, 5-летняя — 78,3 %,

10-летняя — 58 %. Причинами утраты почечного трансплантата у детей за весь период наблюдения явились: тромбоз артерии трансплантата — в 2,6 % случаев (1 пациент), несоблюдение предписанного режима иммуносупрессии с развитием острого необратимого отторжения — в 15,8 % (6 пациентов). Развитие хронической трансплантационной нефропатии в отдаленные сроки с исходом в терминальную стадию хронической почечной недостаточности наблюдалось в 31,6 % случаев (12 пациентов), из них у 7 детей была трупная трансплантация.

## Заключение

Трансплантация почки у детей в сравнении с гемодиализом и перитонеальным диализом является радикальным методом и в максимальной степени способствует нормальному физическому и психическому развитию ребенка, ускорению роста, что позволяет преодолеть отставание в росте, произошедшее в период болезни. Современная иммуносупрессивная и комплексная медикаментозная терапия позволяют достигнуть длительного функционирования трансплантата. Однако, по нашим данным, трансплантация почки у детей выявила ряд специфических особенностей, которые существенно влияют на эффективность этого метода. Большинство исследователей сходятся во мнении, что это обусловлено биологическими особенностями детского организма. Кроме того, мы отметили, что в 15 % случаев причиной потери трансплантата является несоблюдение протокола приема иммуносупрессивных препаратов. Сложность адаптации ребенка в новых условиях жизни после пересадки почки требует особенно тщательно подходить к вопросам мониторинга посттрансплантационного периода.

Иммунная система детей требует более дифференцированного, чем у взрослых, применения иммуносупрессивных средств. Тяжесть побочных действий стероидов в условиях растущего организма свидетельствует о необходимости осторожного подхода к их применению. В большинстве случаев от них можно отказаться через 6 месяцев после трансплантации.

Следует своевременно диагностировать причины дисфункции трансплантата. Отмена циклоsporина и перевод на прием прографа оказались эффективными для профилактики развития или прогрессирования хронической посттрансплантационной нефропатии.

Объективным методом оценки состояния почечного трансплантата является пункционная биопсия, которая позволяет провести дифференциальную диагностику между отторжением и циклоспориновой нефротоксичностью, отторжением и интерстициальным нефритом, а в случае выявления отторжения трансплантата определить тип отторжения и назначить патогенетически обоснованное лечение.

Трансплантация почки в последние десятилетия получила широкое распространение при лечении ХПН как у взрослых, так и у детей. Дети с хорошо функционирующим трансплантатом имеют высокие шансы оптимальной физической и социальной реабилитации. Наблюдение за больными после трансплантации почки как в условиях специализированного стационара, так и по месту жительства ребенка педиатром и нефрологом, строгий контроль выполнения протокола иммуносупрессивной терапии должны быть обязательны для возможно более длительного функционирования почечного трансплантата.

## Список литературы

1. Fine R.N., Gruskin A.B. (ed.) *End stage renal disease in children*. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1984.
2. Loirat C. et al. *Report on management of renal failure in children in Europe, XXIII, 1992 // Nephrology Dialysis Transplantation*. — 1994. — Suppl. 1. — 26-40.
3. Каабак М.М. *Трансплантация почки у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук*. — М., 1997.
4. Клейза В.И., Дюшените Д.Э., Стенайтите Н.И., Дайнис Б.Э. *Наш первый опыт трансплантации почки у детей // Педиатрия*. — 1978. — 2. — 82-85.
5. *Руководство по трансплантации почки: Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюк*. — 2004.
6. *Атлас «Патоморфология почечных трансплантатов»*. — Орбита-Юг, 2011. — 162 с.
7. Шишло А.А., Горяинов В.А., Каабак М.М. *Трансплантация почки у детей // Хирургия*. — 2008. — № 6. — С. 58-62.

Получено 10.11.12 □



ВОРОНЕНКО Ю.В., МИНЦЕР О.П., ИВАНОВ Д.Д.  
Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П.Л. Шупика, г. Киев

# СОВРЕМЕННАЯ ФИЛОСОФИЯ ТРАНСФЕРА ЗНАНИЙ В ПОСЛЕДИПЛОМНОМ МЕДИЦИНСКОМ ОБРАЗОВАНИИ

Дистанционное обучение стало реальностью, несмотря на продолжающуюся критику со стороны значительной доли старшего поколения врачей. Наибольшую приверженность к такому способу получения/обновления знаний испытывают высококвалифицированные специалисты, ценящие время и проявляющие самостоятельность.

Существуют две группы факторов, формирующих контингент врачей, стремящихся к дистанционному обучению. Первая — обобщает потребность специалистов общаться на основе современных коммуникативных средств с преподавателем, своими коллегами, параллельно изучающими данный курс, понимающих необходимость дистанционных консультаций с экспертом по данному вопросу. При этом крайне важно получение свободного полноценного доступа к обширным источникам информации в Интернете или других сетях, используемых для обучения.

Ко второй группе относятся психологические факторы. Зрелый профессионал в большей степени способен контролировать процесс обучения, самостоятельно планировать свою образовательную активность, не нуждаясь в постоянной опеке. У взрослого познавательная мотивация тесным образом связана с профессиональными потребностями. Соответственно специалист ценит возможность свободы выбора содержания, форм представления и уровня сложности учебного ма-

териала. Он лучше выбирает собственную образовательную траекторию.

Описано большое число методов, обеспечивающих возможность передачи знаний на расстоянии. Принципиально их можно разделить на две группы:

- 1) обучение в формате реального регламентированного времени;
- 2) обучение в индивидуальном самостоятельном режиме.

К первой относятся многочисленные подходы обучения с помощью видеоконференцсвязи, интернет-технологий и другие. Ко второй — использование электронных учебников, баз данных, электронных текстов, специально структурированных журнальных статей и прочее.

*Методы и подходы* объединяются в *технологии*, комплекс технологий определяет использование той или иной *системы* образования (рис. 1).

В медицинском образовании сегодня применяются все представленные на рис. 1 элементы. Крайне важно подчеркнуть, что *дистанционное обучение врачей и провизоров представляет собой сложную, хорошо регулируемую и контролируемую систему*. Попытки **выборочно** использования отдельных методов, фрагментов и даже технологий дистанционного обучения не могут привести к качественному повышению образовательного уровня привлекаемых контингентов.

Например, весьма распространенную сегодня технологию использования журналов с размеще-

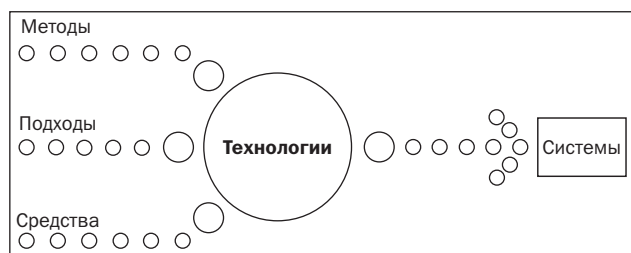


Рисунок 1

нием вопросов для дистанционного контроля знаний и реализации накопительной системы баллов при непрерывном профессиональном развитии можно и нужно применять, **но лишь в комплексе** с другими подходами, обеспечивающими **системность** передачи знаний. Эта технология, выполняемая в том числе on-line, ограничена в корректной идентификации обучаемого, не обеспечивает мониторинга и оценки выживаемости знаний.

Абсолютно необходимо продолжительное приращение обучаемого к кафедре, осуществляющей последипломное обучение, и обеспечение **ответственности кафедры за качество обучения**. Одним из важных механизмов, обеспечивающих корректность процедур образования, является создание портфолио (индивидуальной базы данных) обучаемого.

Общепринято, что для высокого качества дистанционного обучения необходимо обеспечить: ясную и объективную систему оценок предлагаемых тестов; объяснение и обоснование оценки знаний; понимание обучающимися значения оценок и того, имеется ли прогресс, даже если оценки остаются неизменными. Важна реализация подхода, основанного на поддержке и дружелюбии, показывающего, что преподаватель всецело находится на стороне обучающихся; необходимы содержательные и доброжелательные по форме комментарии; обеспечение конструктивных советов (прямые ссылки на материал курса и указания, где находится тот материал, который обучающиеся упустили или недопоняли и т.д.); наличие стимулов к дальнейшему продвижению; отсутствие сложных, запутанных или невразумительных ответов со стороны преподавателя; возможность в случае необходимости личного взаимодействия с преподавателем; быстрый отклик. Перечисленный комплекс действий можно реализовать (помимо передачи знаний off-line) путем взаимодействия преподавателя и обучаемого в реальном масштабе времени.

Несомненно также, что кафедра как интегратор знаний определяет индивидуальную стратегию обучения и позволяет слушателю выбрать куратора (наставника) своего образовательного процесса.

Анализируя современное состояние дистанционного медицинского обучения, можно резю-

мировать, что существующие в Украине попытки использования элементов дистанционного обучения скорее являются декларативными, нежели эффективными, в повышении качества последипломного образования. Вместе с тем использование дистанционных семинаров, журнальных публикаций с элементами контроля знаний, медицинских порталов является начальным элементом дистанционной системы последипломного образования, пока не представленной в своем целостном рациональном виде.

Основные принципы создания системы дистанционного последипломного обучения:

1. Нормативное определение структурной части (в баллах, процентах, часах) дистанционного обучения как составляющей последипломного образования.
2. Закрепление обучающегося на цикле специализации за профильной (опорной по специальности) кафедрой с созданием индивидуальной базы данных (портфолио).
3. Предоставление обучающемуся возможности самостоятельного выбора куратора и средств дистанционного обучения (тесты, семинары, on-line и off-line доступы) при его обязательной видеидентификации при контроле знаний.
4. Непрерывный мониторинг уровня знаний с помощью дистанционных методов индивидуального тестового контроля.
5. Обеспечение коррекции обучающего курса на основании данных дистанционного контроля знаний.
6. Предоставление обучаемому максимально возможной информации для самообразования.

К настоящему времени в НМАПО имени П.Л. Шупика разработан ряд пилотных проектов, отвечающих предлагаемым принципам. Утверждены учебные планы и программы циклов с элементами дистанционного обучения, публикуются семинары и тесты, позволяющие согласно соответствующему приказу МЗ Украины (от 07.07.2009 № 484 «Про затвердження змін до Положення про проведення іспитів на передатестаційних циклах») получать баллы для аттестации, обеспечены on-line и off-line доступы к образовательным порталам. Критикуя разрозненные попытки привлечения врачей к сиюминутным предпочтениям в получении баллов, НМАПО имени П.Л. Шупика готова интегрировать имеющиеся силы и средства для формирования системы индивидуально-дистанционного обучения с объективной персонализацией слушателей и контроля их знаний. Приглашаем специалистов к сотрудничеству на основе профессионализма и доброжелательности.

Получено 04.12.12 □

# ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ KDIGO З ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ НИРОК

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Inter., Suppl.* 2012; 2: 1-138.  
<http://www.kidney-international.org>

### Примітка

#### Частина 1. Використання клінічних настанов

Клінічні настанови базуються на найякіснішій інформації, доступній на лютий 2011. Настанови розроблені для надання інформації та допомоги в прийнятті рішення. Вони не визначають стандартів лікування та не можуть бути відповідно витлумачені, а також не можуть бути інтерпретовані як ексклюзивний курс ведення хворих. На практиці неминуче виникають варіації, 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 з огляду на конкретну клінічну ситуацію. Рекомендації для досліджень, що містяться в цьому документі, є загальними й не є офіційним протоколом.

#### Частина 2. Інформаційне підґрунтя

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) докладає усіх можливих зусиль для уникнення будь-яких фактичних або виправданих суттєвих 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 як конфлікт інтересів або бути його фактичними ознаками. Цей документ щорічно оновлювався, а інформація відповідним чином коректувалась. Уся подана інформація відкрита та утримується у файлі National Kidney Foundation (NKF) — керівного агента KDIGO.

### Члени робочої групи

#### Співголови робочої групи

John A. Kellum, MD, FCCM, FACP, University of Pittsburgh School of Medicine Pittsburgh, PA

Norbert Lameire, MD, PhD, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

#### Робоча група

Peter Aspelin, MD, PhD, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

Rashad S. Barsoum, MD, FRCP, FRCPE, Cairo University, Cairo, Egypt

Emmanuel A. Burdmann, MD, PhD, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

Stuart L. Goldstein, MD, Cincinnati Children's Hospital & Medical Center, Cincinnati, OH

Charles A. Herzog, MD, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN

Michael Joannidis, MD, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

Andreas Kribben, MD, University Duisburg-Essen, Essen, Germany

Andrew S. Levey, MD, Tufts Medical Center, Boston, MA

Alison M. MacLeod, MBChB, MD, FRCP, University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom

Ravindra L. Mehta, MD, FACP, FASN, FRCP, UCSD Medical Center, San Diego, CA

Patrick T. Murray, MD, FASN, FRCPI, FJFICMI, UCD School of Medicine and Medical Science, Dublin, Ireland

Saraladevi Naicker, MBChB, MRCP, FRCP, FCP(SA), PhD, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Steven M. Opal, MD, Alpert Medical School of Brown University, Pawtucket, RI

Franz Schaefer, MD, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany

Miet Schetz, MD, PhD, University of Leuven, Leuven, Belgium

Shigehiko Uchino, MD, PhD, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

#### Група аналізу доказовості

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

Katrin Uhlig, MD, MS, Project Director; Director, Guideline Development

Jose Calvo-Broce, MD, MS, Nephrology Fellow

Aneet Deo, MD, MS, Nephrology Fellow

Amy Earley, BS, Project Coordinator

#### Підтримку та нагляд забезпечували:

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

#### Члени ради KDIGO

Kidney International Supplements (2012) 2, 3; doi:10.1038/kisup.2012.3

Garabed Eknoyan, MD

Norbert Lameire, MD, PhD

**Засновники-співголови KDIGO**

Kai-Uwe Eckardt, MD, Співголова KDIGO  
 Bertram L. Kasiske, MD, Співголова KDIGO  
 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 (ClinEpi), DCH, FRACP, PhD; Angelde Francisco, MD; Paulde 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 доказовості 1 або 2 і якість підтвердження доказів A, B, C або D, як наведено нижче.

**Співвідношення метричних одиниць**

Параметр	Метричні одиниці	Коефіцієнт заміни	Міжнародні одиниці
Амікацин (сироватка, плазма)	мг/мл	1,708	ммоль/л
Азот сечовини крові	мг/дл	0,357	ммоль/л
Кальцій іонізований (сироватка)	мг/дл	0,25	ммоль/л
Креатинін (сироватка)	мг/дл	88,4	ммоль/л
Кліренс креатиніну	мл/хв	0,01667	мл/с
Гентаміцин (сироватка)	мг/мл	2,09	ммоль/л
Глюкоза	мг/дл	0,0555	ммоль/л
Лактат (плазма)	мг/дл	0,111	ммоль/л
Тобраміцин (сироватка, плазма)	мг/мл	2,139	ммоль/л
Сечовина (плазма)	мг/мл	0,167	ммоль/л

**Примітка:** метричні одиниці x коефіцієнт заміни = міжнародні одиниці.

**Класифікація рівня рекомендацій**

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

**\*Додаткова категорія «не градовано» використовується тоді, коли немає достатніх даних для отримання доказів.**

**Рівень доведеності рекомендацій**

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

## Абревіатури і акроніми

ГУН — гостре ураження нирок  
 КІ-ГУН — контраст-індуковане ГУН  
 НЗТ — ниркова замісна терапія  
 сКр — сироваткова концентрація креатиніну  
 ХХН — хронічна хвороба нирок

## Цитування

При цитуванні цього документа посилатись як: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidneyinter.*, Suppl. 2012; 2: 1-138.

**Резюме.** Клінічні настанови з гострого ураження нирок (ГУН), розроблені *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, 2011, мають на меті допомогти практикуючим лікарям у наданні медичної допомоги дорослим і дітям, що мають ризик розвитку ГУН, у тому числі контраст-індукованого. Розробка настанов ґрунтувалася на строгому процесі доказовості оглядів та аналізі даних. Настанови містять розділи визначення ГУН, оцінки ризиків, оцінки стану, профілактики й лікування. Визначення ГУН та представлення стадій базуються на критеріях RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease) і AKIN (Acute Kidney Injury Network) та дослідженнях взаємодії ризиків. Розділ, присвячений лікуванню, містить фармакологічні підходи до профілактики та лікування ГУН, а також проведення ниркової замісної терапії при ГУН. Рекомендації настанов базуються на систематичних оглядах відповідних досліджень. Оцінка якості доказів та рівня доказовості рекомендацій базувалась на шкалі GRADE. Окремо обговорювали обмеження доказовості та формували відповідні пропозиції для майбутніх досліджень.

**Ключові слова:** клінічні настанови; KDIGO; гостре ураження нирок; контраст-індукована нефропатія; нирковозамісна терапія; рекомендації, що базуються на доказовості.

## Скорочений виклад рекомендацій

### Розділ 2. Визначення ГУН

2.1.1. ГУН визначається за наявності однієї з таких ознак (не градовано):

— зростання концентрації креатиніну сироватки крові  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) протягом 48 годин; або

— зростання концентрації креатиніну сироватки крові  $\geq 1,5$  раза від початкового, який був відомим або був передбачуваним протягом останніх 7 діб; або

— зменшення об'єму сечі  $< 0,5$  мл/кг/годину протягом останніх 6 годин.

2.1.2. За тяжкістю стадії ГУН визначаються за такими критеріями (табл. 2) (не градовано).

2.1.3. Щоразу, коли це можливо, слід визначити причину ГУН (не градовано).

2.2.1. Ми рекомендуємо розділяти пацієнтів за ризиками ГУН згідно з їх вразливістю і схильністю (1B).

2.2.2. Спрямовуйте пацієнтів відповідно до їх вразливості і схильності для зниження ризиків розвитку ГУН (не градовано).

2.2.3. Тестуйте пацієнтів з підвищеним ризиком ГУН шляхом визначення сКр і кількості сечі для своєчасного виявлення ГУН (не градовано). Індивідуалізуйте частоту і тривалість моніторингу, керуючись ризиками пацієнтів (не градовано).

2.3.1. Оцінюйте пацієнтів з ГУН відповідно до його причини, приділяючи особливу увагу тим, що мають оборотний характер (не градовано).

2.3.2. Моніторуйте у пацієнтів з ГУН рівні сКр і виділення сечі відповідно до рівня і тяжкості ГУН (см. 2.1.2) (не градовано).

2.3.3. Спрямовуйте пацієнтів з ГУН відповідно до його стадії (рис. 4) і причини (не градовано).

2.3.4. Оцінюйте пацієнтів через 3 місяці після дебюту ГУН на предмет одужання, рецидиву або погіршення попередньої ХХН (не градовано):

— якщо у пацієнта має місце ХХН, спрямовуйте їх згідно з настановами KDIGO із ХХН (настанови 7–15) (не градовано).

— пацієнтів без ХХН розглядайте в групі підвищеного ризику щодо ХХН і спостерігайте їх згідно з настановою (3) KDIGO з ХХН як пацієнтів підвищеного ризику ХХН (не градовано).

### Розділ 3. Запобігання і лікування ГУН

3.1.1. За відсутності геморагічного шоку ми пропонуємо переважне використання ізотонічних кристалоїдів, а не колоїдів (альбумін або крохмалі) як початкову терапію для підтримання внутрішньосудинного об'єму в пацієнтів із ризиком ГУН або наявним ГУН (2B).

Таблиця 2. Стадії ГУН

Стадія	Критерії за рівнем концентрації креатиніну	Критерії за кількістю сечі
1	зростання $\geq 26$ мкмоль/л протягом 48 годин або збільшення $\geq 1,5$ до 1,9 від останнього відомого значення	$< 0,5$ мл/кг/год протягом $> 6$ годин
2	збільшення $\geq 2$ до 2,9	$< 0,5$ мл/кг/год протягом $> 12$ годин
3	збільшення $\geq 3$ або $\geq 353,6$ ммоль/л або для дітей менше 18 років ШКФ $< 35$ мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> або початок НЗТ	$< 0,3$ мл/кг/год $> 24$ год або анурія 12 год

3.1.2. Ми рекомендуємо використовувати вазопресори в поєднанні з розчинами в пацієнтів із вазомоторним шоком за наявності ГУН або ризику його розвитку (1C).

3.1.3. Ми пропонуємо використання протокол-забезпеченого ведення гемодинамічних параметрів і оксигенації з метою запобігання розвитку або прогресуванню ГУН у пацієнтів високого ризику, які готуються до операції (2C), або в пацієнтів із септичним шоком (2C).

3.3.1. У тяжкохворих пацієнтів ми пропонуємо інсулінотерапію з досягненням цільової плазмової концентрації глюкози 6,1–8,3 ммоль/л (2C).

3.3.2. Ми пропонуємо підтримувати забезпечення енергетичної цінності харчування в межах 20–30 ккал/кг/добу у пацієнтів незалежно від стадії ГУН (2C).

3.3.3. Ми пропонуємо уникати обмеження білка з метою запобігання проведенню НЗТ або її віддалення (2D).

3.3.4. Ми пропонуємо призначати 0,8–1,0 г/кг/добу білка некатаболічним пацієнтам із ГУН, які не потребують діалізу (2D), 1,0–1,5-г/кг/добу — пацієнтам із ГУН, які отримують НЗТ (2D), та до 1,7 г/кг/добу пацієнтам, які отримують безперервну НЗТ, і для гіперкатаболічних пацієнтів (2D).

3.3.5. Ми пропонуємо забезпечувати харчування переважно ентєральним шляхом пацієнтам із ГУН (2C).

3.4.1. Ми рекомендуємо не застосовувати діуретики для запобігання ГУН (1B).

3.4.2. Ми пропонуємо не використовувати діуретики для лікування ГУН, за винятком корекції наявної гіперволемії (2C).

3.5.1. Ми рекомендуємо не застосовувати низькі дози допаміну для запобігання ГУН або його лікування (1A).

3.5.2. Ми пропонуємо не використовувати фенолдопам для запобігання ГУН або його лікування (2C).

3.5.3. Ми пропонуємо не використовувати атріальний натрійуретичний пептид для запобігання ГУН (2C) або його лікування (2B).

3.6.1. Ми рекомендуємо не використовувати реккомбінантний чоловічий IGF-1 для запобігання ГУН або його лікування (1B).

3.7.1. Ми пропонуємо призначення одноразової дози теофіліну дітям неонатального віку з наявною тяжкою перинатальною асфіксією, які мають високий ризик розвитку ГУН (2B).

3.8.1. Ми пропонуємо не використовувати аміноглікозиди для лікування інфекцій, доки належні менш токсичні терапевтичні альтернативи залишаються доступними (2A).

3.8.2. Ми пропонуємо пацієнтам із нормальною функцією нирок у стабільному стані призначення аміноглікозидів єдиною добовою дозою замість багаторазових введень (2B).

3.8.3. Ми рекомендуємо спостерігати за рівнем аміноглікозиду при лікуванні шляхом багаторазових введень, які виконуються понад 24 години (1A).

3.8.4. Ми пропонуємо монітувати рівні аміноглікозиду при лікуванні одноразовою добовою дозою, якщо таке лікування продовжується понад 48 годин (2C).

3.8.5. Ми пропонуємо використання топічних або локальних аплікацій аміноглікозидів (в тому числі у вигляді респіраторних аерозолів, гранул з

Високий ризик	Стадії ГУН		
	1	2	3
Призупиніть використання нефротоксичних агентів, якщо це можливо			
Забезпечте волюмічний статус і перфузійний тиск			
Уможливіть функціональний гемодинамічний моніторинг			
Моніторуйте концентрацію креатиніну крові і виділення сечі			
Уникайте виникнення гіперглікемії			
Розгляньте альтернативу проведенню радіоконтрастних процедур			
	Неінвазивні діагностичні процедури		
	Оцініть можливість інвазивних діагностичних процедур		
		Перевірте необхідність корекції доз медикаментів	
		Розгляньте необхідність проведення НЗТ	
		Розгляньте необхідність переведення в блок інтенсивної терапії (БІТ)	
			Якщо можливо, уникайте використання підключичного катетера

**Рисунок 4. Ведення ГУН залежно від стадії. Забарвлення блока схеми відображає пріоритетність дії: суцільне забарвлення відображає дії, що є рівнозначно можливими на всіх стадіях захворювання, у той час як градієнтне забарвлення вказує на зростання пріоритетності за прогресуванням захворювання**

антибіотиком) замість в/в введення в тих випадках, коли це доцільно і можливо (2B).

3.8.6. Ми пропонуємо використання ліпідних форм амфотерицину В замість звичайних засобів амфотерицину (2A).

3.8.7. У лікуванні системного мікозу або паразитарних інфекцій ми рекомендуємо використовувати азолові протигрибкові засоби і/або ехінокандини замість звичайних форм амфотерицину В, якщо очікується еквівалентний терапевтичний ефект (1A).

3.9.1. Ми пропонуємо не використовувати хірургічне закриття артеріального коронарного шунта як єдиного можливого рішення для зниження доопераційного ризику ГУН або за потреби проведення ниркової замісної терапії.

3.9.2. Ми пропонуємо не використовувати N-ацетилцистеїн для запобігання ГУН у критично хворих пацієнтів із гіпотензією (2D).

3.9.3. Ми рекомендуємо не використовувати перорально або внутрішньовенно N-ацетилцистеїн для запобігання післяопераційному ГУН (1A).

#### **Розділ 4. Контраст-індуковане ГУН**

4.1. Визначте ГУН та його стадію після призначення внутрішньосудинної контрастної речовини згідно з рекомендаціями 2.1.1, 2.1.2 (не градовано).

4.1.1. Пацієнтів, у яких розвинулися зміни функції нирок після призначення внутрішньосудинної контрастної речовини, слід обстежити на наявність КІ-ГУН, а також на предмет інших причин ГУН (не градовано).

4.2.1. Установіть ризик КІ-ГУН та, зокрема, безпечте скринінг на попередньо існуюче зниження функції нирок усім пацієнтам, які є кандидатами на проведення процедур із внутрішньосудинним введенням (в/в або в/а) йодовмісних контрастних речовин (не градовано).

4.2.2. Розгляньте альтернативні методи візуалізації в пацієнтів із підвищеним ризиком КІ-ГУН (не градовано).

4.3.1. Використовуйте щонайменшу можливу дозу контрастної речовини в пацієнтів із ризиком КІ-ГУН (не градовано).

4.3.2. Ми рекомендуємо використання ізоосмолярних або низькоосмолярних йодовмісних речовин замість високоосмолярних у пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку КІ-ГУН (1B).

4.4.1. Ми рекомендуємо в/в гідратацію ізотонічним розчином натрію хлориду або натрію бікарбонату замість непроведення гідратації в пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку КІ-ГУН (1A).

4.4.2. Ми рекомендуємо не використовувати тільки перорально розчини в пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку КІ-ГУН (1C).

4.4.3. Ми пропонуємо використовувати перорально N-ацетилцистеїн разом із в/в введенням ізотонічних кристалолідів у пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку КІ-ГУН (2D).

4.4.4. Ми пропонуємо не використовувати теофілін для запобігання КІ-ГУН (2C).

4.4.5. Ми рекомендуємо не використовувати фенолдопам для профілактики КІ-ГУН (1B).

4.5.1. Ми пропонуємо не проводити профілактичний інтермітуючий гемодіаліз або гемофільтрацію для видалення контрастної речовини в пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку КІ-ГУН (2C).

#### **Розділ 5. Використання діалізу для лікування ГУН**

5.1.1. Розпочинайте НЗТ негайно в разі загрозованих для життя змін у водно-електролітному або кислотно-лужному статусі (не градовано).

5.1.2. Обміркуйте клінічну ситуацію, врахуйте наявність станів, які можуть бути модифіковані шляхом проведенням НЗТ, динаміку лабораторних показників, а не тільки ізольовано вміст азоту сироватки крові і рівень креатиніну крові перед тим, як прийняти рішення щодо початку проведення НЗТ (не градовано).

5.2.1. Припиніть НЗТ, коли в ній уже немає потреби або функція нирок відновилась у межах, що задовольняють потреби пацієнта, чи коли НЗТ вже не відповідає меті лікування (не градовано).

5.2.2. Ми пропонуємо не використовувати діуретики з метою прискорення відновлення функції нирок або зменшення тривалості чи частоти НЗТ (2B).

5.3.1. Щодо пацієнта з ГУН із потребою НЗТ приймайте рішення про призначення антикоагулянтів для забезпечення НЗТ на підставі оцінки потенційних ризиків та переваг такого призначення (не градовано).

5.3.1.1. Ми рекомендуємо використовувати антикоагулянтну терапію протягом НЗТ при ГУН у разі відсутності підвищеного ризику кровотечі або порушення коагуляції та припинення такої терапії (1B).

5.3.2. Для пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі або порушенням коагуляції крові та таких, які не отримують на даний момент антикоагулянт, ми пропонуємо таке:

5.3.2.1. Для забезпечення антикоагуляції на інтермітуючому методі НЗТ ми рекомендуємо використовувати нефракціонований або низькомолекулярний гепарин, а не інші антикоагулянти (1C).

5.3.2.2. Для забезпечення антикоагуляції при тривалій НЗТ ми пропонуємо використовувати локальну цитратну антикоагуляцію, а не гепарин для пацієнтів, які не мають протипоказань до цитрату (2B).

5.3.2.3. Для забезпечення антикоагуляції при тривалій НЗТ у пацієнтів, які мають протипоказання до цитрату, ми пропонуємо використовувати нефракціонований або низькомолекулярний гепарин, а не інші антикоагулянти (2C).

5.3.3. Для пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі, які не отримують антикоагулянт, ми пропонуємо таку антикоагулянтну терапію під час НЗТ:

5.3.3.1. Ми пропонуємо використання локальної цитратної антикоагуляції замість відсутності її проведення під час постійної НЗТ у пацієнта, який не має протипоказань для призначення цитрату (2С).

5.3.3.2. Ми пропонуємо уникати регіональної гепаринізації під час постійної НЗТ у пацієнта з підвищеним ризиком кровотечі (2С).

5.3.4. У пацієнта з гепарин-індукованою тромбоцитопенією всі гепарини повинні бути відмінені і ми рекомендуємо використовувати в цьому випадку прямі інгібітори тромбіну (такі як аргатробан) або інгібітори Ха фактора (такі як данапароїд або фондапаринукс), а не інші і не відмовлятися від антикоагуляції під час НЗТ (1А).

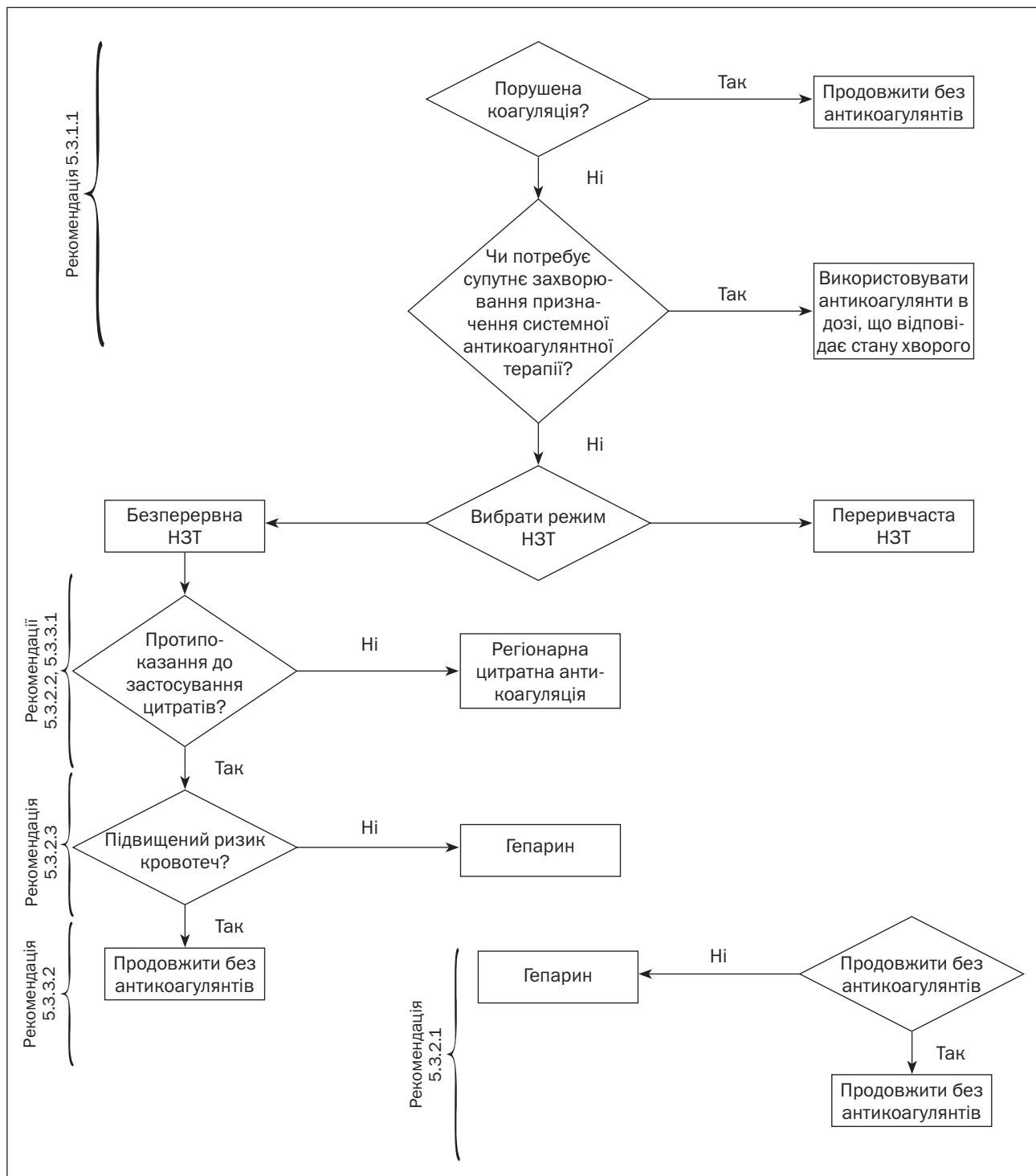


Рисунок 17. Блок-схема – резюме рекомендацій. Гепарин – низькомолекулярний або нефракціонований

5.3.4.1. У пацієнта з гепарин-індукованою тромбоцитопенією, який не має тяжкої печінкової недостатності, ми пропонуємо використовувати аргатробан, а не інші тромбіни або інгібітори Ха фактора під час НЗТ (2С).

5.4.1. Ми пропонуємо розпочати НЗТ у пацієнтів із ГУН шляхом використання нетунельного безманжетного діалізного катетера, а не тунельного катетера (2D).

5.4.2. При виборі вени для постановки діалізного катетера у пацієнта з ГУН дотримуйтесь таких пріоритетів (не градовано):

- перший вибір: права яремна вена;
- другий вибір: стегнова (феморальна) вена;
- третій вибір: ліва яремна вена;
- останній вибір: підключична вена, бажано з домінуючого за фізичним розвитком боку тіла.

5.4.3. Ми рекомендуємо використовувати ультразвукову направляючу для постановки діалізного катетера (1A).

5.4.4. Ми рекомендуємо провести радіографію грудної порожнини негайно після постановки катетера та перед першим використанням внутрішнього югулярного або підключичного діалізного катетера (1B).

5.4.5. Ми пропонуємо не використовувати топічні антибіотики на шкіру в місці постановки нетунельного діалізного катетера в пацієнтів блоку інтенсивної терапії з ГУН, які потребують НЗТ (2С).

5.4.6. Ми пропонуємо не використовувати замки з антибіотиком для попередження катетер-асоційованих інфекцій не тунельних діалізних катетерів при ГУН, що потребує діалізу (2С).

5.5.1. Ми пропонуємо використовувати для діалізу біосумісні мембрани для інтермітуючого гемодіалізу і постійної НЗТ у пацієнтів з ГУН (2С).

5.6.1. Використовуйте постійну та інтермітуючу НЗТ як додаткову терапію в пацієнтів із ГУН (не градовано).

5.6.2. Ми пропонуємо використання постійної НЗТ замість стандартної інтермітуючої НЗТ для гемодинамічно нестабільних пацієнтів (2B).

5.6.3. Ми пропонуємо використання постійної, а не інтермітуючої НЗТ для пацієнтів із ГУН із гострим ураженням мозку або іншими причинами

підвищеного внутрішньочерепного тиску чи генералізованим набряком мозку (2B).

5.7.1. Ми пропонуємо використовувати бікарбонат замість лактату як буфер у діалізаті та замісної рідини для НЗТ у пацієнтів із ГУН (2С).

5.7.2. Ми рекомендуємо використовувати бікарбонат замість лактату як буфер у діалізаті і замісну рідину для НЗТ у пацієнтів з ГУН і циркуляторним шоком (1B).

5.7.3. Ми пропонуємо використовувати бікарбонат замість лактату як буфер у діалізаті і замісну рідину для НЗТ у пацієнтів із ГУН, які мають печінкову недостатність і/або лактат-ацидоз (2B).

5.7.4. Ми рекомендуємо мінімальне використання діалізних та замісних рідин у пацієнтів із ГУН, дотримуючись стандартів Американської асоціації медичних вимірювальних приладів (ААМІ) щодо контамінації бактеріями і ендотоксинами (1B).

