

# Почки

Флагман нефрологии

# Нирки

Флагман нефрології

# Kidneys

The leadership of nephrology

Мультидисциплинарный специализированный

научно-практический журнал

Основан в сентябре 2012 года

Периодичность выхода: 4 раза в год

1 (3) • 2013

# ПОЧКИ НИРКИ

Мультидисциплинарный специализированный  
научно-практический журнал

№ 1 (3), 2013

ISSN 2307-1257

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 13.02.2013 р., протокол № 2

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 10,69

Тираж 10 000 прим. Зам. № 19328

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)

Cannata-Andia Jorge B. (Испания)

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.

## ЗМІСТ

## CONTENTS

Страница редактора .....5

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

Поздравляем с Днем рождения членов редакционного совета! .....6

### ЗАПРОШЕНІ СТАТТІ

*Сиренко Ю.М.*  
Цільовий рівень АТ при цукровому діабеті 2-го типу:  
оцінка наукових доказів .....7

*Lionel Rostaing*  
Гепатит С-вирусная инфекция у нефрологических пациентов ..... 12

### ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

*Марченко Т.В., Морозов Ю.А., Дементьева И.И., Вая Л.В.*  
Влияние на гемодинамические параметры программного гемодиализа с использованием диализирующих растворов на основе различных органических и неорганических кислот.....30

*Кушниренко С.В., Иванов Д.Д.*  
Опыт применения незаменимых аминокислот и их кетоналогов у детей с хронической болезнью почек .....35

*Allaert F.A.*  
Профилактика рецидивирующих циститов у женщин: двойное слепое плацебо-контролируемое исследование экстракта *Hibiscus sabdariffa L.* .....39

*Mei Dong, Zhanquan Jiao, Tong Liu, Fangming Guo, Guangping Li*  
Влияние способа введения контрастных веществ на почечную безопасность: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований.....45

### ТЕМА НОМЕРА

*Иванов Д.Д.*  
Інфекції сечових шляхів у дітей:  
оновлення 2012 року .....51

### НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ

*Бойко А.И., Губарь А.А.*  
Опыт применения комбинированной фитотерапии у больных с уретеролитиазом .....63

### РУКОВОДСТВА

Настанови KDIGO для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок .....67

Клінічні практичні настанови KDIGO з анемії при ХХН ..... 71

Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете 2013 (выдержки из резюмирующей части рекомендаций ADA, 2013) ..... 77

### КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

*Томін К.В., Кучма І.Л., Калантаренко Ю.В., Таран О.І., Макаренко М.В., Говсьєєв Д.О.*  
Успішна вагітність у пацієнтки з хронічною хворобою нирок 5-ї стадії.....81

Editor's Page .....5

### EDITORIAL BOARD

Happy Birthday to the Members of the Editorial Board .....6

### GUEST ARTICLES

*Sirenko Yu.N.*  
Target Blood Pressure Level in Diabetes Mellitus Type 2: Evaluation of the Scientific Evidence .....7

*Lionel Rostaing*  
Hepatitis C virus Infection in Nephrology Patients ..... 12

### ORIGINAL ARTICLES

*Marchenko T.V., Morozov Yu.A., Dementieva I.I., Vaya L.V.*  
Influence on Hemodynamic Parameters of Long-term Hemodialysis using Dialysis Fluids Based on Various Organic and Inorganic acids.....30

*Kushnirenko S.V., Ivanov D.D.*  
The Experience of the Use of Essential Amino Acids and Their Keto-analogs in Children with Chronic Kidney Disease .....35

*Allaert F.A.*  
Prevention of Recurrent Cystitis in Women: a Double-blind, Placebo-controlled Study of *Hibiscus Sabdariffa L.* Extract .....39

*Mei Dong, Zhanquan Jiao, Tong Liu, Fangming Guo, Guangping Li*  
Effect of Administration Route on the Renal Safety of Contrast Agents: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.....45

### COVER STORY

*Ivanov D.D.*  
Infections of Urinary Tract in Children: 2012 Updating .....51

### TO HELP THE PRACTITIONER

*Boyko A.I., Gubar A.A.*  
The Experience of Combination Phytotherapy in Patients with Urethrolithiasis.....63

### GUIDELINES

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease .....67

KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease .....71

Standards of Medical Care in Diabetes Mellitus 2013 (Excerpts from the Summary of ADA Guidelines 2013) ..... 77

### CLINICAL OBSERVATION

*Tomin K.V., Kuchma I.L., Kalantarenko Yu.V., Taran O.I., Makarenko M.V., Govskyeyev D.O.*  
Successful Pregnancy in Patient with Stage 5Chronic Kidney Disease .....81

Коментар спеціаліста.....	84
Коментар спеціаліста.....	85

Expert Commentary.....	84
Expert Commentary.....	85

## ФАРМАКОТЕРАПІЯ В УРОЛОГІЇ І НЕФРОЛОГІЇ

Эффективное и безопасное применение лекарственных растений при заболеваниях мочевыделительной системы.....	86
--	----

## PHARMACOTHERAPY IN UROLOGY AND NEPHROLOGY

Effective and Safe Use of Medicinal Plants in Urinary System Diseases.....	86
--	----

### СУЧАСНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ

<i>Александр Л.А., Полосьянц О.Б.</i> Моксонидин в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний.....	91
--	----

### MODERN PHARMACOTHERAPY

<i>Aleksanian L.A., Polosyants O.B.</i> Moxonidine in the Modern Treatment of Cardiovascular Diseases.....	91
---	----

### ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Симпозиум «Анемия та артеріальна гіпертензія при хронічному захворюванні нирок у дітей».....	96
Симпозиум «Анемия у практиці нефролога».....	99
Симпозиум «Терапевтична тактика у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та супутньою артеріальною гіпертензією».....	102

### POSTGRADUATE EDUCATION

Symposium Anemia and Hypertension in Chronic Kidney Disease in children».....	96
Symposium «Anemia in Practice of Nephrologist».....	99
Symposium «Therapeutic Tactics in Patients with Chronic Kidney Disease and Concomitant Hypertension».....	102

### ДАЙДЖЕСТ

Совместный анализ кинетики креатинина и объема циркулирующей крови выявляет пропущенные случаи острого повреждения почек после остановки сердца.....	107
Одновременное использование диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и риск острого повреждения почек: исследование «случай-контроль».....	107
Вариабельность артериального давления и исходы хронической болезни почек.....	108
Преэклампсия или хроническое заболевание почек? Формирование гипотезы.....	108
Влияние омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на биомаркеры повреждения почек у взрослых с сахарным диабетом: результаты исследования GO-FISH.....	109
Удлинение сроков приема преднизолона не снижает рецидивы нефротического синдрома у детей.....	109
Блокада ангиотензина II у реципиентов почечного трансплантата.....	110
Использование эверолимуса для лечения ангиомиолипомы, обусловленной туберозным склерозом или спорадическим лимфангиолейомиоматозом: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (EXIST-2).....	110
Лечение люпус-нефрита.....	111

### DIGEST

Combining Creatinine and Volume Kinetics Identifies Missed Cases of Acute Kidney Injury following Cardiac Arrest.....	107
Concurrent use of Diuretics, Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Acute Kidney Injury: Nested Case — Control Study.....	107
Blood Pressure Variability and Outcomes in Chronic Kidney Disease.....	108
Preeclampsia or Chronic Kidney Disease? Formation of Hypothesis.....	108
The Effects of $\omega$ -3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Biomarkers of Kidney Injury in Adults With Diabetes: Results of the GO-FISH trial.....	109
Extending Prednisolone Treatment Does not Reduce Relapses in Childhood Nephrotic Syndrome.....	109
Angiotensin II Blockade in Kidney Transplant Recipients.....	110
Everolimus for Angiomyolipoma Associated with Tuberous Sclerosis Complex or Sporadic Lymphangiomyomatosis (EXIST-2): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.....	110
Treatment for Lupus Nephritis.....	111

### ДЛЯ НАШИХ ПАЦИЕНТІВ

Памятка для пациента с сахарным диабетом 2-го типа.....	113
Вниманию авторов.....	114
Информация для подписчиков.....	115
Анкета читателя.....	122

### FOR OUR PATIENTS

Instructions for Patients with Diabetes Mellitus Type 2.....	113
Information for Authors.....	114
Information for Subscribers.....	115
Reader's Questionnaire.....	122

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



В новом 2013 году мы ставим перед собой новые задачи, что определило слоган этого номера: «С нами любые цели достижимы». Вот к нему притча.

*Приучая детей ухаживать за пчелкой, отец попросил старшего сына взять младшего брата для обхода ульев. Старший пожаловался, что с младшим братом он, как и в прошлый раз, будет эту работу делать до позднего вечера, и уверил отца, что выполнит все самостоятельно. Тогда отец сказал, что в этот раз сам обойдет все ульи с младшим сыном.*

*Собрались в дорогу и пошли. Младший сын берег силы, не останавливался ни на минуту и не оглядывался по сторонам. Он усердно помогал отцу, желая оправдать его доверие и понимая, что пчелка большая. Незаметно они подошли к последнему улью, хотя день был еще далек от своего завершения.*

— Как, уже все? Мы закончили нашу работу?