5.8.1. Доза наданої НЗТ повинна призначатися перед кожним сеансом НЗТ (не градовано). Ми рекомендуємо постійно оцінювати фактичну надану дозу для її правильного призначення (1B).

5.8.2. Забезпечуйте з допомогою НЗТ досягнення цільових рівнів електролітів, кислотно-лужного стану, розчинених речовин та балансу рідини, які відповідають потребам пацієнта (не градовано).

5.8.3. Ми рекомендуємо досягнення Kt/V понад 3,9 на тиждень при застосуванні інтермітуючої НЗТ при ГУН (1A).

5.8.4. Ми рекомендуємо забезпечення 20–25 мл/кг/год зливного діалізату при постійній НЗТ при ГУН (1A). Це зазвичай потребує високого потоку діалізату (не градовано).

*Переклад настанови здійснено групою фахівців у складі:*

**Іванов Д.Д., Пиріг Л.А., Іванова М.Д.**

*Попередні настанови з ГУН були представлені 08.03.2011:*

*Clinical Practice Guidelines acute Kidney Injury UK Renal Association. — 5<sup>th</sup> edition, 2011*  
<http://www.renal.org/Clinical/GuidelinesSection/AcuteKidneyInjury.aspx> □

## ЄВРОПЕЙСЬКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ, 2011

(ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of  
Peripheral Artery Diseases, 2011: European Heart Journal,  
2011, doi:10.1093/eurheartj/ehj211)

### Частина 4. Окремі судинні басейни

#### Автори/члени робочої групи:

Michal Tendera, chairperson (Poland), Victor Aboyans, co-chairperson (France), Marie-Louise Bartelink (The Netherlands), Iris Baumgartner (Switzerland), Denis Clement (Belgium), Jean-Philippe Collet (France), Alberto Cremonesi (Italy), Marco De Carlo (Italy), Raimund Erbel (Germany), F. Gerry R. Fowkes (UK), Magda Heras (Spain), Serge Kownator (France), Erich Minar (Austria), Jan Ostergren (Sweden), Don Poldermans (The Netherlands), Vincent Rimbau (Spain), Marco Roffi (Switzerland), Joachim Rother (Germany), Horst Sievert (Germany), Marc van Sambeek (The Netherlands), Thomas Zeller (Germany).

#### Комітет Європейського товариства кардіологів із практичних рекомендацій:

Jeroen Bax, CPG chairperson (The Netherlands), Angelo Auricchio (Switzerland), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (The Netherlands), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Don Poldermans (The Netherlands), Bogdan Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland).

#### 4.4. Патологія ниркових артерій

Патологію ниркових артерій все більше пов'язують із такими факторами, як атеросклероз, похилий вік із переважною артеріальною гіпертензією, цукровий діабет, хвороба нирок, облітеруючий ендартеріїт аортоздухвинних судин і серцево-судинна патологія. В осіб похилого віку поширеність атеросклерозу становить близько 90 % випадків із найбільш частим залученням у патологічний процес гирла і проксимальної третини головних ниркових артерій, а також паранеф-

ральної частини черевного відділу аорти. До більш рідкісних причин можна віднести фібромускулярні дисплазії та артеріїт. Скринінгова ангиографія потенційних донорів нирки виявила, що стеноз ниркових артерій (СНА) може перебігати безсимптомно і визначається у близько 3–6 % пацієнтів із нормальним тиском.

##### 4.4.1. Клінічні прояви

Основні клінічні прояви СНА включають резистентну до терапії гіпертензію, ниркову недостатність невизначеного генезу і напади набряку легень (табл. 9). СНА може спричинити або погіршити перебіг артеріальної гіпертензії та/або ниркову недостатність. Гіпоперфузія нирок запускає активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), у результаті чого виникає класична реноваскулярна гіпертензія перш за все у молодих пацієнтів з наявною фібромускулярною дисплазією. Проте у пацієнтів з атеросклерозом СНА може бути причиною гострого або підгострого перебігу вже існуючої есенціальної гіпертензії, включаючи і розвиток раптового набряку легень, який, як правило, виникає на тлі двосторонньої патології нирок. Нещодавно оскаржили наявність зв'язку між тяжкістю СНА та ішемічною нефропатією. Втрата фільтраційної здатності нирок при СНА, можливо, пов'язана не лише з гіпоперфузією, а і з рецидивуючими мікроемболіями судин.

Ниркова недостатність може виникати внаслідок тяжких двосторонніх або односторонніх СНА або одностороннього стенозу артерії єдиної функціонуючої нирки.

Хвороби нирок і реноваскулярна патологія призводять до виникнення й ускладнення перебігу серцево-судинних захворювань та артеріальної гіпертензії. Зростання ризику серцево-судинної патології у пацієнтів із атеросклеротичним СНА може виникати внаслідок активації РААС і симпатичної нервової системи, зниження швидкості клубочкової фільтрації або супутнього атеросклерозу інших локалізацій. Поширеність поєднання гіпертрофії лівого шлуночка із СНА становить близько 79

проти 46 % ГЛШ на фоні есенціальної артеріальної гіпертензії, що істотно впливає на зростання захворюваності і смертності.

#### 4.4.2. Історія проблеми

Дані стосовно прогресування атеросклеротичного СНА суперечливі. Більшість нещодавніх досліджень виявили прогресування патології аж до виникнення стенозу високих градацій або оклюзії лише в 1,3–11,1 % пацієнтів, у той час як у попередніх дослідженнях повідомляли про виникнення оклюзії з частотою 18 % протягом п'ятирічного спостереження. Через 2 роки у 3, 18 і 55 % усіх пацієнтів порушився функціональний стан нирок унаслідок одностороннього, двостороннього стенозів або контралатеральної оклюзії відповідно.

#### 4.4.3. Стратегії діагностики

Базове клінічне обстеження включає в себе медичний огляд, виключення інших можливих причин вторинної гіпертензії й амбулаторне вимірювання артеріального тиску. У тих клінічних випадках, коли є підозра на стеноз ниркових артерій, необхідно розглядати питання про необхідність візуалізувати ниркові артерії (табл. 10).

Дуплексна ультрасонографія є першочерговим методом скринінгу для виявлення атеросклеротичного стенозу ниркових артерій. Дану методику можна застосовувати рутинно для оцінки ступеня стенозу і фізіологічних показників, таких як швидкість потоку і резистентність судинної стінки. Збільшення максимальної систолічної швидкості в основній ренальній артерії на тлі постстенотичної турбулентності потоку — найбільш уживаний показник для оцінки відповідного типу СНА, що відповідає ступеню СНА  $\geq 60$  %, визначеному ангіографічно, із чутливістю і специфічністю 71–98 % та 62–98 % відповідно. Для визначення істотних (понад 60 %) стенозів слід застосувати і декілька інших критеріїв дуплексної сонографії. Сюди входять зображення внутрішньониркових, міжчасткових або сегментарних артерій, включаючи і розрахункову різницю індексу резистентності внутрішньониркових артерій від магістральних судин до периферичних, відсутність раннього систолічного піку, уповільнення акселерації та збільшення часу акселерації, що мають меншу точність, а тому використовуються як підтвердження діагнозу стенозу при патологічно зміненій піковій систолічній швидкості.

До найбільш поширених недоліків ДУС слід зарахувати неможливість візуалізувати ниркову артерію на всьому її протязі та втрату найбільшого піку систолічної швидкості під час спектрального доплерівського дослідження. Додаткові ниркові артерії, як правило, належним чином не вивчаються й не виявляються. А точність результатів ДУС залежить від оператора, який проводить дослідження.

Як 3D-MRA, так і мультисекторальна КТА мають однаково високу чутливість (> 90 %) у виявлен-

ні гемодинамічно значимих стенозів із відмінною сталістю результатів незалежно від оператора або модальності приладу.

На відміну від МРА у наш час КТА має більш високу просторову роздільну здатність та є більш доступною методикою, але необхідність використовувати йодовмісні контрастні речовини може викликати обмеження використання даного дослідження в пацієнтів із порушеною функцією нирок.

МРА із гадолінієм забезпечує добру візуалізацію ниркових артерій, оточуючих судин, стану паренхіми нирок, а іноді й саму функцію нирок. Але метод має меншу точність діагностики в пацієнтів після стентування ниркових артерій через появу артефактів. Крім того, МРА, як правило, має тенденцію до завищення ступеня звуження просвіту артерії. Останнім часом виникли сумніви стосовно доцільності застосування МРА із гадолінієм у пацієнтів із нейрогенним системним фіброзом, який зустрічається в 1–6 % пацієнтів на гемодіалізі, причому зниження ШКФ менше 30 мл/хв було розцінено як протипоказання до проведення даного дослідження.

В останні роки для визначення значних СНА запропонували вимірювати градієнт тиску у місці стенозу за допомогою спеціального внутрішньосудинного датчика. І якщо співвідношення дистального (відносно ураженої ділянки) тиску до аортального тиску у стані спокою є меншим за 0,9, це пов'язують із регуляцією продукції реніну. Цей показник корелює із папаверин-індукованим гіперемічним систолічним градієнтом тиску понад 21 мм рт.ст. А допамін-індукований середній градієнт тиску понад 20 мм рт.ст. — предиктор позитивної динаміки системного артеріального тиску у відповідь на стентування.

Використання цифрової субтракційної ангіографії, як правило, обмежене — лише як візуалізація перед ангіопластиком з подальшою кількісною оцінкою стенозу. Її також можна призначати пацієнтам із сильною підозрою на наявність СНА, у яких уже було заплановано інші ангіографічні дослідження СНА (наприклад, коронарна ангіографія), або в разі безрезультатності неінвазивної візуалізації.

#### 4.4.4. Прогностичні критерії

Серед пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН) і СНА тривалість життя останніх є найнижчою. Проте середня тривалість життя також істотно знижується в пацієнтів із СНА без термінальної стадії хвороби нирок. Дворічна смертність у пацієнтів із початковим рівнем креатиніну в сироватці крові до ревазуляризації менше 1,2 мг/дл, 1,2–2,5 мг/дл і понад 2,5 мг/дл були 5, 11 і 70 % відповідно. Але більше ніж 80 % пацієнтів помирають у результаті серцево-судинної патології.

#### 4.4.5. Лікування

Окрім вторинної профілактики атеросклерозу, лікування патології ниркових артерій повинно

бути спрямоване на контроль артеріального тиску і збереження функції нирок.

#### 4.4.5.1. Медикаментозне лікування

Інгібітори АПФ і блокатори кальцієвих каналів ефективні в лікуванні артеріальної гіпертензії за наявності СНА і дозволяють уповільнити прогресування хвороби нирок. Більшість пацієнтів із гемодинамічно значимими СНА добре переносять блокатори РААС. Проте інгібітори АПФ можуть зменшити капілярний гідростатичний тиск у клубочках настільки, щоб викликати транзиторне зниження ШКФ і підвищення рівня креатиніну сироватки крові, що вимагає обережності і ретельного спостереження. Значне ( $\geq 30\%$ ) зниження ШКФ (або підвищення рівня креатиніну сироватки крові  $> 0,5$  мг/дл), може бути показанням для розгляду питання про реваскуляризацію. Інгібітори АПФ протипоказані за наявності двосторонніх СНА або коли виник односторонній стеноз ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки.

Існують докази і того, що тіазиди, гідралазин, блокатори рецепторів ангіотензину II і бета-адреноблокатори також ефективні в досягненні цільового рівня артеріального тиску в осіб із СНА.

Усіх пацієнтів із наявними СНА атеросклеротичного генезу слід лікувати відповідно до Європейських рекомендацій із запобігання серцево-судинним захворюванням.

#### 4.4.5.2. Реваскуляризація

Рішення про необхідність проведення реваскуляризації повинно базуватись на індивідуальних показниках пацієнта, таких як вік, супутні захворювання, рівень контролю артеріального тиску та функція нирок.

Свідчення на користь агресивної діагностики та строків виконання реваскуляризації залишаються неточними. Серед пацієнтів, які отримують медикаментозну терапію, існує ризик зниження функції нирок із погіршенням перебігу захворювання та смерті. Реваскуляризація ниркової артерії може забезпечити поліпшення функції нирок та зниження артеріального тиску одразу ж, але, як і в разі виконання інших інвазивних процедур, у невеликій кількості випадків даний метод може призвести до смерті або значного погіршення стану. Це особливо стосується реноваскулярної патології, яка не становить негайної загрози або не має ризику прогресування. Існує загальна думка, що ниркову реваскуляризацію слід виконувати в пацієнтів із анатомічно і функціонально значимими СНА, які звернулись із приводу конкретного клінічного синдрому, такого як раптовий, або блискавичний, набряк легенів або застійна серцева недостатність зі збереженою функцією лівого шлуночка чи олігуричної/ануричної стадії гострої ниркової недостатності з ішемією нирки.

**4.4.5.2.1. Вплив реваскуляризації на контроль артеріального тиску.** До 2007 року було опубліковано результати 21 неконтрольованої серії стентування/ангіопластики у 3368 пацієнтів, що не давали ніякої узагальнюючої картини про смертність. Лікувальний ефект, поліпшення та погіршення артеріальної гіпертензії були зафіксовані в діапазоні від 4 до 18 %, від 35 до 79 % і від 0 до 13 % відповідно. Два дослідження повідомили про достовірне зниження функціонального класу СН за NYHA після постановки стента у пацієнтів або з двостороннім стенозом, або з одностороннім стенозом при єдиній працюючій нирці (глобальна ішемія). Для цих хворих із застійною серцевою недостатністю та повторними нападами набряку легенів, що не пов'язані з ІХС, було визначено поліпшення подальшого лікування, що виявляє себе як відновлення чутливості до діуретиків і зниження частоти повторної госпіталізації, а тому це дозволяє припустити, що у виборі лікування деяких окремих категорій пацієнтів перевага знаходиться на боці реваскуляризації.

У трьох рандомізованих дослідженнях порівнювалась ефективність ендоваскулярного лікування із медикаментозною терапією протягом  $\geq 6$  місяців спостереження. Слід відмітити, що ці дослідження були невеликі і не мали достатньої сили достовірності клінічних результатів. Використання стентів було рідкістю, а склад медикаментозної терапії був різним і між країнами, і між дослідженнями. В одному рандомізованому дослідженні за участю 49 пацієнтів дослідники дійшли висновку, що ендоваскулярне лікування при односторонніх атеросклеротичних СНА привело до зниження кількості застосування антигіпертензивних препаратів, але також і встановили, що попередні неконтрольовані дослідження переоцінили потенціал для зниження артеріального тиску. У дослідженні Голландського товариства інтервенційних втручань при стенозах ниркових артерій (The Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative — DRASTIC) за участю 106 пацієнтів не було виявлено жодних істотних відмінностей ефективності між групою ангіопластики та групою медикаментозної терапії в показниках систолічного й діастолічного артеріального тиску та функції нирок, у той час як у групі ангіопластики відмітили зниження денної дози призначених препаратів. Проте про значне поліпшення систолічного і діастолічного артеріального тиску після ангіопластики повідомлялося в результаті метааналізів цих трьох досліджень. Два нещодавніх рандомізованих дослідження, у яких порівнювали ангіопластику зі стентами в поєднанні з медикаментозною терапією проти медикаментозної терапії самостійно («Ангіопластика і стентування при ураженні ниркових артерій» (The Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions trial — ASTRAL) та «Постановка стентів у пацієнтів з атеросклеротичним стенозом ниркових артерій і порушенням функції нирок» (The Stent Placement in Patients With

Atherosclerotic Renal Artery Stenosis and Impaired Renal Function — STAR)), не продемонстрували жодної значної різниці показників артеріального тиску. Хоча у дослідженні ASTRAL відмітили зниження добових доз препаратів.

**4.4.5.2.2. Вплив реваскуляризації на функцію нирок.** Дослідження ASTRAL й досі залишається найбільшим серед усіх рандомізованих досліджень, що вивчали покращення функції нирок шляхом перкутанної реваскуляризації в поєднанні з медикаментозною терапією порівняно з медикаментозною терапією окремо. Було включено 806 хворих з атеросклеротичними США, у яких необхідність реваскуляризації залишалась невизначеною. Було повідомлено, що у 59 % пацієнтів ступінь США був > 70 %, а 60 % мали рівень креатиніну сироватки крові  $\geq 150$  мкмоль/л. Під час спостереження в середньому протягом 33,6 місяця (у діапазоні від 1 до 4 років) відмінність у функції нирок і кількості серцево-судинних подій так само залишилась невираженою, навіть у групах найбільшого ризику, до яких увійшли пацієнти з глобальною ішемією або порушенням чи швидким зниженням функції нирок. Первинною кінцевою точкою дослідження було зниження функції нирок протягом тривалого часу, розраховане як середній градієнт величини зворотної зміни концентрації креатиніну сироватки крові із часом, воно відбувалось трохи повільніше у групі реваскуляризації, але ця різниця не була достовірною. У багатоцентрове дослідження STAR увійшли 140 пацієнтів із визначенням  $\geq 20\%$ -вим зниженням кліренсу креатиніну. За два роки первинної кінцевої точки досягли 16 % хворих у групі стентування і 22 % пацієнтів у групі медикаментозного лікування. Різниця не була статистично достовірною, а тому їй було недостатньо, аби зробити висновки, враховуючи широкий довірчий інтервал оцінки ефекту. Слід зазначити, що > 50 % пацієнтів, відібраних у групу стентування, мали діаметр стенозу до 70 %, а у 28 % пацієнтів не проводилась

постановка стентів (19 %) через відсутність > 50 % США. Це багато в чому робить дане дослідження неспроможним показати, що погіршення функції нирок може прогресувати, незважаючи на успішну реваскуляризацію, підкреслюючи важливість цілого ряду інших причин ішемічної нефропатії, з важливим її компонентом— ризик пошкодження паренхіми нирки як наслідок розвитку атеросклерозу. Дослідження також показало, що при нестачі технічних навичок зростає кількість ускладнень стентування (два випадки смертей внаслідок процедури, одна людина загинула від вторинно інфікованої гематоми, один випадок погіршення діяльності нирок внаслідок діалізу).

**4.4.5.2.3. Вплив реваскуляризації на виживання.** У дослідженнях ASTRAL та STAR не було відмічено жодної різниці у виникненні вторинних кінцевих точок серцево-судинної захворюваності та смертності. Останній аналіз двох послідовних реєстрів, що порівнювали консервативне лікування і реваскуляризацію, показав зниження на 45 % смертності у групі реваскуляризації. На сьогодні немає суттєвих очевидних відмінностей у виживанні між групами пацієнтів, які перенесли або хірургічну, або ендоваскулярну процедуру, хоча безпосереднім розглядом даного питання займалися лише деякі дослідження.

Ряд чинників може робити суперечливим вибір реваскуляризації ниркових артерій або виступати предиктором поганих результати, а саме наявності протеїнурії > 1 г/24 год, атрофії нирок, тяжкого пошкодження паренхіми нирок і тяжкої дифузної патології внутрішньониркових артеріол. Більше того, було зареєстровано виникнення негативних наслідків ниркової атеросклерозації під час хірургічної реваскуляризації. Аналогічним чином атеросклерозацію може спровокувати і перкутанна реваскуляризація.

Потенційні фізіологічні переваги стентування ниркових артерій включають у себе реперфузію ішемізованої нирки (нирок), у результаті чого

**Таблиця 9. Клінічні ситуації, у яких слід запідозрити стеноз ниркових артерій**

Клінічні прояви
Початок гіпертензії у віці до 30 років або після 55 років
Гіпертензія з гіпокаліємією, зокрема внаслідок прийому тіазидних діуретиків
Гіпертензія та абдомінальний біль
Прискорення розвитку гіпертензії (раптове та стійке погіршення раніше контрольованої гіпертензії)
Стійка гіпертензія (невдалий контроль артеріального тиску, незважаючи на адекватність доз потрійної антигіпертензивної терапії, включаючи діуретики)
Злоякісна артеріальна гіпертензія (гіпертензія з супутнім ураженням органів-мішеней, таким як гостра ниркова недостатність, миттєвий набряк легень, недостатність лівого шлуночка гіпертензивного генезу, розшарування аорти, поява зорових та неврологічних порушень та/або прогресуюча ретинопатія)
Поява азотемії або погіршення функції нирок після призначення іАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II
Безпричинна гіпотрофія нирки
Безпричинна ниркова недостатність

зменшується стимуляція утворення реніну, що також призводить до зниження вироблення ангіотензину та альдостерону, тим самим зменшує периферійну вазоконстрикцію та запобігає розвитку гіперволемії. Поліпшення ниркової перфузії сприяє покращенню клубочкової фільтрації і, отже, прискорює натрійурез. Більше того, зниження гуморальної активації може привести до зниження

маси міокарда лівого шлуночка та поліпшення діастолічної функції.

Дослідники ASTRAL не надали інформацію про те, як лікувати пацієнтів із клінічними показаннями до реваскуляризації. Це питання вирішується в двох поточних плацебо-контрольованих дослідженнях. Одне з них, дослідження «Серцево-судинні наслідки при атеросклеротичному по-

**Таблиця 10. Рекомендації діагностичної тактики стенозу ниркової артерії**

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказовості	Посилання
ДУС рекомендована як методика візуалізації першої лінії діагностики СНА	I	B	171, 172
Рекомендується використовувати КТА для постановки діагнозу СНА (у хворих із рівнем креатиніну > 60 мл/хв)	I	B	151, 174
Рекомендується використовувати МРА для постановки діагнозу СНА (у хворих із рівнем креатиніну > 30 мл/хв)	I	B	174
Коли ступінь клінічної підозри високий, а результати неінвазивних тестів не є остаточними, як діагностичний метод рекомендована ЦСА (підготовка до інтервенції) для встановлення діагнозу СНА	I	C	–
Сцинтиграфія нирок із каптоприлом, селективне вимірювання концентрації реніну в ниркових венах, визначення рівня реніну плазми та каптоприловий тест не рекомендовані до використання як скринінгові тести СНА	III	B	151, 178

**Таблиця 11. Рекомендації щодо лікувальної тактики при стенозі ниркових артерій**

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказовості	Посилання
<i>Медикаментозна терапія</i>			
Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II і антагоністи кальцію — ефективні препарати у лікуванні гіпертензії, пов'язаної з одностороннім СНА	I	B	166, 182, 183, 189, 192, 219
Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II протипоказані при двосторонніх тяжких СНА або у випадку СНА єдиної функціонуючої нирки	III	B	151, 166, 182, 183, 189, 192
<i>Ендоваскулярне лікування</i>			
Ангіопластика, бажано зі стентуванням, може проводитися при симптомних СНА > 60 % вторинно по відношенню до атеросклерозу	IIb	A	151, 201–204
У випадку показань до агніопластики рекомендується виконувати стентування осифікуючих атеросклеротичних СНА	I	B	205, 220
Ендоваскулярне лікування СНА можна рекомендувати пацієнтам з порушенням функції нирок	IIb	B	193, 206, 221–223
Лікування СНА шляхом балонної ангіопластики зі стентуванням або без нього можна виконувати у пацієнтів із СНА та нез'ясованими повторними періодами застійної серцевої недостатності або раптового набряку легень та зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка	IIb	C	–
<i>Хірургічне лікування</i>			
Питання про хірургічну реваскуляризацію слід розглядати в пацієнтів, яким будуть виконувати хірургічне лікування аорти, або у пацієнтів із складною анатомією ниркових артерій, або у разі попередньої невдалої ендоваскулярної процедури	IIb	C	–



шкодженні нирок» (The Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions — CORAL), перевіряє гіпотезу, що стентування при атеросклеротичних США > 60 % (систоличний градієнт тиску > 20 мм рт.ст.) у пацієнтів із систолічною гіпертензією знижує частоту розвитку серцево-судинних і ниркових подій. Рандомізоване багаточентрове проспективне дослідження «Порівняння переваги медикаментозного лікування проти переваги медикаментозного лікування плюс стентування ниркових артерій у пацієнтів із гемодинамічно значимим атеросклеротичним стенозом ниркової артерії» (The Randomized, Multicentre, Prospective Study Comparing Best Medical Treatment Versus Best Medical Treatment Plus Renal Artery Stenting in Patients With Haemodynamically Relevant Atherosclerotic Renal Artery Stenosis — RADAR) вивчає вплив стентування ниркових артерій на зміну функції нирок у 300 пацієнтів.

**4.4.5.2.4. Технічні результати ендovasкулярної реваскуляризації.** Рекомендованою тактикою в разі необхідності при фібромускулярній дисплазії є балонна ангіопластика з постановкою стента, хоча при атеросклеротичних США була повністю доведена ефективність стентування перед балонною ангіопластиком у лікуванні атероматозного процесу ниркової артерії. Частота рестенозів при цьому перебуває в діапазоні від 3,5 % до ~20 %, і досі не виявлені кращі результати стентування із застосуванням покритих стентів. Досі не було обрано відповідної лікувальної тактики стентування при США. Балонна ангіопластика, звичайні стенти, покриті

стенти та елютинг-стенти все ще досліджуються. Значення пристроїв дистального захисту все ще є предметом дискусій. Але після декількох перспективних одноцентрових повідомлень про результати невеликих рандомізованих досліджень не було виявлено значного поліпшення результатів впливу на ниркову функцію постановки дистальних захисних фільтрів під час стентування, за винятком випадків використання допоміжних антагоністів рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІa.

**4.4.5.2.5. Роль хірургічної реваскуляризації.** Хірургічне втручання на ниркових артеріях, можливо, має значні переваги у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на аорті, а також у пацієнтів зі складними захворюваннями ниркових артерій, наприклад аневризмами, або після невдалих ендovasкулярних процедур. Смертність у перші 30 днів після операції становить 3,7–9,4 %. Під час подальшого спостереження терміном до 5 років необхідність проведення повторної операції — у 5–15 %, а рівень виживання був 65–81 % усіх пацієнтів. До основних аргументів проти хірургічної реваскуляризації належать вища смертність, пов'язана з операцією у хворих із супутніми захворюваннями, і аналогічні переваги ендovasкулярного лікування.

Переклад:

**О.Л. Рековець, О.О. Торбас,**  
ННЦ «Інститут кардіології  
ім. акад. М.Д. Стражеска»

Вперше надруковано:

«Артериальная гипертензия». — 2012. — № 3. —  
С. 54-60. □

# ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ KDOQI ДЛЯ ДІАБЕТУ І ХХН: ООНОВЛЕННЯ 2012

**Резюме.** Оновлення 2012 практичних рекомендацій *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* щодо діабету і хронічної хвороби нирок (ХХН) спрямовані на підтримку практичних лікарів у наданні допомоги пацієнтам із діабетом та ХХН. Нові істотні високоякісні доказові дані з'явилися після представлення настанов KDOQI (2007), що значною мірою оновлюють рекомендації для клінічної практики. Переглянуті попередні показники цільового А1с (НbА1с), лікування, спрямоване на зниження рівнів ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ), та застосування ІАПФ і БРА у пацієнтів із діабетом із наявністю або відсутністю альбумінурії. Терапевтичні підходи наведені в кожному розділі, а наведені рекомендації базуються на систематичних оглядах відповідних досліджень. Перегляд якості доказів та обґрунтування рекомендацій відповідають підходу *Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*. Обмеження доказовості обговорювались окремо, також запропоновані певні пропозиції щодо проведення наступних досліджень.

**Ключові слова:** альбумінурія, хронічна хвороба нирок, практичні настанови, діабет, дисліпідемія, рекомендації, що базуються на доказах, KDOQI.

У цитуванні документу притримуйтесь такого формату: National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update // *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 60(5): 850-886.

## Частина 1. Використання клінічних настанов

Клінічні настанови базуються на систематичному літературному пошуку, який включає статті, опубліковані з жовтня 2010 р., та найповнішу інформацію, доступну з нових публікацій і наукових презентацій до квітня 2012 року. Настанови розроблені з метою надання інформації та допомоги в прийнятті рішення. Вони не визначають стандартів лікування та не можуть бути відповідно витлумачені, а також не можуть бути інтерпретовані як ексклюзивний курс ведення хворих. Варіації в практиці неминуче виникають, коли клініцисти беруть до уваги індивідуальність пацієнта, наявні можливості та обмеження залежно від 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 узагальненими і не є офіційним протоколом.

## Частина 2. Інформаційне підґрунтя

*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* докладає всіх можливих зусиль для уникнення будь-яких явних або прихованих конфліктів інтересів, що можуть виникати як наслідок сторонніх втручань або персональних, професійних чи ділових інтересів членів робочої групи. Від усіх

учасників робочої групи вимагались вичерпні звірені інформаційні подання та атестаційні форми, що відображали всі взаємовідносини, що могли сприяти або бути фактичними ознаками конфлікту інтересів. Цей документ щорічно оновлювався, а інформація відповідно корегувалась. Вся наведена інформація відкрита та утримується у файлі National Kidney Foundation (NKF).

## Члени робочої групи

**Співголови робочої групи**  
*Robert G. Nelson, MD, PhD*  
*National Institutes of Health*  
*Phoenix, AZ, USA*

*Katherine R. Tuttle, MD, FASN, FACP*  
*Providence Medical Research Center*  
*University of Washington School of Medicine Spokane,*  
*WA, USA*

**Робоча група**  
*Rudolph W. Bilous, MD*  
*The James Cook University Hospital*  
*Middlesbrough, UK*

*J. Michael Gonzalez-Campoy, MD, PhD, FACE*  
*Minnesota Center for Obesity, Metabolism and*  
*Endocrinology, PA (MNCOME)*  
*Eagan, MN, USA*

*Michael Mauer, MD*  
*University of Minnesota Medical School*  
*Minneapolis, MN, USA*

*Mark E. Molitch, MD*

Northwestern University  
Chicago, IL, USA

Kumar Sharma, MD, FAHA  
University of California San Diego  
La Jolla, CA, USA

#### Члени координаційної ради

Judith E. Fradkin, MD  
National Institutes of Health  
Bethesda, MD, USA

Andrew S. Narva, MD  
National Institutes of Health  
Bethesda, MD, USA

Yelena Slinin, MD, MS, Assistant Professor of Medicine  
Patrick Fitzgerald, MPH, Project Manager  
Maureen Carlyle, MPH, PIVOT Coordinator

**Керівництво KDOQI**  
Michael V. Rocco, MD, MSCE  
KDOQI Chair

Jeffrey S. Berns, MD  
Vice Chair, Guidelines and Commentary

Joseph V. Nally, Jr, MD  
Vice Chair, Public Policy

Holly Kramer, MD  
Vice Chair, Research

Michael J. Choi, MD  
Vice Chair, Education

**Співробітники по розробці настанов NKF-KDOQI**  
Kerry Willis, PhD, Senior Vice-President for Scientific  
Activities

Emily Howell, MA, Communications Director  
Michael Cheung, MA, Guideline Development Di-  
rector

Sean Slifer, BA, Guideline Development Manager

### KDOQI група аналізу доказовості

University of Minnesota Department of Medicine  
Minneapolis VA Center for Chronic Disease  
Outcomes Research. Minneapolis, MN, USA:

Timothy J. Wilt, MD, MPH, Professor of Medicine  
and Project Director

Areef Ishani, MD, MS, Chief, Section of Nephrology,  
Associate Professor of Medicine

Thomas S. Rector, PhD, Pharm D, Professor of  
Medicine

#### KDOQI номенклатура ХХН

Категорії ХХН	Визначення
ХХН	ХХН будь-якої стадії (1–5), із нирковим трансплантатом або без нього, включаючи недіалізну (діаліз-незалежну) ХХН (ХХН 1–5 НД) і діаліз-залежну ХХН (ХХН 5Д)
ХХН НД	Недіалізна (діаліз-незалежна) ХХН будь-якої стадії (1–5), з нирковим трансплантатом або без нього (таким чином, ХХН виключає ХХН 5Д)
ХХН Т	Діаліз-незалежна ХХН будь-якої стадії (1–5) із нирковим трансплантатом
<i>Конкретні стадії ХХН</i>	
ХХН 1, 2, 3, 4	Конкретні стадії ХХН, ХХН НД, ХХН Т
ХХН 3–4 тощо	Діапазон конкретних стадій (у даному випадку ХХН 3 і ХХН 4)
ХХН 5Д	Діаліз-залежна ХХН 5
ХХН 5ГД	Гемодіаліз-залежна ХХН 5
ХХН 5ПД	Перитонеально-діаліз-залежна ХХН 5

#### Термінологія та опис градацій рекомендацій настанов

Ступінь*	Пацієнти	Клініцисти	Дія
Рівень 1: «Ми рекомендуємо»	Більшість осіб у даній ситуації віддали б перевагу рекомендованим діям і невелика частина відмовилися б	Рекомендований алгоритм дій слід призначати більшості пацієнтів	Рекомендація може бути застосована як основа для формування практичних розробок
Рівень 2: «Ми пропонуємо»	Більшість осіб 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 потребами та побажаннями	Дані рекомендації, імовірно, потребують обговорення із залученням зацікавлених осіб до їх реалізації

**Примітка:** \*— додаткова категорія «не градовано» використовується тоді, коли немає достатніх даних для отримання доказів.

**Рівень доведеності рекомендацій**

Рівень	Рівень доказовості	Значення
A	Високий	Ми впевнені, що реальний ефект близький до очікуваного
B	Помірний	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

**Резюме рекомендацій****Настамова 2. Контроль гіперглікемії при наданні медичної допомоги за наявності діабету при ХХН**

Гіперглікемія, одна з переконливих ознак діабету, є основною причиною судинних ускладнень із боку органів-мішеней, одним із проявів яких є діабетична хвороба нирок (ДХН). Інтенсивне лікування гіперглікемії запобігає приросту альбумінурії або затримує її прогресування, але пацієнтам, які отримують лікування згідно із заходами для досягнення нормальних (або близьких до норми) рівнів глікемії, може загрожувати підвищений ризик тяжкої гіпоглікемії. Доказові дані щодо впливу інтенсивного лікування на втрату швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) є недостатніми.

2.1. Ми рекомендуємо цільовий рівень А1с (HbA1c) 7,0 % для запобігання або призупинення прогресування мікросудинних ускладнень діабету, включаючи ДХН (1A).

2.2. Ми рекомендуємо не доводити лікування до зниження цільового HbA1c < 7,0 % у пацієнтів, які мають ризик гіпоглікемії (1B).

2.3. Ми пропонуємо наявність рівня цільового HbA1c понад 7,0 % у пацієнтів із наявністю коморбідності або життєвими загрозами і ризиком гіпоглікемії (2C).

**Настамова 4. Контроль дисліпідемії при діабеті і ХХН**

Дисліпідемія є поширеною в людей з діабетом та ХХН. Кардіоваскулярні ускладнення є частою причиною захворюваності та смертності таких пацієнтів. Зниження вмісту ліпопротеїдів низької щільності за допомогою статинів зменшує ризик

значних атеросклеротичних проявів, але не впливає на смертність від усіх причин у пацієнтів із ХХН, включаючи хворих на діабет.

4.1. Ми рекомендуємо використання препаратів, що знижують рівні ЛНЩ, таких як статини, або комбінації статин/ezetиміб для зниження ризику значних атеросклеротичних ускладнень у пацієнтів із діабетом і ХХН, включаючи хворих із нирковим трансплантатом (1B).

4.2. Ми рекомендуємо не розпочинати лікування статинами пацієнтів із діабетом, які лікуються діалізом (1B).

**Настамова 6. Контроль альбумінурії у нормотензивних пацієнтів з діабетом**

Лікування, що сприяє тривалому зниженню екскреції альбуміну, може сповільнити прогресування ДХН навіть за відсутності гіпертензії. Проте у більшості людей з діабетом і альбумінурією має місце гіпертензія. Контроль альбумінурії прописано в настанові 1 (KDOQI, 2007). Контроль гіпертензії наведений у настанові 3 (KDOQI, 2007) та клінічних настановах KDIGO з контролю артеріального тиску при ХХН.

6.1. Ми рекомендуємо не використовувати ІАПФ або БРА для первинної профілактики ДХН у нормотензивних нормоальбумінуричних пацієнтів із діабетом (1A).

6.2. Ми пропонуємо використовувати ІАПФ або БРА у нормотензивних пацієнтів із діабетом і альбумінурією понад 30 мг/добу з високим ризиком ДХН або її прогресування (2C).

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

## КОММЕНТАРИЙ К РУКОВОДСТВУ KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES AND CKD: 2012 UPDATE

Анализируя представленное National Kidney Foundation руководство KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD (2012), хотелось бы обратить внимание читателей на пояснения, сделанные в оригинале документа к положениям 6.1 и 6.2 и литературе, на которую ссылаются авторы документа.

В обосновании рекомендации 6.1 указано, что к настоящему времени имеются убедительные доказательства отсутствия возможности с помощью блокады РАС замедлить прогрессирование диабетического поражения почек или предотвратить развитие микроальбуминурии у пациентов с СД 1-го типа с нормоальбуминурией и нормальным АД при 4–5-летнем наблюдении.

Данные о пациентах с СД 2-го типа противоречивы: от уменьшения риска на 2–4 % до половинного снижения такой вероятности по результатам MICROHOPE и ADVANCE. Таким образом, руководство не рекомендует назначать ИАПФ/БРА с целью профилактики развития микроальбуминурии и диабетической нефропатии у пациентов с нормоальбуминурией и нормальным АД при СД 2-го типа.