— Да, сынок, так бывает, если ты собран, целеустремлен и старателен. Не растрачивай себя на сомнения и жалобы. Целься на луну, и тогда, даже если промахнешься, попадешь по звездам.

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



## ПОЗДРАВЛЯЕМ С ДНЕМ РОЖДЕНИЯ ЧЛЕНОВ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА!



20 января  
**Вороненко Юрий Васильевич** — ректор Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (2002), заведующий кафедрой управления охраной здоровья академии

(2004), доктор медицинских наук (1991), профессор (1991), академик Национальной академии медицинских наук Украины (2011), действительный член Академии наук высшего образования Украины (1996), Европейской академии естественных наук (2008), АМН Польши (2003) и Международной академии медицины имени Альберта Швейцера (2003), заслуженный деятель науки и техники Украины (1999), лауреат Государственной премии Украины в области науки и техники. (1997). <http://nmapo.edu.ua/ru/administration/rector>



24 января  
**ROSTAING Lionel, M.D., Ph.D.** — профессор (1999), руководитель отделения нефрологии, диализа и трансплантации органов университетского госпиталя г. Тулузы, Франция (2008). Член International Society of Nephrology — ISN (1997), European Society of Dialysis,

Transplantation, and Nephrology — EDTA (1997), American Society of Nephrology — ASN (1997), American Transplant Society — ATS (1997), European Society of Organ Transplantation — ESOT (1999). <http://www.zoominfo.com/#!search/profile/person?personId=336070189&targetid=profile>



28 февраля  
**Тронько Николай Дмитриевич** — директор института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко (1986), заведующий кафедрой эндокринологии НМАПО имени П.Л. Шупика (2003), доктор медицинских наук (1984), профессор, член-корреспондент НАН Украины (1992), академик Национальной академии медицинских наук (2010), заслуженный деятель науки и техники Украины (1994), президент Ассоциации эндокринологов Украины, главный эндокринолог МЗ Украины, президент Украинской диабетической федерации. <http://www.wobi.ru/t/tronko-nikolaj-dmitrievich/>



1 марта  
**Пыриг Любомир Антонович** — профессор кафедры нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, член-корреспондент НАН Украины (1991), академик НАМН (1993), заведующий кафедрой нефрологии Киевской медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика (1995–2010),

руководитель клиники терапевтической нефрологии (1973–2002), заместитель директора по научной работе (1976–1990) Института урологии и нефрологии АМНУ (1973–1995); президент Всеукраинского врачебного общества (с 1990); президент Украинской ассоциации нефрологов (1982–2005); президент Всемирной федерации украинских врачебных обществ (с 2000), заместитель председателя Украинского международного комитета по вопросам науки и культуры при НАНУ (с 2000), член Комиссии по вопросам биоэтики, депутат Верховной Рады Украины (1990–1994). (2001). [http://uk.wikipedia.org/wiki/Пыриг\\_Любомир\\_Антонович](http://uk.wikipedia.org/wiki/Пыриг_Любомир_Антонович)



СІРЕНКО Ю.М.

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» Національної АМН України», м. Київ

## ЦІЛЬОВИЙ РІВЕНЬ АТ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-го ТИПУ: ОЦІНКА НАУКОВИХ ДОКАЗІВ

**Резюме.** Наведений огляд наукових доказів щодо контролю артеріального тиску (АТ) у хворих на цукровий діабет. Їх аналіз показує, що оптимальним рівнем АТ для запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет є: систолічний АТ 130–135 мм рт.ст., діастолічний АТ — < 80 мм рт.ст., а не < 140 мм рт.ст., як вказано в Європейських рекомендаціях із профілактики серцево-судинних захворювань 2012 року.

**Ключові слова:** артеріальний тиск, цукровий діабет, гіпертензія.

У травні 2012 року вийшла нова редакція Європейських рекомендацій із профілактики серцево-судинних захворювань. Під цими рекомендаціями поставили свій гриф дев'ять європейських професійних асоціацій: European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS); International Society of Behavioral Medicine (ISBM); European Stroke Organization (ESO); European Society of Hypertension (ESH); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Heart Network (EHN) [1]. З огляду на це положення, викладені в цих рекомендаціях, набули більшої ваги й начебто стали на більш високий рівень, не доступний для критики з позицій локальних (національних) професійних організацій або робочих груп із написання національних настанов та рекомендацій. Хочу зауважити відразу, що це не зовсім так. Від самого початку утворення будь-яких робочих груп Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства артеріальної гіпертензії, членом яких багато років я маю честь бути, основним при написанні будь-яких рекомендацій є те, що такий документ не може бути догмою, а є підґрунтям для створення національних рекомендацій та стандартів і протоколів.

Створюючи вітчизняні настанову та уніфікований протокол з артеріальної гіпертензії (АГ) [2], ми не знали про нові положення Європейських рекомендацій із профілактики серцево-судинних захворювань 2012 року щодо цільового рівня артеріального тиску (АТ) для хворих на цукровий діабет (ЦД)

< 140/80 мм рт.ст. Ми взяли за основу положення чинних Американських та Європейських рекомендацій — < 130/80 мм рт.ст. Але в тексті клінічної настанови робоча група виклала свою оцінку наукових доказів, що були доступні на той момент, щодо цільового рівня АТ у таких хворих у вигляді коментаря і обґрунтувала його рівень — 130/< 80 мм рт.ст.

Конфлікт положень щодо цільового рівня АТ, викладених у Європейських рекомендаціях із профілактики серцево-судинних захворювань та вітчизняних настанові та клінічному протоколі, а також розробка нових вітчизняних клінічної настанові та протоколу з цукрового діабету 2-го типу спонукали нас до перегляду чинних на сьогодні наукових доказів, що ми виклали в цій статті.

У повному тексті Європейських рекомендацій із профілактики серцево-судинних захворювань (версія 2012 року) зазначено: «Дослідження HOT, у якому порівняли різні цільові рівні ДАТ, показало ефективність більш агресивного лікування АТ (цільовий рівень < 80 мм рт.ст.), що сприяло зниженню ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет порівняно із хворими на АГ без діабету. У субдослідженні UKPDS порівнювали ефективність лікування у хворих на АГ, рандомізованих до інтенсивного (середній АТ 144/82 мм рт.ст.) або менш інтенсивного режиму антигіпертензивної терапії. Було відмічено суттєве (на 44 %) зниження ризику розвитку інсульту та менш значне (на 21 %) знижен-

© Сіренко Ю.М., 2013

© «Нирки», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

ня ризику розвитку інфаркту міокарда, пов'язане зі зменшенням рівня САТ на 10 мм рт.ст. і рівня ДАТ на 5 мм рт.ст.». Далі абсолютно справедливо сказано: «У дослідженні ADVANCE зниження АТ у середньому до 135/75 мм рт.ст. додатково зменшувало ризик серцево-судинних подій і загальної смертності». Але в наступному абзаці зроблено необґрунтований висновок, що суперечить процитованим результатам дослідження ADVANCE: «У хворих на діабет антигіпертензивне лікування має бути розпочате, коли рівень АТ  $\geq 140/80$  мм рт.ст. Думка про цільовий рівень САТ, що традиційно рекоменду-

ється при цукровому діабеті (тобто 130 мм рт.ст.), заснована на епідеміологічних даних, а не на даних рандомізованих досліджень».

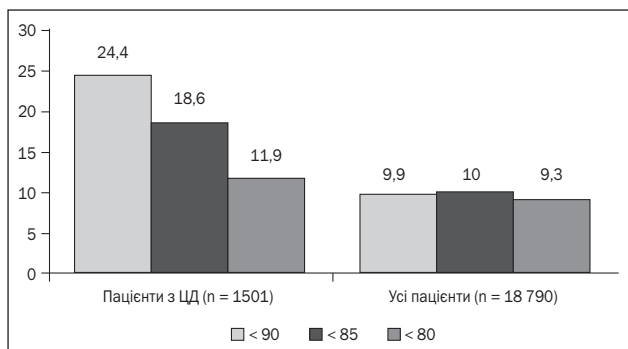
На рис. 1 подані результати дослідження HOT як в основній групі, так і у хворих на цукровий діабет 2-го типу [6]. З рис. 1 видно, що у групі хворих без діабету зниження діастолічного АТ (ДАТ) з 90 до 80 мм рт.ст. принципово не вплинуло на ризик серцево-судинних ускладнень, тоді як у хворих на діабет таке зниження діастолічного АТ сприяло зменшенню ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у 2 рази. Дані з дослідження HOT, що показують відповідність досягнутого рівня систолічного АТ (САТ) на прийомі у лікаря у пацієнтів різним цільовим рівням діастолічного АТ, дали такий результат: у групі хворих із цільовим рівнем діастолічного АТ  $< 80$  мм рт.ст. рівень офісного систолічного АТ становив 133,6 мм рт.ст., тобто був нижчим за 135 мм рт.ст. При домашньому моніторингу в цій групі хворих рівень систолічного АТ становив 134 мм рт.ст., що так само менше за 135 мм рт.ст.

На рис. 2 показано різницю в рівні АТ, досягнутому в дослідженні ADVANCE [7]. Як уже зазначалося, рівень систолічного АТ у групі інтенсивного контролю було знижено до  $< 135$  мм рт.ст., а в групі звичайного він залишався на рівні 140 мм рт.ст. Різниця між групами становила 5,6/2,2 мм рт.ст. Слід зазначити, що антигіпертензивна терапія в групі інтенсивного контролю АТ призначалася незалежно від початкового рівня АТ.

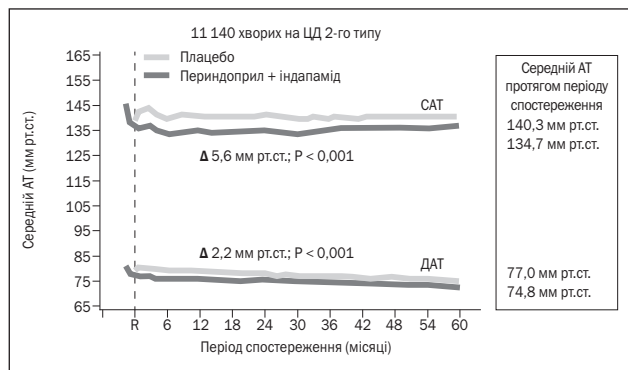
При цьому достовірна різниця між групами досягла: у рівні загальної смертності — 14 %, частоті коронарних подій — 14 %, серцево-судинної смертності — 14 %, ниркових подій — 21 %.

На рис. 3 подано принципові результати дослідження ACCORD [8]. У цьому дослідженні у 4733 хворих на цукровий діабет 2-го типу в групі інтенсивного контролю був досягнутий рівень АТ 120 мм рт.ст., тоді як у групі звичайного контролю АТ був 133 мм рт.ст. Різниця в частоті комбінованої точки не виявлено, але рівень інсультів був на 40 % достовірно нижчим, ніж у групі звичайного контролю. Слід підкреслити, що ефективність контролю систолічного АТ на рівні 133 мм рт.ст., за даними цитованого вище дослідження ADVANCE, принципово відрізняється від такої при рівні АТ 140 мм рт.ст. Таким чином, дані дослідження ACCORD не дають підстав рекомендувати як цільовий рівень систолічного АТ порогову величину 140 мм рт.ст.

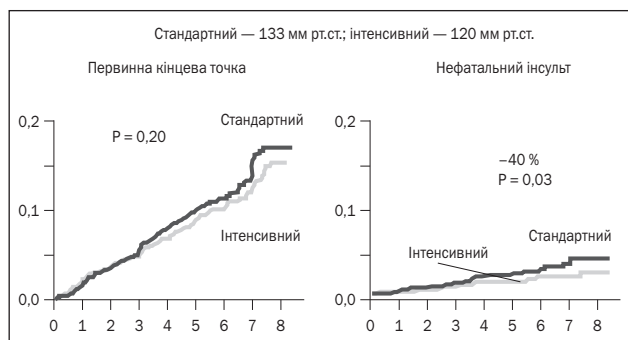
На рис. 4 — дані метааналізу, проведеного дослідниками Колумбійського та Нью-Йоркського університетів (штат Нью-Йорк, США) [9]. Дані цього найбільшого на сьогодні метааналізу порівняння ефективності інтенсивного зниження АТ у хворих на цукровий діабет або з порушенням глікемії натще/порушенням толерантності до глюкози, що включав 13 рандомізованих клінічних досліджень, 37 736 хворих, показали, що в таких пацієнтів цільовий рівень САТ від 130 до 135 мм рт.ст. є бажаним.



**Рисунок 1. Результати дослідження HOT: вплив досягнення цільового діастолічного АТ (мм рт.ст.) на частоту серцево-судинних подій протягом 4 років**



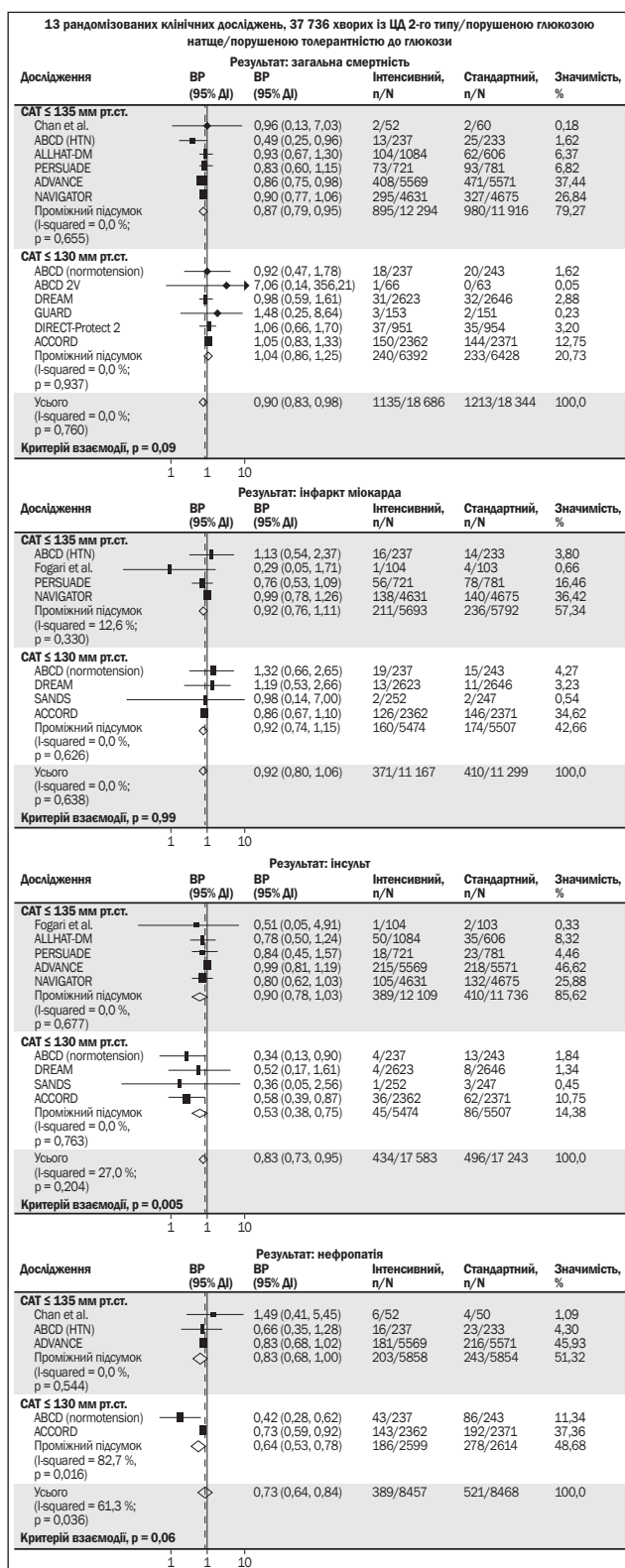
**Рисунок 2. Різниця між рівнем досягнутого АТ у групах звичайного та інтенсивного контролю АТ у дослідженні ADVANCE**



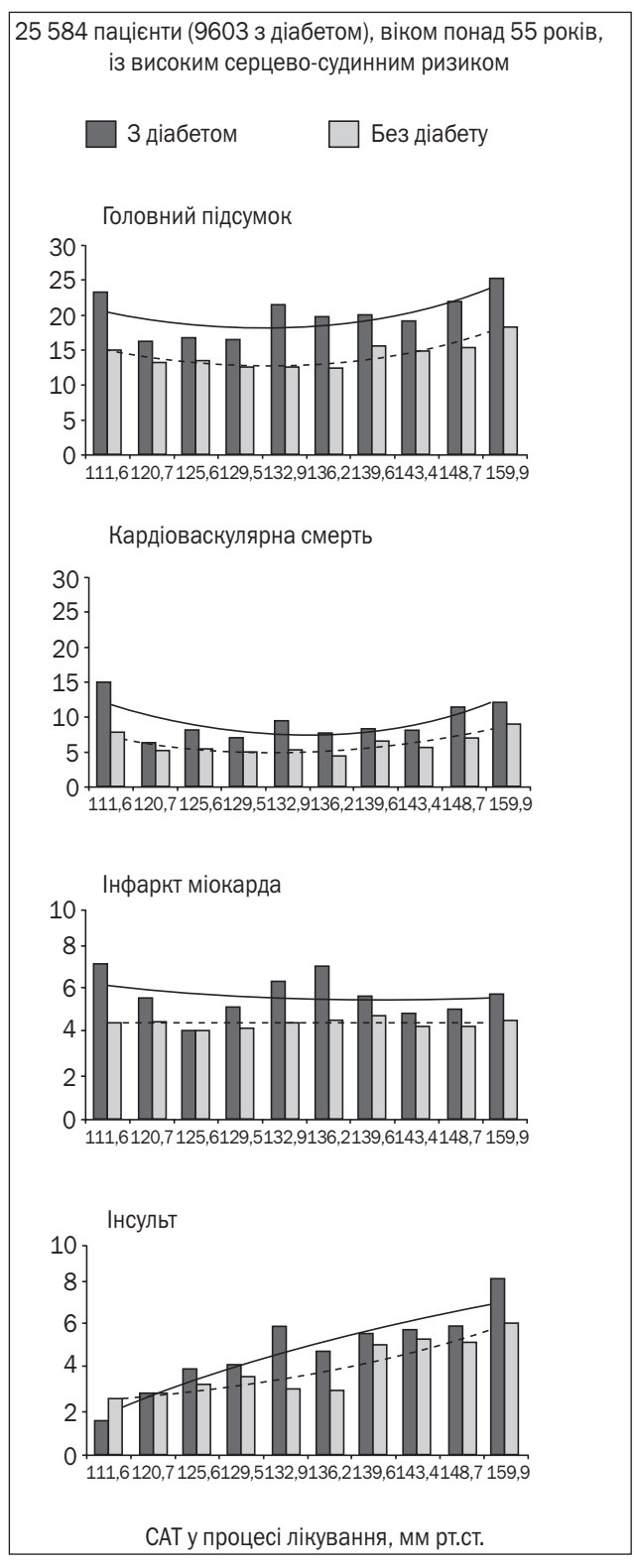
**Рисунок 3. Основні результати дослідження ACCORD. Первинна кінцева точка: нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, смерть від серцево-судинних причин**