Тем не менее у пациентов с СД 2-го типа в некоторых исследованиях были получены положительные результаты. Так, в исследовании MICROHOPE рамиприл показал снижение вероятности развития нефропатии на 24 %, хотя у пациентов с СД без исходной микроальбуминурии риск развития новых случаев микроальбуминурии достоверно не снижался. В исследовании ADVANCE комбинация периндоприла и индапамида достоверно снизила пациентам с СД 2-го типа количество новых случаев микроальбуминурии на 21 %.

Таким образом, в отличие от монотерапии ИАПФ фиксированная комбинация периндоприла и индапамида может быть рекомендована в качестве терапии выбора, так как обеспечит пациентам с СД 2-го типа снижение риска развития микроальбуминурии.

Положение 6.2 признает целесообразность назначения ИАПФ/БРА у пациентов с СД, нормальным АД и микроальбуминурией более 30 мг, имеющих высокий риск диабетической болезни почек или ее прогрессирования. Авторы руководства анализировали исследования с применением ирбесартана, олмесартана, лосартана, рамиприла, комбинации периндоприла/индапамида и др. При этом наибольшее уменьшение почечных событий (прогрессирование в макроальбуминурию: –38 %, всех почечных событий: –70 %) получено у пациентов с СД 2-го типа, принимавших ирбесартан. Достоверное уменьшение почечных событий у пациентов с СД 2-го типа получено и при применении лосартана, кандесартана, комбинаций периндоприла и индапамида, беназеприла и амлодипина. В то же время сравнить эффективность этих препаратов не представляется возможным, учитывая различия в критериях определения почечных событий в данных исследованиях.

В субанализе ADVANCE (2010) продемонстрировано, что 52 % пациентов с исходной микро- и макроальбуминурией вернулись на стадию нормоальбуминурии при назначении комбинации периндоприла с индапамидом. Кроме того, снижение смертности от сердечно-сосудистых причин получено только в исследованиях ADVANCE (периндоприл + индапамид) — на 14 % и ACCOMPLISH (беназеприл + амлодипин) — на 17 %, а уменьшение смертности от всех причин на 14 % — только в ADVANCE (периндоприл + индапамид).

Таким образом, в отличие от монотерапии ИАПФ/БРА фиксированная комбинация периндоприла и индапамида для пациентов с СД 2-го типа способна не только замедлять прогрессирование диабетической болезни почек, но и восстанавливать функцию почек и поэтому может быть рекомендована пациентам с СД 2-го типа с целью нефропротекции.

*Профессор Д.Д. ИВАНОВ* □

УДК 615.076-616.035.7-035.9-616.036.86

ИВАНОВ Д.Д.<sup>1</sup>, КАЛАНТАРЕНКО Ю.В.<sup>2</sup>, КОРОЧЕВ А.В.<sup>4</sup>, КУЧМА И.Л.<sup>2</sup>, ПАЛАМАР П.С.<sup>4</sup>, ПЕРЕБЕЙНОС М.В.<sup>3</sup>, ТОМИН Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нефрологии НМАПО им. П.Л. Шупика

<sup>2</sup>Отделение нефрологии и гемодиализа Александровской клинической больницы, г. Киев

<sup>3</sup>Отделение анестезиологии и интенсивной терапии медицинской клиники «Борис»

<sup>4</sup>Клиническая больница «Феофания»

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИПОКАЛИНА (NGAL) У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

**Резюме.** В статье проанализирован собственный опыт авторов в оценке информативности определения липокалина (NGAL) в разовой порции мочи для диагностики и прогностической значимости острого повреждения почек (ОПП). Исследования проведены у 19 больных в трех лечебных учреждениях г. Киева. Показана большая информативность содержания липокалина в моче для прогнозирования развития ОПП и диагностики его наличия.

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, NGAL, липокалин, информативность исследования.

### Введение

Новые рекомендации KDIGO (2012) по острому повреждению почек (ОПП) [1] значительно расширили круг пациентов, которым необходима специализированная медицинская помощь. Помимо более жестких требований к приросту креатинина крови или уменьшению количества выделяемой мочи были предложены для использования тесты раннего выявления почечного повреждения. Среди них NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной), он же липокалин-2, первоначально идентифицированный в качестве компонента специфических нейтрофильных гранул [2, 3]. NGAL — новый маркер для диагностики острого повреждения почек. В норме NGAL в достаточно низких концентрациях присутствует в нескольких тканях, включая почки.

Ряд исследований показал, что уровень NGAL повышается уже через 2–6 часов после повреждения почки, в то время как уровень креатинина увеличивается только через 24–72 часа [4]. Именно поэтому экспресс-определение NGAL рекомендуется для ранней диагностики ОПП в неотложных ситуациях. NGAL позволяет диагностировать ОПП на ранних стадиях, стратифицировать риски при его развитии. С NGAL становится возможным мониторинг риска развития ОПП у больного в режиме online, позволяющее корректировать прием лекарственных препаратов в зависимости от результатов теста (например, после операций с использованием аппаратов искусственного кровообращения). NGAL является эффективным методом для ранней диагностики ОПП, обусловленной практически любым оперативным вмешательством,

введением контраста, при сепсисе и после трансплантации [5].

NGAL выявляется как в тканях, так и в жидкостях организма и может повышаться при доброкачественных заболеваниях, включая воспалительные процессы, ишемических состояниях, опухолях, обнаруживается в атеросклеротических бляшках [3, 4]. Исследовать NGAL возможно в крови, но более специфичным является его обнаружение в моче, что занимает около 20 минут.

Учитывая имеющиеся сведения о диагностической значимости NGAL, нами проведено исследование, целью которого явилось получение собственного опыта в понимании клинической целесообразности тестирования липокалина у пациентов с нарушением функции почек.

### Материалы и методы исследования

Данное исследование проведено в отделениях интенсивной терапии, кардиореанимации и нефрологии и диализа трех медицинских учреждений: в Александровской клинической больнице г. Киева, стационаре клиники «Борис» и КБ «Феофания» с июня 2011 по январь 2012 года.

Анализ содержания NGAL в разовой порции мочи проведен у 19 пациентов в возрасте от 26 до 86 лет ( $54,0 \pm 12,8$  года). Из них лиц мужского пола было 17 (89%), женского — 2 (11%). Критерием отбора пациентов для проведения исследования являлось наличие риска развития ОПП или собственно установленный диагноз ОПП. Верификацию диагноза ОПП прово-

дили согласно финальной версии (08.03.2011) рекомендаций почечной ассоциации [6], которая без изменений использована в соответствующем руководстве KDIGO, 2012 [1] (табл. 1).

Согласно этой классификации, у 5 (26 %) пациентов на момент исследования NGAL документировано ОПП. Фактически исследование при клинически подтвержденном диагнозе проводили на 1, 2, 3, 4 и 25-й день. Остальные 14 (74 %) пациентов были отнесены к группе высокого риска возникновения ОПП, т.е. исследование выполняли для установления прогностического значения показателей NGAL. Из 14 наблюдаемых у 4 развилось ОПП.

Причинами ОПП у пациентов была дегидратация на фоне ХБП 5-й стадии (1 больной), 3–4-й стадии (2), гипертонического криза при ИБС и СН III ст. (1), хирургического лечения (3), рентгеноконтрастного исследования (1), у одного больного — в результате применения нефротоксичного препарата (нестероидного противовоспалительного средства и нефротоксичного антибиотика аминогликозидной группы). Группу высокого риска в аспекте возможного развития ОПП составили пациенты с хронической сердечно-сосудистой патологией, находившиеся в отделениях интенсивной терапии, кардиореанимации, больные ХБП 2–4-й стадий отделений нефрологии и диализа, пациенты после хирургического вмешательства, находившиеся в реанимационном отделении.

Исследование NGAL проводили в разовой порции мочи в лаборатории «Дила». Тест Uline выполняли хемилюминесцентным методом на ARNITECTS 2000 с помощью реагентов Abbott (Ireland). Измеряемый интервал составил 10,0–1500,0 нг/мл при референсном значении < 131,7 нг/мл.

Оценку статистической значимости полученных результатов выполняли в online-режиме с помощью калькуляторов центра доказательной медицины Clearinghouse [7].

## Результаты и их обсуждение

У 5 (26 %) пациентов результаты NGAL получены в сроки от 1 до 25 дней от момента клинико-лабораторного дебюта ОПП (рис. 1.)

Представленные на рис. 1 данные свидетельствуют о линейной зависимости прироста липокалина от нарастания клинической симптоматики в течение первых четырех дней развития ОПП. Точность и специфичность метода определения NGAL у этих пациентов явились абсолютными (100 %).

Анализ индивидуальных величин показал, что наибольшее значение NGAL (1959 нг/мл) имел пациент 37 лет с ХБП 5-й стадии, у которого на фоне дегидратации развилось ОПП. К сожалению, этот больной экзистировал в течение последующих 10 дней. У двоих пациентов со значениями 1500 нг/мл, несмотря на своевременно начатую почечнозаместительную терапию, не удалось предотвратить хронизацию почечного процесса с необходимостью последующего гемодиализа. И лишь у пациента со значением липокалина 1071 нг/мл в первые сутки ОПП наблюдали относительно благоприятный прогноз. Установить прямую связь между возрастом пациента и выраженностью показателей NGAL не удалось.

Следует указать на то, что NGAL не считается идеальным биомаркером [8]. В отличие от, например, тропонина, тестирование которого основано на выявлении кардиоспецифических антител, NGAL представляет собой смесь из антител, вырабатываемых нейтрофилами (там, где они были впервые описаны как нейтрофильная желатиназа), кардиомиоцитами и другими тканями, например матки, предстательной железы, слюнных желез, легких, печени, трахеи, желудка и толстой кишки. Помимо острых состояний, повышение NGAL коррелирует с прогрессированием ХБП [9]. Вероятно, подтверждением этих литературных данных является показатель липокалина (56 нг/мл), полученный на 25-й день после дебюта ОПП, который завершился полиурией. Таким образом, низкое значение NGAL явилось прогностически благоприятным признаком течения ОПП.

Среди пациентов группы риска (14 больных) у 4 (29 %) реализовалось ОПП, у 10 пациентов диагноз ОПП клинико-лабораторно не подтвердился. Среднее содержание NGAL у пациентов без ОПП составило  $50,0 \pm 12,1$  нг/мл, у больных с ОПП —  $284,0 \pm 22,4$  нг/мл (практически двухкратный прирост от нормального референтного значения менее 131,7 нг/мл). Развитие

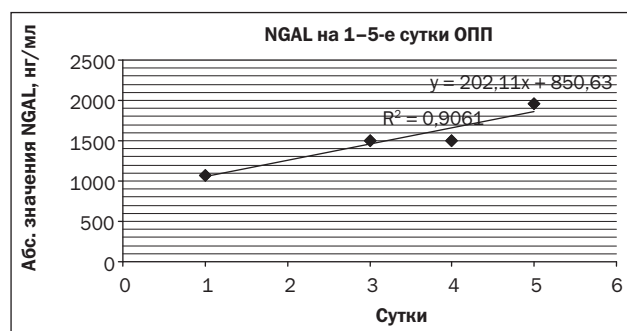


Рисунок 1. Значения NGAL у пациентов с ОПП

Таблица 1. Стадии ОПП

Стадия	Критерии по уровню концентрации креатинина	Критерии по количеству мочи
1-я	Увеличение $\geq 26$ мкмоль/л на протяжении 48 часов или увеличение $\geq 1,5$ до 1,9 от последнего известного значения	< 0,5 мл/кг/час на протяжении > 6 часов
2-я	Увеличение $\geq 2$ до 2,9	< 0,5 мл/кг/час на протяжении > 12 часов
3-я	Увеличение $\geq 3$ или $\geq 353,6$ мкмоль/л, или для детей младше 18 лет СКФ < 35 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , или начало ПЗТ	< 0,3 мл/кг/час > 24 часов или анурия 12 часов

ОПП документировано в течение 4–6 часов после повышения липокалина.

Анализ индивидуальных величин показал, что у одного больного с показателем 152 нг/мл на фоне активной регидратационной терапии удалось избежать развития ОПП (креатинин крови 147 мкмоль/л). Напротив, у пациента с концентрацией NGAL 81 мл/мин в последующем отмечалось развитие ОПП 2-й стадии с быстрой обратной динамикой развития процесса и восстановлением функции почек без полиурической стадии (табл. 2).

**Таблица 2. Показатель Фишера при сравнении групп с ОПП и без ОПП**

Группа	Да	Нет	Итого	P
1	3	1	4	0,03996
2	1	9	10	
Всего	4	10	14	

**Примечание:** при значении  $p < 0,05$  различия достоверны.

У двух пациентов с практически нормальными значениями липокалина (17 и 16 нг/мл) была документирована ХБП 3–4-й стадии на фоне диабетической нефропатии без развития ОПП. Возможно, при длительном течении почечного процесса, несмотря на снижение СКФ, показатели NGAL могут оставаться в пределах нормальных величин.

Оценка метода определения NGAL в группе риска развития ОПП продемонстрировала его чувствительность в 75 %, специфичность — в 90 %, точность — в 85,7 %, соотношение положительного результата теста — 7,5, соотношение отрицательного результата теста — 0,2778, положительную прогностическую ценность — 75 % (95% CI = 30,064–95,441), отрицательную прогностическую ценность — 90 % (95% CI = 59,584–98,212).

Интенсивная терапия, в основном направленная на регидратацию больных без применения диуретиков [1], позволяет во многих случаях избежать развития

ОПП, а у пациентов с ОПП, возможно, уменьшить его прогрессирование.

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали высокую информативность анализа липокалина для прогнозирования риска развития ОПП и абсолютную значимость метода для подтверждения наличия ОПП. Учитывая простоту и доступность метода, считаем целесообразным рекомендовать его для рутинной практики отделений интенсивной терапии и реанимации у пациентов с рисками развития ОПП.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Список литературы

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney inter. — 2012. — Suppl. 2. — 1-138. <http://www.kidney-international.org>*
2. *Новий тест NGAL (Липокалин-2) в експресс-формате: [http://www.biochemmack.ru/news/news\\_174.html](http://www.biochemmack.ru/news/news_174.html)*
3. <http://www.youtube.com/watch?v=HCLYK45LjbY>
4. *Papassotiropou I. When to Determine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Levels in Plasma and/or in Urine? 9/11/2012 <http://www.aacc.org/members/nach/NACBBlog/lists/posts/post.aspx?ID=99>*
5. <http://cjasn.asnjournals.org/content/4/2/337.abstract>
6. *Acute Kidney Injury <http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/AcuteKidneyInjury.aspx>*
7. *KT Clearinghouse, Centre for Evidence-Based Medicine, Practising EBM, Critical Appraisal of Evidence, EBM Calculators, Stats Calculator <http://ktclearinghouse.ca/cebm/practise/ca/calculators/statscalc&usg=ALkJrhiywU83yFLWoDI1p-uVIYjopQVWxg>*
8. *Mir S.U., Jin L., Craven R.J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) expression is dependent on the tumor-associated sigma-2 receptor S2RPgrmc1 // J. Biol. Chem. — 2012, 27 Apr. — 287(18). — 14494-501. Epub. 14 Mar 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22418433>*
9. *Bolignano D., Lacquaniti A., Coppolino G., Donato V., Campo S. et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Progression of Chronic Kidney Disease // CJASN. — 2008.*

Поступила в редакцию 30. 10. 12

Поступила в исправленном виде 19. 11. 2012

**Рецензент:** зав. УЦДТИЭТ НДСЛ «ОХМАТДЕТ», д.м.н. Шейман Б.С. □

Іванов Д.Д.<sup>1</sup>, Калантаренко Ю.В.<sup>2</sup>, Корочев А.В.<sup>4</sup>, Кучма І.А.<sup>2</sup>, Паламар П.С.<sup>4</sup>, Перебийніс М.В.<sup>3</sup>, Томин Е.В.<sup>2</sup>

Кафедра нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика

<sup>2</sup>Відділення нефрології і гемодіалізу Олександрівської клінічної лікарні, м. Київ

<sup>3</sup>Відділення анестезіології і інтенсивної терапії медичної клініки «Борис»

<sup>4</sup>Клінічна лікарня «Феофанія»

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОКАЛІНУ (NGAL) В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ УРАЖЕННЯМ НИРОК

**Резюме.** У статті проаналізований особистий досвід авторів в оцінці інформативності визначення ліпокаліну (NGAL) у разовій порції сечі для діагностики й прогностичної значимості гострого ураження нирок (ГУН). Дослідження проведені в 19 хворих у трьох лікувальних закладах м. Києва. Показана інформативність вмісту ліпокаліну в сечі для прогнозування розвитку ГУН і його наявності.

**Ключові слова:** гостре ураження нирок, NGAL, ліпокалін, інформативність дослідження.

Ivanov D.D.<sup>1</sup>, Kalantarenko Yu.V.<sup>2</sup>, Korochev A.V.<sup>4</sup>, Kuchma I.L.<sup>2</sup>, Palamar P.S.<sup>4</sup>, Perebeynos M.V.<sup>3</sup>, Tomin Ye.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology of National Medical Academy

of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Kyiv

<sup>2</sup>Department of Nephrology and Hemodialysis of Aleksandrovskaya Clinical Hospital, Kyiv

<sup>3</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care of Boris Medical Clinic

<sup>4</sup>Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

## INFORMATIVENESS OF LIPOCALIN (NGAL) STUDY IN PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY

**Summary.** In this paper the authors' own experience in the evaluation of informativeness of lipocalin (NGAL) determination in a single urine sample for diagnostic and prognostic significance of acute kidney injury (AKI) has been analyzed. The studies were performed in 19 patients at three hospitals in Kiev. More informativeness of lipocalin content in urine to predict the development of the AKI and the diagnosis of its presence has been shown.

**Key words:** acute kidney injury, NGAL, lipocalin, informativeness of the study.

УДК 61603-615.035-615.074

КУШНИРЕНКО С.В., ГОРБАТОВА Л.П., БОГОЛИЙ О.М., ИВАНОВ Д.Д.  
Кафедра нефрологии и почечнозаместительной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев  
Киевская городская детская клиническая больница № 1

## ВИТАМИН D И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

**Резюме.** В статье представлены результаты определения уровня  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови 45 пациентов с хронической болезнью почек 1–5-й стадии. Показано, что достаточный уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  зарегистрирован у 6,7 % пациентов, недостаточность витамина D — у 24,4 % пациентов. Дефицит витамина D (<50 нмоль/л) имел место у 68,9 % пациентов. Высокая прямая корреляционная зависимость ( $r = 0,76$ ) обнаружена между уровнем  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и уровнем общего белка. Средняя обратная степень связи ( $r = -0,35$ ) установлена между уровнем ПТГ и содержанием  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови и уровнем экскреции белка с мочой и  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ( $r = -0,46$ ).

**Ключевые слова:** витамин D, хроническая болезнь почек.

### Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет серьезную проблему мирового здравоохранения. По некоторым оценкам, ХБП страдает 5–11 % населения. Вероятность смерти у пациентов с 5-й стадией ХБП в 100 раз выше, чем в популяции (прежде всего от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)), причем нарушения минерального метаболизма лидируют среди факторов, увеличивающих смертность, значительно опережая анемию и неадекватный диализ [1, 10]. Одним из распространенных вариантов нарушения минерального обмена при ХБП является вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ).

Гиперсекреция паратормона (ПТГ) является следствием комбинированного воздействия снижения уровней  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (кальцитриола) и кальция (Ca), а также повышения фосфатов сыворотки (P), каждый из которых действует по своему механизму, стимулируя рост паразитовидных желез (ПЩЖ) и выработку ПТГ (рис. 1).

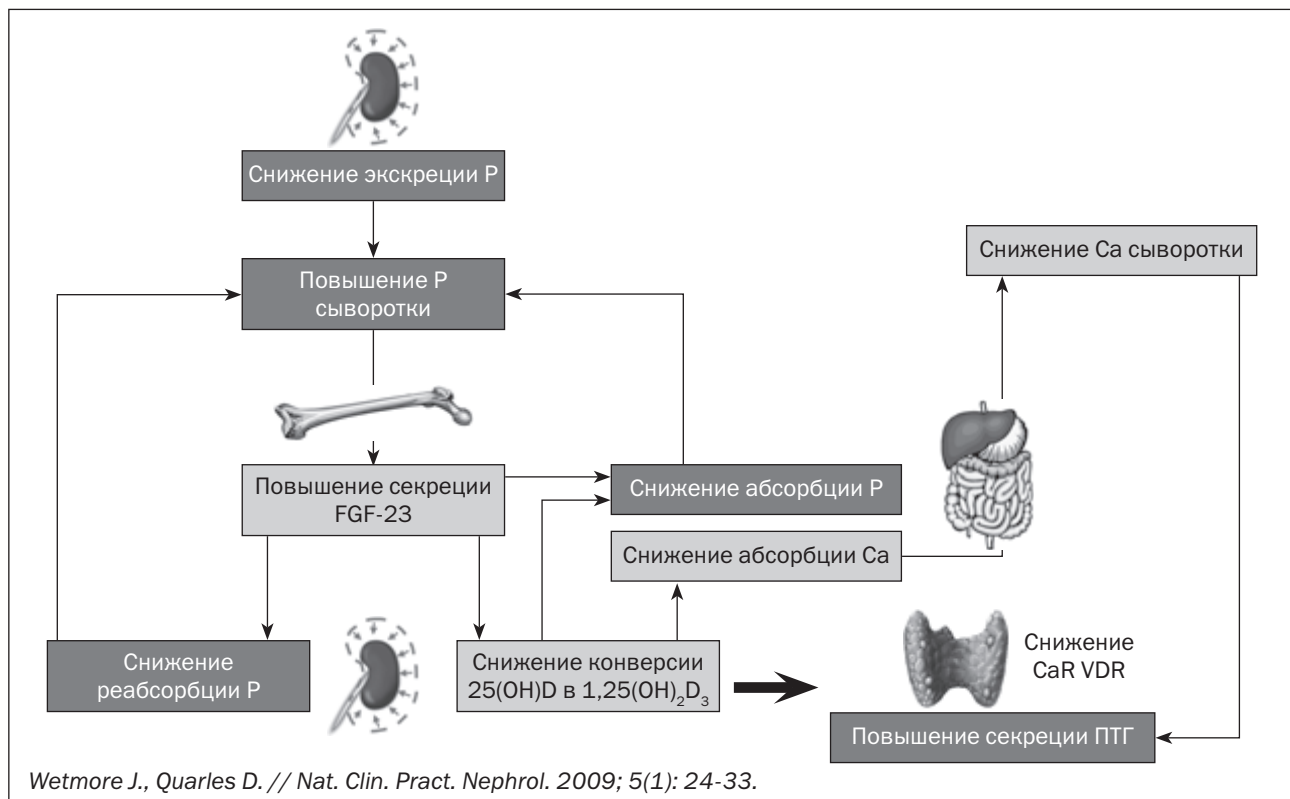
Уровень D-гормона — кальцитриола может снижаться уже на 2-й стадии ХБП [4, 8], когда Ca и P плазмы еще не изменены. Снижение обусловлено уменьшением синтеза и активности 1-альфа-гидроксилазы вследствие постепенного убывания остаточной паренхимы почек в процессе прогрессирующей ХБП, подавляющего действия гиперфосфатемии, гиперурикемии, ацидоза и некоторых накапливающихся при уремии соединений. Определенное влияние оказывает широко распространенный в популяции дефицит  $25(\text{OH})\text{D}_3$  — субстрата, из которого синтезируется кальцитриол. К ХБП-специфическим причинам снижения уровня кальцитриола относятся

протеинурия (потеря  $25(\text{OH})\text{D}_3$ -связывающего протеина, ДВР) и низкая чувствительность кожи к ультрафиолету.

Воздействие кальцитриола на ткани и органы, в том числе ПЩЖ, осуществляется посредством активации расположенных в них витамин D-рецепторов (ВДР). Кальцитриол имеет прямой ингибирующий эффект на ПЩЖ через супрессию мРНК ПТГ на уровне транскрипции гена. Кальцитриол влияет на секрецию ПТГ также непрямым путем, повышая уровень Ca сыворотки за счет усиленной адсорбции в кишечнике (рис. 1).

Степень активации ВДР превосходит по своему значению для организма рамки ВГПТ. Пониженный уровень кальцитриола ведет к снижению активации ВДР, расположенных практически во всех тканях и органах, включая кишечник, почки, кости, иммунные клетки, кожу, сердце и мозг, что вызывает многообразные функциональные и морфологические нарушения, наблюдаемые как при ВГПТ, так и у больных ХБП без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Напротив, активация ВДР метаболитами витамина D способна предотвратить или значительно уменьшить многие негативные последствия ХБП и снизить скорость потери почечной паренхимы. Классическое действие активаторов ВДР (ВДРА) предполагает прямую стимуляцию ВДР на клетках ПЩЖ и снижение продукции ПТГ.

Дефицит витамина D и его активных метаболитов напрямую связан с атеросклерозом, эндотелиальной дисфункцией и развитием гипертрофии миокарда левого желудочка у диализных больных [3, 4]. В исследованиях здоровой взрос-



**Рисунок 1. Патогенез минерально-костных нарушений при ХБП**

лой популяции нутриционный дефицит витамина D ассоциируется с повышенным уровнем медиаторов воспаления, связанных с атеросклерозом, таких как тканевые металлопротеиназы-2 и -9, С-реактивный белок. Восполнение дефицита витамина D приводит к снижению уровня этих маркеров. Активация ВДР существенно снижает синтез индукторов кальцификации, таких как коллаген I типа, костный морфогенный протеин (BMP-2) и др. [5, 12], и повышает синтез ингибиторов кальцификации, включая матриксный Gla-протеин (MGP), фетuin A, остеоонтин и коллаген IV типа [1]. Кальцитриол снижает синтез гамма-интерферона, который является важным компонентом включения макрофагов в патогенез атеросклеротического поражения.

Несколько экспериментальных работ показали, что ВДРА действуют как прямой отрицательный эндокринный регулятор ренин-ангиотензиновой системы (РАС), подавляя гены, отвечающие за синтез ренина и ангиотензина II, что, в свою очередь, нормализует уровень артериального давления (АД) и размеры сердца [2]. Снижение агрегации тромбоцитов и повышение уровня антикоагулянта тромбоспондина под воздействием ВДРА, а также модулирование экспрессии ингибитора активатора плазминогена (РАI I) в эндотелиальных клетках уменьшают риск ССЗ.

Плейотропные эффекты ВДР, включая противовоспалительные, антипролиферативные и

регулирующие РАС, могут объяснять ренопротективное действие ВДРА. Подавление синтеза цитокинов и улучшение структуры и функции подоцитов способствуют уменьшению протеинурии [7, 9].

К большому сожалению, в нашей стране оценка статуса витамина D при ХБП и способы медикаментозной коррекции, учитывая ограниченный спектр ВДРА (в настоящий момент на фармацевтическом рынке Украины присутствует только альфакальцидол) представлены единичными научными работами, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

**Целью** настоящего исследования явилась оценка уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови пациентов с ХБП 1–5-й стадии.

## Материалы и методы

В исследование вошли 45 пациентов с ХБП в возрасте от 1 года 8 месяцев до 18 лет ( $12,00 \pm 0,55$ ). Среди них 26 пациентов мужского пола (57,8 %) и 19 — женского (42,2 %). Критериями включения в обследование были: возраст больных (1–18 лет) и ХБП 1–5-й стадии. ХБП 1-й стадии (СКФ  $\leq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) документирована у 8 пациентов, 2-й стадии (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) — 7 пациентов, 3-й стадии (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) — 13 пациентов, 4-й стадии (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) — 7 пациентов и 5-й ста-

дии (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) — у 10 пациентов. Критерии исключения: возраст до 1 года; пациенты с трансплантированной почкой; пациенты, после проведенной паратиреоидэктомии. Для определения СКФ использовали формулу Шварца с соавт.

Оценка СКФ с использованием концентрации сывороточного креатинина и роста (для детей до 5 лет коэффициент 0,313, для мальчиков старше 13 лет — 0,616):  $C_{Cr}$  (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) =  $[0,413 \times \text{рост (см)} \times 113] / S_{Cr}$  (мкмоль/л), где  $C_{Cr}$  — клиренс креатинина,  $S_{Cr}$  — сывороточный креатинин.

Формированию ХБП предшествовали: врожденные аномалии развития органов мочевыводящей системы (ВАРМС) (62,2 % пациентов), хронический гломерулонефрит, смешанная форма (15,6 %), тубулопатии (8,9 %), аутосомно-рецессивный поликистоз почек (6,7 %), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (4,4 %), аутосомно-доминантный поликистоз почек (2,2 % пациентов) (табл. 1). ВАРМС были представлены одно- или двухсторонними пузырьно-мочеточни-

ковыми рефлюксами (ПМР) разной степени, obstructивным мегауретерогидронефрозом, агенезией или дисплазией почечной ткани.

Пациенты находились на стационарном и в последующем на амбулаторном лечении и наблюдении в отделении нефрологии и отделении гемодиализа и экстракорпоральных методов лечения Киевской городской детской клинической больницы № 1.

Обследование больных включало клиническое наблюдение, контроль артериального давления, общий и биохимический анализы крови, определение кислотно-основного состояния (КОС), СКФ, анализы мочи, определение содержания 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови, паратормона, уровня кальция, фосфора. Общепринятые клиничко-лабораторные исследования проводили с помощью стандартизованных, унифицированных методик. 24 пациента (53,3 %) на момент исследования получали ВДРА альфакальцидол 0,25–0,75 мкг в сутки.

Определение содержания 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови осуществляли иммуноферментным методом с количественным определением показателя с помощью набора ELISA (Германия). Интерпретацию результатов проводили согласно клиническим рекомендациям Сообщества эндокринологов (Holick M.F. с соавт. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011): дефицит витамина D — при снижении 25(ОН)D<sub>3</sub> в крови менее 20 нг/мл (< 50 нмоль/л), недостаточность витамина D — содержание 25(ОН)D<sub>3</sub> от 21 до 29 нг/мл (50–75 нмоль/л), достаточный запас 25(ОН)D<sub>3</sub> — при уровне > 30 нг/мл (> 75 нмоль/л). Рекомендации KDIGO SKD-MBD (2009) не дают четких значений и рекомендаций по интерпретации недостаточности и дефицита 25(ОН)D<sub>3</sub> у пациентов с ХБП, считая этот вопрос дискуссионным.

Определение уровня 25(ОН)D<sub>3</sub> проводилось на иммуноферментном анализаторе Victor-2 (Финляндия, Perkin Elmer). Принцип теста построен на анализе конкурентной техники ELISA с выбранными моноклональными антителами, признавая 25(ОН)-витамина D. Для надежного определения 25(ОН)-витамина D необходимо освободить его от 25(ОН)-витамина D-DBP-комплекса. Нормативы, контроли и образцы пациентов, которые исследовали для 25(ОН)-витамина D, инкубировали с выработанным реагентом. Предварительно инкубируемые растворы затем транспортировали для микропланшета, покрытого 25(ОН)-витамином D и анти-25(ОН)-витамином D антителами. В течение ночи инкубационного процесса 25(ОН)-витамина D в образце и фиксированный размер 25(ОН)-витамина D конкурируют за связывающие антитела. Затем конъюгированные антитела с пероксидазой добавляют в каждый микропланшет. Комплекс

**Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов (абс./%)**

Показатель	К-во пациентов (n = 45)
Средний возраст, лет	12,00 ± 0,55
Пол, ж/м	19/26
<i>Нозологии</i>	
ВАРМС	28/62,2
Хронический гломерулонефрит	7/15,6
Тубулопатии	4/8,9
Аутосомно-рецессивный поликистоз почек	3/6,7
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	2/4,4
Аутосомнодоминантный поликистоз почек	1/2,2
АД: норма	28/62,2
АГ	17/37,8
Общий белок: > 65 г/л	29/64,4
< 65 г/л	16/35,6
Холестерин: < 5,2 ммоль/л	30/66,7
> 5,2 ммоль/л	15/33,3
Нв: > 110 г/л	26/57,8
< 110 г/л	19/42,2
Протеинурия: н/о	7/15,6
до 0,3 г/л	16/35,5
0,3–1,0 г/л	13/28,9
> 1 г/л	6/13,3
КОС: норма	12/26,7
Ацидоз: легкая степень (рН 7,35–7,30)	13/28,9
средняя степень (рН 7,29–7,21)	15/33,3
тяжелая степень (рН 7,2 и ниже)	5/11,1

25(ОН)-витамина D — анти-25(ОН)-витамина D антител — конъюгат пероксидазы сформирован. Тетраметилбензидин используется в качестве субстрата пероксидазы. Наконец, кислотообразующий стоп-реагент добавляется, чтобы завершить реакцию, в результате чего цвет меняется с синего на желтый. Интенсивность желтого цвета обратно пропорциональна концентрации 25(ОН)-витамина D. Кривая «доза — эффект» создается с использованием значений, полученных от стандартного образца 25(ОН)-витамина D. Концентрация витамина в образцах определяется из этой кривой.

Многие авторы используют для интерпретации результатов классификацию 1998 г. (McKenna M.J., Freaney K.) (табл. 2)

Частные лаборатории (лаборатория Др. Редгера) руководствуются в оценке результатов следующими интервалами и соответствующей интерпретацией (табл. 3).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программ Statistica 6,0. Использовали параметрические статистические методы, корреляционный анализ. Для проверки различий признаков в группах использовали двухвыборочный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что анемия (уровень гемоглобина  $< 110$  г/л) зарегистрирована у 42,2 % пациентов, АГ — у 37,8 % пациентов, гиперхолестеринемия ( $> 5,2$  ммоль/л) — у 33,3 % пациентов (табл. 1). Легкая степень ацидоза (рН 7,35–7,30) отмечена у 28,9 % пациентов, средняя степень (рН 7,29–7,21) — 33,3 % пациентов, тяжелая степень (рН 7,2 и ниже) — 11,1 % пациентов. Нормальное кислотно-основное состояние определялось у 26,7 % пациентов. Гипопротеинемия (гипоальбуминемия) отмечена у 35,6 % пациентов. Экскреция белка в суточной моче до 0,3 г зарегистриро-

вана у 35,6 % пациентов, от 0,3 до 1,0 г — у 28,9 % пациентов, свыше 1,0 г — у 13,3 % пациентов. У 6,7 % пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) водовыделительная функция отсутствовала.

Достаточный уровень 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови ( $> 75$  нмоль/л) отмечен у 6,7 % пациентов с ХБП (рис. 2). В группу пациентов, имеющих достаточный уровень 25(ОН)D<sub>3</sub>, вошли 2 пациента с ХБП 2-й ст. и 1 пациент с ХБП 4-й ст., имеющие на момент исследования целевой уровень ПТГ и получающие 0,25–0,5 мкг альфакальцидола ежедневно. Недостаточность витамина D (50–75 нмоль/л) определялась у 11 пациентов (24,4 %). Из них 46,1 % — это пациенты с ХБП 1-й ст., которые до и на момент исследования не получали витамин D в связи с отсутствием вторичного гиперпаратиреоза. Дефицит витамина D ( $< 50$  нмоль/л) имел место у 31 пациента (68,9 %). Среди них 13 (41,9 %) пациентов имели уровень 25(ОН)D<sub>3</sub>  $< 25$  нмоль/л.

У большинства пациентов с ХБП 1-й ст. (75 %) уровень 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови превышал 50 нмоль/л. В среднем содержание 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови пациентов с ХБП 1-й ст. составило  $46,51 \pm 3,81$  нмоль/л по сравнению с пациентами с ХБП 3-й и 5-й ст., у кото-

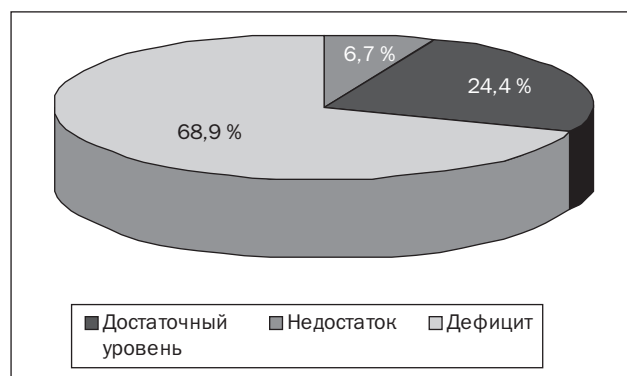


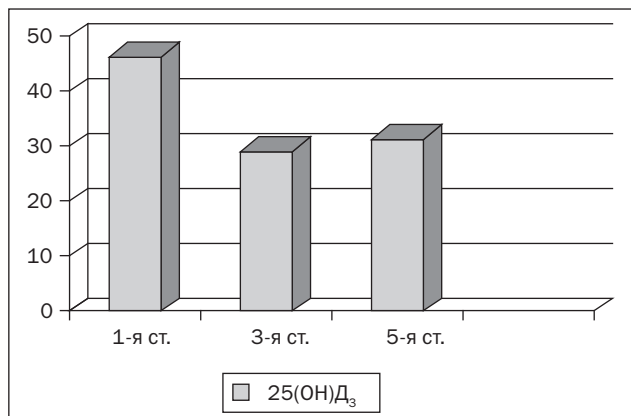
Рисунок 2. Распределение пациентов с ХБП по уровню 25(ОН)D<sub>3</sub>

Таблица 2. Интерпретация результатов 25(ОН)D<sub>3</sub> (McKenna M.J., Freaney K., 1998)

Интерпретация	нг/мл	нмоль/л
Достаточный уровень	$> 40$	$> 100$
Гиповитаминоз	20–40	50–100
Недостаточность витамина D	10–20	25–50
Дефицит витамина D	$< 10$	$< 25$

Таблица 3. Интерпретация результатов 25(ОН)D<sub>3</sub>

Интерпретация	нг/мл	нмоль/л
Токсично	$> 100$	$> 250$
Достаточное поступление	30–100	75–250
Недостаточное поступление	10–30	25–75
Недостаток	$< 10$	$< 25$



**Рисунок 3. Содержание 25(OH)D<sub>3</sub> у пациентов с ХБП**

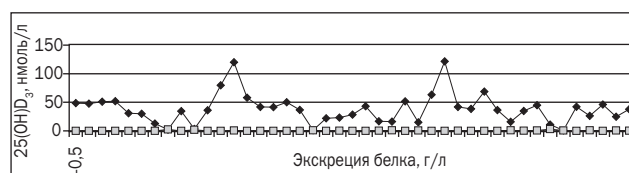
рых содержание кальцидиола в сыворотке крови в 1,5 раза было ниже и составило соответственно  $29,19 \pm 4,86$  нмоль/л и  $31,50 \pm 4,87$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). У пациентов с ХБП 2-й и 4-й ст. получены настолько разнообразные результаты (табл. 4), что по мнению авторов статьи и с учетом малой выборки исследуемых пациентов было бы не корректно представлять среднее значение 25(OH)D<sub>3</sub> в этих группах.

Выраженный дефицит 25(OH)D<sub>3</sub> (<25 нмоль/л) зарегистрирован у 13 пациентов (28,9 %). В эту группу вошли пациенты с ХБП 3-й ст. с ВГПТ до назначения активных метаболитов витамина D<sub>3</sub> и ХБП 5-й ст. с уровнем ПТГ, превышающим целевые значения в 5–6 раз (макс. 1900 пг/мл), не получающие адекватные дозы витамина D<sub>3</sub> по причине гиперфосфатемии. Также в эту группу вошли 4 человека с катастрофически низким уровнем кальцидиола — 1,038–3,366 нмоль/л. Это 3 пациента с ХБП 2-й ст ХГН смешанной формы с уровнем ПТГ, не превышающим 70 пг/мл, которые на протяжении длительного предшествующего периода получали глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатики. Патогенетическая терапия ХГН не подкреплялась систематическим приемом витамина D по вине пациентов или их родителей, несмотря на неоднократные рекомендации лечащего врача. Безусловно, высокие дозы ГКС, а также длительный прием этих препаратов вызывают нарушения кальциевого обмена и остеопороз. Действие ГКС на витамин

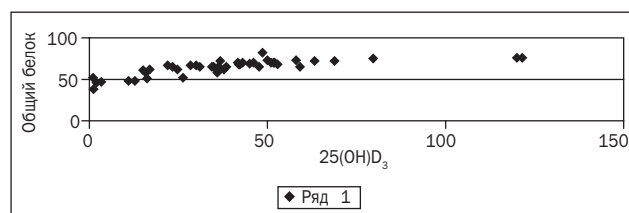
D-зависимый метаболизм кальция включает прямой ингибиторный эффект на опосредованные витамином D всасывание кальция в кишечнике и мобилизацию костных минералов, а также повышение чувствительности костных клеток к 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> за счет либо стабилизации рецепторов 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, либо увеличения сродства или числа этих рецепторов. У больных, длительно получающих ГКС, концентрация 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке снижается. Также не стоит забывать, что к причинам снижения уровня кальцитриола и кальцидиола относятся протеинурия (потеря 25(OH)D<sub>3</sub>-связывающего протеина). Один пациент с терминальной стадией ХПН и множественными врожденными пороками развития имел уровень 25(OH)D<sub>3</sub> 1,038 нмоль/л. Каждый сеанс ГД и междиализный период у данного больного сопровождался появлением клонико-тонических судорог, что было расценено неврологами как проявление эписиндрома.

11 (84,6 %) пациентов с ХБП 3-й ст. имели уровень 25(OH)D<sub>3</sub> < 50 нмоль/л. Это пациенты с впервые выявленным ВГПТ, которые не получали до момента исследования активные метаболиты витамина D<sub>3</sub>.

У пациентов с ХБП 4-й ст. получены следующие результаты: у одного пациента уровень кальцидиола в сыворотке крови составил



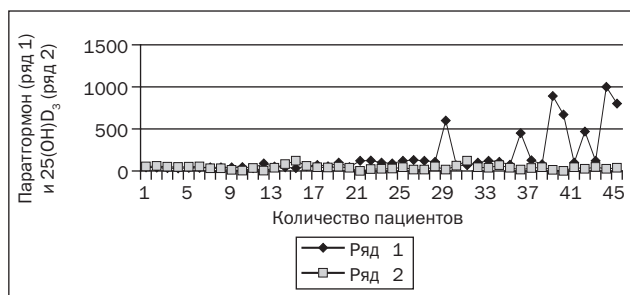
**Рисунок 4. График корреляционной зависимости между уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> и экскрецией белка с мочой**



**Рисунок 5. График корреляционной зависимости между уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> и общего белка в сыворотке крови пациентов с ХБП**

**Таблица 4. Распределение пациентов по стадиям ХБП и уровню 25(OH)D<sub>3</sub> (абс.)**

Стадия ХБП	Содержание 25(OH)D <sub>3</sub> (нмоль/л)			
	> 75	50–75	< 50	< 25
1		6	2	
2	2	2		3
3		2	6	5
4	1	3	2	1
5			6	4



**Рисунок 6. График корреляционной зависимости между уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> и паратгормоном**

> 75 нмоль/л; недостаточность витамина D (50–75 нмоль/л) зафиксирована у 3 пациентов с ХБП 4-й ст., имеющих на момент исследования целевой уровень ПТГ (не более 110 пг/мл) и получающих 0,5 мкг альфакальцидола ежедневно; дефицит витамина D (< 50 нмоль/л) имел место у 3 пациентов (у одного < 25 нмоль/л), у которых уровень ПТГ превышал целевые значения в 3–6 раз (макс. 635 пг/мл), получающих 0,25 мкг альфакальцидола ежедневно, что послужило основанием для повышения дозы активного метаболита витамина D<sub>3</sub> до 0,75 мкг в сутки.

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал следующие результаты. Между уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови и экскрецией белка есть тенденция к обратной корреляционной зависимости ( $r = -0,46$ ) — чем ниже суточная экскреция белка с мочой, тем выше содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови (рис. 4).

Высокая прямая корреляционная зависимость ( $r = 0,76$ ) обнаружена между уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> и уровнем общего белка (рис. 5). Средняя обратная степень связи ( $r = -0,35$ ) обнаружена между уровнем ПТГ и содержанием 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови — чем выше уровень ПТГ, тем ниже содержание 25(OH)D<sub>3</sub>. Исключением при индивидуальном анализе стали 3 пациента с ХБП 2-й ст, ХПН смешанной формы с уровнем ПТГ, не превышающим 70 пг/мл, которые имели сверхнизкие значения 25(OH)D<sub>3</sub> (рис. 6).

Таким образом, на современном этапе наблюдается значительная эволюция знаний о витамине D, уточнены метаболические пути и новые рецепторноопосредованные механизмы действия, в том числе и при ХБП. Становление жизненных программ развития в условиях сниженной инсоляции, отсутствие приверженности к здоровому образу жизни, нарушение диетических рекомендаций, недостаточность уровня ежедневной физической нагрузки, наличие вредных привычек, деформирующих витаминный баланс, недостаточная система информированности пациентов о последствиях нарушения фосфорно-кальциевого обмена приводят к дефициту витамина D на ранних стадиях ХБП с последующим присоединением ВГПТ, гиперфосфатемии и кальцифилаксии,

а также к ограничению двигательной активности и снижению качества жизни пациентов. Поэтому назначение ВДРА на ранних стадиях ХБП не только поддерживает статус витамина D, но также способствует замедлению прогрессирования нефросклероза и удлинению продолжительности жизни пациентов [5, 7].

## Выводы

1. Проведенное исследование показало, что достаточный уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови (> 75 нмоль/л) регистрировался у 6,7 % пациентов с ХБП. Недостаточность витамина D (50–75 нмоль/л) определялась у 24,4 % пациентов. Дефицит витамина D (< 50 нмоль/л) имел место у 68,9 % пациентов.

2. У пациентов с ХБП 2-й ст., ХГН смешанной формы регистрировались сверхнизкие значения 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови, что диктует необходимость назначения ВДРА, начиная с дебюта заболевания и продолжая прием витамина D на этапе поддерживающей терапии.

3. Полученные результаты демонстрируют необходимость включения в комплекс лечения пациентов с ХБП 1–2-й ст. даже при отсутствии ВГПТ ВДРА курсами с целью поддержания уровня и предотвращения развития дефицита 25(OH)D<sub>3</sub>.

4. Высокая прямая корреляционная зависимость ( $r = 0,76$ ) обнаружена между уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> и уровнем общего белка. Средняя обратная степень связи ( $r = -0,35$ ) обнаружена между уровнем ПТГ и содержанием 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови и уровнем экскреции белка с мочой и 25(OH)D<sub>3</sub> ( $r = -0,46$ ).

**Конфликт интересов** — не заявленный.

## Список литературы

1. Михайлова Н.А. Селективный активатор витамин-D-рецепторов парикальцитол и его место в лечении хронической болезни почек. Обзор литературы // *Лечащий врач*. — 2011. — № 2. — С. 82–88.
2. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 592 с.
3. Alvarez J.A., Law S., Coakley K. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, doubleblind, placebocontrolled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2012. — 96(3). — P. 672–679.
4. Alvarez J., Wasse H., Tangpriche V. Vitamin D supplementation in predialysis chronic kidney disease: A systematic review // *Dermatoendocrinol.* — 2012. — 4(2). — P. 118–127.
5. Brancaccio D., Cozzolino M., Cannella G. et al. Secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients: results of the Italian FARO Survey on treatment and mortality // *Blood. Purif.* — 2011. — № 2. — P. 124–132.
6. Damasiewicz H., Magliano D., Doly R. 25-hydroxyvitamin D levels and chronic kidney disease in the Aus Diab (Australian Diabets, Obesity and Lifestyle) study // *BMC Nephrol.* — 2012. — Abstract Jul.
7. De Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M. et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of

albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial // *Lancet*. — 2010. — 376(9752). — С. 1543-1551.

8. *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). — P. 1-130.

9. Mazzaferro S., Brancaccio D., Messa P. et al. Management of secondary hyperparathyroidism in Italy: results of the Italian FARO survey // *J. Nephrol*. — 2011. — № 24(2). — P. 225-235.

10. Navaneethan S.D., Schold S.D., Arrigain S., Jolly S.E. et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD // *Am. J. Kid. Dys.* — 2011. — 58(4). — P. 536-543.

11. Pilz S., Iodices S., Zittermann A., Grant W.P., Giandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis

of prospective studies // *Am. J. Kid. Dis.* — 2011. — 58(3). — P. 374-382.

12. Urena-Torres P., Metzger M., Haymann J.P., Karra S.A. et al. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD // *Am. J. Kid. Dis.* — 2011. — 58(4). — P. 544-553.

**Рецензенты:** главный н.с. отдела детской урологии ГУ «Институт урологии НАМНУ», д.мед.н. Петербургский В.Ф.; профессор кафедры педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика д.мед.н. Марушко Т.В.

Получено 31.10.12,  
получено в исправленном виде 12.11.12 □

Кушніренко С.В., Горбатова Л.П., Боголій О.М., Іванов Д.Д.  
Кафедра нефрології і нирковозамісної терапії НМАПО  
ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1

Kushnirenko S.V., Gorbatova L.P., Bogoliy O.M., Ivanov D.D.  
Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy of National Medical Academy of Postgraduated Education named after P.L. Shupik  
Kyiv City Children's Clinical Hospital № 1, Kyiv, Ukraine

### ВІТАМІН D І ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК

**Резюме.** В статті наведені результати визначення рівня 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові 45 пацієнтів із хронічною хворобою нирок 1–5-ї стадії. Продемонстровано, що достатній рівень 25(OH)D<sub>3</sub> зареєстрований у 6,7 % пацієнтів, недостатність вітаміну D — у 24,4 % пацієнтів. Дефіцит вітаміну D (< 50 нмоль/л) мав місце у 68,9 % пацієнтів. Висока пряма кореляційна залежність (r = 0,76) визначена між рівнем 25(OH)D<sub>3</sub> і рівнем загального білка. Середній зворотній ступінь зв'язку (r = -0,35) встановлений між рівнем ПТГ і вмістом 25(OH)D<sub>3</sub> у сироватці крові та рівнем екскреції білка з сечею і 25(OH)D<sub>3</sub> (r = -0,46).

**Ключові слова:** вітамін D, хронічна хвороба нирок.

### VITAMIN D AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Summary.** The results of 25(OH)D<sub>3</sub> level determination in blood serum of 45 patients with I–V stage chronic kidney disease are described in this article. It is shown that sufficient 25(OH)D<sub>3</sub> level is registered with 6.7 % of patients, vitamin D deficiency — in 24.4 % of patients. Vitamin D (< 50 nM/l) deficiency took detected in 68.9 % of patients. High direct correlation (r = 0.76) was found between the levels of 25(OH)D<sub>3</sub> and total protein. Average inverse power connection (r = -0.35) was determined between the levels of PTH and 25(OH)D<sub>3</sub> in the serum, and the level of urinary protein excretion and 25(OH)D<sub>3</sub> (r = -0.46).

**Key words:** vitamin D, chronic kidney disease.

ИВАНОВ Д.

Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

# ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ И ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Развитие диабетической нефропатии (ДН), или диабетической болезни почек (ДБП), характеризуется прогрессирующей утратой функции почек, выраженность которой оценивается по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (формулы MDRD и GFR-EPI). **Уменьшение риска и торможение прогрессирования ДН на положениях:**

- оптимизация контроля глюкозы (А);
- оптимизация контроля артериального давления (АД) (А).

Вместе с тем много вопросов возникает касательно рационального питания пациентов с ДН. С одной стороны, нарушение гомеостаза при сниженной функции почек логично корректировать лечебным питанием. С другой стороны, более чем 50-летний опыт рационализации пищевых режимов показал разные уровни доказательных данных о влиянии диеты на замедление прогрессирования ДН. Результаты сильно зависят от соблюдения диеты (комплаентности) пациентами.

Опираясь на опыт фармакотерапии, в первую очередь использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, **можно выделить три этапа пищевой коррекции:**

- предупреждение развития ДН;
- замедление прогрессирования уже имеющейся ДН (СКФ 90–60 мл/мин);
- увеличение додиализного периода уже имеющейся ДН (СКФ 60–15 мл/мин).

При этом следует оговориться, что существует много неоднозначных вопросов: например, с какой СКФ начинается необратимое прогрессирование ДН, необходимо ли вообще увеличивать время до проведения заместительной почечной терапии при ее доступности, как оценивать качество жизни при наличии сопутствующих заболеваний и, наконец, насколько оправданы диетические ограничения при ожидаемой короткой продолжительности жизни конкретного пациента?

Итак, давайте проанализируем доступную доказательную базу по лечебному питанию пациентов с ДН.

Хорошо известно, что высокое потребление белка (в первую очередь животного) ассоциируется со своеобразными гемодинамическими сдвигами в почках, которые выражаются в снижении почечного сосудистого сопротивления, нарастании почечного кровотока и гломерулярной ультрафильтрации [2]. На фоне повышенного потребления белка наблюдается также

нарастание конечных продуктов гликирования, что в итоге приводит к тубулярной атрофии и фиброзу интерстиция. Есть основания считать, что растительные белки (протеины сои) дают меньшую нагрузку на почки, чем животные, оказывают, возможно, меньшее негативное влияние на почечную гемодинамику, обладают кардиопротективным, нефропротективным и антисклеротическим действием.

В практике лечения больных в додиализных стадиях хронической болезни почек (ХБП) используется довольно много вариантов диетических предписаний, связанных с ограничением поступления белка. Между тем результаты применения малобелковых (МБД) (0,6–0,8–1,0 г белка/кг массы тела/сут) и низкобелковых (НБД) (0,3 г/кг/сут) диет в плане замедления прогрессирования ХБП оказались неоднозначными [2]. Тем не менее последние анализы накопленных данных дают основания полагать, что ограничение белка в рационе действительно дает умеренный позитивный эффект для почечного прогноза при ХБП. Так, Кохрановский систематический обзор 40 исследований у 2000 пациентов с хронической болезнью почек без диабета показал, что уменьшение потребления белка снижает уровень смертности на 32 % в сравнении с пациентами, получавшими нормальное или повышенное количество протеина [3].

Более ранний Кохрановский анализ 12 исследований пациентов с ДБП показал, что ограничение белка в диете (0,7–1,1 г/кг/сут) приводит к незначительному, статистически недостоверному замедлению прогрессирования почечного процесса [4]. Для получения более наглядных данных авторы рекомендовали исследование более 6 месяцев репрезентативной группы пациентов.

KDOQI (2007) Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease в разделе 5.1 определяет **целевой уровень потребления белка у лиц с диабетом и ХБП 1–4-й стадий на уровне 0,8 г кг/сутки (В)** [6]. При этом в дополнении к руководству 2012 года не внесены поправки к этой рекомендации [7].

Кроме того, есть немало свидетельств, что включение в МБД комплекса незаменимых эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов (Кетостерил®) приводит к замедлению прогрессирования ХБП [2]. При этом длительное использование таких диет в додиализном периоде не сказывается негативно на результатах по-

следующей заместительной терапии. В показаниях к применению ряда аминокислот для компенсации нутритивного статуса также отмечается наличие ХБП, однако доказательная база для них только формируется.

Помимо известных исследований по обоснованию применения Кетостерила при ХБП 4–5-й стадий, в том числе и у диализных пациентов, заслуживают внимания результаты венгерского фармакоэкономического исследования (2012). Долгосрочное моделирование данных показало экономическую и клиническую целесообразность более раннего (ХБП 3-й ст.) по сравнению с поздним (ХБП 4-й ст.) началом кетодиеты. Кетодиета представляет собой НБД в сочетании с Кетостерилом® из расчета 1 таблетка на 5 кг массы больного в сутки. Таким образом, на основании проведенного исследования рекомендуется расширение применения кетодиеты уже с 3-й стадии ХБП, т.е. при снижении СКФ до 60 мл/мин.

На Международном конгрессе по питанию и метаболизму при почечных заболеваниях (International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Diseases, 2012) [8] были представлены данные о том, что использование низкобелковой диеты сопровождается более медленным приростом азотистых шлаков и фосфора в сравнении с малобелковой диетой. Как результат, НБД позволяет отсрочить начало заместительной почечной терапии примерно на год для отдельных групп пациентов в сравнении с МБД. **Применение кетокислот позволяет повысить чувствительность к инсулину, уменьшить нарушения липидного профиля, снизить протеинурию, оптимизировать контроль АД и улучшить качество жизни пациентов с диабетической нефропатией.**

Кетокислоты не только замещают соответствующие им аминокислоты и поддерживают азотистый баланс, но также проявляют и другие желательные свойства.

1. Сохраняют азот в результате перехода аминокислоты в кетокислоту, что сопровождается прямым подавлением уреазы. Ингибирование связано с повышенной активностью трансферазы разветвленных аминокислот, что приводит к меньшему количеству кетокислот, доступному для окислительного декарбоксилирования.

2. Стимулируют синтез белка и подавляют его деградацию. Пероральное применение лейцина усиливает синтез белка в сочетании с повышением фосфорилирования двух протеинов (эукариотический фактор инициации eIF4E — связывающий белок (4E-BP) 1 и рибосомальный белок S6 киназа S6K1), которые частично контролируют начало трансляции, участвуя в креплении mРНК к рибосомальным субъединицам 40S.

3. Применение кетокислот приводит к частичной коррекции профиля аминокислот у уремиических больных, также одновременно благоприятно сказывается на коррекции метаболического ацидоза в результате снижения потребления серосодержащих аминокислот. Кроме того, снижается экскреция с мочой белка на фоне диет с ограничением белка и применения кето/аминокислот, повышается уровень сывороточ-

ного альбумина, а различные индексы нутритивного статуса сохраняются в пределах нормы. В отличие от аминокислот кетокислоты не оказывают стимулирующего эффекта на гиперфильтрацию почек. Применение кетоаналогов разветвленных аминокислот с диетами с ограничением белка стимулирует панкреатический глюкагон и последующую глюкагониндуцированную секрецию печеночной цАМФ, что типично для пути с «пропуском» аминокислот.

4. Метаболический ацидоз является результатом нарушенной экскреции ионов водорода. Большая часть ионов водорода прибывает из метаболизма серосодержащих аминокислот. Ацидоз оказывает несколько вредных воздействий, а именно на обмен белка, толерантность к глюкозе и костный метаболизм. Только строгое ограничение или уменьшение животного белка может повлиять на коррекцию метаболического ацидоза. Так как метаболический ацидоз повышает деградацию разветвленных аминокислот, катаболизм белка и снижает синтез альбумина, для больных с ограничением потребления белка особенно важен контроль этого отклонения.

5. Диеты с ограничением белка, которые не содержат белков животного происхождения, уменьшают потребление фосфора, а наличие кальция (кальциевые соли кетоаналогов в составе Кетостерила®) оказывает дополнительное положительное действие на нарушенный фосфорно-кальциевый обмен и вторичный гиперпаратиреоз.

6. Терапия кето/аминокислотами может улучшить большинство нарушений углеводного обмена, наблюдаемых при уремии. К положительным эффектам относятся улучшение тканевой чувствительности к инсулину, снижение уровня циркулирующего инсулина и увеличение ингибирующей активности инсулина в отношении эндогенной продукции глюкозы. Снижение резистентности к инсулину, уменьшение гиперинсулинемии и увеличение уровня образования энергии у больных на лечении кето/аминокислотами делают это терапевтическое вмешательство замечательно подходящим для лечения уремиических больных, особенно для растущей группы пациентов с инсулинонезависимым диабетом, ожирением и ХБП.

7. Терапия кето/аминокислотами оказывает положительные эффекты на коррекцию липидных нарушений, особенно относительно снижения уровня триглицеридов и повышения уровня ЛПВП. Эти результаты важны, так как наблюдается увеличение частоты атеросклероза при уремии (V. Terplan, Прага, Чешская республика).

Обновления рекомендаций KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD (2012) [7] предполагают использование статинов и их комбинации с эзетимибом для снижения уровня липопротеидов низкой плотности (С) у пациентов с диабетом и ХБП, в том числе у получивших почечный трансплантат (1В) (табл. 1). При этом рекомендуется не начинать терапию статинами у пациентов, которым проводят диализ (1В).

Таблица 1. Доза статинов в лечении ДН

Статины	Нет ХБП или ХБП 1–2-й ст.	ХБП 3-й ст.	ХБП 4–5-й ст.	Трансплантат
Аторвастатин	10–80	10–80	10–80	10–20
Флувастатин	20–80	20–80	10–80	10–80
Ловастатин	10–80	10–80	10–40	10–40
Правастатин	10–40	10–40	10–20	10–20
Розувастатин	5–40	5–20	5–10	5
Симвастатин	5–40	5–40	5–20	5–20

Еще одним позитивным свойством кетокилот является их способность к коррекции метаболического ацидоза. Интересно, что доказательная база Кохрановской библиотеки свидетельствует о позитивном влиянии компенсации ацидоза на улучшение метаболизма белка и костной ткани [9]. Для уменьшения кетоацидоза в Украине успешно применяется раствор ксилата для внутривенного введения, который пациенты нередко используют самостоятельно для перорального приема.

Кроме ограничения белка **пациентам с ДН рекомендовано снижение потребления поваренной соли** до 5–6 г/сут, а при хорошей переносимости — и менее [10]. Важным является контроль натриемии во избежание критического снижения уровня натрия крови и развития опасных для жизни состояний, в особенности у пожилых пациентов.

Российские авторы [2] предлагают при формировании рационов у пациентов с ХБП руководствоваться рекомендациями JNC 7, модифицированными для ХБП.

Нарушения гомеостаза кальция и фосфора и проявления вторичного гиперпаратиреоза прогрессируют по мере снижения СКФ. При этом критическим значением СКФ, при котором начинает наблюдаться подавление активности 1-альфа-гидроксилазы в почках, повышение сывороточной концентрации неорганического фосфора, уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови и нарастание уровня ПТГ, считается 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [2]. Эти изменения не только вызывают развитие остеодистрофии, но и способствуют кальцификации сосудов и мягких тканей и увеличивают уровень кардиоваскулярной заболеваемости и смертности на более поздних стадиях ХБП. В связи с этим в диетическом питании пациентов с ДН появляются фосфатные биндеры, связывающие фосфор в кишечнике и препятствующие его всасыванию, и активные метаболиты витамина D. Использование последних обусловлено снижением возможностей почек в превращении витамина D в его активную форму при ХБП. Следует также помнить о необходимости коррекции у пациентов с ДН гиперурикемии.

Таким образом, существующие нормативные документы рекомендуют ограничение белка в диете пациентов с ДН, отмечают клиническую и экономическую целесообразность восполнения дефицита нутриентов кето/аминокислотами при снижении СКФ менее 60 мл/мин, диетической и медикаментозной коррекции натрия, фосфатов, кальция, витамина D,

липидов низкой плотности, контроля массы тела для недопущения дефицита индекса массы тела.

## Список литературы

1. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes, 2010 // [http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement\\_1/S4.full](http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S4.full)
2. Национальные рекомендации «Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению» (проект) // <http://journal.nephrolog.ru/ckd>
3. Fouque D., Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2009. — Issue 3. Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub3. <http://summaries.cochrane.org/CD001892/low-protein-diets-can-delay-kidney-failure-in-people-with-kidney-disease-diabetic-kidney-disease-excluded>
4. Robertson L.M., Waugh N., Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2007. — Issue 4. Art. No.: CD002181. DOI: 10.1002/14651858.CD002181.pub2. <http://summaries.cochrane.org/CD002181/protein-restriction-for-diabetic-renal-disease>
5. Chaturvedi S., Jones C. Protein restriction for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006863. DOI: 10.1002/14651858.CD006863. <http://summaries.cochrane.org/CD006863/protein-restriction-for-children-with-chronic-kidney-disease>
6. KDOQI (2007) Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline\\_diabetes/ex\\_summary.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_diabetes/ex_summary.htm)
7. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update // *Am. J. Kidney Dis.* — 2012. — 60(5). — 850–886. [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_diabetesUp/diabetes-ckd-update-2012.pdf](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_diabetesUp/diabetes-ckd-update-2012.pdf)
8. Cost-Effectiveness of Ketosteril Treatment in Stage 3–4 CKD Patients / Tóth E.<sup>1</sup>, Bacskai M.<sup>1</sup>, Nagy B.<sup>2</sup>, Lang Z.<sup>1</sup>; <sup>1</sup>Healthware Consulting Ltd., Budapest, Hungary, <sup>2</sup>Healthware Ltd, Budapest, Hungary.
9. Roderick P.J., Willis N.S., Blakeley S., Jones C., Tomson C. Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2007. — Issue 1. Art. No.: CD001890. DOI: 10.1002/14651858.CD001890.pub3. <http://summaries.cochrane.org/CD001890/there-is-limited-evidence-from-three-small-trials-suggesting-that-the-correction-of-metabolic-acidosis-trials-may-have-some-beneficial-effects-onboth-protein-and-bone-metabolism>
10. Suckling R.J., He F.J., MacGregor G.A. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2010. — Issue 12. Art. No.: CD006763. DOI: 10.1002/14651858.CD006763.pub2. <http://summaries.cochrane.org/CD006763/does-altering-dietary-salt-intake-aid-in-the-prevention-and-treatment-of-diabetic-kidney-disease>
11. Наказ МОЗ України та НАМН України від 11.05.2011 № 280/44 «Стандарт надання медичної допомоги хворим із хронічною хворобою нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом».
12. The Renal Assosiation «Nutrition in CKD», 2010 // <http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/NutritionInCKD.aspx>

Получено 13.11.12 □

## ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АКТИВНОСТИ РАС В НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Новые рекомендации KDIGO (2012) предполагают назначение БРА/ИАПФ у пациентов с ХБП (недиализная стадия) при наличии микроальбуминурии 30–300 мг/сут (2D) или более 300 мг/сут (1B), а также при наличии показаний для назначения антигипертензивных препаратов [1]. При диабетической болезни почек, согласно последним рекомендациям KDOQI (2012), назначение ИАПФ/БРА рекомендовано для пациентов с наличием микроальбуминурии более 30 мг/сут, имеющих высокий риск диабетической нефропатии или ее прогрессирования (2C) [2]. Таким образом, самые современные рекомендации в который раз признают необходимость подавления РАС с помощью ИАПФ или БРА.

Лишь у немногочисленной группы пациентов с ХБП или ДБП, в особенности с сопутствующей микроальбуминурией, монотерапия ИАПФ/БРА позволяет достичь целевых значений АД. Дальнейшая тактика предусматривает использование комбинации ИАПФ/БРА с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком или блокатором кальциевых каналов (EHS-ECS, 2007/2009; NICE, 2011). Последняя комбинация оказалась более эффективной в снижении АД и получила хорошую доказательную базу. Некоторые известные исследования по названным комбинациям представлены в табл. 1.

Эти и многие другие исследования послужили основанием для создания фиксированных комбинаций в одной таблетке. Эффективность фиксированной комбинации ИАПФ/БРА с кальциевым блокатором формируется за счет не столько каждого из компонентов, сколько их сочетания. Вместе

с тем масштабных или популяционных постмаркетинговых исследований для оценки эффективности фиксированных комбинаций практически не проводилось.

К настоящему времени накоплено достаточно данных о преимуществах фиксированной комбинации в одной таблетке, среди которых следует отметить более выраженный эффект в снижении АД, удобство использования и нередко большую доступность. Традиционно, вспоминая о фиксированных комбинациях, мы имеем в виду сочетание ИАПФ/БРА и гипотиазида в одной таблетке. Среди других комбинаций часто используются периндоприл/индапамид (нолипрел форте), периндоприл/амлодипин (би престариум), валсартан/амлодипин (эксфорж), лизинаприл/амлодипин (экватор), трандолаприл/верапамил (тарка), лерканидипин/эналаприл (корипрен). Политаблетки, состоящие из 3 и более компонентов, пока не получили достаточного распространения, хотя и для их использования формируется доказательная база. Интересен, например, положительный опыт клиники Бергамо Remissionclinic по сочетанному использованию рамиприла, лозартана, верапамила и аторвастатина.

Хотя в целом рекомендации о необходимости назначения ИАПФ/БРА как класса при ХБП не оспариваются, имеются существенные возражения по наиболее часто используемому в комбинациях амлодипину.

Амлодипин у пациентов с гипертензией и нормальной функцией почек в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, увеличению уровня гломерулярной филь-

Таблица 1

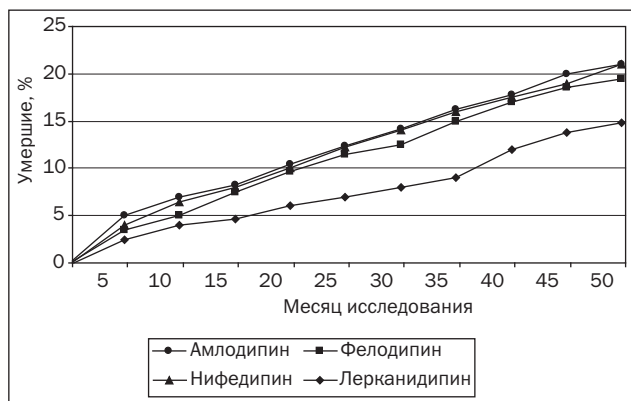
Комбинация ИАПФ/БРА и антагониста кальциевых каналов	Часто цитируемые исследования	Позитивные результаты	Отрицательные стороны
Периндоприл/амлодипин	ASCOT-BPLA, ASCOT-CAFÉ	Снижение кардиоваскулярной смертности на 24 %, общей смертности на 11 %, почечных событий	Сравнение проводилось с атенололом/бендрофлуметиазидом
Рамиприл/фелодипин	Nephros Study	Замедление снижения СКФ на 3,2 мл/мин/год	Нет положительных данных по влиянию на смертность
Трандолаприл/верапамил	TRAVEN, VVANNT, FDTV	Снижение новых случаев и выраженности микропротеинурии при ее наличии	Добавление верапамила или амлодипина не усиливает антипротеинурический эффект трандолаприла [3]
Беназеприл + амлодипин	ACCOMPLISH	Снижение почечных событий на 48 %, СС события на 17 %	Общая смертность не изменилась

трации и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции или протеинурии [5]. Фактически при назначении амлодипина увеличивается преднагрузка на нефрон. Этот негативный эффект нивелируется при совместном использовании с ИАПФ/БРА, обеспечивающими вазодилатацию выносящих артериол, за счет чего снижается фильтрационная фракция и уменьшается протеинурия.

Кажется логичным использовать новые блокаторы кальциевых каналов, которые, подобно ИАПФ/БРА, уменьшают фильтрационную фракцию. К ним относятся препараты, действующие через низковольтные рецепторы и, к сожалению, отсутствующие на украинском рынке. Следует отметить, что даже новые блокаторы кальциевых каналов 3-го поколения, такие как манидипин и барнидипин, не демонстрируют ренопротекторный эффект. Так, в исследовании DEMAND (Delapriland Manidipine for Nephroprotection in Diabetes) у пациентов с СД 2-го типа и гипертензией лечение делаприлом или манидипином/делаприлом не имело статистически достоверных отличий в уменьшении замедления снижения СКФ: среднее ежемесячное снижение СКФ составило 0,32 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (interquartile range [IQR]: 0,16–0,50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) на комбинированной терапии, 0,36 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (IQR: 0,18–0,53 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) на делаприле [6].

Чрезвычайно любопытным является исследование в австралийской сети Medicare, проведенное с 2003 по 2006 год и оцененное в первое полугодие 2007 г. по уровню смертности среди пациентов, получавших лерканидипин, фелодипин, амлодипин и нифедипин [7]. Пациенты, принимавшие любые кальциевые блокаторы, имели на 88 % большую частоту отказа их приема в сравнении с лерканидипином и на 25 % большую смертность (HR 1,75 [1,60–1,91], p < 0,0001) (рис. 1).

Из имеющихся на украинском рынке блокаторов кальциевых каналов очень привлекательные фар-



**Рисунок 1. Показатели 4-летней смертности пациентов с АГ на фоне применения лерканидипина и других дигидропиридиновых антагонистов кальция (Ortiz M., Calcino G. Inferred Mortality Differences between Dihydropyridine Antihypertensives // Hypertension. — 2009. — 53. — 1116)**

макологические свойства демонстрирует лерканидипин. К ним следует отнести плавный антигипертензивный эффект, невыраженные симпатические эффекты (отсутствие тахикардии), возможность снижать фильтрационную фракцию, что демонстрирует антипротеинурический эффект, сходный с рамиприлом (DIAL), ренопротекторный эффект при ХБП 2–4-й ст. (ZAFRA), крайне редкое появление периферических отеков. Логично ожидать, что появившаяся комбинация недигидропиридинового блокатора кальциевых каналов 3-го поколения лерканидипина с ИАПФ будет иметь необходимые для пациентов клинические эффекты и лучшую переносимость (табл. 2).

Накопленные с 2007 года данные об эффективности фиксированной комбинации эналаприла/лерканидипина продемонстрировали его хорошую переносимость и эффективное снижение центрального и периферического АД у лиц с артериальной гипертензией 2–3-й стадий, диабетической нефропатией, в том числе и у пациентов пожилого возраста. Так, в одном из обсервационных проспективных исследований у пациентов с преимущественной АГ 1–2-й ст. (19 % — 3-й ст.) трехмесячный прием фиксированной комбинации лерканидипина/эналаприла привел к снижению АД на 28,4/13,5 мм рт.ст., а у лиц, ранее не принимавших антигипертензивную терапию, — на 33,7/16,6 мм рт.ст. [9]. В приведенном когортном исследовании участвовали более 8400 пациентов, что обеспечило убедительную верификацию целесообразности применения этого лечения, а также его эффективности и переносимости. В целом нежелательные побочные реакции возникли менее чем у 2 % пациентов, большей частью слабо и умеренно выраженные. Следует особо отметить, что исследование проводилось уже с использованием торговой марки препарата, а не отдельных его компонентов, что обычно предлагается фармкомпаниями в качестве доказательной базы.

Следует отметить наличие еще одного постмаркетингового исследования, выполненного также немецкими специалистами поликлиники Шарите с использованием оригинальной фиксированной комбинации лерканидипина/эналаприла в одной таблетке [10]. Авторами убедительно показано, что применение 20 мг эналаприла малеата и 10 мг лерканидипина гидрохлорида в течение 3 месяцев эффективно и хорошо переносится больными, обеспечивает улучшение показателей достижения конечных точек — целевого АД, в том числе пульсового АД, вариабельности АД и снижения частоты микроальбуминурии. У 622 пациентов АД снизилось в среднем на 29,2/14,2 мм рт.ст. по сравнению с исходным (164,4/95,2 мм рт.ст.). Пульсовое АД снизилось на 15,0 ± 16,4 мм рт.ст. Частота выявления микроальбуминурии уменьшилась с 14,6 % до начала лечения до 6,5 % (P < 0,001) в конце исследования. Побочные действия терапии выявлены у 3,4 % пациентов.