Аналіз результатів при більш агресивному цільовому рівні САТ ( $\leq 130$  мм рт.ст.) показав неоднорідність даних щодо ураження органів-мішеней, притому що ризик інсульту й надалі продовжував зменшува-

тися, але не було жодної вигоди зі зниження ризику інших макро- і мікросудинних подій (ураження серця, нирок і сітківки), а ризик серйозних побічних ефектів навіть збільшився.



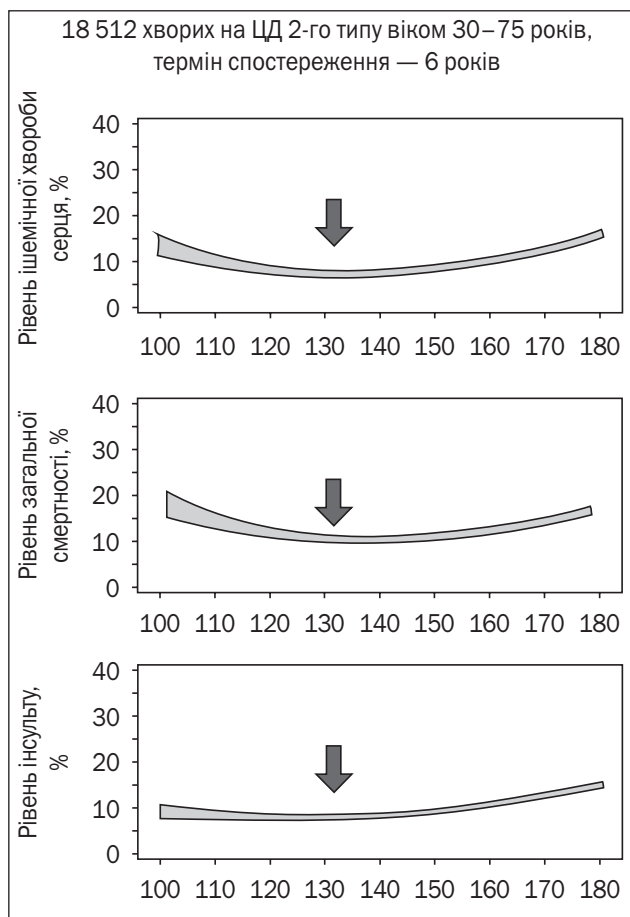
**Рисунок 4. Метааналіз: рівень досягнутого АТ та ризик ускладнень**



**Рисунок 5. Дані субаналізу дослідження ONTARGET: безпечність та ефективність зниження АТ у хворих на ЦД**

На рис. 5 наведені результати субаналізу дослідження ONTARGET [10]. Це найбільше дослідження, проведене у хворих із високим серцево-судинним ризиком, що включало 26 000 хворих, із них пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу було 9603. Особливість дослідження — відсутність цільового рівня АТ та титрації дози препаратів (телмісартан, раміприл або їх комбінація). Призначалося лікування фіксованими дозами цих препаратів, а інші препарати призначалися на розсуд лікаря. Таким чином, результати дослідження дозволяють поглянути на вплив досягнутого рівня АТ без упередження щодо вибраного типу лікування. Дані показали, що спостерігалось прогресивне зниження захворюваності на інсульт до рівня систолічного АТ 115 мм рт.ст.

На відміну від інсульту, для інших ускладнень спостерігалась J-крива залежності ризику від рівня АТ. Для комбінованої первинної кінцевої точки нижня точка J-кривої лежала близько 129,6 мм рт.ст. (від 122,1 до 137,0 мм рт.ст.) систолічного АТ для хворих на цукровий діабет та 129,0 мм рт.ст. (від 123,9 до 134,1 мм рт.ст.) для пацієнтів без діабету. Для серцево-судинної смерті вона знаходилась на рівні 135,6 мм рт.ст. (від 130,6 до 140,5 мм рт.ст.) і 133,1 мм рт.ст. (від 128,8 до 137,4 мм рт.ст.) відповідно.

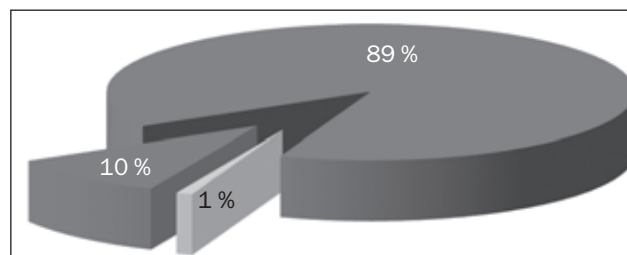


**Рисунок 6. Дані Шведського національного реєстру хворих на цукровий діабет щодо досягнутого рівня систолічного АТ та ризику розвитку серцево-судинних ускладнень**

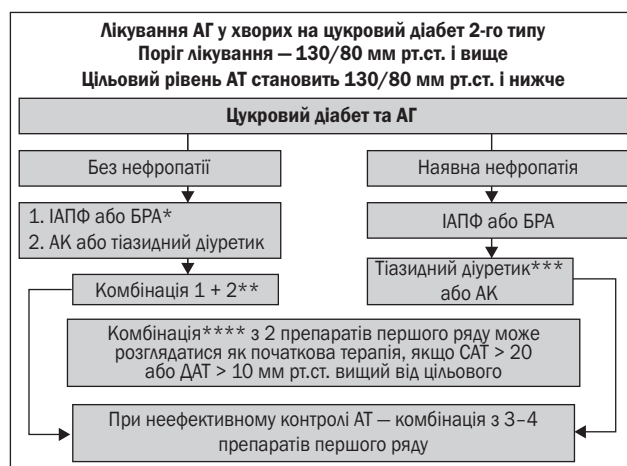
но у хворих із цукровим діабетом та пацієнтів без діабету. Не спостерігалось нижньої точки для інфаркту міокарда або інсульту. Досягнення систолічного АТ 130 мм рт.ст. замість 140 мм рт.ст. знижувало ризик розвитку первинної кінцевої точки на 3,4 % у хворих із цукровим діабетом і на 4 % у хворих без діабету; для серцево-судинної смерті — на 0 і 1,9 %, для інфаркту міокарда — на 3,7 і 0,1 %, а інсульту — на 31,4 і 21,7 % відповідно.

На рис. 6 наведені опубліковані в жовтні 2012 року дані Шведського національного реєстру хворих на цукровий діабет, у який було включено 18 512 хворих на ЦД 2-го типу віком 30–75 років. Термін спостереження — 6 років. Це дослідження було зосереджене перш за все на лікуванні пацієнтів, які не мали ускладнень, серцевої або ниркової недостатності, і показало, що при рівні АТ близько 130–135/75–79 мм рт.ст. спостерігався значно менший ризик ускладнень ішемічної хвороби серця, інсульту та інших серцево-судинних захворювань.

За даними епідеміологічного дослідження ДІА-ГНОЗ, що включало 9538 хворих на цукровий



**Рисунок 7. Контроль АТ у хворих на ЦД 2-го типу в Україні. Дані епідеміологічного дослідження ДІАГНОЗ з оцінки лікування АГ у хворих на ЦД 2-го типу**



**Рисунок 8. Алгоритм лікування АГ у хворих на цукровий діабет 2-го типу**

**Примітки:** ІАПФ — інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; БРА — блокатори рецепторів до ангіотензину; АК — антагоністи кальцію; ББ — бета-блокатори; \* — при наявності ішемічної хвороби серця — ББ або недигідропіридинний АК; \*\* — кращі докази для комбінації ІАПФ + діуретик; \*\*\* — якщо креатинін > 150 мкмоль/л або ШКФ < 30 мл/хв, тіазидні діуретики слід замінити на петльові; \*\*\*\* — комбінація ІАПФ та БРА не рекомендована для рутинної клінічної практики.

діабет 2-го типу та АГ, на прийомі у лікаря рівень АТ < 140/90 мм рт.ст. спостерігався лише в 11 % пацієнтів, а менше 130/80 мм рт.ст. — у менше ніж 1 % хворих [12]. Такі дані дозволяють говорити про суттєві недоліки в роботі з пацієнтами з підвищеним АТ та цукровим діабетом 2-го типу на первинному етапі надання допомоги. На нашу думку, упровадження чіткого алгоритму роботи (міждисциплінарного уніфікованого клінічного протоколу) дозволить суттєво підвищити якість роботи первинної ланки, забезпечити систему контролю за виконанням положень протоколу. Усе це можливе за відсутності протиріччя та неузгодженостей щодо ключових положень.

Настанова та уніфікований клінічний протокол «Артеріальна гіпертензія», розроблені робочою групою МОЗ України на основі Рекомендацій Асоціації кардіологів України та затверджені Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року, включають такі положення щодо лікування АГ у хворих на цукровий діабет 2-го типу: хворих із цукровим діабетом слід лікувати для досягнення систолічного АТ ≤ 130 мм рт.ст. (клас С) і діастолічного АТ < 80 мм рт.ст. (клас А). Ці цільові рівні АТ такі самі, як і пороговий рівень АТ для початку лікування. Комбінована терапія з використанням двох препаратів першої лінії може розглядатися як початкова терапія АГ, якщо систолічний АТ на 20 мм рт.ст. або якщо діастолічний АТ на 10 мм рт.ст. вищий від цільового (клас В).

Схема лікування АГ при цукровому діабеті 2-го типу подана на рис. 8.

Таким чином, аналіз наукових доказів показує, що оптимальним рівнем АТ для запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет є: САТ — 130–135 мм рт.ст. та ДАТ — < 80 мм рт.ст., а не < 140/80 мм рт.ст., як вказано в Європейських рекомендаціях із профілактики серцево-судинних захворювань 2012 року. Враховуючи наявність вітчизняних настанов «Артеріальна гіпертензія» та уніфікованого клінічного протоколу, затверджених наказом МОЗ України № 384 від

24.05.2012 року, на нашу думку, не слід змінювати цільовий рівень АТ для хворих на діабет, затверджений у них, — 130/< 80 мм рт.ст.

## Список літератури

1. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33(13). — P. 1635-1701.*
2. *Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Додаток до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» // www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\_20120524\_384.html*
3. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. US Department of Health and Human Service. NIH Publication No. 035233, 2003. — 34 p.*
4. *2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.*
5. *UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // BMJ. — 1998. — Vol. 317. — P. 703-713.*
6. *Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. the HOT Study Group // The Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1755-1762.*
7. *ADVANCE Collaboration // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 829-840.*
8. *The ACCORD Study Group // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 1575-1585.*
9. *Bangalore S. et al. Blood Pressure Targets in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus/Impaired Fasting Glucose // Circulation. — 2011. — Vol. 123. — P. 2799-2810.*
10. *Redon J., Mancia G., Sleight P. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2012. — Vol. 59. — P. 74-83.*
11. *Cederholm J., Gudbjornsdottir S., Eliasson B. et al. on behalf of NDR // J. Hypertension. — 2012. — Vol. 30. — P. 2020-2030.*
12. *Маньковський Б. Распространенность артериальной гипертензии и контроль АД у больных СД 2 типа: результаты исследования ДИАГНОЗ // Ліки України. Діабет і серце. — 2011. — № 6(152).*

Отримано 08.10.12 □

Сиренко Ю.Н.  
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»  
Национальной АМН Украины», г. Киев

### ЦЕЛЕВОЙ УРОВЕНЬ АД ПРИ САХАРНОМ ДІАБЕТЕ 2-ГО ТИПА: ОЦЕНКА НАУЧНЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

**Резюме.** Приведен обзор научных доказательств относительно контроля артериального давления (АД) у больных сахарным диабетом. Их анализ свидетельствует, что оптимальным уровнем АД для предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом является: систолическое АД 130–135 мм рт.ст., диастолическое АД — < 80 мм рт.ст., а не < 140 мм рт.ст., как вказано в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2012 года.

**Ключевые слова:** артериальное давление, сахарный диабет, гипертензия.

Sirenko Yu.N.  
State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after N.D. Strazhesko» of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

### TARGET BLOOD PRESSURE LEVEL IN DIABETES MELLITUS TYPE 2: EVALUATION OF THE SCIENTIFIC EVIDENCE

**Summary.** The review of the scientific evidence on the control of blood pressure (BP) in patients with diabetes mellitus is given. Their analysis suggests that the optimal level of blood pressure to prevent the development of cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus is systolic blood pressure 130–135 mmHg, diastolic blood pressure — < 80 mmHg, and not < 140 mmHg, as it's indicated in 2012 European Guidelines on cardiovascular disease prevention.

**Key words:** blood pressure, diabetes mellitus, hypertension.



Lionel Rostaing

Lionel Rostaing, MD, PhD<sup>1-3</sup>, Jacques Izopet, PharmD, PhD<sup>2-4</sup>, Nassim Kamar, MD, PhD<sup>1-3</sup>  
<sup>1</sup>Department of Nephrology, Dialysis and Organ Transplantation, CHU Rangueil, Toulouse, France / <sup>1</sup>Кафедра нефрологии, диализа и трансплантации органов, CHU Rangueil, Тулуза, Франция  
<sup>2</sup>INSERM U1043, IFR-BMT, CHU Purpan, Toulouse, France / <sup>2</sup>INSERM U1043, IFR-BMT, CHU Purpan, Тулуза, Франция  
<sup>3</sup>Université Paul Sabatier, Toulouse, France / <sup>3</sup>Университет Поля Сабатье, Тулуза, Франция  
<sup>4</sup>Department of Virology, CHU Purpan, Toulouse, France / <sup>4</sup>Отдел вирусологии, CHU Purpan, Тулуза, Франция

## HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN NEPHROLOGY PATIENTS

### ГЕПАТИТ С-ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

#### Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection leads to chronic liver disease, but also to extra-hepatic manifestations [1]. These include mixed cryoglobulinemia, lymphoproliferative disorders, and renal disease. HCV infection has been reported in association with distinct histological patterns of glomerulonephritis in native kidneys [2]. Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) associated with type II cryoglobulinemia is the predominant type of HCV-related glomerulonephritis [3]. Less common glomerulonephritis diseases have also been reported in HCV-infected patients: these include MPGN without cryoglobulinemia [4], membranous glomerulonephritis (MGN) [4], focal segmental glomerular sclerosis [5–7], proliferative glomerulonephritis [4, 8, 9], and fibrillary [10, 11] and immunotactoid glomerulopathies [11]. Other anecdotal case reports have been also published: HCV-related IgA nephropathy [12], rapidly progressive glomerulonephritis [13], and thrombotic microangiopathy associated with cryoglobulinemic MPGN [14]. However, whether a causative effect between these glomerular diseases and HCV infection exists is still unknown.

Kidney biopsies were performed in HCV-positive patients before liver transplantation and in autopsy cases of patients infected by HCV. Different patterns of HCV-related glomerulonephritis were found in the majority of patients [15, 16].

Following renal transplantation, some glomerulonephritis can recur on the graft [17] and several occurrences of *de novo* glomerulone-

#### Введение

Вирус гепатита С (ВГС, hepatitis C virus — HCV) приводит к хроническому заболеванию печени, но имеет и внепеченочные проявления [1]. Они включают в себя смешанные криоглобулинемии, лимфопролиферативные заболевания и заболевания почек. HCV-инфекция была описана в связи с различными гистологическими формами гломерулонефрита родных (нетрансплантированных. — Прим. ред.) почек [2]. Мембранопротролиферативный гломерулонефрит (МПГН), связанный с криоглобулинемией II типа, является преобладающим типом HCV-ассоциированных гломерулонефритов [3]. Менее распространенные формы гломерулонефрита также описаны у ВГС-инфицированных пациентов: они включают МПГН без криоглобулинемии [4], мембранозный гломерулонефрит (МГН) [4], фокальный сегментарный гломерулосклероз [5–7], пролиферативный гломерулонефрит [4, 8, 9], фибриллярные [10, 11] и иммунотактоидные гломерулопатии [11]. Отдельные сообщения касаются и HCV-ассоциированных IgA-нефропатий [12], быстро прогрессирующего гломерулонефрита [13] и тромботической микроангиопатии, связанной с криоглобулинемическим МПГН [14]. Однако существует ли причинная связь между этими гломерулярными заболеваниями и вирусным гепатитом С, до сих пор неизвестно.