Таблица 2. Синергизм блокаторов кальциевых каналов и ИАПФ [8]

Эффекты	Дигидропиридиновые БКК	Недигидропиридиновые БКК	ИАПФ
<i>Почечные эффекты</i>			
Почечный кровоток	↑	↑	↑
Тонус выносящей артериолы	Минимально ↓	↓	↓
Тонус приносящей артериолы	↓	↓	↓
Протеинурия	Минимально ↓	↓	↓
Ренопротекция	Нет	Возможно	Да
<i>Влияние на сосуды</i>			
Эндотелийзависимая вазоконстрикция	↓	↓	Минимально
НО-зависимая дилатация	Нет	Нет	Да
Гипертрофия сосудов	↓	↓	↓
Атерогенез	↓	↓	↓
<i>Кардиальные эффекты</i>			
Левожелудочковая гипертрофия	↓	↓	↓
ЧСС	↑	↓	Не изменяет
Коронарный кровоток	↑	↑	Незначительно ↑
Контрактильность	Немного	Нет	Улучшает
Вторичная кардиопротекция	Нет	Немного	Да

Существуют данные о прямом сравнении комбинации эналаприла/фелодипина и эналаприла/лерканидипина, продемонстрировавшем снижение среднего АД на  $8,0 \pm 0,7$  и  $11,3 \pm 0,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,06$ ) соответственно [11].

Ренопротекторный эффект комбинации лерканидипин/эналаприл формируется из синергического влияния препаратов на выносящую артериолу гломерул. Уменьшение протеинурии с одновременным повышением СКФ (с 41,8 до 45,8 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при 6-месячном наблюдении в исследовании ZAFRA) позволяет с оптимизмом рассматривать предложенную фиксированную комбинацию. При этом следует отметить не зависящее от снижения АД развитие ренопротекторного эффекта [12].

Особенностью препаратов, подавляющих активность РАС, является вазодилатирующая способность выносящей артериолы клубочка. Большая часть ренопротекторного эффекта обусловлена именно этим свойством, характерным для ИАПФ/БРА. Добавление второго препарата с целью поддержания и усиления ренопротекторного эффекта, очевидно, должно базироваться на аналогичной способности уменьшать гломерулярную фильтрацию. Среди рекомендуемых комбинаций ИАПФ с блокаторами кальциевых каналов лерканидипин занимает лидирующую позицию, а фиксированная комбинация лерканидипина/эналаприла является весьма перспективной.

### Список литературы

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline*

*for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // Kidney Inter., Suppl. — 2012. — 2. — 337-414. <http://www.kidney-international.org> & 2012 KDIGO 340*

2. *National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update // Am. J. Kidney Dis. — 2012. — 60 (5). — 850-886.*

3. <http://www.druglib.com/druginfo/tarka/>

4. *Ruggenti P. et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD // J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — 19. — 1213-1224.*

5. [http://www.druglib.com/druginfo/exforgehct/description\\_pharmacology/](http://www.druglib.com/druginfo/exforgehct/description_pharmacology/)

6. *Ruggenti P., Lauria G., Iliev I.P. et al. 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 // Hypertension. — 2011 Nov. — 58 (5). — 776-83. Epub 2011 Sep 19.*

7. *Ortiz M., Calcino G. Inferred mortality differences between dihydropyridine antihypertensives // Hypertension. — 2009. — 53. — 1116.*

8. *Borghi C., Cicero A.F. Rationale for the use of fixed-dose combination in the management of hypertension: efficacy and tolerability of lercanidipine/enalapril // Clin. Drug Investig. — 2010. — 30 (12). — 843-854.*

9. *Rump C. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension // Arzneimittelforschung. — 2010. — 60 (3). — 124-130.*

10. *Scholz J., Bramlage P., Trenkwalder P., Kreutz R. Эффективность и безопасность применения фиксированного сочетания лерканидипина и эналаприла в повседневной практике. Сравнение «офисного», амбулаторного и самостоятельно измеряемого артериального давления // Лікарю-практику. — 2012. — № 3. — С. 1-8.*

11. *Quarti F., Seravalle G., Dell' Oro R., Magni L., Muraro S., Mancia G., Grassi G. Effects of lercanidipine/enalapril combination on neurometabolic alterations in obese hypertensive subjects // High Blood Pressure Cardiovasc Prev. — 2010. — 17 (3). — 1120.*

12. *Egan C.G., Pontremoli R. Role of the fixed combination lercanidipine-enalapril in renal protection // J. Nephrol. — 2011. — 24. — 428-37.*

Подготовил Д. ИВАНОВ □

ИВАНОВ Д.

Зав. кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

### ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ: какой эффект мы ожидаем от разных доз и разных форм высвобождения?

Диуретики давно являются неотъемлемой составляющей лечения пациентов с болезнями почек, сердца и некоторыми другими заболеваниями. Традиционно наиболее назначаемые группы диуретиков — тиазидные (тиазидоподобные) и петлевые — рассматривались как мочегонные, а в последнее десятилетие они являются составляющей антигипертензивной терапии. Таким образом, в клинической практике сформировались основные показания для назначения диуретиков:

— отечный синдром (острый гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, асцит, сердечная недостаточность);

— состояния, характеризующиеся наличием гипертензии и/или кардиоваскулярных рисков.

Следует подчеркнуть, что при острой почечной недостаточности (остром повреждении почек) в настоящее время диуретики для восстановления диуреза не рекомендуются, так как не улучшают ни прогноз, ни выживаемость больных [1]. То есть показанием для их назначения при остром повреждении почек фактически является только гипергидратация пациента с ограниченной водовыделительной функцией почек.

Диуретики являются достаточно гетерогенной группой препаратов, различаясь по механизму действия:

1) проксимальные диуретики (ингибиторы карбоангидразы): ацетазоламид, диакарб; в настоящее время их применение достаточно ограничено;

2) петлевые диуретики ( $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $2\text{Cl}^-$ -ингибиторы): фуросемид, торасемид;

3) диуретики дистального извитого канальца ( $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$ -ингибиторы): гидрохлортиазид;

4) диуретики собирательной трубки (блокаторы  $\text{Na}^+$ -каналов): амилорид, триамтерен и антагонисты альдостерона: спиронолактон, эплеренон.

По фармакологическим группам диуретики классифицируют следующим образом:

— тиазиды (гидрохлортиазид) и тиазидоподобные (хлорталидон, индапамид, ксипамид);

— петлевые (фуросемид, торасемид, этакриновая кислота, буметанид);

— калийсохраняющие (амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон);

— осмодиуретики (спирты: маннитол, сорбитол, изосорбид, ксилит; декстраны: полиглюкин, реополиглюкин; ГЭК: волювен, рефортан, стабизол);

— комбинированные (триампур композитум (25 мг триамтерена + 12,5 мг гидрохлортиазид), модуретик (5 мг амилорида + 50 мг гидрохлортиазид)).

Какие из петлевых диуретиков наиболее часто применяются в клинической практике, в том числе при заболеваниях почек? Это прежде всего торасемид и фуросемид. Как правило, быстрые диуретики (торасемид, фуросемид) применялись для интенсивной терапии отеков и гипертонических кризов либо 1–3 раза в неделю — для плановой терапии при задержке жидкости. В последнее время низкодозовые формы торасемида (5–10 мг) используются для ежедневной терапии с целью контроля баланса жидкости и уровня АД. В этом их основное клиническое отличие от тиазидных диуретиков, в основном используемых в лечении гипертензии. Тем не менее для обеих групп характерны как диуретические, так и вазодилатирующие свойства (рис. 1).

Петлевые диуретики ингибируют реабсорбцию  $\text{NaCl}$  в петле Генле, начинают проявлять свое действие через 30–60 минут, имеют мочегонный эффект на протяжении 2–6 (фуросемид) или 12 часов (торасемид) и считаются препаратами с наиболее выраженным диуретическим эффектом. К наиболее частым побочным реакциям следует отнести развитие гипокалиемии (редко наблюдается при одновременном приеме пациентом ИАПФ или БРА), нарушение сердечного ритма и гипотензию (при быстрой потере жидкости), редко — развитие интерстициального нефрита (чаще ятрогенного).

В настоящее время торасемид все шире используется вместо фуросемида. Торасемид характеризуется высокой биодоступностью (80–90 %), не снижающейся, подобно фуросемиду, при сердечной недостаточности, большей диуретической активностью, меньшим калийуретическим действием и

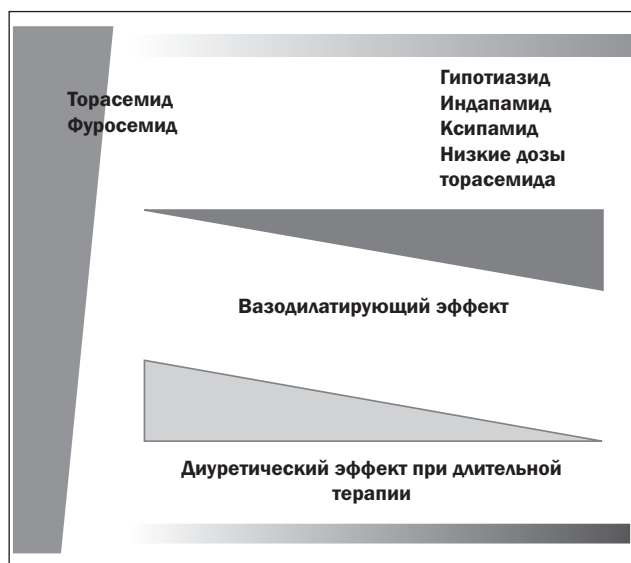


Рисунок 1

продолжительным эффектом (10–12 часов) [2]. Основной доказательной базой, свидетельствующей о преимуществе торасемида, явилось исследование TORIC, продемонстрировавшее снижение внезапной, кардиальной и общей смертности при использовании торасемида в прямом сравнении с фуросемидом [3].

Торасемид назначается в четырех терапевтических режимах для лечения отеков различной степени выраженности:

— дозы 5–10 мг/сутки обладают преимущественно вазодилатирующим эффектом, не ухудшают показатели липидограммы и применяются ежедневно однократно в комбинированной антигипертензивной терапии;

— дозы 20–40 (60) мг используются в терапии пастозности для контроля гипергидратации в режиме 2–3 раза в неделю длительно; в лечении умеренного отеочного синдрома: ежедневно 5–6 дней

прием, один — перерыв. Дозировка 60 мг, как правило, используется у пациентов с диабетическим поражением почек;

— дозы 80–100 мг используются в лечении выраженного отеочного синдрома в режиме 5–6 дней прием, один — перерыв;

— доза 200 мг назначается при резистентном к диуретикам отеочном синдроме (как правило, при сниженной скорости клубочковой фильтрации и диабетической нефропатии) в режиме 2 дня прием — 2 дня перерыв.

Клинически отеки проявляются при наличии 3–7 л избыточного количества жидкости в организме, и их появление зависит от массы тела и количества жировой ткани пациента. Для оценки наличия лишней жидкости в интерстициальной ткани проводится внутрикожная проба МакКлюра с физиологическим раствором. Наличие внутрисосудистой гипергидратации оценивается по гематокриту либо величине центрального венозного давления. Однако наиболее используемым методом оценки выраженности отеков является взвешивание пациента (для пациентов с ожирением — желательно с одновременной оценкой жировых отложений) с одновременным измерением импеданса для оценки количества жидкости, жировой и мышечной ткани.

В зависимости от генеза формирования отеков используют и различную тактику инфузионной терапии (табл. 1).

При диуретической терапии целесообразно помнить о вариантах гиперволемии/гиповолемии, что существенно влияет на индивидуализацию тактики диуретической терапии (табл. 2). Немало дискуссий вызывает сравнительная эффективность обычной и пролонгированной (SR) форм торасемида. Основная доказательная база торасемида медленного высвобождения использует результаты исследования Tofafic, в котором дозы торасемида были в 2 раза выше, чем при обычной форме вы-

Таблица 1

Вид отеочного синдрома	Последовательность инфузионного раствора
Гипопротеинемический	Сорбилакт (при выраженных нарушениях реологии — реосорбилакт) 5 мл/кг, затем торасемид 20–40 мг (два введения)
Электролитный	Торасемид 20 мг, кристаллоид либо реосорбилакт 5 мл/кг (или ксилат при диабете) — два введения в сутки

Таблица 2. Варианты гиперволемии/гиповолемии

Сухая — сухая	Влажная — сухая
Настоящая дегидратация: сниженный ОЦК, повышенный гематокрит (передозировка мочегонных, крайнее ограничение потребления жидкости)	Повышенный ОЦК, повышенный/нормальный гематокрит: сердечная недостаточность, дегидратированная диуретиками, сердечная недостаточность с почечной гипоперфузией (атеросклероз, стеноз артерий почек) — отеки тканей
Сухая — влажная	Влажная — влажная
Сниженный ОЦК, сниженный/нормальный гематокрит: периферические отеки	Повышенный ОЦК, сниженный гематокрит: ограничение функции почек: диабетическая нефропатия, ХПН — генерализованные отеки

свобождения торасемида. Следует также обратить внимание на особенности дизайна и интерпретации результатов исследования. Первоначально в исследование Tofacis включали больных 2–4-го функционального класса ХСН, а для окончательного анализа отобрали только пациентов 2-го класса. Для каждого пациента исследование длилось 8 месяцев, однако всю группу больных набрали в течение 9 лет. Первоначально оно планировалось в разных странах и закончилось только страной-производителем — Испанией. Первоначально конечной точкой Tofacis была кардиоваскулярная смертность, 5 лет назад она была исключена из протокола, вторичная точка — признаки и симптомы сердечной недостаточности — также не была представлена в окончательном отчете по исследованию (обо всех изменениях протокола смотри на сайтах <http://clinicaltrials.gov> и [http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00409942/2007\\_05\\_29/changes](http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00409942/2007_05_29/changes)). В итоге положительные результаты влияния торасемида немедленного высвобождения на миокардиальный фиброз и ХСН не подтверждены для торасемида-SR [3], не получены также достоверные отличия при прямом сравнении с фуросемидом. Очевидно, поэтому в стране — производителе бренда торасемид-SR имеется только одно показание — артериальная гипертензия.

Ввиду отсутствия доказательных данных об эффективности пролонгированной формы высвобождения торасемида у нефрологических больных в настоящее время нет объективных оснований рекомендовать торасемид-SR как приоритетный препарат и для пациентов с отечным синдромом. Торасемид как молекула сам по себе является петлевым диуретиком длительного действия. Отсутствие пиковых концентраций препарата в крови было призвано обеспечить более выраженный антигипертензивный эффект, что не было документировано при прямом сравнении

препаратов [4]. Вместе с тем 24-часовой контроль АД имел небольшие преимущества при назначении торасемида-SR.

Резюмируя доказательную базу, накопленную к настоящему времени, можно сформулировать следующие практические выводы:

1. Торасемид-SR не имеет преимуществ перед торасемидом в формировании диуретического эффекта. Высокодозовые режимы торасемида-SR для терапии выраженного отечного синдрома отсутствуют.

2. Торасемид-SR не демонстрирует преимуществ перед фуросемидом и не оказывает в отличие от торасемида положительного влияния на миокардиальный фиброз и ХСН.

3. Торасемид-SR обеспечивает одинаковый с торасемидом антигипертензивный эффект, имея некоторое преимущество в 24-часовом контроле АД.

4. Очевидно, требуются дальнейшие исследования, которые позволят продемонстрировать не худшие результаты в использовании торасемида-SR в сравнении с торасемидом у пациентов с кардиоваскулярной патологией и отечным синдромом.

## Список литературы

1. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/AKI.php](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php); переклад на сторінці <http://nephrology.kiev.ua>
2. Трифас — новый петлевой диуретик в Украине // *Медицина сегодня*. — 2006. — № 5. — С. 8.
3. *Effects of Prolonged-Release Torase-mide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded-End Point, Active-Controlled Study / The TORAFIC Investigators Group Clinical Therapeutics*. — 2011. Sept. — Vol. 33, Is. 9. — P. 1204-1213.e3.
4. *Roca-Cusachs A., Aracil-Vilar J., Calvo-Gomez C. et al. and the Torasemide-PR in Hypertension Clinical Trial Investigators Group. Clinical Effects of Torasemide Prolonged Release in Mild-to-Moderate Hypertension: A Randomized Noninferiority Trial Versus Torasemide Immediate Release // Cardiovascular Therapeutics*. — 2008. — 26. — 91-100.

Получено □

# ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ОН-ЛАЙН



**С 01.11.2012 года**  
участие в симпозиумах,  
проводимых при содействии  
АМО Украины,  
осуществляется он-лайн на сайте

**WWW.MIF-UA.COM**

## **ПРЕИМУЩЕСТВА УЧАСТИЯ В ОН-ЛАЙН ТЕСТИРОВАНИИ:**

● Если раньше член АМО Украины мог принимать участие только в симпозиумах, публикуемых в издании, соответствующем его членскому пакету (максимум — 22 симпозиума), то теперь он может принять участие в любом симпозиуме на сайте Ассоциации (сейчас их более 50, с января 2013 года количество симпозиумов возрастет до 120).

● Результаты прохождения теста член Ассоциации узнаёт сразу же после прохождения тестирования.

● Сразу же после прохождения тестирования член Ассоциации получает возможность распечатать на принтере сертификат участника симпозиума, который при аттестации так же подлежит зачету, как и сертификат с «мокрой» печатью и подписью, поскольку имеет оригинальный номер, соответствующий номеру в реестре участников симпозиума, который, согласно письму МЗ Украины № 08.01-51/1250 от 24.06.2010, 5 лет хранится в архиве вуза, проводящего симпозиум.

● В случае необходимости член Ассоциации может заказать и получить в течение двух недель сертификат участника симпозиума с «мокрой» печатью.

**Внимание! Прием тестовых заданий, вырезанных либо отсканированных из периодических изданий, проводится до 31.12.2012. С января 2013 года Ассоциация присланные в бумажном виде тестовые задания рассматривать не будет.**

## Зачем вступать в АМО Украины?

### **1. Баллы к аттестации**

Участвуя в программе ПДО АМО Украины, Вы можете набрать максимальное количество баллов к аттестации с минимальными денежными затратами и в самый короткий срок.

### **2. Знания**

Интернет-ресурс АМО Украины и специализированные издания, выпускаемые при ее поддержке, предоставляют максимальный объем самой актуальной профессиональной информации для работников здравоохранения всех специальностей.

**Член Ассоциации, оплативший членский взнос на 2013 год в размере 400 грн, получает в течение года два выбранных им издания, выпускаемых при поддержке АМО Украины (что по цене составляет намного меньше стоимости редакционной подписки).**

### **3. Личная библиотека**

Сеть магазинов медицинской книги «БУК-ВАМЕД», в ассортименте которой на сегодняшний день более 5000 книг по всем медицинским специальностям, обеспечит Вас самой необходимой в работе литературой и позволит сформировать личную библиотеку врача.

**Членам Ассоциации предоставляется скидка в размере 7 %.**

### **4. Образовательные гранты**

По итогам ежегодного рейтинга активности и успешности участия в программах ПДО наиболее активные члены Ассоциации получают образовательные гранты на обучение, развитие научной деятельности.

# Чтобы стать членом АМО Украины, приглашаем вас посетить сайт

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)



## Членский пакет включает в себя:

- Получение **ДВУХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ**, выпускаемых при поддержке АМО Украины.

- Возможность принять дистанционное он-лайн участие в более чем **120 СИМПОЗИУМАХ** на сайте [www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com) и получить баллы к аттестации.

- **ПОДАРОЧНЫЙ СЕРТИФИКАТ, ДАЮЩИЙ СКИДКУ В РАЗМЕРЕ 7 %** при оплате заказа в интернет-магазине [www.bookvamed.com.ua](http://www.bookvamed.com.ua) и в сети фирменных магазинов медицинской книги «БУКВАМЕД».

## АМО України

Асоціація Медичної Освіти України

**Основная цель АМО Украины — содействие процессу непрерывного образования медицинских работников Украины.**

**АМО Украины** — неприбыльная организация, созданная в 2009 году, основной задачей которой является содействие процессу непрерывного образования и самообразования медицинских работников, повышение качества медицинского образования, развитие его новых направлений, форм и методов, совершенствование системы непрерывного медицинского образования.

В рамках поставленных задач Ассоциация способствует изданию медицинской литературы и периодики, организации и проведению медицинских профессиональных форумов: съездов, конгрессов, конференций, семинаров, симпозиумов, в том числе и дистанционных. Благодаря работе АМО Украины врачи всех регионов страны получают самую свежую и актуальную профессиональную информацию, участвуют в программе последипломного дистанционного образования (ГДО), проверяют уровень своих знаний и получают дополнительные баллы к аттестации.

## РЕКВИЗИТЫ ДЛЯ ПЕРЕЧИСЛЕНИЯ ВСТУПИТЕЛЬНОГО И ЧЛЕНСКОГО ВЗНОСА В АМО УКРАИНЫ

Взнос можно перечислить через сберкасса любого банка. Для этого необходимо взять стандартный бланк извещения (повідомлення) в сберкассе и заполнить следующие графы:

Поточный рахунок — 26000210152047.

ЄДРПОУ — 36695026.

Одержувач платежу — Асоціація «Медична освіта України».

Код установи банку (МФО) — 320984.

Найменування установи банку — АТ «ПРОКРЕДИТ Банк», м. Київ

Прізвище, ім'я, по батькові платника — укажите полностью Ваши фамилию, имя, отчество.

Адреса — укажите Ваш полный адрес.

Ідентифікаційний номер — не нужно заполнять эту графу.

Призначення платежу — вступний та членський внесок в АМО України.\*

Період призначення платежу — на 2013 год.

Код виду платежу — не нужно заполнять эту графу.

Код бюджетної класифікації — не нужно заполнять эту графу.

Сума — укажите сумму вступительного и членского взноса.

Пеня — не нужно заполнять эту графу.

Усього — укажите сумму вступительного и членского взноса.

Підпис платника — Ваша подпись.

\* Просьба не менять формулировку в данной графе. Платежи с другой формулировкой будут возвращены.

## КОНТАКТЫ:

**АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ УКРАИНЫ**  
83030, г. Донецк, а/я 1347, АМО Украины  
Тел.: (098) 076-15-89, e-mail: [AMO.Ukraine@gmail.com](mailto:AMO.Ukraine@gmail.com),  
[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

## СИМПОЗІУМ «НИРКИ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ»

**Проводять:** кафедра нефрології і ПЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

**Рекомендовані:** нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам, ендокринологам.

### НИРКИ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

У пацієнтів із цукровим діабетом ішемічна хвороба серця є однією з основних причин захворюваності й смертності. Порівняно з пацієнтами без діабету хворі на діабет мають гірші результати при проведенні коронарної ангіопластики та стентування, у тому числі стентами з лікарським покриттям. Причинами цієї тенденції, мабуть, є менший калібр судин у пацієнтів із цукровим діабетом, атеросклеротичні зміни та збільшена гіперплазії неоінтимі. Питання довгострокової ефективності й безпеки різних стентів (із лікарським покриттям і голих металевих) у пацієнтів із цукровим діабетом залишаються досить спірними.

Метою дослідження Бангалоре зі співавт. (Bangalore S., Kumar S., Fusaro M. et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22 844 patient years of follow-up from randomized trials // BMJ 2012; DOI:10.1136/bmj.e5170) була оцінка ефективності й безпеки використовуваних у цей час стентів із лікарським покриттям, порівняння 4 основних типів таких стентів один з одним і порівняння стентів із лікарським покриттям проти голих металевих стентів у пацієнтів із цукровим діабетом.

Як показує метааналіз Бангалоре зі співавт., усі стенти з лікарським покриттям більш ефективні у хворих на цукровий діабет, при цьому цілком імовірно, що еверолімус-стент є найбільш ефективним із числа стентів із лікарським покриттям [1].

С. Бангалоре (Нью-Йоркський університет, Нью-Йорк) і його колеги проаналізували 42 дослідження, що порівнюють чотири основних типи стентів із лікарським покриттям (сиролімус, паклітаксел, еверолімус і зотаролімус) один з одним і з чистим металевим стентом для лікування де-ново уражень коронарних артерій у пацієнтів із цукровим діабетом. Аналіз охоплює в цілому 76 рандомізованих контрольованих досліджень із 22 844 пацієнто-років спостереження у хворих із діабетом. Всі дослідження, обрані для цього метааналізу, включали принаймні 50 хворих на цукровий діабет.

На підставі проведених порівнянь автори визначили з імовірністю 87 %, що еверолімус-стенти є найбільш ефективними порівняно з усіма іншими, оцінивши в 62 % менший шанс розвитку будь-якого тромбозу стента.

С. Бангалоре є членом консультативної ради Boehringer Ingelheim і Daiichi Sankyo. Інформація про співавторів зазначена у статті.

Посилання:

Bangalore S., Kumar S., Fusaro M. et al. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22 844 patient years of follow-up from randomized trials // BMJ 2012; DOI:10.1136/bmj.e5170.

Дослідники провели метааналіз по базах PubMed, EMBASE, CENTRAL, оцінивши рандомізовані клінічні дослідження до квітня 2012 року.

Первинні результати оцінені за ефективністю (реваскуляризація цільової судини) і безпекою (смерть, інфаркт міокарда, тромбоз стента).

Результати показали, що порівняно з голими металевими стентами всі використовувані в цей час стенти з лікарським покриттям характеризуються значним скороченням реваскуляризації цільової судини (37 проти 69 %). Однак ефективність варіювала залежно від типу стента.

Наприклад, сиролімус-стенти були більш ефективні, ніж зотаролімус-стенти, але були подібні за ефективністю з паклітаксел- або еверолімус-стентами.

Крім того, сиролімус-стенти більш ефективні, ніж паклітаксел-стенти, і еверолімус-стенти більш ефективні, ніж паклітаксел-стенти або зотаролімус-стенти.

Імовірність того, що еверолімус-стенти були найбільш ефективні проти всіх інших стентів, становила 87 %.

Еверолімус-стент показав імовірність 62 % як найбезпечніший стент за критерієм «будь-який» тромбоз стента і ймовірність 57 % із низькою смертністю.

**Клінічне значення:**

Серед пацієнтів із цукровим діабетом використання коронарних елутинг-стентів, особливо еверолімус-стентів, є більш ефективним, ніж голих металевих стентів і черезшкірної транслюмінальної коронарної ангіопластики без шкоди для безпеки у зв'язку з меншим калібром судин, атеросклерозом і значною гіперплазією неоінтими.

Дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) довело, що зниження активності бета-клітин є постійним процесом при цукровому діабеті 2-го типу. При цьому ні дієта, ні застосування інсуліну самотійно або разом не продемонстрували надійний контроль рівня HbA1c протягом понад 3 роки.

Рекомендації NICE (2009) пропонують застосування гліптинів у комбінації з метформіном або препаратами сульфонілсечовини. Згідно зі шляхом виведення нирки/печінка препарати наведені в табл. 1.

**Таблиця 1. NICE-2009**

Діюча речовина	Шлях виведення	Дозування при зниженні функції нирок
Ситагліптин	Нирки	50 мг/д при ШКФ 30–60 мл/хв 25 мг/д при ШКФ < 30 мл/хв
Саксагліптин	Печінка/нирки	2,5 мг/д при ШКФ < 30 мл/хв
Лінагліптин	Печінка	Доза не змінюється

**За матеріалами**

- <http://www.medscape.org/viewarticle/769381?src=cmemp>.
- Optimizing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Pathophysiologic Approach // Stephen N. Davis, Jack L. Leahy, Guillermo E. Umpierrez. CME Released: 08/24/2012 <http://www.medscape.org/viewprogram/32573?src=cmemp>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: new eragents for blood glucose control in type 2 diabetes, May 2009.

Підготував ІВАНОВ Д.Д. □

**Шановні колеги!**

Перед тим, як перейти до виконання тестових завдань, рекомендуємо окрім вищезазначеної інформації перечитати «Практичні рекомендації KDOQI для діабету і ХХН: оновлення 2012», що надруковані на с. 30-33.

**Звертаємо вашу увагу, що відповіді на тестові запитання ви можете тільки онлайн на сайті [www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com) в період до 31.12.2013 та отримати сертифікати учасників.**

**Питання до симпозиуму №  
«Нирки і цукровий діабет 2-го типу»**

1. 65-річна жінка звернулась до вас на повторну консультацію після відвідування кардіолога, який рекомендував катетеризацію судин серця. Пацієнтка страждає від діабету 2-го типу, гіпертензії 2-го ст., стабільної стенокардії. Їй повідомили, що, можливо, буде потрібна ангіопластика зі стентуванням. З якої причини стент може ускладнити стан пацієнтки?

- А. Великий калібр судин.
- Б. Великий вплив наявного атеросклерозу.
- В. Гіперплазія неоінтими.
- Г. Відповіді Б і В.

2. Згідно з дослідженням Бангалоре і співавт. (2012), який із наступних стентів буде кращим для пацієнтки з першого питання?

- А. Сиролімус-стент.
- Б. Паклітаксел-стент.
- В. Еверолімус-стент.
- Г. Зотаролімус-стент.

3. Дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) довело, що зниження активності бета-клітин є постійним процесом при цукровому діабеті 2-го типу. Правильне чи ні це твердження?

- А. Правильне.
- Б. Ні.

4. У дослідженні UKPDS рівень HbA1c добре контролювався протягом понад 3 роки за допомогою:

- А. Дієти.
- Б. Інсуліну.
- В. Дієти та інсуліну.
- Г. Жодного із зазначених заходів.

5. Який із перелічених препаратів має переважно печінковий шлях елімінації?

- А. Ситагліптин.
- Б. Саксагліптин.
- В. Ексенатид.

- Г. Лінагліптин.
- Д. Всі препарати.

6. Використання якого препарату у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу не потребує корекції дози за наявності зниження швидкості клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв?

- А. Ситагліптин.
- Б. Саксагліптин.
- В. Ексенатид.
- Г. Лінагліптин.
- Д. Всіх перелічених препаратів.

7. Який із наведених процесів бере участь у зниженні функції бета-клітин або зменшенні їх кількості?

- А. Глюкозотоксичність.
- Б. Гліколіпотоксичність.
- В. Амлоїдна інфільтрація островків.
- Г. Запалення островків.
- Д. Приймають усі.

8. Яке положення, що стосується маси бета-клітин у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та здорових людей, є правильним?

А. Після корекції індексу маси тіла (ІМТ) спостерігається значна варіабельність маси бета-клітин серед людей без діабету і не має такої варіабельності у пацієнтів із діабетом 2-го типу.

Б. Після корекції ІМТ спостерігається значна варіабельність маси бета-клітин серед пацієнтів із діабетом 2-го типу і не має такої варіабельності серед здорових людей.

В. Після корекції ІМТ у пацієнтів із діабетом 2-го типу не спостерігається значної варіабельності маси бета-клітин.

Г. Після корекції ІМТ у здорових людей не спостерігається значної варіабельності маси бета-клітин.

Д. Після корекції ІМТ як у здорових, так і в пацієнтів із діабетом спостерігається значна варіабельність маси бета-клітин.

9. Які рекомендації NICE-2009 стосовно тактики призначення інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) правильні?

А. Розгляньте призначення ситагліптину або відагліптину як другу лінію на доповнення до монотерапії метформіном, коли  $HbA1c \geq 6,5\%$  та якщо пацієнт має непереносимість або протипоказання до призначення сульфонілсечовини.

Б. Розгляньте призначення ситагліптину або відагліптину як другу лінію до монотерапії сульфонілсечовиною, коли  $HbA1c \geq 6,5\%$ , та якщо пацієнт має непереносимість або протипоказання до метформіну.

В. Обидві правильні.

10. Використання монотерапії інсуліном порівняно з комбінацією інсулін + метформін демонструє необхідність використання однакових доз інсуліну для досягнення цільових значень глікемії. Правильне це твердження чи ні?

А. Правильне.

Б. Неправильне.

## СИМПОЗИУМ «МИНЕРАЛЬНЫЙ 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

### МИНЕРАЛЬНЫЙ 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 сыровоточных 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 мониторирования 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 из костей и увеличение синтеза витамина D. Однако гиперкальциемия не наступает,

**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		

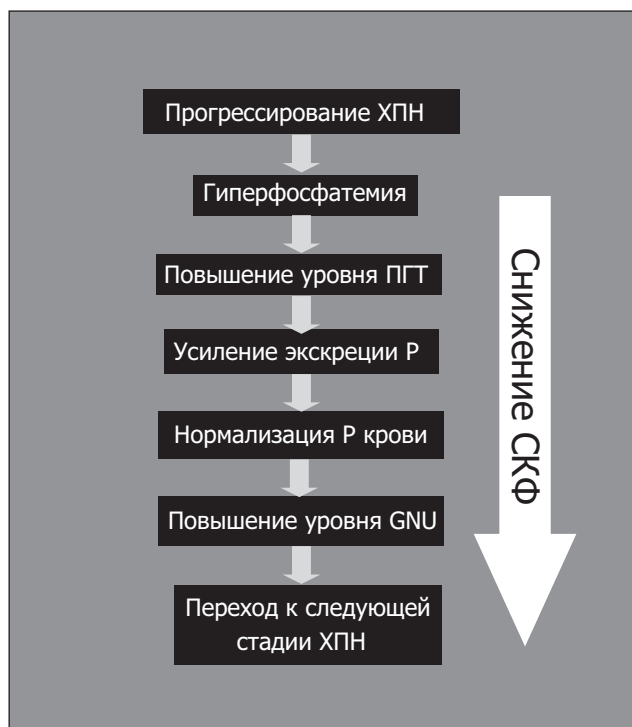


Рисунок 1. Задержка фосфора

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<sub>2</sub> (эргокальциферол) поступает с пищей, витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) образуется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей. Витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> подвергаются первому гидроксированию в печени, где в последующем и сохраняются его основные запасы. При этом D<sub>3</sub> превращается в 25-гидроксиэлекальциферол (25-ОН-D<sub>3</sub>) — кальцидиол, а D<sub>2</sub> — в 25-гидроксиэргокальциферол (25-ОН-D<sub>2</sub>). Это превращение катализирует фермент 25-гидроксилаза. 25-гидроксиэлекальциферолы — основная транспортная форма витамина D в организме. В плазме крови они (как и другие формы витамина) переносятся специфическим транспортным белком — транскальциферинном. Второе гидроксирование происходит в почках, где из 25-ОН-D<sub>3</sub> с помощью 1-α-гидроксилазы образуется биологически активный витамин D<sub>3</sub> (1,25-дигидроксиэлекальциферол, или кальцитриол), а посредством 24-гидроксилазы — 24,25-(ОН)2-D<sub>3</sub>. Аналогично из 25-ОН-D<sub>2</sub> образуются 1,25-(ОН)2-D<sub>2</sub> и 24,25-(ОН)2-D<sub>2</sub>. Наиболее активная форма D<sub>3</sub>, от-

ветственная за его функции, — 1,25-(ОН)2-D<sub>3</sub>. 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<sub>3</sub>.

Важнейшие регуляторы, активирующие синтез 1,25-(ОН)2-D<sub>3</sub>: паратиреоидный гормон, эстрогены, пролактин, соматотропин и инсулин. Увеличение концентрации фосфора усиливает секрецию паратгормона, который активирует в почках 1-α-гидроксилазу, в результате чего ускоряется синтез 1,25-(ОН)2-D<sub>3</sub>. Избыточное поступление Ca<sup>2+</sup> и фосфора с пищей подавляет синтез 1,25-(ОН)2-D<sub>3</sub>, так как при этом его предшественник 25-(ОН)-D<sub>3</sub> превращается в почках в 24,25-(ОН)2-D<sub>3</sub>, который стимулирует всасывание кальция и фосфора в кишечнике так же эффективно, как 1,25-(ОН)2-D<sub>3</sub>, 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<sub>3</sub> (кальцидиола и затем кальцитриола) за счет уменьшения массы функционирующей паренхимы, продуцирующей 1-α-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<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> 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 КДОQI рекомендовали целевое сывороточное содержание гидроксхолекальциферола (25(ОН)D), то есть кальцидиола (неактивного витамина D<sub>3</sub>) 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<sub>3</sub> и его активного метаболита постепенно снижаются. Следует отметить, что за счет взаимодействия с различными доменами в тканях организма витамин D<sub>3</sub> реализует и другие эффекты, не связанные напрямую с синтезом ПТГ: снижение активности РААС и протеинурии, уменьшение левожелудочковой гипертрофии, защиту от атеросклероза и противоопухольевый эффект.

При достижении ХБП 5-й стадии функциональный дефицит витамина D переходит в органический, так как из-за резкого снижения выработки 1- $\alpha$ -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 D<sub>3</sub> или D<sub>2</sub>. 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 паращитовидных желез и развитию их аденомы. Эта гиперплазированная ткань уже малочувствительна к регулируемому влиянию кальция и витамина D. Считается, что количество кальциевых рецепторов в узлах паращитовидной железы уменьшается почти на 60 %.