Биопсии почки выполнялись у HCV-положительных пациентов перед трансплантацией печени и в случаях вскрытия пациентов, инфицированных ВГС. Различные виды HCV-ассоциированных гломерулонефритов были найдены у большинства пациентов [15, 16].

© Lionel Rostaing, Jacques Izopet, Nassim Kamar, 2013

© «Почки», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

phritis associated with HCV infection have been reported. In addition to the HCV-related glomerulopathy described above in native kidneys, acute transplant glomerulopathy [5], chronic transplant glomerulopathy [5, 18], and renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies [19] have been also previously described. In order to avoid HCV infection recurrence on the kidney allograft, it is advisable to treat with antiviral therapy, i.e. alpha-interferon ( $\alpha$ -IFN) with or without ribavirin (RBV), those HCV (+)/RNA (+) dialysis patients who are candidates for kidney transplantation.

Herein, we provide an overview of renal diseases related to HCV and their therapies, as well as the treatment options available for HCV (+)/RNA (+) dialysis patients. We will not mention, however, HCV infection-related complications in the post-kidney transplantation setting.

### Membranoproliferative glomerulonephritis

More than 80 % of patients with mixed cryoglobulinemia are infected by HCV, and cryoglobulinemia is found in all patients with HCV-related MPGN [3]. Cryoglobulins of types I, II, and III are immunoglobulins that precipitate at cold temperature. HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis, often with type II cryoglobulinemia, is related to the deposition in the glomerulus of immune complexes made by the HCV antigen, anti-HCV immunoglobulin (Ig) G antibodies, and a rheumatoid factor, which in most cases is an IgM kappa. Clinically, patients present with proteinuria and microscopic hematuria. Nephrotic syndrome and acute nephritic syndrome, with rapid deterioration of renal function, are observed in, respectively, 20 and 25 % of patients [3, 20]. Fifty percent of patients have moderate renal insufficiency [3], and hypertension is present in 80 % of patients [20]. HCV-related cryoglobulinemic renal disease is often associated with extra-renal manifestations. The most frequently observed are purpura, arthralgia, and peripheral neuropathy [21].

Laboratory parameters reveal the presence of circulating cryoglobulins, which are most commonly type II cryoglobulins in which the rheumatoid factor is an IgM kappa. The complement components, C4 and C1q, are usually low. Serum C3 level is also moderately decreased. Serum anti-HCV antibodies and HCV RNA are detected in both the serum and the cryoprecipitate. HCV RNA concentrates in cryoprecipitate are ~1000 fold higher than in the serum. Histological examination of kidney biopsies usually reveals the presence of glomerular infiltration by activated mac-

rocytes. После трансплантации почек некоторые гломерулонефриты могут рецидивировать в трансплантате [17], также зарегистрированы несколько случаев *de novo* гломерулонефрита, ассоциированного с ВГС-инфекцией. В дополнение к HCV-связанным гломерулопатиям, описанным в родных почках, острая гломерулопатия трансплантата [5], хроническая гломерулопатия трансплантата [5, 18] и почечная тромботическая микроангиопатия, связанная с антикардиолипиновыми антителами [19], также были ранее представлены в литературе. Во избежание рецидива HCV-инфекции в почечном аллотрансплантате целесообразно проводить противовирусную терапию альфа-интерфероном ( $\alpha$ -ИФН) с рибавирином (RBV) или без него тем HCV-позитивным/РНК-позитивным диализным пациентам, которые являются кандидатами на трансплантацию почки.

Ниже мы представляем обзор почечных заболеваний, связанных с ВГС, их терапии, а также доступных вариантов лечения гепатита у HCV-позитивных/РНК-позитивных диализных пациентов. Однако мы не будем рассматривать HCV-зависимые осложнения периода после трансплантации почки.

### Мембранопролиферативный гломерулонефрит

Более 80 % больных со смешанной криоглобулинемией инфицированы ВГС, криоглобулинемию также выявляют у всех пациентов с HCV-связанным МПГН [3]. Криоглобулины I, II, III типов являются иммуноглобулинами, которые осаждаются при низкой температуре. ВГС-ассоциированный криоглобулинемический гломерулонефрит, часто с криоглобулинемией II типа, связан с отложением в клубочках иммунных комплексов, содержащих HCV-антиген, анти-HCV иммуноглобулиновые (Ig) G-антитела и ревматоидный фактор, которым в большинстве случаев является IgM kappa. Клинически пациенты имеют протеинурию и микроскопическую гематурию. Нефротический синдром и острый нефритический синдром с быстрым ухудшением функций почек наблюдается соответственно у 20 и 25 % пациентов [3, 20]. Пятьдесят процентов пациентов имеют умеренную почечную недостаточность [3], гипертензия присутствует у 80 % пациентов [20]. HCV-связанная криоглобулинемическая болезнь почек часто ассоциируется с внепочечными проявлениями. Наиболее часто наблюдаются пурпура, артралгии и периферическая нейропатия [21].

Лабораторные показатели указывают на наличие циркулирующих криоглобулинов, которые чаще всего представлены криоглобулинами II типа, содержащими ревматоидный фактор IgM kappa. Компоненты комплемента, C4 и C1q, как правило, низкие. Сывороточный уровень C3 также умеренно снижен. Сывороточные анти-HCV антитела и РНК вируса гепатита С обнаруживаются как в сыворотке крови, так и в криопреципитате. Концентрация РНК вируса гепатита С в криопреципитате примерно в 1000 раз выше, чем в сыворотке крови. Гистологическое исследование почечных биоптатов обычно указывает на присутствие инфильтрации клубочков активированными макрофагами. Гломерулярная базальная мембрана име-

rophages. The glomerular basement membrane shows double contours, which are caused by the interposition of monocytes between the basement membrane and the endothelium. Immunofluorescence exhibits subendothelial deposits of IgM, IgG, and the complement components. On electron microscopy, large subendothelial deposits are present. Vasculitis of small renal arteries is present in 30 % of cases. A Japanese group demonstrated the glomerular deposition of HCV core antigen in patients with MPGN [22]. In general, the renal prognosis is good [20]; however, renal disease is the first cause of morbid-mortality in patients with mixed cryoglobulinemia [20].

Some authors have reported many cases of MPGN without cryoglobulinemia [23, 24]. However, the majority of patients who presented with this renal disease had rheumatoid factor in the sera, and some of them developed cryoglobulinemia on follow-up. This suggests that cryoglobulins were already present in the sera, possibly at very low levels, and so were not detected initially. Several later studies failed to find any association between MPGN and HCV in the absence of cryoglobulinemia [3, 5, 25].

HCV-related MPGN associated with type III mixed cryoglobulinemia has also been reported [26].

### Membranous glomerulonephritis

Several cases of MGN have been described in HCV-infected patients [6, 27, 28]. The clinical presentation and the histological findings are similar to idiopathic MGN. Biologically, they are characterized by normal complement levels, and the absence of cryoglobulins and rheumatoid factors in the serum. A Japanese group detected HCV core protein in the glomeruli of two patients with MGN, suggesting that immune complexes containing HCV proteins might be deposited in the glomeruli [29]. In one study from Japan, 8.3 % of patients with MGN were anti-HCV (+)/HCV RNA positive compared with fewer than 1 % in patients with other glomerulonephritis patterns (excluding MPGN). Finally, the prevalence of MGN was found to be significantly higher in HCV-positive compared to HCV-negative renal-transplant patients [30]. These findings support a possible pathogenic role of HCV in the development of MGN.

### HCV-related renal disease in cases of comorbid conditions *Human immunodeficiency virus (HIV) infection*

Few data regarding glomerular lesions in patients with coexisting HIV and HCV infections

ет двойные контуры, что обусловлено проникновением моноцитов между базальной мембраной и эндотелием. При иммунофлюоресценции выявляются субэндотелиальные депозиты IgM, IgG и компоненты комплемента. При электронной микроскопии видны большие субэндотелиальные депозиты. Васкулит малых почечных артерий присутствует в 30 % случаев. Японская группа исследователей продемонстрировала осаждения ядерного антигена вируса гепатита С у больных с МПГН [22] в клубочках. В целом почечный прогноз является благоприятным [20], однако заболевание почек остается ведущей причиной заболеваемости/смертности у больных со смешанной криоглобулинемией [20].

Некоторые авторы сообщают о множественных случаях МПГН без криоглобулинемии [23, 24]. Тем не менее у большинства пациентов с этим заболеванием почек находят ревматоидный фактор в сыворотке крови, а у некоторых из них в последующем выявляется криоглобулинемия. Это говорит о том, что криоглобулины уже присутствовали в сыворотке крови, возможно, на очень низком уровне, и поэтому не были обнаружены на начальном этапе. В нескольких более поздних исследованиях не удалось найти связь между МПГН и ВГС при отсутствии криоглобулинемии [3, 5, 25].

Об HCV-ассоциированном МПГН, связанном с III типом смешанной криоглобулинемии, также сообщалось в литературе [26].

### Мембранозный гломерулонефрит

Несколько случаев МГН были описаны у ВГС-инфицированных пациентов [6, 27, 28]. Клинические проявления и гистологические признаки являются схожими с идиопатическим МГН. Биохимически они характеризуются нормальным уровнем комплемента и отсутствием криоглобулинов и ревматоидного фактора в сыворотке крови. Японской группой исследователей обнаружен ядерный протеин ВГС в клубочках двух пациентов с МГН, предполагается, что иммунные комплексы, содержащие белок ВГС, могут сохраняться в клубочках [29]. В одном исследовании, проведенном в Японии, 8,3 % больных с МГН были анти-HCV-позитивными/РНК ВГС-позитивными по сравнению с менее чем 1 % пациентов с другими типами гломерулонефритов (без учета МПГН). Наконец, распространенность МГН оказалась значительно выше у HCV-позитивных пациентов, перенесших трансплантацию почки, по сравнению с HCV-негативными [30]. Эти данные подтверждают возможную патогенетическую роль вируса гепатита С в развитии МГН.

### HCV-связанные болезни почек при сопутствующих заболеваниях *Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция)*

Было опубликовано мало данных о клубочковых поражениях у больных с сопутствующей ВИЧ-инфекцией и гепатитом С. Биопсии почек, выполненные у ВИЧ/ВГС-инфицированных пациентов с гематурией, нефротической протеинурией, почечной недостаточностью и

have been published. Renal biopsies performed in HIV-HCV co-infected patients presenting with hematuria, nephrotic range proteinuria, renal insufficiency, and hypertension have revealed the presence of type I or type III MPGN, MGN, or mesangial proliferative glomerulonephritis [12, 31–33]. Cryoglobulinemia was detected in some of patients with MPGN, and hypocomplementemia was found in the majority of them. The clinical course of HCV-related renal disease in patients co-infected by HIV is characterized by a rapid progression to renal failure [32]. The optimal treatment of these patients is unknown. Anti-HCV therapy might be the treatment of choice.

### **Diabetic nephropathy**

A high prevalence of HCV infection was found in patients with type II diabetic-related nephropathy [34]. The slope of reciprocal serum creatinine was significantly greater in the HCV-positive than in HCV-negative patients with type II diabetic-related glomerulosclerosis. HCV infection was an independent factor associated with the slope of reciprocal serum creatinine [34]. The authors concluded that HCV infection might alter the progression of diabetic-related nephropathy [34]. HCV was also found to be a predictor factor of poorer renal survival in diabetic patients [35]. The mechanism of this observation is unknown.

### **Diagnosis**

Patients infected by HCV should be routinely screened for microalbuminuria, microscopic hematuria, hypertension, and renal function, as well as for cryoglobulinemia, complement factors, and rheumatoid factor. A kidney biopsy should be performed in cases of proteinuria, impairment of renal function, or cryoglobulinemia. This strategy will allow us to detect silent glomerular disease that is related to HCV at an early stage.

Similarly, patients with MPGN or MGN should be screened for HCV infection. This includes: liver-enzyme levels, HCV serology with a 3D-generation enzyme-linked immunosorbent assay, HCV RNA in the serum and in the cryoprecipitate, if available. A normal liver-enzyme level does not exclude the diagnosis of HCV infection.

### **Treatment**

Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis is the most frequent HCV-related renal injury. Renal disease is the first cause of morbid-mortality in mixed cryoglobulinemia patients [20]. Hence, even if the HCV-related liver injury is not an indication for anti-viral therapy, HCV-related renal disease requires

артериальной гипертензией, показали наличие МПГН I или III типов, МГН или мезангиального пролиферативного гломерулонефрита [12, 31–33]. Криоглобулинемия была обнаружена у отдельных пациентов с МПГН, гипокомплементемия найдена у большинства из них. Клиническое течение HCV-обусловленных заболеваний почек у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией характеризуется быстрым прогрессированием до развития почечной недостаточности [32]. Оптимальное лечение этих пациентов неизвестно. Методом выбора может быть анти-HCV-терапия.

### **Диабетическая нефропатия**

Высокая распространенность инфекции ВГС была обнаружена у пациентов с диабетической нефропатией СД 2-го типа [34]. Угол наклона кривой креатинина сыворотки крови был значительно больше у HCV-позитивных, чем у HCV-негативных пациентов с гломерулосклерозом на фоне СД 2-го типа. HCV-инфекция явилась независимым фактором, связанным с углом наклона кривых креатинина сыворотки крови [34]. Авторы пришли к выводу, что гепатит С может влиять на прогрессирование диабетической нефропатии [34]. Также установлено, что HCV является предиктором более низкой выживаемости, обусловленной состоянием почек, у больных сахарным диабетом [35]. Механизм этого явления неизвестен.

### **Диагностика**

Пациенты, инфицированные ВГС, должны быть рутинно обследованы на наличие микроальбуминурии, микроскопической гематурии, артериальной гипертензии с оценкой функции почек, а также криоглобулинемии, факторов комплемента и ревматоидного фактора. Биопсия почки должна быть выполнена в случаях протеинурии, нарушения функции почек или криоглобулинемии. Такая стратегия позволит нам обнаружить бессимптомную болезнь клубочков, что связано с ранней стадией HCV.

Кроме того, пациенты с МПГН или МГН должны быть обследованы на HCV. Это включает в себя анализ уровней печеночных энзимов, серологические исследования на HCV с использованием 3D-поколения иммуноферментного анализа, РНК вируса гепатита С в сыворотке крови и в криопреципитате, если таковой имеется. Нормальные уровни печеночных ферментов не исключают диагноз гепатита.

### **Лечение**

Криоглобулинемический мембранопролиферативный гломерулонефрит является наиболее частым повреждением почек, связанным с HCV. Поражение почек остается главной причиной заболеваемости/смертности у пациентов со смешанной криоглобулинемией [20]. Поэтому, даже если повреждение печени, обусловленное HCV, не является показанием для противовирусной терапии, HCV-ассоциированное заболевание почек требует специфического лечения. Это лечение состоит либо из анти-HCV-терапии в случаях умеренного повреждения почек, либо из комбинированной противовирусной и иммуно-

a specific treatment. This treatment relies on either anti-HCV therapy alone in cases of moderate renal disease, or on combined anti-viral and immunosuppressive therapies in cases of severe renal disease, i.e., nephrotic syndrome and/or progressive renal failure, or diseases that are refractory to anti-HCV therapy alone.

### **Symptomatic therapy**

Blood-pressure control, diuretics, the blockade of the renin-angiotensin system using either angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) alone or combined with an angiotensin receptor blockers (ARBs), as well as the treatment of hyperlipidemia, are of proven benefit [36].

### **Anti-HCV therapy**

Because a link has been established between HCV infection and the occurrence of cryoglobulinemic MPGN, anti-viral therapies have been used in HCV-positive patients presenting with glomerulonephritis in order to achieve clearance of HCV from the serum and, consequently, to have a beneficial effect on renal injury.

*Interferon-alpha.* In the early 1990s, standard alpha-interferon ( $\alpha$ -IFN) was used alone at different doses, i.e. 3 to 10 MU three times a week: unfortunately, the results were disappointing. In 15 patients who had a complete clearance of HCV RNA after  $\alpha$ -IFN therapy, an improvement in renal function was observed [37]. However, there was no effect on proteinuria and all patients relapsed after  $\alpha$ -IFN therapy was stopped. Later, in a prospective uncontrolled study, 14 patients experiencing an HCV-related glomerulonephritis were treated with  $\alpha$ -IFN for 6 to 12 months [9]. Overall, proteinuria significantly decreased, while renal function remained stable. In 11 patients, sera were tested for HCV RNA while on this therapy. Patients who became cleared of HCV RNA ( $n = 6$ ) had a better outcome compared to those who remained HCV RNA positive ( $n = 5$ ). However, virological and renal relapses were observed after completing the therapy. In this study, in five patients, the use of oral prednisone, in addition to  $\alpha$ -IFN, had no effect on renal function. In contrast, steroid pulses had a beneficial effect in two patients. Finally, the use of cytotoxic agents, with or without plasma exchange, was associated with a high rate of death and a flare-up in HCV viremia [9].

*Interferon alpha and ribavirin.* During the last few years, a combined therapy of  $\alpha$ -IFN, especially pegylated IFN, with ribavirin, has become the gold standard of HCV treatment because it has been found to be more effective than  $\alpha$ -IFN alone (See «Treatment of chronic hepatitis C virus infection: Recommendations for adults-I»). This has prompted physicians to treat HCV-re-

супрессивной терапии при тяжелой болезни почек, т.е. нефротического синдрома и/или прогрессирующей почечной недостаточности, а также при болезнях, рефрактерных к анти-HCV-терапии в отдельности.

### **Симптоматическая терапия**

Контроль артериального давления, мочегонные средства, блокада ренин-ангиотензиновой системы с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) отдельно или в сочетании с блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА), а также лечение гиперлипидемии имеют доказанную эффективность [36].