Кальций и витамин D<sub>3</sub> практически независимо друг от друга регулируют выработку ПТГ через различные рецепторы: кальцийраспознающий рецептор (КР) и трансмембранный витамин-D<sub>3</sub>-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

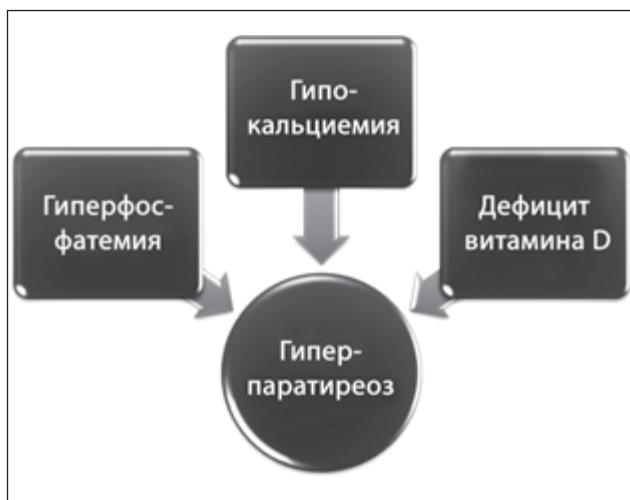


Рисунок 2

внутри клетки паращитовидной железы, связаться с ядерным рецептором и только затем вызвать эффект подавления генной транскрипции, приводящей к снижению синтеза ПТГ. Таким образом, этиологическими факторами вторичного гиперпаратиреоза являются последовательно развивающиеся гиперфосфатемия, затем дефицит активного витамина D<sub>3</sub> 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

**Таблица 2. Кальцификация артерий: различные точки приложения при сердечно-сосудистых заболеваниях и нарушении фосфорно-кальциевого обмена<sup>1</sup>**

	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.**

<sup>1</sup> 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.

определения наличия или отсутствия клапанной кальцификации как разумных альтернатив визуализации, основанной на компьютерной 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).

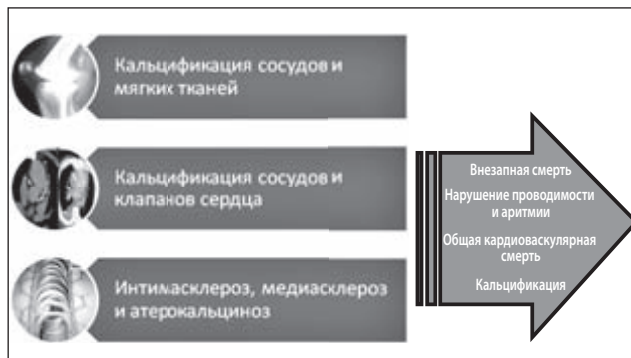


Рисунок 3

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/osteобластов и костной щелочной фосфатазы.

Повышенный уровень ПТГ стимулирует остеобласты, обеспечивая возрастание активности обмена в костной ткани и формируя фиброзно-кистозный

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 дистрофии<sup>2</sup>



Рисунок 5. Классификация ренальной остеодистрофии<sup>3</sup>

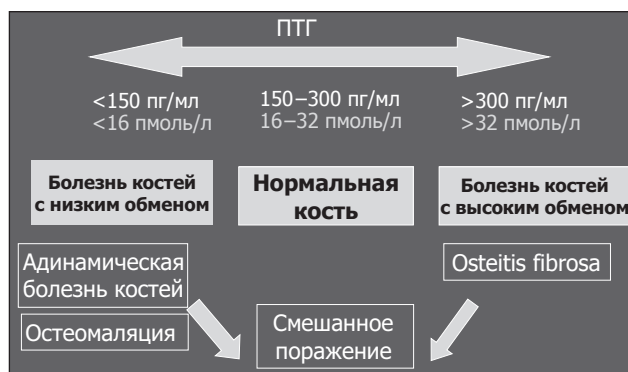


Рисунок 6. Спектр ренальной остеодистрофии

<sup>2</sup> 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.

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

остеит. Высокий уровень обмена в костях приводит 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.

Динамические 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. Динамическая остеодистрофия характеризуется снижением объема кости и ее минерализации и может вызываться накоплением алюминия или избыточным подавлением секреции ПТГ при помощи кальцитриола.

Динамические 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, на-

значают 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 стадий (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

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)

абсолютной дешевизне нередко приводят к гиперкальциемии. В связи с этим рекомендации KDIGO® (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 наличие 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, саплементацией 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 (2C). Пациентам с ХБП 3–5D стадий с тяжелым гиперпаратиреозом, которые не ответили на медикаментозную/фармакологическую терапию, KDIGO® (2009) [2] предлагает выполнять паратиреоидэктомию (2B).

Следует подчеркнуть, что терапевтическое окно 1,25(OH)2D<sub>3</sub> достаточно узкое и лечение витамином D связано с повышенным риском сердечно-сосудистых 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)2D<sub>3</sub>, 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)2D<sub>3</sub> потенциально обратим. Кроме того, токсический эффект лечебных доз 1,25(OH)2D<sub>3</sub> может быть уменьшен при назначении кальцимитетиков.

Следует напомнить, что витамин D<sub>3</sub>, реализуя свой эффект, взаимодействует с целым каскадом сигнальных молекул, а именно: сывороточным витамином-D<sub>3</sub>-связывающим протеином, мембранным рецептором, 25-гидроксивитамин-D<sub>3</sub>-24-гидроксилазой (CYP24) и, наконец, ядерным рецептором. Современные препараты могут вызывать активацию рецептора витамина с помощью не только активного метаболита витамина D<sub>3</sub>, но и активного метаболита витамина D<sub>2</sub> (1,25-дигидроксивитамин D<sub>2</sub>), например парикальцитолола. При прямом сравнении с кальцитриолом гиперкальциемия и гиперфосфатемия остаются одинаковыми, но сроки сохранения гиперкальциемии несколько короче при назначении парикальцитолола, 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)2D<sub>3</sub> 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 Mg<sup>2+</sup>, Gd<sup>3+</sup>, аминогликозиды, 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 парашитовидной железе, которые экспрессируют малое количество КР и ВР и поэтому не чувствительны к кальцию и терапии активным витамином D. В таких случаях рекомендуется визуализация парашитовидных желез. Для обнаружения и оценки размеров ПТГ используется УЗИ (+ цветной доплер), сцинтиграфия с Tc<sup>99m</sup>, 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

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

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

здоровоохранения рекомендуется такое же лечение, как и для 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 (кальцидиолола) 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 м<sup>2</sup>, 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 м<sup>2</sup> и низкой МПК, предлагается рассматривать возможность лечения витамином D, кальцитриолом/альфакальцидолом 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 кардиоваскулярных 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/Russian-TranslationKDIGOCKD-MBDGuidelineSummary.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/Russian-TranslationKDIGOCKD-MBDGuidelineSummary.pdf)
3. Иванов Д.Д. Лекции по нефрологии. — Донецк: Издатель Закарпатский А.Ю., 2011. — 196 с.
4. *Chronic Kidney Disease: Modeling and Managing Calcium & Phosphorus Disturbances: CME/CE* [http://www.medscape.org/viewarticle/770042?src=0\\_mp\\_cmenl\\_0](http://www.medscape.org/viewarticle/770042?src=0_mp_cmenl_0)

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Ответить на вопросы тестового задания к симпозиуму  
Вы можете **только он-лайн** на сайте [www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)  
в период до 31.12.2013 и получить сертификаты участников.

### Вопросы к симпозиуму № «Минеральный обмен при хронической болезни почек»

1. Какой из представленных показателей в полной мере отображает пищевой статус кальция у пациента без ХБП?

- А. Сывороточное содержание кальция.
- Б. Сывороточное содержание витамина D<sub>25</sub>.
- В. Сывороточное содержание кальция и витамина D<sub>25</sub>.
- Г. Ни один из названных.

2. Какое из назначений не может быть профилактикой переломов костей у здоровой женщины в постменопаузе, которая имеет Т-критерий (-2,0)?

- А. Назначение кальция 2000 мг/сут.
- Б. Назначение витамина D (1000 МЕ/сут).
- В. Назначение физических упражнений.
- Г. Назначение физических упражнений и витамина D (1000 МЕ/сут).

3. Какие риски нужно учитывать при оценке целесообразности назначения препаратов кальция пациентам, у которых нет ХБП?

- А. Развитие мочекаменной болезни.
- Б. Развитие кальцификации сосудов.
- В. Развитие инсульта.
- Г. Все перечисленные.

4. У женщины, 56 лет, с нормальной функцией почек присутствует остеопороз. Уровень кальция крови — 2,25 ммоль/л. Какая максимальная доза кальция может быть рекомендована?

- А. 600 мг.
- Б. 1200 мг.
- В. 1800 мг.
- Г. 2400 мг.

5. У пациента с нормальной функцией почек уровень кальция сыворотки крови 2,55 ммоль/л, больной принимает 1000 мг/сут кальция. Какие риски имеет пациент?

- А. Сосудистых осложнений.
- Б. Смертности.
- В. Сосудистых осложнений и смертности.
- Г. Никаких рисков.

6. Какие первичные медицинские риски нарушений кальциевого обмена имеет пациент с ХБП?

- А. Болезнь костей.
- Б. Сосудистая кальцификация.
- В. Анемия.
- Г. Болезнь костей и кальцификация сосудов.

7. Что нужно принимать во внимание при назначении дополнительно кальция пациенту с ХБП, чтобы предотвратить положительный баланс кальция?

- А. Уровень кишечной всасываемости кальция.
- Б. Общее содержание кальция в продуктах питания.
- В. Общее содержание кальция в продуктах питания и медикаментах.
- Г. Уровень витамина 1,25 D.
- Д. Ни одно из положений не является существенным для формирования положительного баланса кальция.

8. Ваш пациент имеет ХБП 4-й ст., принимает 2000 мг/сут кальция, фосфатбиндер и витамин D. Кальций сыворотки крови составляет 2,25 ммоль/л. Что вы будете рекомендовать ему для достижения нейтрального баланса кальция?

- А. Продолжать прием кальция в дозе 2000 мг/сут.
- Б. Увеличить прием кальция в дозе 2400 мг/сут.
- В. Уменьшить прием кальция в дозе 800–1000 мг/сут.
- Г. Отменить витамин D.

9. Ваш пациент имеет ХБП 3-й ст., СКФ 45 мл/мин, уровень фосфора 1,3 ммоль/л, кальция 2,3 ммоль/л. Что вы назначите для компенсации фосфорного баланса?

- А. Фосфатный биндер.
- Б. Диетическое ограничение фосфора.
- В. Дополнительно кальций.
- Г. Все перечисленные мероприятия.

10. Какой наиболее важный риск для пациента с ХБП, употребляющего высокие дозы кальция?

- А. Сосудистая кальцификация.
- Б. Повышенная экскреция кальция.
- В. Повышенное содержание фосфора.
- Г. Ни одного.

## СИМПОЗІУМ «ГОСТРЕ УРАЖЕННЯ НИРОК, СТЕНОЗ НИРКОВИХ АРТЕРІЙ»

**Проводить:** Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

**Рекомендований:** нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

### Шановні колеги!

Для того, щоб правильно відповісти на питання цього симпозиуму, уважно ознайомтеся з текстами Практичних рекомендацій KDIGO® з гострого ураження нирок та Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування захворювань периферичних артерій-2011, які надруковані на с. 17-33 цього номеру журналу.

**Звертаємо вашу увагу, що відповісти на тестові запитання ви можете тільки он-лайн на сайті [www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com) в період до 31.12.2013 та отримати сертифікати учасників.**

### Питання до симпозиуму № «Гостре ураження нирок, стеноз ниркових артерій»

1. Яка з ознак не є критерієм визначення гострого ураження нирок (ГУН)?

А. Зростання концентрації креатиніну сироватки крові  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,5$  мкмоль/л) протягом 48 годин.

Б. Зростання концентрації креатиніну сироватки крові  $\geq 1,5$  разів від початкового, який був відомим або був передбачуваним протягом останніх 7 діб.

В. Зменшення об'єму сечі  $< 0,5$  мл/кг/годину протягом останніх 6 годин.

Г. Наявність анурії понад 24 години.

2. Як початкову терапію для підтримання внутрішньосудинного об'єму у пацієнтів із ризиком ГУН або наявним ГУН бажано не використовувати:

А. Ізотонічні кристалоїди.

Б. Колоїди (альбумін або крохмалі).

3. Для попередження та лікування гострого ураження нирок не використовують:

А. Діуретики.

Б. Аміноглікозиди.

В. Нестероїдні протизапальні препарати.

Г. Фенолдопам.

Д. Всі перелічені засоби.

4. Для запобігання контраст-індукованій нефропатії під час проведення рентгеноконтрастного дослідження слід використовувати:

А. Гіпоосмолярні речовини.

Б. Ізоосмолярні речовини.

В. Гіперосмолярні речовини.

5. При виборі вени для постановки діалізного катетера в пацієнта з ГУН пріоритетним є доступ:

А. Права яремна вена.

Б. Стегнова (феморальна) вена.

В. Ліва яремна вена.

Г. Підключична вена, бажано з домінуючого за фізичним розвитком боку тіла.

6. Яка з рекомендацій правильна при постановці катетера під час лікування гострого ураження нирок?

А. Провести радіографію грудної порожнини негайно після постановки катетера та перед першим використанням внутрішнього югулярного або підключичного діалізного катетера.

Б. Провести радіографію грудної порожнини негайно після постановки внутрішнього югулярного або підключичного діалізного катетера.

7. При застосуванні інтєрмітуючої НЗТ при ГУН рекомендується досягнення:

А. Kt/V понад 3,9.

Б. Kt/V понад 2,4.

В. Kt/V понад 1,8.

8. Яка з рекомендацій із діагностики стенозу ниркової/ ниркових артерій хибна?

А. Допплер-УЗД судин нирок рекомендований як методика візуалізації першої лінії діагностики.

Б. Комп'ютерна томографія артерій рекомендована для постановки діагнозу стенозу у хворих із рівнем креатиніну  $> 60$  мл/хв.

В. Рекомендується використовувати магнітно-резонансну ангіографію для постановки діагнозу стенозу у хворих із рівнем креатиніну  $> 30$  мл/хв.

Г. Пряма ангіографія судин нирок є золотим стандартом діагностики стенозу ниркових артерій.

9. Яка з рекомендацій хибна?

А. Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II і антагоністи кальцію — ефективні препарати в лікуванні гіпертензії, пов'язаної з одностороннім стенозом ниркової артерії.

Б. Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II протипоказані при двосторонніх тяжких стенозах ниркових артерій або у випадку стенозу артерії єдиної функціонуючої нирки.

В. Симпатолітики є першим препаратом вибору в лікуванні одно- та двобічного стенозу ниркових артерій.

10. Яка з рекомендацій хибна?

А. Ангіопластика, бажано зі стентуванням, може проводитися при симптомних стенозах ниркової артерії  $> 60\%$  вторинно щодо атеросклерозу.

Б. У випадку показань до ангіопластики рекомендується виконувати стентування осифікуючих атеросклеротичних стенозів ниркових артерій.

В. Ендovasкулярне лікування стенозу ниркових артерій не можна рекомендувати пацієнтам із порушенням функції нирок.

УДК 616-031.3-036.17-86-865.1-039.3-75

# ЛЮПУС-НЕФРИТ: ДОСВІД ЛІКУВАННЯ РИТУКСИМАБОМ (КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

## Вступ

Люпус-нефрит (ЛН) вважається одним із найбільш тяжких проявів системного червоного вовчака (СЧВ), що значно ускладнює перебіг захворювання та погіршує його прогноз щодо життя [7]. На сьогодні люпус-нефрит класифікується як прояв СЧВ, тому у формулюванні діагнозу уникають терміну «вторинний». ЛН розвивається у половини пацієнтів уже в дебюті СЧВ. Надалі в більшості випадків ЛН має прогресуючий перебіг і стає основною причиною зменшення тривалості життя пацієнтів. Проте досягнення ремісії ЛН є посиленою метою.

У діагностиці ЛН доцільно дотримуватись такого алгоритму: визначення СЧВ за наявності позитивного антинуклеарного тесту, антитіл до дволанцюгової ДНК та Sm-антитіл (останній проводиться при шкірних ураженнях), встановлення клінічного варіанта ЛН та його морфологічного типу. Лікування ЛН залежить від клінічних і морфологічних проявів захворювання. Нефротичний синдром із еритроцитурією, IV–VI класи за даними нефробіопсії потребують довготривалого лікування глюкокортикоїдами і цитостатиками [7].

Сучасна терапія ЛН передбачає 2 етапи:

1. Терапія індукції за допомогою пульс-терапії глюкокортикоїдом у поєднанні з цитостатиком (стандартно 3 місяці).

2. Терапія підтримки за допомогою редукованої дози глюкокортикоїду та підтримуючої дози цитостатика (стандартно до 2 років).

## Обґрунтування

Із глюкокортикоїдів у лікуванні ЛН найчастіше перевага віддається метилпреднізолону, з цитостатиків — мофетилу мікофенолату, значно рідше використовують циклофосфан та азатиоприн [1]. Така терапія забезпечує досягнення понад 50 % ремісії люпус-нефриту [5]. Із сучасних препаратів вибору накопичується досвід застосування глюкокортикоїду дефлазокорту (що має на 30 % менше побічних дій у порівнянні з метилпреднізолоном) та імунобіологічних препаратів, наприклад ритуксимабу [4].

Ритуксимаб, на українському ринку представлений брендом мабтера, має понад 5-річний досвід

застосування при люпус-нефриті. Ритуксимаб являє собою комбіновані мишачо-людські моноклональні антитіла, що проявляють свою активність проти В-клітинного специфічного антигену CD20, який селективно пригнічує В-лімфоцити. Застосування ритуксимабу при люпус-нефриті вивчали в дослідженнях EXPLORE і LUNAR [2]. Застосування ритуксимабу позиціонується при резистентних до лікування варіантах ЛН у дозі 2 г протягом 2 тижнів один раз на півроку за схемою лікування ревматоїдного артриту [6].

Ураховуючі накопичення світового досвіду використання ритуксимабу при тяжких або прогресуючих формах люпус-нефриту [3], нами проведено пілотне дослідження індивідуального застосування препарату при прогресуючому перебігу ЛН.

## Клінічний випадок

Пацієнтка Д., 1991 року народження, під час динамічного спостереження за перебігом люпус-нефриту звернулась із скаргами на появу набряків на ногах, приріст маси тіла, підвищення артеріального тиску (АТ) до 150/90 мм рт.ст., наявність протеїнурії понад 1 г/добу. Скарги виникли протягом останнього тижня в листопаді 2010 року після переохолодження на фоні підтримуючої терапії ЛН метипредом 12 мг через добу, мофетилу мікофенолатом 1,5 г/добу, еналаприлом 10 мг/добу, верошпіроном 25 мг/добу, тиклопедином 125 мг/добу, що хвора отримувала після останнього загострення ЛН 3 роки тому.

Із анамнезу відомо, що пацієнтка хворіє на СЧВ із 11-річного віку. Дебют вовчака (антитіла до ДНК +, антинуклеарні антитіла — ANA +) мав шкіряні, суглобні прояви та мінімальний сечовий синдром, що виявлявся протеїнурією 0,165 г/л, еритро- та лейкоцитурією. Тривала терапія преднізолоном у поєднанні з циклофосфаном підтримувала клінічну ремісію, але сечовий синдром (протеїнурія до 0,5 г/добу, помірно виражена еритроцитурія) зберігався до пубертатного віку. В 16 років у пацієнтки після відміни підтримуючої дози метилпреднізолону розвилось загострення вовчакового люпус-нефриту (антитіла до ДНК — понад 200 Од/мл, ANA +) із розвитком нефротичного

синдрому (рівень загального білка — 42 г/л), еритроцитурії, тубулоінтерстиціального компоненту і гіпертензії. Із ускладнюючих проявів ЛН на той час слід відзначити виражений набряковий синдром, резистентний до діуретичної терапії, зниження азотовидільної функції нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ІРА) до 42 мл/хв (хронічна хвороба нирок 3б), анемію (69 г/л, еритроцити — 2,1 Т/л) та наявність ексудативного плевриту. Незважаючи на інтенсивну пульс-терапію метипредом (0,75 № 12) та циклофосфамідом (1,0 № 2) з переходом на мофетилу мікофенолат у терапії індукції, протягом 4 місяців утримувалось порушення функції нирок (ШКФ — 42–54 мл/хв), персистуючий набряковий синдром, помірна гіпертензія на 4-компонентній антигіпертензивній терапії (АТ 142–154/85–98 мм рт.ст.), гіпопротеїнемія (32–42 г/л), протеїнурія (6,5–8,0 г/л). Лише під час переходу на етап лікування «терапія підтримки» із застосуванням щомісячних пульсів метипредом, щоденного прийому мофетилу мікофенолату 2 г/добу, рекормону 6 тис/тиждень, еналаприлу 10 мг/добу, ірбесартану 300 мг/добу, леркамену 10 мг/добу, верошпірону 25 мг/добу, тиклопедину 250 мг/добу, аторвастатину 10 мг/добу протягом 8 місяців вдалося підвищити ШКФ до 82 мл/хв, знизити протеїнурію до 0,6 г/л, підвищити рівень загального білка крові до 48 г/л. За рік лікування у пацієнтки відмічалася рецидивуюча герпетична інфекція, проте рівень антитіл до двохланцюгової ДНК зменшився із понад 200 (норма до 25 Од/мл) до 52 Од/мл, титр ANA — із 2,6 (норма до 1) до 1,1. Наприкінці другого року підтримуючої терапії у зазначеному обсязі у пацієнтки нормалізувалася клубочкова функція нирок, ліквідувалася анемія, протеїнурія не перевищувала 0,3 г/добу, нормалізувався артеріальний тиск. Хвора продовжувала отримувати зазначені препарати у зменшеній дозі ще протягом півроку (загальна тривалість терапії близько трьох років), коли після переохолодження з'явилися зазначені вище скарги.

При обстеженні документовано загострення ЛН: помірні набряки, рівень загального білка крові — 44 г/л, ШКФ — 56 мл/хв, добова протеїнурія — 3,8 г/л, гемоглобін — 98 г/л, еритроцитурія — до півполя зору, гіпертензія — до 154/95 мм рт.ст., маса тіла — 56 кг. Ураховуючи розвиток загострення на тлі імуносупресивної терапії (12 мг метипреду через добу, 1,5 г мофетилу мікофенолату), тривалість та особливості перебігу ЛН, пацієнтці була проведена нефробиопсія в ДонНМУ: вовчаківий гломерулонефрит (IV (дифузний) морфологічний клас за ВООЗ) із помірним тубулоінтерстиціальним компонентом, депозитами всіх класів імуноглобулінів, С1q, меншою мірою С3 фракцій комплекменту в ендотелії капілярів клубочків, мезангіумі, подоцитах, стромі між каналцями, у зонах клітинних інфільтратів.

Хворій було призначено 5 пульсів метипредом у дозі 0,75 г через добу на фоні збільшення дози мофетилу мікофенолату до 2 г/добу із дегідратаційною та симптоматичною терапією, але протеїнурія зросла до 9 г/добу, гіпопротеїнемія досягла 32 г/л, ШКФ — до 45 мл/хв. Одночасно з'явилися скарги на головний біль, нудоту, втрату свідомості під час пульс-терапії метипредом. Хвору переведено на пероральний прийом дефлазокорту 60 мг/добу, мофетилу мікофенолат замінено на делагіл 250 мг/добу, терапію еналаприлом 20 мг/добу, ірбесартаном 300 мг/добу, тиклопедином 125 мг/добу, верошпіроном 25 мг/добу, моксонідіном 0,4 мг/добу, леркаменом 10 мг/добу, трифасом 40 мг/добу, ксипогамою 20 мг/добу, мірцетрою 100 мкг/місяць, форкалом 25 мкг/добу продовжено. За інформованою згодою пацієнтки було проведено 4 інфузії мабтери (03.12.10; 10.12.10; 17.12.10; 23.12.10) сумарною дозою 2 г.

Протягом місяця від закінчення інфузій у пацієнтки нормалізувалася азотовидільна функція нирок, через 2 місяці протеїнурія знизилася до 0,3 г/добу, нормалізувався АТ. Через 4 місяця ліквідувалася анемія і нормалізувався рівень загального білка крові, досягнуто клініко-лабораторної ремісії. Через 6 місяців антитіла до двохланцюгової ДНК становили 17, ANA — 0,8; через 13 місяців — 18 і 0,9 відповідно. До цього часу протеїнурія становить 0,12 г/добу, ШКФ — 94 мл/хв, рівень загального білка крові — 62 г/л, АТ — 110–115/72–78 мм рт.ст., гемоглобін крові — 114 г/л. Пацієнтка отримує 24 мг дефлазокорту через добу зі зниженням щотижня упродовж 12 тижнів на 3 мг, делагіл 250 мг/добу, еналаприл 10 мг/добу, альдактон 25 мг/добу, алопуринол 150 мг/добу, форкал 25 мкг/добу (10 діб на місяць). Протягом наступних 1,5 року антитіла до ДНК знаходились у межах 22–14 Од/мл (13,6 Од/мл від 11.10.2012), ANA — 0,8–1,2 (1,0 від 11.10.2012). Останні аналізи (жовтень 2012 р.) такі: креатинін сироватки крові — 75 мкмоль/л (ШКФ GFR-EPI — 97 мл/хв), мікропротеїнурія — 35 мг/сут, рівень паратгормону — 29 пг/мл. Контроль амбулаторних аналізів (добова мікропротеїнурія, біохімічний та загальний аналіз крові, антитіла до ДНК, ANA) проводився в лабораторії «Дила».

## Обговорення

В українській літературі ми не знайшли опису практичного досвіду застосування ритуксимабу при IV класі ЛН. У нашій практиці на сьогодні за життєвими показаннями введено препарат підлітку із підгостро-злюкисним перебігом люпус-нефриту. Безпосередні результати лікування були менш вражаючими, проте на 4–5-му місяці вдалося досягти вірогідного зниження активності ЛН.

У наведеному клінічному випадку однократне застосування ритуксимабу дозволило досягнути практично повної клініко-лабораторної ремісії не-

фротичного синдрому з еритроцитурією люпус-нефриту IV морфологічного класу, резистентного до терапії метилпреднізолоном і мофетилу мікофенолатом. При цьому тривалість досягнутої ремісії перевищує очікувану, що значно підвищує привабливість проведеного лікування. Серед керованих побічних дій ритуксимабу слід відзначити лімфопенію протягом 9 місяців, що спричиняло рецидивуючий перебіг герпетичної інфекції 1-го типу, з приводу якої пацієнтка отримувала валцикловір.

Таким чином, наведене клінічне спостереження демонструє ефективність ритуксимабу в індукції ремісії активного люпус-нефриту, резистентного до традиційної імуносупресивної терапії.

Інший клінічний випадок у хлопчика 13 років із агресивним перебігом люпус-нефриту, що спостерігається нами разом із лікарями НДСЛ «ОХМАТДИТ», на жаль, не продемонстрував позитивного результату після двократного (через 6 місяців) введення повної дози ритуксимабу. З урахуванням високої ціни препарату, відсутності в інструкції показання щодо лікування СЧВ та неоднозначних результатів ефективності ритуксимабу, на нашу думку, препарат потребує подальшого вивчення до його рекомендації у клінічну практику.

## Список літератури

1. Bomback A.S., Appel G.B. Updates on the Treatment of Lupus Nephritis // *JASN*. — 2010. — Vol. 21, № 12. — P. 2028-2035.
2. Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis: The LUPus Nephritis Assessment With Rituximab (LUNAR) Study / Rovin et al. // *Arthritis & Rheumatism*. — 2012.
3. Ezeonyeji A.N., Isenberg D.A. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regimen // *Rheumatology*. — 2012. — Vol. 51, Issue 3. — P. 476-481.
4. Jónsdóttir T., Sundelin B., Henriksson E.W., Vollenhoven R.F., Gunnarsson I. Rituximab-treated membranous lupus nephritis: clinical outcome and effects on electron dense deposits // *Ann. Rheum. Dis* doi:10.1136/ard.2010.129288
5. Kamanamool N., McEvoy M., Attia J., Ingsathit A., Ngamjan-yaporn P., Thakkinstian A. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis // *Medicine*. — 2010. — Vol. 89. — № 4. — P. 227-235, doi:10.1097/MD.0b013e3181e93d00
6. <http://medi.ru/doc/22202.htm>
7. <http://www.slideshare.net/edwinchowyw/lupus-nephritis>

Підготували:

Іванов Д.Д., Мордовец Е.М.,  
Тихоненко Н.О., Томин К.В.

Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л. Шупика  
Міська дитяча клінічна лікарня № 1, м. Київ  
Олександрівська клінічна лікарня

Отримано 20.11.112 □

## КОММЕНТАРИЙ СПЕЦИАЛИСТА



**Александр Иванович Дядык, заведующий кафедрой внутренних болезней, общей практики — семейной медицины факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины, доктор медицинских наук, профессор**

Волчаночный гломерулонефрит (ВГН) развивается приблизительно у 50 % больных системной красной волчанкой (СКВ) и является одним из тяжелых висцеритов, часто определяющих особенности течения заболевания и его прогноз (прежде всего, развитие терминальной стадии почечной недостаточности и повышение риска тяжелых кардиоваскулярных осложнений).

В последние три-четыре десятилетия наблюдается существенное увеличение выживаемости

больных СКВ (в том числе с ВГН). Однако лечение ВГН остается нередко трудноразрешимой задачей. При своевременных лечебных подходах (глюкокортикоиды в комбинации с различными препаратами цитотоксического действия) длительная (не менее 2 лет) полная клиническая ремиссия, по данным разных авторов, достигается только в 30–40 % случаев. В связи с этим ведутся поиски новых лечебных подходов в лечении ВГН, к которым относится применение биологически

активных агентов, в частности ритуксимаба (мабтера). В ряде неконтролируемых исследований, включающих ограниченное количество больных ВГН, показана способность мабтеры (ритуксимаба) вызывать полную и частичную ремиссию у пациентов с III–IV морфологическими классами ВГН, резистентных к комбинации глюкокортикоидов с различными цитостатиками. Кроме того, изучен дополнительный эффект ритуксимаба у больных ВГН при его применении в комбинации с циклофосфамидом или микофенолат мофетиллом.

С нашей точки зрения, заслуживают внимания и более детального обсуждения результаты крупномасштабного рандомизированного исследования LUNAR, посвященного оценке эффективности ритуксимаба у больных пролиферативным ВГН (III–IV морфологические классы) (Effects of Rituximab on Anti-dsDNA and C3 Levels and Relationship To Response Results from LUNAR Trial). В данное исследование вошло 144 пациента с ВГН III и IV морфологических классов; все пациенты получали микофенолат мофетил (2,4–2,7 г/сут). После рандомизации 72 больным был назначен ритуксимаб в 1, 15, 168 и 182-й дни. Другие 72 пациента получали плацебо. В группе ритуксимаба имело место существенное

снижение уровней анти-dsДНК и повышение значений 3-й фракции комплемента по сравнению с группой плацебо. Однако эти изменения не ассоциировались с заметным улучшением клинических и лабораторных показателей.

В представленном выше клиническом наблюдении продемонстрировано существенное улучшение клинико-лабораторных показателей (прежде всего, почечной функции) у больной СКВ с ВГН IV морфологического класса, ранее получавшей интенсивную иммуносупрессивную терапию, включавшую глюкокортикоиды (в том числе в виде пульсов), микофенолата мофетил, циклофосфамид.

Обсуждаемый клинический случай подтверждает необходимость перехода на альтернативный лечебный режим больных с III и IV морфологическими классами ВГН, резистентных к терапии глюкокортикоидами и различными цитостатиками. Такой подход соответствует Рекомендациям 2012 г. Европейской лиги против ревматизма, Европейской почечной ассоциации, посвященным тактике ведения больных с ВГН (Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association (EULAR/ERA-EDTA) Recommendations for the management of adult and pediatric Lupus Nephritis). □

УДК 616-092.19

МОРОЗОВ Ю.А., МАРЧЕНКО Т.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН, г. Москва, Россия

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резюме.** В обзоре литературы приводятся современные сведения о патофизиологических аспектах острого почечного повреждения. Рассматриваются вопросы участия в нем цитокинов, клеток иммунной системы, системы комплемента, медиаторов воспаления. Приведены экспериментальные данные по нефропротекции различными агентами.

**Ключевые слова:** острое почечное повреждение, патофизиология, нефропротекция.

Острое повреждение почек (ОПП) ассоциируется с увеличением заболеваемости и смертности, а также с удлинением времени пребывания в стационаре, повышением внутрибольничной летальности в 4,1 раза [26]. По данным многоцентрового исследования, среди 30 000 пациентов, находящихся в критическом состоянии, частота ОПП составила 5,7 %, и основными ее причинами были шок (в том числе септический — 47,5 %), большие хирургические вмешательства и гиповолемия. При этом уровень смертности составил 60,3 % по сравнению с прогнозируемым в 45,6 %.

С точки зрения морфологии термин «острый тубулярный некроз» не является правильным, так как некрозы клеток почечных канальцев в чистом виде встречаются редко [9]. Морфологическими особенностями ОПП служат стирание и потеря границы проксимальных канальцев, пятнистость тубулярных клеток, фокальное расширение проксимальных и дистальных отделов канальцев, области клеточной регенерации. Зоны тубулярного некроза практически не определяются или встречаются только во внешней области медулярного слоя почек. Некроз клубочков может регистрироваться, только если основное заболевание клубочкового аппарата вызвало ОПП. В перитубулярных капиллярах определяются застой, повреждение клеток эндотелия, лейкоцитарная инфильтрация [18].

Почки человека получают около 25 % величины сердечного выброса, что способствует высокой скорости клубочковой фильтрации (СКФ), необходимой для регуляции жидкостного и электролитного баланса организма. Механизмами общей и местной ауторегуляции СКФ поддерживается на постоянном уровне даже при значительных коле-

баниях артериального давления. При физиологических условиях корковый слой почек, в котором содержится основная масса почечных клубочков, получает большую часть ренального кровотока, тогда как на мозговой слой его приходится только 10 % [24]. Несмотря на это, поддержание функционирования канальцев, особенно в толстой части восходящего отдела и извитом сегменте проксимальных канальцев, требует высокого уровня потребления кислорода. При ишемии кислородный баланс в канальцах поддерживается за счет снижения СКФ и уменьшения канальцевого транспорта растворенных веществ. Это приводит к генерации активных форм кислорода и повреждению эндотелия. Воспалительная реакция приводит к сосудистому переполнению, усилению гипоксии и повышает отрицательное воздействие токсических радикалов. Также отмечается усиление лейкоцит-эндотелиальных взаимодействий с увеличением экспрессии молекул межклеточной адгезии, таких как ICAM-1, P- и E-селектины, V7-1, что сопровождается проникновением нейтрофилов и макрофагов в гликокаликс из эндотелия [35].

С другой стороны, воспалительная реакция усиливает синтез профибротических цитокинов, таких как TGF-1 (transforming growth factor-1), которые вызывают трансформацию ренальных эпителиальных и эндотелиальных клеток в миофибробласты (так называемая эпителиальная мезенхимальная трансформация) с последующим развитием тубулоинтерстициального фиброза и атрофии [29]. Поэтому степень фиброза является лучшим гистопатологическим предиктором прогрессии ОПП к терминальной стадии почечной недостаточности.

Гипоксия также подавляет матричную деградацию через снижение экспрессии и активности

матричных металлопротеиназ, например коллагеновой металлопротеиназы-1 [17]. Однако только фиброза недостаточно, чтобы нарушить функцию почек. В экспериментах на животных не установлено прямой связи между снижением количества перитубулярных капилляров и развитием клубочкового или тубулоинтерстициального фиброза. Также выявлено, что после выздоровления от ишемического ОПП плотность перитубулярных капилляров достоверно снижается, что предполагает наличие постоянного гипоксического состояния почечной ткани [4].

Состояние гипоксии увеличивает транскрипцию генов, и главную роль в этом, как полагают, играет гипоксия-индуцируемый фактор (ГИФ) [33]. ГИФ является одним из транскрипционных факторов с основным доменом типа «спираль — петля — спираль» и состоит из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. При нормоксии  $\alpha$ -субъединица подвергается протеосомальной деградации через гидроксилирование пролина ГИФ-специфической пролилгидроксилазой, что приводит к связыванию белка Гиппеля — Линдау и дальнейшему разрушению через убиквитинпротеосомный путь. В состоянии гипоксии  $\alpha$ -субъединица ГИФ-1 не разрушается, она транслируется к ядру, где образует гетеродимер с  $\beta$ -субъединицей, и это сопровождается активацией в 100–200 раз генов, участвующих в ангиогенезе, эритропоэзе и энергетическом метаболизме [44].

Однако существуют противоречивые данные о роли ГИФ в развитии фиброза и прогрессировании хронической болезни почек. D.F. Higgins и др. (2009) показали, что у ГИФ-1- $\alpha$ -нокаутных мышей активация ГИФ-1 приводит к усилению транскрипции гена фактора роста соединительной ткани Stgf (connective tissue growth factor) [21]. ГИФ-1 играет важную роль в опухолевой стабилизации. При неопластическом росте отмечается увеличение расстояния для диффузии кислорода из капилляров в почечную ткань и, следовательно, развитие гипоксического состояния. При этом ГИФ-1 опосредует клеточный ответ в виде усиления ангиогенеза и анаэробного дыхания. В клетках почечной карциномы имеются диаллельные участки инактивации E3-убиквитинлигазы, ответственной за защиту от деградации ГИФ-1- $\alpha$ -субъединицы. ГИФ-2- $\alpha$ -субъединица, по-видимому, играет большую роль в развитии и прогрессировании почечно-клеточной карциномы, в то время как ГИФ-1- $\alpha$ -субъединица — солидных опухолей [20].

Расстройства внутритубулярной динамики включают канальцевую обструкцию, обратный ток жидкости и активацию обратной тубулогломерулярной связи. В норме канальцевая мембрана непроницаема для белка, за исключением протеина Хорсфалля — Тамма, который секретируется в толстой части восходящего канальца в виде мономера. При ОПП наблюдается повышение концентрации ионов натрия в просвете канальца, что

способствует полимеризации белка Хорсфалля — Тамма в гелеподобную субстанцию. Это приводит к закупорке канальца. Однако маловероятно, что только обструкцией можно объяснить тубулярную дисфункцию, так как форсированный диурез с использованием фуросемида или маннитола не влиял на смертность и скорость восстановления функции почек [8].

Повышенная концентрация ионов натрия воздействует на клетки плотного пятна (macula densa) и приводит к артериолярной вазоконстрикции через активацию A1-аденозиновых рецепторов, что результируется снижением СКФ [37]. Однако Н.Т. Lee и др. (2004) установили, что нокаут A1-аденозиновых рецепторов приводит к парадоксальному ухудшению ОПП, а экзогенная активация этих рецепторов носила защитный характер [28].

Кислородное голодание приводит к быстрой деградации аденозинтрифосфата (АТФ) до аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата (АМФ). При длительно существующей ишемии АМФ метаболизируется до адениннуклеотидов и гипоксантина. Накопление гипоксантина способствует генерации активных форм кислорода. Адениннуклеотиды свободно диффундируют из клетки, и их истощение препятствует повторному синтезу АТФ при восстановлении нормального кровотока. Однако использование экзогенных адениннуклеотидов или тироксина, который повышает синтез митохондриальной АТФ, не привело к положительным результатам у пациентов с ОПП [1].

Уменьшение концентрации АТФ приводит к уменьшению секвестрации кальция в эндоплазматической сети, а также снижению экстррузии цитозольного кальция в экстрацеллюлярное пространство, что результируется значительным увеличением внутриклеточного кальция после ОПП и приводит к активации протеиназ и фосфолипаз с разрушением цитоскелета. Также повышение цитозольного кальция в значительной мере увеличивает синтез кальцийзависимых белков, таких как аннексин А2 и S100A6, которые играют важную роль в клеточной пролиферации во время реперфузии, как было показано в экспериментах на животных [10]. Метаанализ, проведенный I.R. Shilliday и др. (2004), показал, что использование блокаторов кальциевых каналов обеспечивало некоторую защиту от повреждения при трансплантации почек [39], однако их эффективность при других состояниях, сопровождающихся ишемией почек, не доказана.

В настоящее время имеется большое количество данных о роли активных форм кислорода в патогенезе ОПП. При реперфузии переход гипоксантина в ксантин генерирует перекись водорода и супероксид-ион. В присутствии ионов железа пероксид водорода обладает высокой реакционной способностью. Одновременно ишемия стимулирует образование NO-синтетазы в клетках почечных

канальцев, и NO, взаимодействуя с супероксид-ионом, образует пероксинитрат, который приводит к клеточному повреждению через нитрозилирование цитоплазматических белков, перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и индукцию апоптоза. J. Himmelfarb и др. (2004) установили резкое увеличение уровня окислительного стресса у больных с острой почечной недостаточностью, о чем свидетельствовало истощение белковых тиолов и повышение образования карбонильных соединений [22]. В эксперименте некоторые вещества, которые способны удалять активные формы кислорода (например, супероксиддисмутаза, каталаза), защищают от ишемического ОПП, но не получено убедительных данных об их эффективности у человека.

Существует как минимум два механизма, защищающих почки от токсического действия ионов железа. Первый — это наличие у человека апотрансферрина, железосвязывающего белка, который уменьшает образование почечного супероксид-иона [14]. Апотрансферрин успешно используется в клинике для снижения уровня редокс-активного железа у пациентов с трансплантацией стволовых клеток при гематологических заболеваниях [47]. Второй — нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин, или липокалин-2, который обладает протективным к ишемическому повреждению почек, а также бактериостатическим эффектами [32].

Истощение клеточной АТФ приводит к быстрому разрушению цитоскелета и перераспределению актина из апикальной области и микроворсинок в цитоплазму [30]. Последующие изменения в микроструктуре приводят к образованию свободных плавающих внеклеточных пузырьков. Белковые слепки и пузырьки, содержащие актин и актиндеполимеризующий фактор (АДФ/кофилин), были обнаружены в моче человека и животных при ОПП. АДФ/кофилин является цитозольным белком, который обычно содержится в виде неактивной фосфорилированной формы сигнального белка Rh0-ГТФазы. В культуре клеток почечного канальца истощение пула АТФ приводит к инактивации Rh0-ГТФазы и последующей активации и перемещению АДФ/кофилина к поверхности мембраны клетки и образованных мембраной пузырьков [3]. Истощение актистабилизирующих белков тропомиозина и эзрина также активирует АДФ/кофилин и, следовательно, сопровождается разрушением актина, что, в свою очередь, сопровождается нарушением структуры цитоскелета. Активация АДФ/кофилина также может индуцировать апоптоз, вызывая высвобождение цитохрома С, что усиливает внутриклеточное повреждение.

Ишемия приводит к разрушению по крайней мере двух групп белков базальной мембраны — Na,K-АТФазы и интегринов. В норме Na,K-АТФаза соединяется с белками спектриновой основы цитоскелета базолатерального домена

через адаптерный белок анкирин. В культуре клеток канальца почек человека и животных ишемия приводит к обратимым накоплениям внутриклеточных неспособных клеток Na,K-АТФазы, анкирина и спектринов. Гиперфосфорилирование анкирина с последующим отщеплением спектринового компонента от Na,K-АТФазы при почечной ишемии сопровождается активацией таких протеаз, как кальпаин [38]. Патологическими последствиями потери базолатеральной Na,K-АТФазы являются невозможность реабсорбции ионов натрия в проксимальных канальцах, увеличение фракциональной экскреции натрия, которая является одним из лабораторных диагностических критериев ОПП.

В норме  $\beta_1$ -интегрины располагаются в базальной части, где они служат для обеспечения межклеточной адгезии через основной интегриновый рецептор Arg-Gly-Asp-RGD. Ишемическое повреждение приводит к перераспределению интегринов в апикальную область и сближению клеток в просвет канальца. Введение синтетического RGD сопровождается уменьшением интратубулярной обструкции при ОПП [23]. Исследования показали, что активация  $\beta_1$ -интегринов также имеет решающее значение для поддержания целостности эпителия канальцев. Доишемическое внутривенное введение моноклональных антител против активированных  $\beta_1$ -интегринов (HUTS-21) сопровождается сохранением гистологической структуры и функционального состояния межклеточных взаимодействий и уменьшением воспалительной реакции.

Эксперименты на животных и исследования в клинике свидетельствуют, что повреждение при ишемии клеток почечных канальцев разрешается тремя путями. Большинство клеток остается жизнеспособными, причем при этом возможно или полное отсутствие их травмы, или повреждение не является летальным, и клетки проходят восстановление [11]. Гибель эндотелиоцитов также реализуется через два основных патологических механизма. Первый механизм — некроз, который характеризуется хаотическим течением, потерей целостности мембран клеток, цитоплазматическим отеком и цитоплазматической фрагментацией. Другой механизм — апоптоз, протекает более длительно и для него свойственны фрагментация ДНК, уменьшение объема и вакуолизация цитоплазмы и ядра, постепенное разрушение клеточной мембраны до апоптотных телец, которые выводятся путем фагоцитоза [25]. При ОПП эти две формы клеточной гибели могут сочетаться.

Однако, несмотря на то, что апоптоз является основным механизмом гибели клеток почечных канальцев при ОПП, существует несколько спорных моментов относительно вклада апоптоза в ОПП [45]. Во-первых, при апоптозе происходит гибель лишь 3–5 % клеток, что явно недостаточно

для развития тяжелых ренальных нарушений. Вторых, апоптоз чаще встречается в дистальных, в то время как некроз — в проксимальных канальцах. В-третьих, апоптоз можно рассматривать как физиологический процесс, который удаляет поврежденные клетки и, следовательно, может быть полезным для органа и организма в целом [12]. Однако после ишемического ОПП апоптоз протекает в два этапа: первый начинается через 6–12 часов после повреждения и достигает пика в течение 3 дней. В эту фазу происходит нарушение функций в первую очередь здоровых клеток, что сопровождается развитием почечной дисфункции. Второй этап наступает примерно через 7 дней, и его роль заключается в удалении отмерших и поврежденных клеток и, следовательно, в восстановлении функции ренального канальца.

Ингибирование апоптоза является перспективным методом профилактики и лечения при ишемическом ОПП. В настоящее время применение этих препаратов исследовано в основном только на животных, и они проявили наибольшую эффективность при введении до ишемической травмы. В настоящее время проходит клинические испытания общий ингибитор каспаз IDN-6556 при трансплантации печени у человека, который показал хорошие результаты в предотвращении ишемической травмы при пересадке легких и печени у лабораторных животных [34].

Также предварительное введение эритропоэтина способствует структурной и функциональной защите клеток канальцев, торможению апоптоза и регуляции антиапоптотического ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B [42]. Однако ингибирование NF- $\kappa$ B для уменьшения ишемического ОПП возможно путем уменьшения транскрипции провоспалительных факторов.  $\alpha_1$ -кислый гликопротеин, миноциклин, агонисты A<sub>1</sub>-аденозиновых рецепторов,  $\beta$ -лиганд рецептора активатора пролиферации пероксисом, индукторы белков теплового шока, ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы — все эти вещества в эксперименте показали эффективность функциональной защиты при ишемическом ОПП с угнетением процессов апоптоза и воспаления [27].

Неповрежденные клетки после ишемического ОПП начинают регенерировать. Маркером этого процесса являются дедифференциация эпителиоцитов и синтез ими виментина [5]. На следующем этапе синтезируются регуляторные гены, которые кодируют различные факторы роста: IGF-1, HGF и др. В дальнейшем клетки экспрессируют факторы дифференциации, такие как молекулы NCAM, остеопонтин, проходят фазу повторной дифференцировки до нормального, биполярного эндотелиоцита. В этих процессах важную роль играет липокалин-2, фактор ингибирования лейкозов, факторы транскрипции ETS-1 и Wnt-4.

Ишемия также приводит к увеличению эндотелиальной экспрессии различных молекул адге-

зии, которые повышают взаимодействие лейкоцитов с эндотелиоцитами, например ICAM-1, P- и E-селектинов. Несмотря на то, что предварительная обработка моноклональными антителами против ICAM-1 у мышей приводила к снижению ОПП, испытания на людях при пересадке трупной почки не выявили данного протективного эффекта [18]. Дальнейшие исследования показали, что ведущим компонентом в развитии ОПП является не эндотелиальный, а тромбоцитарный P-селектин. Возможные механизмы повреждения при этом включают в себя: 1) адгезию тромбоцитов к эндотелию с последующим прилипанием лейкоцитов; 2) адгезию тромбоцитов на нейтрофилах и закупорку этими агрегатами мелких перитубулярных капилляров [41]. Эти нарушения коагуляции в сочетании с изменениями в активности тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена типа 1 в почках сопровождаются отложением фибриновых депозитов, которые обнаруживаются при гистологическом исследовании почечных сосудов после ишемического ОПП [36].

Воспалительная реакция играет важную роль в ишемическом ОПП. Эндотелиальная дисфункция значительно усиливается генерацией большого количества медиаторов воспалительного ответа — провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ ) и цитокинов хемотаксиса (MCP-1, ИЛ-8, RANTES). Установлено, что плазменные уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 ассоциируются с уровнем смертности у пациентов с ОПП, а концентрация CXCR-3-связывающих хемокинов в моче — с развитием ОПП после трансплантации почки [40]. Главным компонентом провоспалительного ответа является толл-подобный рецептор-2 (TLR-2).

Нейтрофилы являются первыми из лейкоцитов, которые определяются в почках после ишемического ОПП. Нейтропения или использование антинейтрофильных антител приводят к частичной функциональной защите почек при ишемии, однако этот эффект не характерен для человека. Макрофаги также способны накапливаться в канальцах почек, как было показано на животных моделях, и этот процесс регулируется MCP-1 и индукцией рецептора CCR2 на макрофагах [43]. Также при ишемическом ОПП обнаруживаются Т-клетки. Нокаут по CD4/CD8 у мышей в эксперименте приводил к защите почек от ишемии, а введение «дикого» типа Т-клеток сопровождалось ОПП [4]. При этом установлено, что роль Т-клеток при ОПП неоднозначна из-за наличия защитных (Th2-фенотип) и повреждающих (Th1-фенотип) Т-клеток. Роль В-клеток в ОПП пока до конца не установлена. У мышей с дефицитом В-клеток отмечается повышенная устойчивость почек к ишемическому повреждению по сравнению с «диким» типом животных, несмотря на одинаковую ренальную инфильтрацию нейтрофилами и Т-клетками [7].

Активация системы комплемента при ишемическом ОПП влечет усиление воспалительной реакции. По сравнению с другими органами, в которых при ишемии-реперфузии система комплемента активируется по классическому пути, установлено, что в почках этот процесс протекает по альтернативному пути, а также по пути маннозосвязывающего лектина [31].

Ранее считалось, что конечным активным компонентом системы комплемента является C5b, однако сейчас установлена преобладающая роль C5a-компонента [2]. C5a является мощным хемотаксисом для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток. В почках рецептор к C5a-компоненту локализуется в проксимальных канальцах и на интерстициальных макрофагах [16]. Предварительное пероральное использование активных низкомолекулярных антагонистов C5a-рецепторов в эксперименте приводило к существенному уменьшению гистологических и функциональных нарушений в почках при ОПП [13].

Другим способом снижения повреждающего действия ишемического ОПП является использование веществ, которые модулируют воспалительные реакции и могут обеспечить ренальную защиту. Например, экспериментальное введение ИЛ-10, мощного противовоспалительного цитокина, обеспечивало нефропротекцию путем ингибирования синтеза цитокинов Th1-клетками [15]. Аналогичным действием обладают моноклональные антитела против провоспалительного ИЛ-6. Использование статинов сопровождается не только уменьшением уровня холестерина, но и противовоспалительным эффектом, снижением генерации активных форм кислорода, стимулированием образования NO эндотелием, что может быть полезным при защите почек от ишемии/реперфузии. Меланостимулирующий гормон также способен оказывать защитное действие при ишемическом ОПП путем ингибирования генов, которые вызывают воспалительные и цитотоксические повреждения почек, а также усиливает протективный эффект эритропоэтина даже при приеме внутрь после ишемии почек [19].

Таким образом, патофизиологические аспекты острого ренального повреждения достаточно многогранны, однако их необходимо иметь в виду при развитии нарушений функции почек у больных, перенесших кардиохирургическую операцию.

**Авторы уведомляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов.**

## Список литературы

1. Acker C.G., Singh A.R., Flick R.P. et al. A trial of thyroxine in acute renal failure // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 57. — P. 293-298.
2. Arumugam T.V., Shiels I.A., Woodruff T.M. et al. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury // *Shock.* — 2004. — Vol. 21. — P. 401-409.
3. Ashworth S.L., Southgate E.L., Sandoval R.M. et al. ADF/cofilin mediates actin cytoskeletal alterations in LLC-PK cells

during ATP depletion // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. F852-F862.

4. Basile D.P., Donohoe D., Roethe K., Osborn J.L. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. F887-F899.

5. Bonventre J.V. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 855-861.

6. Burne M.J., Daniels F., El Ghandour A. et al. Identification of the CD4(+) T cell as a major pathogenic factor in ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108. — P. 1283-1290.

7. Burne-Taney M.J., Ascon D.B., Daniels F. et al. B cell deficiency confers protection from renal ischemia reperfusion injury // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 171. — P. 3210-3215.

8. Cantarovich F., Rangoonwala B., Lorenz H. et al. High-dose furosemide in acute renal failure study group: High-dose furosemide for established ARF: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 44. — P. 402-409.

9. Castaneda M.P., Swiatecka-Urban A., Mitsnefes M.M. et al. Activation of mitochondrial apoptotic pathways in human renal allografts following ischemia-reperfusion // *Transplantation.* — 2003. — Vol. 76. — P. 50-54.

10. Cheng C.W., Rifai A., Ka S.M. et al. Calcium-binding proteins annexin A2 and S100A6 are sensors of tubular injury and recovery in acute renal failure // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 68. — P. 2694-2703.

11. Dagher P.C. Apoptosis in ischemic renal injury: Roles of GTP depletion and p53 // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P. 506-509.

12. Damianovich M., Ziv I., Heyman S.N. et al. ApoSense: A novel technology for functional molecular imaging of cell death in models of acute renal tubular necrosis // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2006. — Vol. 33. — P. 281-291.

13. de Vries B., Kohl J., Leclercq W.K. et al. Complement factor C5a mediates renal ischemia-reperfusion injury independent from neutrophils // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 3883-3889.

14. de Vries B., Walter S.J., Bonsdorff L.V. et al. Reduction of circulating redox-active iron by apotransferrin protects against renal ischemia-reperfusion injury // *Transplantation.* — 2004. — Vol. 77. — P. 669-675.

15. Deng J., Kohda Y., Chiao H. et al. Interleukin-10 inhibits ischemic and cisplatin-induced acute renal injury // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60. — P. 2118-2128.

16. Fayyazi A., Scheel O., Werfel T. et al. The C5a receptor is expressed in normal renal proximal tubular but not in normal pulmonary or hepatic epithelial cells // *Immunology.* — 2000. — Vol. 99. — P. 38-45.

17. Fine L.G., Norman J.T. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 74. — P. 867-872.

18. Friedewald J.J., Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P. 486-490.

19. Gong H., Wang W., Kwon T.H. et al. EPO and alpha-MSH prevent ischemia/reperfusion-induced down-regulation of AQP5 and sodium transporters in rat kidney // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P. 683-695.

20. Heddleston J.M., Li Z., Lathia J.D. et al. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells // *Br. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 102. — P. 789-795.

21. Higgins D.F., Kimura K., Bernhardt W.M. et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 3810-3820.

22. Himmelfarb J., McMonagle E., Freedman S. et al. The PICARD Group: Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 2449-2456.

23. Horton M.A. Arg-Gly-Asp (RGD) peptides and peptidomimetics as therapeutics: Relevance for renal diseases // *Exp. Nephrol.* — 1999. — Vol. 7. — P. 178-184.

24. Janssen W.M., Beekhuis H., de Bruin R. et al. Noninvasive measurement of intrarenal blood flow distribution: kinetic model of

renal <sup>125</sup>I-hippuran handling // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 269. — P. F571-F580.

25. Kaushal G.P., Basnakian A.G., Shah S.V. Apoptotic pathways in ischemic acute renal failure // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P. 500-505.

26. Lanugos O., Wald R., O'Bell J.W. et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 1. — P. 43-51.

27. Lee H.T., Gallos G., Nasr S.H., Emala C.W. A1 adenosine receptor activation inhibits inflammation, necrosis, and apoptosis after renal ischemia-reperfusion injury in mice // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 102-111.

28. Lee H.T., Xu H., Nasr S.H. et al. A1 adenosine receptor knockout mice exhibit increased renal injury following ischemia and reperfusion // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. F298-F306.

29. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 21. — P. 212-222.

30. Molitoris B.A. Actin cytoskeleton in ischemic acute renal failure // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P. 871-883.

31. Moller-Kristensen M., Wang W., Ruseva M. et al. Mannan-binding lectin recognizes structures on ischaemic perfused mouse kidneys and is implicated in tissue injury // *Scand. J. Immunol.* — 2005. — Vol. 61. — P. 426-434.

32. Mori K., Lee H.T., Rapoport D. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 610-621.

33. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to endstage renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 17-25.

34. Quadri S.M., Segall L., de Perrot M. et al. Caspase inhibition improves ischemia-reperfusion injury after lung transplantation // *Am. J. Transplant.* — 2005. — Vol. 5. — P. 292-299.

35. Rehm M., Bruegger D., Christ F. et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery

with global and regional ischemia // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 1896-1906.

36. Roelofs J.J., Rouschop K.M., Leemans J.C. et al. Tissue-type plasminogen activator modulates inflammatory responses and renal function in ischemia reperfusion injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 131-140.

37. Schnermann J., Homer W. Smith Award lecture. The juxtaglomerular apparatus: From anatomical peculiarity to physiological relevance // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1681-1694.

38. Schrier R.W., Wang W., Poole B., Mitra A. Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 5-14.

39. Shilliday I.R., Sherif M. Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — Vol. 1. — P. CD003421.

40. Simmons E.M., Himmelfarb J., Sezer M.T. et al. PICARD Study Group: Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65. — P. 1357-1365.

41. Singbartl K., Ley K. Leukocyte recruitment and acute renal failure // *J. Mol. Med.* — 2004. — Vol. 82. — P. 91-101.

42. Spandou E., Tsouchnikas I., Karkavelas G. et al. Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion model // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — Vol. 21. — P. 330-336.

43. Sung F.L., Zhu T.Y., Au-Yeung K.K., Siow Y.L. Enhanced MCP-1 expression during ischemia/reperfusion injury is mediated by oxidative stress and NF-kappaB // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 62. — P. 1160-1170.

44. Tanaka T., Nangaku M. The role of hypoxia, increased oxygen consumption, and hypoxia-inducible factor-1 alpha in progression of chronic kidney disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2010. — Vol. 19. — P. 43-50.

45. Villanueva S., Cespedes C., Vio C.P. Ischemic acute renal failure induces the expression of a wide range of nephrogenic proteins // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2005. — Vol. 290. — P. R861-R870.

Получено □

Морозов Ю.О., Марченко Т.В.

Федеральна державна бюджетна установа «Російський науковий центр хірургії імені академіка Б.В. Петровського» РАМН, Москва, Росія

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГОСТРОГО НИРКОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Резюме.** В огляді літератури наводяться сучасні відомості про патофізіологічні аспекти гострого ниркового пошкодження. Розглядаються питання участі в ньому цитокінів, клітин імунної системи, системи комплементу, медіаторів запалення. Наведено експериментальні дані з нефропротекції різними агентами.

**Ключові слова:** гостре ниркове пошкодження, патофізіологія, нефропротекція.

Morozov Yu.A., Marchenko T.V.

Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky» of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

## PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF ACUTE RENAL INJURY (LITERATURE REVIEW)

**Summary.** The review of literature provides information on the current pathophysiological aspects of acute renal injury. The issues of participation of cytokines, immune system cells, the complement system, inflammatory mediators are considered. Experimental data on nephroprotection of different agents are presented.

**Key words:** acute kidney injury, pathophysiology, nephroprotection.

### Уменьшение кислотности пищи замедляет прогрессирование почечных процессов

*Kidney Week, 2012: American Society of Nephrology 45<sup>th</sup> Annual Meeting  
Medscape Medical News: Acid-Reducing Diet Slows Kidney Damage (Daniel M. Keller, PhD, Nov. 19, 2012)*

Согласно новому исследованию, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и артериальной гипертензией, сокративших потребление пищевых кислот за счет увеличения доли фруктов и овощей или принимавших бикарбонат, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была более сохранной.

Исследователи проверили гипотезу о том, что фрукты и овощи или бикарбонат натрия ( $\text{NaHCO}_3$ ) могут замедлить темпы снижения умеренно сниженной функции почек у пациентов с артериальной гипертензией на фоне ХБП, высокой экскреции белка и умеренным метаболическим ацидозом (РТСО<sub>2</sub> уровня от 22 до 24 ммоль/л).

Пациенты были рандомизированы на 3 группы: 1) получавшие фрукты и овощи, снижающие почечную нагрузку кислотами на 50 % (n = 36); 2) получавшие перорально  $\text{NaHCO}_3$  с аналогичным метаболическим эффектом (n = 36); 3) группа контроля (n = 36). Необходимые клинические тесты проводились при включении в исследование и ежегодно в течение 3 лет.

В течение 3 лет во всех 3 группах наблюдали снижение систолического артериального давления по сравнению с исходным (P < 0,05) в диапазоне от 157–166 мм рт.ст. до 137 мм рт.ст. в контрольной группе, 136 мм рт.ст. — во второй группе ( $\text{NaHCO}_3$ ) и 130 мм рт.ст. — у принимавших фрукты и овощи. Систолическое давление в этой группе было самое низкое, а также значительно ниже, чем в контрольной группе (P < 0,05).

СКФ была одинаковой в 3 группах в начале исследования — 39 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В течение 3 лет расчетная СКФ снизилась по сравнению с исходной во всех 3 группах (P < 0,05), но на меньшую величину в группах, получавших фрукты/овощи и  $\text{NaHCO}_3$ . Расчетная СКФ в этих группах не различалась, но была достоверно выше, чем в контрольной группе (P < 0,05).

Таким образом, сокращение в рационе кислот приводит к сохранению СКФ у пациентов с ХБП, гипертензией, протеинурией и умеренным метаболическим ацидозом. Концентрация ангиотен-

зиногена в моче снизилась в группах пациентов, принимавших фрукты/овощи или бикарбонат, что, возможно, обусловило меньший темп потери СКФ в сравнении с контрольной группой пациентов с ХБП.

Итак, снижение кислотности пищи может иметь предупредительный эффект в сохранении СКФ у пациентов с ХБП.

### Эффективность фибратов при заболеваниях почек: систематический обзор и метаанализ

*Min Jun, BSc (Hons.), MSc (Clin. Epi.), Bin Zhu, MD, PhD, Marcello Tonelli, MD, PhD, Meg J. Jardine, MBBS, PhD, Anushka Patel, MBBS, PhD, Bruce Neal, MB, ChB, PhD, Thaminda Liyanage, MBBS, Anthony Keech, MBBS, MSc (Epid.), Alan Cass, MBBS, PhD, Vlado Perkovic, MBBS, PhD  
J. Am. Coll. Cardiol. — 2012. — 60(20). — 2061-2071.  
© 2012 Elsevier Science, Inc.*

Целью данного систематического обзора и метаанализа было определение эффективности и безопасности терапии фибратами при хронической болезни почек (ХБП).

**Обоснование.** Терапия фибратами демонстрирует скромные результаты со стороны сердечно-сосудистой системы у людей с повышенным сердечно-сосудистым риском. Существуют ограниченные свидетельства о клинических преимуществах и безопасности фибратов у пациентов с ХБП.

**Методы.** Анализ баз данных MEDLINE, EMBASE и CochraneLibrary проведен за период с 1950 по январь 2012 года для выявления проспективных рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния фибратов в сравнении с плацебо при ХБП.

Отобраны результаты 10 исследований, включающих 16 869 участников. У пациентов с легкой и умеренной ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) фибраты улучшали липидный профиль: снижение общего холестерина (−0,32 ммоль/л, p = 0,05) и уровня триглицеридов (−0,56 ммоль/л, p = 0,03), но не липопротеидов низкой плотности (−0,01 ммоль/л, p = 0,83); увеличивали концентрацию липопротеидов высокой плотности (0,06 ммоль/л, p = 0,001). У пациентов с сахарным диабетом фибраты снижали риск прогрессирования альбуминурии (относительный риск (ОР) 0,86, 95% доверительный

интервал (ДИ) 0,76–0,98,  $p = 0,02$ ). Креатинин сыворотки увеличивался при проведении терапии фибратами (33 мкмоль/л,  $p < 0,001$ ), расчетная СКФ снижалась (–2,67 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p = 0,01$ ), но не было задокументировано значимого увеличения риска терминальной стадии ХПН (ОР 0,85; 95% ДИ 0,49–1,49;  $p = 0,575$ ). У пациентов со СКФ от 30 до 59,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> фибраты снижали риск основных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,70; 95% ДИ 0,54–0,89;  $p = 0,004$ ) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,60; 95% ДИ 0,38–0,96,  $p = 0,03$ ), но не влияли на смертность от всех причин.

**Выводы.** Фибраты улучшают липидный профиль и предупреждают сердечно-сосудистые события у пациентов с ХБП. Они уменьшают альбуминурию и обратимо повышают креатинин сыворотки крови, но их влияние на главные исходы заболеваний почек остаются неизвестными. Эти результаты показывают, что фибраты занимают определенное место в снижении сердечно-сосудистого риска у людей с легкой и умеренной ХБП.

### Терапия эстрогенами при недержании мочи у постменопаузальных женщин

Cody J.D., Jacobs M.L., Richardson K. et al. *Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. — 2012, Oct. 17; 10:CD001405. doi: 10.1002/14651858.CD001405.pub3. (Review) PMID: 23076892*

**Обоснование.** Вполне возможно, что дефицит эстрогенов может быть этиологическим фактором в развитии недержания мочи у женщин. Перед вами обновление Кокрановского обзора, впервые опубликованного в 2003 году и впоследствии пересмотренного в 2009 году.

**Цель:** оценить влияние местных и системных эстрогенов, используемых для лечения недержания мочи у женщин.

**Методы.** Проведен поиск в Кокрановском регистре по недержанию мочи (на 21 июня 2012), который включил в себя базы данных MEDLINE, Кокрановского центрального регистра контролируемых испытаний (CENTRAL) и ручной поиск в журналах и материалах конференций, а также списки литературы соответствующих статей.

Критерии отбора: рандомизированные или квазирандомизированные контролируемые испытания, которые включали использование эстрогенов по крайней мере в одной ветви исследования у женщин с симптоматическим или уродинамическим диагнозом стрессового, ургентного или смешанного недержания мочи или других мочевого симптомов в постменопаузе.

Сбор и анализ данных: испытания были оценены по риску на пригодность для включения авторами обзора. Данные были получены по крайней мере от двух авторов с перекрестной проверкой. Анализ подгрупп проводили члены группы с участием системной администрации. Где было возможно, использовали метаанализ.

**Основные результаты.** Было отобрано тридцать четыре исследования, включавших 19 676 женщин с недержанием мочи, из которых 9599 получили терапию эстрогенами (1464 участвующие в испытаниях использовали местное вагинальное введение эстрогена). Размер выборки составил от 16 до 16 117 женщин. В испытаниях использовались различные комбинации эстрогенов, дозы, длительность лечения и продолжительность наблюдения.

Комбинированный результат шести исследований при системном приеме эстрогенов показал худшие результаты, чем в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 1,32, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–1,48). Этот результат был сильно отягощен подгруппой женщин из исследования Hendrix, в котором было большое количество участниц и длительность наблюдения в один год. Все женщины прошли гистерэктомию и в лечении использовали конъюгированные лошадиные эстрогены. Результаты у женщин с интактной маткой и сочетанной терапией «эстроген/прогестерон» также показали статистически значимое ухудшение в симптомах недержания мочи (ОР 1,11; 95% ДИ 1,04–1,18). Получен ряд доказательств, что локально используемые эстрогены (например, вагинальные кремы или свечи) могут улучшать состояние при недержании мочи (ОР 0,74; 95% ДИ от 0,64 до 0,86). В целом отмечено за 24 часа на 1–2 эпизода недержания мочи меньше у женщин, получавших лечение с местными эстрогенами, у них также реже отмечали ургентность при меньшей частоте мочеиспусканий. Никаких серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, хотя некоторые женщины испытывали вагинальные кровянистые выделения, болезненность в груди или тошноту. По результатам одного большого исследования, женщины, получавшие системную терапию эстрогенами с прогестагенами или без них, по иным причинам, чем недержание мочи, чаще сообщали о появлении новых эпизодов недержания мочи. Одно небольшое исследование показало, что женщины с большей вероятностью имеют улучшение в уменьшении недержания мочи после тренировки мышц тазового дна, чем при местной терапии эстрогенами (ОР 2,30; 95% ДИ 1,50–3,52). Собранных данных было слишком мало для решения вопросов о сравнении эстрогенов с другими комбинациями или методами лечения, в том числе различными видами и формами эстрогенов.

**Выводы.** Симптомы недержания мочи могут быть уменьшены с помощью местного лечения эстрогенами. Тем не менее существует недостаточно доказательств, когда после отмены эстрогенов заканчивается их клинический эффект и нет никакой информации о долгосрочных эффектах такой терапии. Наоборот, системная заместительная гормональная терапия с использованием конъюгированных лошадиных эстрогенов может ухудшить симптомы недержания мочи. Существует слишком мало данных для обоснованного решения о других аспектах терапии эстрогенами, таких как тип, дозы, пути введения эстрогена. Имеется возможный риск рака эндометрия и молочной железы после длительного использования системных эстрогенов, что предполагает ограничение периода времени назначения эстрогенов, особенно у женщин с интактной маткой.

## Индекс массы тела у 1,2 млн подростков и риск терминальной хронической почечной недостаточности

Asaf Vivante, MD; Eliezer Golan, MD; Dorit Tzur, MBA; Adi Leiba, MD; Amir Tirosh, MD, PhD; Karl Skorecki, MD; Ronit Calderon-Margalit, MD, MPH  
*Arch. Intern. Med.* — 2012. — 172(21). — 1644-1650.  
doi:10.1001/2013.jamainternmed.85.

Взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) подростка и будущими рисками терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН) остается до конца не выясненной, в том числе при диабетической нефропатии. Авторы проанализировали связь между ИМТ в подростковом возрасте и риском развития терминальной ХПН от всех причин как при диабетическом поражении почек, так и без диабета.

Ретроспективно оценены медицинские данные 1 194 704 подростков в возрасте от 17 лет, которые проверялись на пригодность к военной службе за период с 1 января 1967 г. по 31 декабря 1997 г. из израильского реестра ТХПН. Также в анализ включены наблюдения по лечению ХПН в период с 1 января 1980 г. по 31 мая 2010 г. Для оценки отношения рисков (ОР) в зависимости от ИМТ были использованы модели пропорциональных рисков.

**Результаты.** За 30 478 675 последующих человеко-лет (в среднем [SD] 25,51 [8,77] человеко-лет) 874 участника (713 мужчин и 161 женщина) стали получать лечение в связи с ТХПН, общий уровень заболеваемости составил 2,87 случая на 100 000 человеко-лет. По сравнению с подростками с нормальным весом подростки с избыточным весом (85–95-й перцентиль ИМТ) и подростки с ожирением ( $\geq$  95-й перцентиль ИМТ) имели повышенный риск развития ТХПН при заболеваемости 6,08 и 13,40 случая на

100 000 человеко-лет соответственно. В многомерной модели с поправкой на пол, страну происхождения, систолическое артериальное давление и срок участия в исследовании избыточный вес связан с риском в 3,00 (95% ДИ 2,5–3,6) и ожирение с риском в 6,89 (95% ДИ 5,52–8,59) для всех причин развития ТХПН. Избыточный вес (ОР 5,96; 95% ДИ 4,41–8,06) и ожирение (ОР 19,37; 95% ДИ 14,13–26,55) были сильными и независимыми факторами риска развития диабетической ТХПН. Позитивные ассоциации избыточного веса (ОР 2,17; 95% ДИ 1,71–2,74) и ожирения (ОР 3,41; 95% ДИ 2,42–4,79) с ХПН у пациентов без диабета также были документально подтверждены.

**Выводы.** Избыточный вес и ожирение у подростков были связаны со значительным увеличением риска развития ТХПН в течение последующего 25-летнего периода наблюдения. Повышенный индекс массы тела является существенным фактором риска для больных сахарным диабетом и без диабета в возможности развития ТХПН.

## Лечение острого антителопосредованного отторжения почечного трансплантата

Roberts D.M., Jiang S.H., Chadban S.J. *The Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients // A Systematic Review. Transplantation.* — 2012, Oct. 1. (Review)  
PMID: 23032865

Антителопосредованное отторжение (АОО) является признанной причиной потери трансплантата у реципиентов почечного трансплантата. Существующие методы лечения направлены на удаление циркулирующих донор-специфических антител путем блокирования их действия или сокращения их выработки.

**Методы.** Авторы провели систематический обзор с целью определения эффективности препаратов для лечения острого почечного АОО аллотрансплантатов. Электронные базы данных, списки литературы, а также материалы конференций были выбраны для поиска контролируемых испытаний. Нерандомизированные публикации были также рассмотрены с целью их обсуждения.

**Результаты.** Авторы выявили 10 388 цитированных, в том числе пять рандомизированных и семь нерандомизированных контролируемых испытаний. Рандомизированные исследования были небольшими (в среднем 13 пациентов на группу наблюдений, диапазон составил 5–23). Четыре из них рассматривали эффективность плазмафереза (один из них продемонстрировал успешные результаты) и один — иммуноадсорбции (также с позитивными данными). Выраженная гетероген-

ность результатов была очевидной, включая определение тяжести АОО и его лечения. Конечная точка «выживаемость трансплантата» была общим критерием для всех исследований. Небольшие нерандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали успешность терапии ритуксимабом или бортезомибом. Из имеющихся данных не стало очевидным влияние дозы и режима назначения препаратов на клинический ответ при любом из современных методов лечения.

**Выводы.** Данные, описывающие эффективность лечения АОО у почечных аллотрансплантатов, имеют низкое или очень низкое качество. Требуется проведение крупных рандомизированных контролируемых испытаний и исследований «доза — ответ».

### Влияние цинакалцета на кардиоваскулярные болезни у пациентов, получающих диализ

*The EVOLVE Trial Investigators. Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis // N. Engl. J. Med. — 2012, Nov. 3. (Original) PMID: 23121374*

Нарушения минерального обмена, в том числе при вторичном гиперпаратиреозе, способствуют внескелетной (в том числе сосудистой) кальцификации у пациентов с хроническим заболеванием почек. Была выдвинута гипотеза о том, что лечение кальцимиметиком цинакалцетом может снизить риск смерти или нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов.

**Методы.** В этом клиническом исследовании были рандомизированы 3883 пациента с уме-

ренным и тяжелым вторичным гиперпаратиреозом (средний уровень интактного паратгормона 693 пг/мл (с 10-го по 90-й перцентиль, 363 на 1694)), которые получали лечение гемодиализом, для назначения цинакалцета или плацебо. Все пациенты имели право на получение обычной терапии, включая фосфатные биндеры, витамин D или препараты обеих групп. Пациенты наблюдались длительно до 64 месяцев. Основной конечной точкой исследования было время до смерти, инфаркта миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или периферическое сосудистое событие.

**Результаты.** Средняя продолжительность исследования составила 21,2 месяца в группе получавших цинакалцет по сравнению с 17,5 месяца в группе плацебо. Основная комбинированная конечная точка была достигнута у 938 из 1948 пациентов (48,2 %) в группе цинакалцета и у 952 из 1935 пациентов (49,2 %) в группе плацебо (относительный риск в группе цинакалцета по сравнению с группой плацебо составил 0,93, 95% доверительный интервал от 0,85 до 1,02; P = 0,11). Гипокальциемия и жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта значительно чаще наблюдали у пациентов, получающих цинакалцет.

**Заключение.** Цинакалцет не позволил существенно снизить риск смерти или основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с умеренным и тяжелым вторичным гиперпаратиреозом, получавших лечение диализом. (При поддержке Amgen; EVOLVE ClinicalTrials.gov номер, NCT00345839.) □

## Анонсы следующего номера:

Комитет СМЕ ERA-EDTA утвердил проведение 7-й академии REENA, посвященной имплементации руководств KDIGO (2012) в нефрологическую практику — 7<sup>th</sup> REENA: KDIGO guidelines application in practice. Академия состоится 13 сентября 2013 года в загородном комплексе «Адмирал» (г. Ирпень). Подробности на сайте [www.nephrology.kiev.ua](http://www.nephrology.kiev.ua) и по тел. 050-444-87-88 (Иванов Д.Д.)

В номере 3 журнала «Почки» будет представлен перевод руководств KDIGO, посвященных клинической тактике ведения артериальной гипертензии при ХБП (декабрь 2012) и анемии при ХБП (август 2012).

## 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»)

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС  
**21742**



## Газета «Новости медицины и фармации»

*Надежный источник научной информации для врачей различных специальностей по различным разделам медицины, освещение вопросов реформирования здравоохранения в Украине, проблем отношений между врачом, пациентом и обществом.*



ШЕФ-РЕДАКТОР  
**Заславский**  
Александр Юрьевич



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
**Брандис**  
Татьяна Яковлевна



ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА  
**Куприненко**  
Наталья Васильевна

### ТЕМАТИЧЕСКИЕ НОМЕРА ГАЗЕТЫ «НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ»

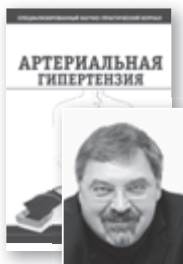
- Антимикробная и противовирусная терапия
- Аллергология и пульмонология
- Гастроэнтерология
- Кардиология и ревматология
- Неврология
- Офтальмология



## Журнал «Артериальная гипертензия»

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС  
**99320**

*В журнале освещаются современные подходы к диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии и ее осложнений.*



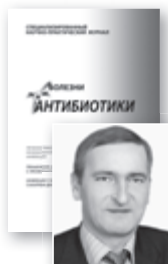
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
**Сиренко**  
Юрий Николаевич

Заведующий отделом симптоматических артериальных гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, президент Всеукраинского общественного объединения против гипертензии, главный внештатный кардиолог МЗ Украины, д.м.н., профессор.

## Журнал «Болезни и антибиотики»

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС  
**89699**

*Традиционные работы по диагностике и лечению инфекций и статьи о новых открытиях в области антибиотикотерапии.*



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
**Березняков**  
Игорь Геннадьевич

Заведующий кафедрой терапии ХМАПО, президент Украинской ассоциации за рациональное использование антибиотиков, д.м.н., профессор.

## Журнал «Боль. Суставы. Позвоночник»

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС  
**89698**

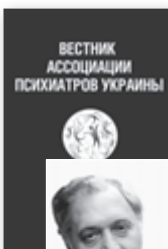
*В журнале освещаются проблемы боли, современные подходы к диагностике и лечению заболеваний суставов и позвоночника.*



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
**Поворознюк**  
Владислав Владимирович

Заслуженный деятель науки и техники Украины, президент Украинской ассоциации остеопороза, член правления Всемирной ассоциации остеопороза (IOF), президент Украинской ассоциации менопаузы, андропаузы и заболеваний костно-мышечной системы, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, д.м.н., профессор.

## Журнал «Вестник Ассоциации психиатров Украины»



*Профессиональное научно-практическое издание для врачей-психиатров и врачей других специальностей, интересующихся проблемами психиатрии.*

И.о. шеф-редактора  
**Глузман**  
Семен Фишелевич

Президент  
Ассоциации психиатров Украины

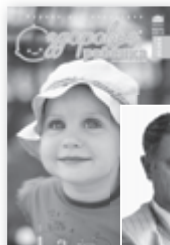
# ВНИМАНИЕ! Подписная кампания на 2013 год



## ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

### Журнал «Здоровье ребенка»

подписной индекс  
**95264**



Статьи по клинической педиатрии и инфекционной патологии у детей, современные методы исследования, диагностики и лечения в педиатрии.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
**Юлиш Евгений Исаакович**

Заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, д.м.н., профессор.

### Журнал «Медико-социальные проблемы семьи»



Журнал для акушеров, гинекологов, андрологов. Освещение научно-практических разработок в области акушерства, гинекологии, репродуктологии и андрологии.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
**Чайка Владимир Кириллович**

Заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, член-корреспондент НАМН Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, д.м.н., профессор.

### Журнал «Медицина неотложных состояний»

подписной индекс  
**94563**



Избранные лекции по медицине неотложных состояний; материалы, освещающие проблемы патофизиологии, клиники и лечения критических состояний.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
**Никонов Вадим Владимирович**

Заведующий кафедрой медицины неотложных состояний, медицины катастроф и военной медицины ХМАПО, действительный член Международной академии ЭИН, д.м.н., профессор.

### Международный неврологический журнал

подписной индекс  
**91338**



Научные работы и доклады ведущих ученых и практических врачей по неврологии с обзорами по сложным дисциплинам.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
**Евтушенко Станислав Константинович**

Лауреат Государственной премии Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой детской и общей неврологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, д.м.н., профессор.

### Международный эндокринологический журнал

подписной индекс  
**94553**



«Международный эндокринологический журнал» — информация о новейших научных разработках, о современных методах диагностики и лечения эндокринологических заболеваний.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
**Панькив Владимир Иванович**

Заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, д.м.н., профессор.

### Журнал «Почки»

подписной индекс  
**68277**



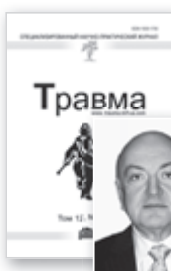
Научно-практический журнал для врачей, занимающихся лечением заболеваний почек и их осложнений.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
**Иванов Дмитрий Дмитриевич**

Заслуженный врач Украины, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, д.м.н., профессор.

### Журнал «Травма»

подписной индекс  
**96022**

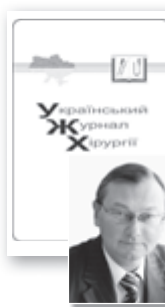


Освещение научно-практических разработок в области травматологии и ортопедии.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
**Климовицкий Владимир Гарриевич**

Заслуженный врач Украины, директор НИИ травматологии и ортопедии, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, д.м.н., профессор.

### Украинский журнал хирургии



Профессиональное специализированное издание, освещающее научно-практические разработки в области хирургии.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
**Кондратенко Петр Геннадьевич**

Заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины, заведующий кафедрой хирургии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, председатель Ассоциации хирургов Донецкой области, член правления Ассоциации хирургов Украины, д.м.н., профессор.

## ПРЕИМУЩЕСТВА ОФОРМЛЕНИЯ РЕДАКЦИОННОЙ ПОДПИСКИ:



1 Оплата за издания производится без почтового сбора (цены указаны в бланке заказа).



2 Оформляя редакционную подписку на любое издание, Вы получаете сертификат магазина «Буквамед» с 7% скидкой.



3 При оформлении редакционной подписки на газету «Новости медицины и фармации» Вы получаете в подарок книгу «Когда опасен новый грипп?»



4 При оформлении редакционной подписки на газету «Новости медицины и фармации» + один из тематических номеров газеты «Новости медицины и фармации» Вы дополнительно получаете в подарок книги «Конспект врача» по тематике выбранного Вами тематического выпуска.



5 При оформлении подписки на один из журналов Вы получаете в подарок книгу Издательского дома «Заславский» по тематике выбранного Вами журнала.

**Мы рады видеть Вас  
среди подписчиков  
Издательского дома «Заславский»  
в 2013 году.**

**Надеемся, что все наши издания,  
а также все подготовленные нами по-  
дарки, которые Вы получите, будут Вам  
полезны и интересны.  
Ждем Вас.**

## РЕКВИЗИТЫ ДЛЯ ПОДПИСКИ НА НАШИ ИЗДАНИЯ

Оформить подписку на **наши издания** на 2013 год можно в любом почтовом отделении Украины.

**Редакционную подписку можно оформить через сберкаассу любого банка.**

**Для оплаты редакционной подписки необходимо взять стандартный бланк извещения (повідомлення) в сберкаассе и заполнить следующие графы:**

**Поточний рахунок** — 26009012025985.

**Ідентифікаційний код** — 2411800503.

**Одержувач платежу** —

ФЛП Заславская Л.М.

**Код установи банку** — 321723.

**Найменування установи банку** —

ПАТ «БТА Банк», г. Киев.

**Прізвище, ім'я, по батькові платника** —

укажите полностью ваши фамилию, имя, отчество.

**Адреса** — укажите ваш полный адрес.

**Ідентифікаційний номер** — не нужно заполнять эту графу.

**Призначення платежу** — в этой графе вы должны указать, что именно вы хотите приобрести.

**Період призначення платежу** — на 2013 год.

**Код виду платежу** — не нужно заполнять эту графу.

**Код бюджетної класифікації** — не нужно заполнять эту графу.

**Сума** — укажите общую сумму согласно стоимости выбранных позиций.

**Пеня** — не нужно заполнять эту графу.

**Усього** — укажите общую сумму согласно стоимости выбранных позиций.

**Підпис платника** — ваша подпись.

После оплаты вам нужно сделать копию квитанции, заполнить анкету подписчика, а также бланк заказа, отметив в нем галочками все издания, которые вы выбрали и оплатили, и отправить нам по адресу:  
83030, г. Донецк, а/я 1347.  
**Тел./факс +380 62 338-21-11.**  
**E-mail: info@mif-ua.com**

# БЛАНК ЗАКАЗА РЕДАКЦИОННАЯ ПОДПИСКА на периодические издания на 2013 год

1. Газета «Новости медицины и фармации»  
(гл. редактор Т.Я. Брандис) (22 номера).....396,00
2. Журнал «Артериальная гипертензия»  
(гл. редактор Ю.Н. Сиренко) (6 номеров).....300,00
3. Журнал «Болезни и антибиотики»  
(гл. редактор И.Г. Березняков) (2 номера).....100,00
4. Журнал «Боль. Суставы. Позвоночник»  
(гл. редактор В.В. Поворознюк) (4 номера).....200,00
5. Журнал «Вестник Ассоциации психиатров Украины»  
(и.о. шеф-редактора С.Ф. Глузман) (6 номеров).....300,00
6. Журнал для педиатров «Здоровье ребенка»  
(гл. редактор Е.И. Юлиш) (8 номеров).....400,00
7. Журнал «Медико-соціальні проблеми сім'ї»  
(гл. редактор В.К. Чайка) (4 номера).....200,00
8. Журнал «Медицина неотложных состояний»  
(гл. редактор В.В. Никонов) (8 номеров).....400,00
9. «Международный неврологический журнал»  
(гл. редактор С.К. Евтушенко) (8 номеров).....400,00
10. «Международный эндокринологический журнал»  
(гл. редактор В.И. Панькив) (8 номеров).....400,00
11. Журнал «Почки»  
(гл. редактор Д.Д. Иванов) (4 номера).....200,00
12. Журнал «Травма»  
(гл. редактор В.Г. Климовицкий) (6 номеров).....300,00
13. «Український журнал хірургії»  
(гл. редактор П.Г. Кондратенко) (4 номера).....200,00

## ТЕМАТИЧЕСКИЕ НОМЕРА газеты «Новости медицины и фармации» на 2013 год

14. Аллергология и пульмонология (2 номера).....100,00
15. Антимикробная и противовирусная терапия (2 номера).....100,00
16. Гастроэнтерология (6 номеров).....300,00
17. Кардиология и ревматология (6 номеров).....300,00
18. Неврология (6 номеров).....300,00
19. Офтальмология (2 номера).....100,00

## СПЕЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

20. Комплект специалиста  
(Газета «Новости медицины и фармации» + любой журнал).....796,00
21. Комплект-ПРОФИ (для лечебных учреждений и медицинских вузов)  
(Газета «Новости медицины и фармации» + все журналы).....4 996,00

## АНКЕТА ПОДПИСЧИКА

Фамилия \_\_\_\_\_  
 Имя \_\_\_\_\_ Отчество \_\_\_\_\_  
 Специальность \_\_\_\_\_  
 Место работы \_\_\_\_\_  
 Должность \_\_\_\_\_  
 Телефоны: рабочий \_\_\_\_\_ домашний \_\_\_\_\_  
 мобильный \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_  
**АДРЕС:** Индекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_  
 Район \_\_\_\_\_ Город \_\_\_\_\_  
 Улица \_\_\_\_\_ Дом \_\_\_\_\_ Кв. \_\_\_\_\_

С целью выполнения условий ЗУ «О защите персональных данных» № 2297-VI от 01.06.2010 г. подписчик добровольно дает свое безусловное согласие на обработку издателем любых персональных данных подписчика.

Дата \_\_\_\_\_ Личная подпись \_\_\_\_\_

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](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)

## БЛАНК КНИЖНОГО ЗАКАЗА

Код книги	Название книги	К-во, шт.

### НЕФРОЛОГИЯ

НЕФРОЛОГИЯ		
<b>Н04003</b>	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.	<b>49,00</b>
<b>Н04037</b>	Нефрология. Ревматология: учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. — 240 с.	<b>80,00</b>
<b>Н04018</b>	Нефрология: главные аспекты. - 2-е изд., перераб. / В.М. Мавродий. — 64 с.	<b>364,00</b>
<b>Н04016</b>	Нефрология: национальное руководство (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина. — 720 с.	<b>32,00</b>
<b>Н04030</b>	Нефрология: учебное пособие / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук. — 168 с.	<b>105,00</b>
<b>Н04036</b>	Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Е.М. Шилова. — 696 с.	<b>175,00</b>
<b>Н04011</b>	Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования.- 2 изд., испр. и доп. (книга + CD-диск) / Под ред. Е.М. Шилова. — 696 с.	<b>160,00</b>
<b>Н04043</b>	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (2-ге вид., переробл.) / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с.	<b>339,00</b>
<b>Н04034</b>	Основи нефрології / За ред. М.О. Колесника. — 380 с.	<b>45,00</b>
<b>Н04012</b>	Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с.	<b>248,00</b>
<b>Н04008</b>	Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский.	<b>352,00</b>

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ [WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)

<b>H04005</b>	Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык. — 176 с.	<b>330,00</b>
<b>H04006</b>	Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с.	<b>275,00</b>
<b>H04014</b>	Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Compendium / Под общ. ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шилова. — 640 с.	<b>176,00</b>
<b>H04015</b>	Рациональная фармакотерапия в нефрологии: Руководство для практикующих врачей / Н.А. Мухин, Л.В.Козловская, Е.М.Шилов. — 896 с.	<b>200,00</b>
<b>H04038</b>	Руководство по нефрологии (6-е изд.) / Под ред. Роберта В. Шрайера. — 560 с.	<b>336,00</b>
<b>H04040</b>	Руководство по нефрологии / Под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. — 600 с.	<b>193,00</b>
<b>H04044</b>	Стандарти нефрологічної допомоги: клінічна настанова, медичний стандарт та протоколи лікування методом гемодіалізу / За редакцією професора М.О. Колесника. — 180 с.	<b>180,00</b>
<b>H04009</b>	Хроническая болезнь почек. Место нестероидных противовоспалительных препаратов / М.М. Батюшин.	<b>99,00</b>
<b>H04033</b>	Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии / В.С.Пилотович, О.В. Калачик. — 276 с.	<b>307,00</b>
<b>H04001</b>	Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите /О.В.Синяченко, С.В.Зяблицев, П.А. Чернобривцев. — 152 с.	<b>253,00</b>
<b>ПРАВОВЫЕ ВОПРОСЫ В МЕДИЦИНЕ</b>		
<b>П03007</b>	Акушер-гинеколог: правовые основы профессиональной деятельности/ М.А.Шишов, И.О.Буштырева, А.С.Дудов, Е.В.Шумилина. — 272 с.	<b>30,00</b>
<b>П03025</b>	Законодавче забезпечення лікарської діяльності: Навч. посіб. для мед. ВНЗ III-IV рів. акред. Рекомендовано МОН / Хміль І.Ю., Михайличенко Б.В., Артеменко О.І. — 208 с.	<b>25,00</b>
<b>П03001</b>	Медицина (нравы, судьбы, бесправие). /О.Е. Бобров. — 158 с.	<b>45,00</b>
<b>П03016</b>	Медицина надзвичайних ситуацій: Збірник законодавчих і нормативних актів: Навч. посіб. для мед. ВНЗ III-IV рів. акред. Рекомендовано МОЗ / В.В. Чаплик, П.В. Олійник. — 376 с.	<b>68,00</b>
<b>П03013</b>	Медицинская ошибка. Медико-организационные и правовые аспекты / И.В. Тимофеев.	<b>58,00</b>
<b>П03024</b>	Медичне право України (правове забезпечення відомчої медицини МВС України): Монографія/ С.Г. Стеценко, Т.О.Тихомирова. — 152 с.	<b>154,00</b>
<b>П03022</b>	Медичне право України (правове забезпечення лікарської таємниці): Монографія / С.Г. Стеценко, І.В. Шатковська. — 144 с.	<b>252,00</b>
<b>П03023</b>	Медичне право України (правові засади забезпечення медичного страхування): Монографія / С.Г. Стеценко, В.Ю. Стеценко, Я.М. Шатковський. — 208 с.	<b>152,00</b>
<b>П03021</b>	Медичне право України (реалізація та захист прав пацієнтів): Монографія / С.Г. Стеценко, В.О. Галай. — 168 с.	<b>25,00</b>
<b>П03029</b>	Медичне право України: підручник / С.Г. Стеценко. — 507 с.	<b>88,00</b>
<b>П03020</b>	Обов'язкове медичне страхування в Україні (адміністративно-правові засади запровадження): Монографія / В.Ю. Стеценко. — 320 с.	<b>123,00</b>
<b>П03026</b>	Основы права і законодавства в охороні здоров'я: Підруч. для мед. ВНЗ I—III рів. акред. — 2-ге вид. Затверджено МОЗ / Братанюк Л.Є. — 544 с.	<b>120,00</b>
<b>П03012</b>	Основы права і законодавства в охороні здоров'я: Підруч. для мед. ВНЗ I-III рів. акред. Затверджено МОЗ / Л.Є. Братанюк. — 544 с.	<b>80,00</b>
<b>П03028</b>	Основы медицинского законодательства Украины: Учеб. пособие для мед. ВУЗ III—IV ур. ак. Допущено МОН / Хміль И.Ю., Михайличенко Б.В., Артеменко А.И. — 240 с.	<b>50,00</b>
<b>П03008</b>	Ответственность за преступления, совершаемые медицинскими работниками / Григонис Э.П., Леонтьев О.В.	<b>100,00</b>

<b>П03014</b>	Очерки медицинского права / С.Г.Стеценко, А.Н.Пицита, Н.Г.Гончаров. — 172 с.	<b>70,00</b>
<b>П03019</b>	Правовой советник клиники (сборник типовых документов): том I / Н.А. Воробьева. — 376 с.	<b>40,00</b>
<b>П03015</b>	Руководство по этико-правовым основам медицинской деятельности: Учебное пособие / И.В.Силуянова. — 224 с.	<b>40,00</b>
<b>П03010</b>	Словарь терминов и понятий по медицинскому праву / Н.А. Ардашева.	<b>40,00</b>
<b>П03017</b>	Уголовный кодекс для врача / Р.Л. Ахметшин. — 128 с.	<b>40,00</b>
<b>П03002</b>	УК в медицине. /Р.Л. Ахметшин. — 56 с.	<b>56,00</b>
<b>П03018</b>	Хочу лицензию для медицинской практики. Как ее получить / Р.Л. Ахметшин. — 128 с.	<b>152,00</b>
<b>П03011</b>	Этюды медицинского права и этики. Т. 3 / А.П. Зильбер.	<b>139,00</b>
<b>П03027</b>	Юридическая библиотека врача (3 книги Р.Л. Ахметшина).	<b>128,00</b>
<b>П03009</b>	Юридические основы медицинской деятельности. Практикум по правоведению (2-е изд.) / О.В. Леонтьев.	<b>152,00</b>
<b>УРОЛОГИЯ</b>		
<b>У01005</b>	Амбулаторно-поликлиническая андрология / А.В. Сагалов.	<b>167,00</b>
<b>У01043</b>	Андрология / Тиктинский О.Л., Калинина С.Н.	<b>25,00</b>
<b>У01055</b>	Атлас лапароскопических реконструктивных операций в урологии + DVD-5 / М. Рамалингам. — 552 с.	<b>25,00</b>
<b>У01023</b>	Атлас по детской урологии / Т.Н. Куликова. — 160 с.	<b>77,00</b>
<b>У01051</b>	Биопсия предстательной железы: руководство / Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. — 208 с.	<b>61,00</b>
<b>У01024</b>	Болезни предстательной железы / Под ред. Ю.Г. Аляева. — 240 с.	<b>70,00</b>
<b>У01019</b>	Важнейшие проблемы урологии (учебное пособие) / В.М. Мирошников.	<b>970,00</b>
<b>У01025</b>	Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция: монография / А.Л. Вёрткин. — 176 с.	<b>77,00</b>
<b>У01018</b>	Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калинин.	<b>103,00</b>
<b>У01006</b>	Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы: учебное пособие для врачей / О.Б. Лоран. — 88 с.	<b>103,00</b>
<b>У01007</b>	Гиперактивный мочевой пузырь у женщин репродуктивного, пери- и менопаузального периода / Л.В. Аккер. — 176 с.	<b>203,00</b>
<b>У01026</b>	Детская урология: руководство для врачей / А.Г. Пугачев. — 832 с.	<b>53,00</b>
<b>У01020</b>	Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь.	<b>277,00</b>
<b>У01044</b>	Диагностика эректильной дисфункции / Б.Е.Шахов.	<b>107,00</b>
<b>У01030</b>	Диагностика эректильной дисфункции. Клиническое руководство / О.Б. Жуков. — 184 с.	<b>148,00</b>
<b>У01052</b>	Дистанционная литотрипсия в лечении мочекаменной болезни: Монография / М.К.Терещенко. — 96 с.	<b>392,00</b>
<b>У01027</b>	Заболевания мочеполовых органов / Под общ. ред. Ю.Г. Аляева. — 120 с.	<b>73,00</b>
<b>У01008</b>	Избранные лекции по урологии / Н.А. Лопаткин. — 576 с.	<b>308,00</b>
<b>У01050</b>	Клиническая андрология: руководство / Под ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива. — 800 с.	<b>112,00</b>
<b>У01009</b>	Консервативное лечение мочекаменной болезни. Пособие для врачей / И.С. Колпаков. — 148 с.	<b>112,00</b>
<b>У01031</b>	Малоинвазивная хирургия мужских половых органов / Д.Г. Курбатов, В.В.Щетинин. — 92 с.	<b>292,00</b>
<b>У01010</b>	Множественные обструкции мочевых путей у детей / С.Н. Зоркин. — 144 с.	<b>175,00</b>

<b>У01011</b>	Мочевой синдром: дифференциальная диагностика и лечение: Учебное пособие / И.Н. Бокарев. — 208 с.	<b>105,00</b>
<b>У01012</b>	Мужские болезни, книга 1 / А.А. Камалов. — 320 с.	<b>438,00</b>
<b>У01038</b>	Нарушения мочеиспускания: руководство / Гаджиева З.К. — 176 с.	<b>88,00</b>
<b>У01048</b>	Неотложная урология / Белый Л.Е.	<b>58,00</b>
<b>У01013</b>	Осложнения в лапароскопической урологии и их профилактика: Руководство для урологов и эндохирургов / В.Е. Шульц. — 112 с.	<b>117,00</b>
<b>У01040</b>	Практическая андрология / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков.	<b>182,00</b>
<b>У01021</b>	Простатит / П.А. Щеплев.	<b>50,00</b>
<b>У01039</b>	Простатит. Диагностика и лечение: руководство / Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. — 256 с.	<b>25,00</b>
<b>У01032</b>	Простатическая интраэпителиальная неоплазия / Е.Б. Мазо.	<b>245,00</b>
<b>У01037</b>	Радикальная простатэктомия (3-е изд. без изменений) / Д.Ю.Пушкарь. — 280 с.	<b>53,00</b>
<b>У01057</b>	Радикальная простатэктомия / Д.Ю.Пушкарь. — 280 с.	<b>96,00</b>
<b>У01028</b>	Расстройства мочеиспускания / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, З.К. Гаджиева. — 208 с.	<b>36,00</b>
<b>У01029</b>	Рациональная фармакотерапия в урологии: Compendium / Под общ. ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. — 464 с.	<b>308,00</b>
<b>У01022</b>	Реография органов мочеполовой системы / Ю.М. Есильевский.	<b>121,00</b>
<b>У01004</b>	Решение урологических проблем у пожилых людей. — 112 с.	<b>140,00</b>
<b>У01002</b>	Руководство по детской и подростковой андрологии / В.Е. Мирский, С.В. Ришук.	<b>450,00</b>
<b>У01041</b>	Стриктуры уретры у мужчин. Реконструктивно-восстановительная хирургия / М.И. Коган.	<b>339,00</b>
<b>У01033</b>	Травма органов мочеполовой системы / З.С. Вайнберг. — 236 с.	<b>520,00</b>
<b>У01003</b>	Туберкулез мочеполовой системы / В.Н. Ткачук, Р.К. Ягафарова, С.Х. Аль-Шукри.	<b>300,00</b>
<b>У01034</b>	Урогинекология / Н.А. Нечипоренко, М.В.Кажина, В.В.Спас. — 208 с.	<b>149,00</b>
<b>У01035</b>	Уродинамические аспекты недержания мочи при перенапряжении у женщин / Г.А. Савицкий, А.Г.Савицкий, В.Ф.Беженарь. — 240 с.	<b>154,00</b>
<b>У01049</b>	Урология. Схемы лечения: справочник (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. — 144 с.	<b>825,00</b>
<b>У01015</b>	Урология. Учебник для студентов медицинских вузов / Ю.Г. Аляев. — 640 с.	<b>99,00</b>
<b>У01016</b>	Урология. Учебник. Гриф УМО для среднего проф. обр. / А.Г. Пугачев. — 248 с.	<b>188,00</b>
<b>У01045</b>	Урология: клинические рекомендации / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 368 с.	<b>77,00</b>
<b>У01046</b>	Урология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 1024 с.	<b>924,00</b>
<b>У01054</b>	Урология: национальное руководство, краткое издание / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 608 с.	<b>165,00</b>
<b>У01042</b>	Урология: учебник (7-е изд., перераб. и доп.) / Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Аполихин О.И. и др. — 816 с.	<b>70,00</b>
<b>У01056</b>	Урология: учебник / Комяков Б.К. — 464 с.	<b>360,00</b>
<b>У01047</b>	Урологія. Діючі протоколи надання медичної допомоги / За ред. С.П. Пасечнікова. — 626 с.	<b>208,00</b>
<b>У01053</b>	Урологія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. Затверджено МОЗ / Возіанов О.Ф. та ін. — 664 с.	<b>739,00</b>
<b>У01017</b>	Эректильная дисфункция (2-е изд., перераб. и доп.) / Е.Б.Мазо. — 240 с.	<b>491,00</b>
<b>У01036</b>	Эфферентная и квантовая терапия в урологии / А.И. Неймарк, Б.А.Неймарк. — 232 с.	<b>508,00</b>

**Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД  
на сайте: <http://bookvamed.com.ua>**

# 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 издания Вы читаете?	Как часто Вы читаете эти издания?		Укажите, какой объем материалов в номере Вы обычно читаете			Укажите источники 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



## 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

№ 2, 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

2-2012

# ПОЧКИ

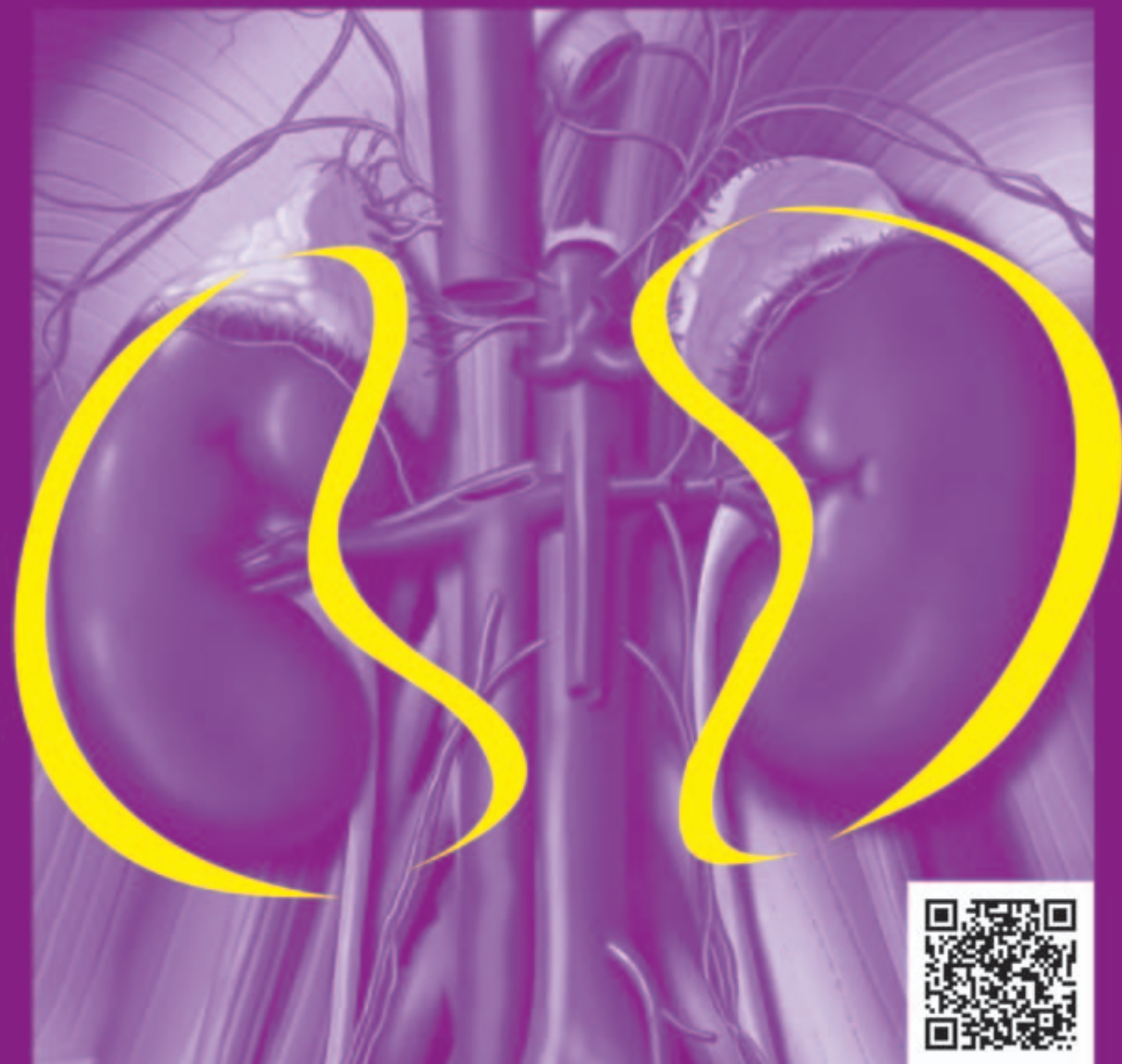


# НИРКИ

[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

*С нами  
правильное лечение*

# 2-2012



ПОЧКИ. НИРКИ

# ОФОРМЛЯЕТЕ РЕДАКЦИОННУЮ ПОДПИСКУ



**ЖУРНАЛ  
«ПОЧКИ»**  
ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС  
**68277**  
4 номеров в год  
Издательская цена **200 грн**

# ПОЛУЧАЕТЕ СВОЙ ПОДАРОК ОН ЖДЕТ ВАС!



**ЛЕКЦИИ ПО НЕФРОЛОГИИ.**  
Диабетическая болезнь почек.  
Гипертензивная нефропатия.  
Хроническая почечная  
недостаточность  
Д.Д. Иванов  
**200 стр.**

Подробную информацию  
по оформлению подписки читайте на с. 83

# Кетостерил®

Кетоаналоги незаменимых аминокислот  
Незаменимое превращение



- Уменьшение симптомов уремии
- Сохранение и коррекция нутритивного статуса
- Уменьшение степени метаболических нарушений при ХПН
- Замедление прогрессирования ХПН
- Поддержание нормального роста и развития детей с ХПН

**Показания.** Профилактика и лечение нарушений, вызванных изменением белкового метаболизма, дефицитом белка при хронической почечной недостаточности.

**Способ применения.** Для приема внутрь. Если не предписано иначе, по 4–8 таблеток 3 раза в день во время еды. Проглатывают, не разжевывая. Эта доза рассчитана на взрослого (вес тела 70 кг) (~ 1 табл/5 кг веса в сутки или 0,1 г/кг/сут), в сочетании с ограничением белка в диете до 40 г в день (для взрослых) и менее.

**Побочное действие.** В отдельных случаях может развиваться гиперкальциемия. При этом рекомендуется снизить прием витамина D. Если гиперкальциемия сохраняется, следует уменьшить дозу Кетостерила, а также других источников кальция.

**Меры предосторожности.** Недостаточно опыта применения при беременности. Кетостерил следует принимать во время еды для его лучшего всасывания и превращения в соответствующие аминокислоты. Необходимо регулярно следить за уровнем кальция в сыворотке крови. Требуется обеспечить достаточную калорийность пищи - 30–35 ккал/кг/сут.

**Противопоказания:** гиперкальциемия; нарушение обмена аминокислот; повышенная чувствительность к компонентам препарата. При наследственной фенилкетонурии следует учитывать, что препарат содержит фенилаланин.

**Форма выпуска.** Одна упаковка содержит 100 покрытых оболочкой таблеток.

Информация о лекарственном средстве. Информация для использования в профессиональной деятельности медицинскими и фармацевтическими работниками.

HOSPICO LLC

Официальный представитель

«Фрезениус Каби» в Украине:

02660, г. Киев, ул. Вискозная, 17,

корпус 93а, офис 23



**FRESenius  
KABI**

caring for life

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

# +IMF IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

Інновації в медицині-здоров'я нації

16–19 квітня 2013 року

Україна, Київ  
ВЦ «КиївЕкспоПлаза», вул. Салютна, 26

**Офіційна підтримка:**

- Кабінет Міністрів України
- Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерство охорони здоров'я України
- Державна служба України з лікарських засобів

Генеральний партнер: **TOSHIBA**  
Leading Innovation

**Організатори:**

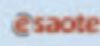
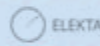
Національна академія  
медичних наук України



**Співорганізатори:**



**Партнери:**



**MEDICAEXPO** — Міжнародна виставка охорони здоров'я

Увесь спектр обладнання, техніки,  
інструментарію для медицини

Всесвітньо відомі бренди

Нові торгові марки

Інновації та технології

MEDRadiology

MEDRehab&Physio

MEDLab

MEDCleanTech

MEDTech

MEDInnovation

MEDSolutions

MEDDent

**PHARMAEXPO** — Міжнародна фармацевтична виставка



## II МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень  
медичної науки в практику охорони здоров'я України»

Понад 30 науково-практичних заходів

Понад 14 000 спеціалістів

Понад 300 доповідачів-експертів галузі

Передбачена видача сертифікатів

MEDZoom – школи та майстер-класи  
на діючому устаткуванні

InnovationZone – відкриті презентації  
інноваційних розробок галузі охорони здоров'я



Одночасно з форумом відбудеться Міжнародна виставка медичного туризму  
**Healthcare Travel Expo/Wellness-Spa-Medical**

Генеральний стратегічний партнер:



Генеральний інформаційний партнер:



Офіційні інформаційні партнери:



З питань участі у форумі:

+380 (44) 526-93-09

med@lmt.kiev.ua

З питань участі у конгресі:

+380 (44) 361-07-21

marketing@lmt.kiev.ua

[www.lmt.kiev.ua](http://www.lmt.kiev.ua)