### **Анти-HCV-терапия**

В связи с тем что была установлена связь между HCV-инфекцией и возникновением криоглобулинемического МПГН, была использована антивирусная терапия у HCV-позитивных пациентов с гломерулонефритом для элиминации вируса гепатита С из сыворотки крови и, следовательно, достижения позитивного эффекта при лечении поражения почек.

*Интерферон-альфа.* В начале 1990-х годов, стандартный альфа-интерферон ( $\alpha$ -ИФН) самостоятельно использовался в разных дозах (от 3 до 10 МЕ) трижды в неделю: к сожалению, результаты были неутешительными. У 15 пациентов, которые имели полную элиминацию РНК HCV после  $\alpha$ -ИФН-терапии, наблюдали улучшение функции почек [37]. Однако не было выявлено никакого влияния на протеинурию, а после прекращения  $\alpha$ -ИФН-терапии у всех пациентов развился рецидив заболевания. Позже в проспективном неконтролируемом исследовании у 14 пациентов с HCV-ассоциированным гломерулонефритом было проведено лечение  $\alpha$ -ИФН длительностью от 6 до 12 месяцев [9]. В целом протеинурия значительно уменьшилась, в то время как функция почек оставалась стабильной. У 11 пациентов во время этой терапии сыворотки были протестированы на наличие РНК ВГС. Пациенты с элиминацией РНК вируса гепатита С ( $n = 6$ ) имели лучшие результаты по сравнению с теми, у кого реакция на РНК ВГС осталась положительной ( $n = 5$ ). Тем не менее после завершения терапии наблюдались вирусологические и почечные рецидивы. В этом исследовании использование перорального преднизолона в дополнение к  $\alpha$ -ИФН у пяти пациентов не повлияло на функцию почек. В отличие от пульсового применения стероидов, когда был получен положительный эффект у двух пациентов. Наконец, использование цитотоксических агентов с плазмаферезом или без него сопровождалось высоким уровнем смертности и манифестацией виремии ВГС [9].

*Интерферон-альфа и рибавирин.* В течение нескольких последних лет комбинированная терапия  $\alpha$ -ИФН, особенно пегилированным ИФН, с рибавирином стала золотым стандартом лечения гепатита С, поскольку было установлено, что она более эффективна, чем монотерапия  $\alpha$ -ИФН (см. «Лечение хронических вирусных гепатитов С: рекомендации для взрослых-I»). Это и побудило врачей к лечению ВГС-ассоциированных гломерулонефритов данной комбинацией. Тем не менее до сих пор опубликованные клинические случаи и неконтролируемые

lated glomerulonephritis with this combination. However, published case reports and uncontrolled studies have only included small numbers of patients so far.

In a prospective uncontrolled study, 20 patients presenting with MPGN ( $n = 17$ ), membranous glomerulonephritis ( $n = 2$ ), and mesangioproliferative glomerulonephritis ( $n = 1$ ) were treated with  $\alpha$ -IFN and either with or without ribavirin [38]. All patients were given  $\alpha$ -IFN 3 MU three times weekly. In cases of persistent HCV RNA at 3 months, ribavirin was added at the daily dose of 15 mg/kg; treatment was continued for 12 months. Four out of the 20 patients became HCV RNA negative within the first 3 months and, consequently, did not receive ribavirin therapy. Only one out of the 16 remaining patients who additionally received ribavirin became cleared of HCV RNA within the serum. Seven patients underwent a ribavirin dose reduction due to adverse events, mainly hemolytic anemia. Overall, both HCV RNA concentration and proteinuria decreased significantly. Serum albumin level, as well as both C3 and C4 complement-component levels, increased significantly. Renal function remained stable. In this study, no data are provided regarding the outcome of renal disease after cessation of anti-HCV therapy.

In order to reduce ribavirin-induced hemolytic anemia, some authors have developed a high-performance liquid chromatography method to monitor the plasma ribavirin level, and have reported on their first treatment with concentration-controlled ribavirin plus  $\alpha$ -IFN therapy in HCV-related glomerular disease [39]. The intended trough ribavirin plasma concentration was 10 to 15 mmol/L. Four patients received standard  $\alpha$ -IFN, two received pegylated  $\alpha$ -IFN and ribavirin, and one patient received ribavirin monotherapy because of poor tolerance to  $\alpha$ -IFN. Five of the patients had a sustained virological response 6 to 32 months after antiviral therapy was stopped. One patient relapsed 3 months after completing therapy, whereas one patient who was receiving ribavirin monotherapy did not have a virological response. Serum albumin level normalized in all patients, and proteinuria decreased in all patients. Glomerular filtration rate improved in three patients and remained stable in four other patients. Despite monitoring ribavirin plasma concentration, the main side-effect observed was ribavirin-induced hemolytic anemia, which required a ribavirin-dose reduction, low-dose iron, and systematic erythropoietin support. An improvement in renal histology has been also reported in a small number of patients [40].

More recently, 18 patients who had HCV-related cryoglobulinemic MPGN were treated

исследования представлены небольшим числом пациентов.

В проспективном неконтролируемом исследовании 20 пациентов с МПГН ( $n = 17$ ), мембранозным гломерулонефритом ( $n = 2$ ) и мезангиопролиферативным гломерулонефритом ( $n = 1$ ) лечили  $\alpha$ -ИФН с рибавирином или без него [38]. Все пациенты получали  $\alpha$ -ИФН 3 млн МЕ три раза в неделю. В случае сохранения РНК ВГС через 3 месяца добавляли рибавирин в суточной дозе 15 мг/кг: лечение продолжалось в течение 12 месяцев. Четыре из 20 пациентов стали РНК HCV-негативными в течение первых 3 месяцев и, следовательно, в последующем не получали рибавирин. Только у одного из 16 оставшихся пациентов, дополнительно получавших рибавирин, отмечена элиминация РНК вируса гепатита С из сыворотки крови. Семи пациентам дозу рибавирина снизили из-за нежелательных явлений, в основном гемолитической анемии. В целом как концентрация РНК ВГС, так и протеинурия значительно уменьшились. Сывороточный уровень альбумина, С3 и С4 компонентов комплемента значительно увеличились. Почечная функция оставалась стабильной. В этом исследовании не представлены данные в отношении исходов болезни почек после прекращения анти-HCV-терапии.

В целях снижения рибавирин-индуцированной гемолитической анемии рядом авторов был разработан метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для контроля уровня рибавирина плазмы. Они сообщили о первых результатах лечения с использованием оценки концентрации рибавирина в сочетании с  $\alpha$ -ИФН при ВГС-ассоциированном гломерулярном поражении [39]. Выбранный для поддержания уровень концентрации рибавирина в плазме составил от 10 до 15 ммоль/л. Четыре пациента получали стандартную терапию  $\alpha$ -ИФН, двое — пегилированным  $\alpha$ -ИФН и рибавирином и один пациент — монотерапию рибавирином из-за плохой переносимости  $\alpha$ -ИФН. Пять пациентов имели устойчивый вирусологический ответ в течение 6–32 месяцев после отмены противовирусной терапии. У одного пациента развился рецидив через 3 месяца после завершения терапии, в то время как один пациент, получавший монотерапию рибавирином, не имел вирусологического ответа. Уровень альбумина сыворотки крови нормализовался у всех пациентов, протеинурия также снизилась у всех пациентов. Скорость клубочковой фильтрации улучшилась у трех пациентов и оставалась стабильной у остальных четырех пациентов. Несмотря на мониторинг концентрации рибавирина в плазме крови, основным побочным эффектом была рибавирин-индуцированная гемолитическая анемия, которая требовала снижения дозы рибавирина, назначения низких доз железа и систематической поддержки эритропоэтином. Также сообщалось об улучшении гистологической характеристики почек у небольшого количества пациентов [40].

Совсем недавно 18 пациентов с ВГС-ассоциированным криоглобулинемическим МПГН получали комбинированную терапию стандартным или пегилированным интерфероном и рибавирином [41]. После симптоматического лечения нефротической протеинурии с помощью

with a combined therapy of standard or pegylated interferon and ribavirin [41]. After a symptomatic treatment of nephrotic-range proteinuria by furosemide, with or without ACEIs, and with or without plasma exchange that was or was not associated with steroids, 18 patients received anti-HCV therapy, while seven other patients did not receive any anti-viral therapy. Fourteen out of the 18 were treated with standard  $\alpha$ -IFN at 3 MU, three times weekly, plus ribavirin at 600 to 1000 mg/d, and the four other patients received pegylated IFN at 1.5  $\mu$ g/kg weekly with the same dose of ribavirin. The mean duration of anti-HCV therapy was 18 x 10 months (range 6 to 24 months). The mean duration of follow-up after completing anti-HCV treatment was 16.7 x 17.7 months (range 6 to 30 months). A sustained virological response was observed in 67 % of patients. Pegylated IFN was given in three virological responders and one non-responder. After anti-HCV treatment, proteinuria and cryoglobulin levels decreased. In addition, serum-albumin level increased significantly in virological responders compared to both the non-responders, who were receiving the combination therapy, and to the control patients, who were receiving any anti-viral treatment. In contrast, serum-creatinine level remained stable in all three groups. These data suggest that anti-viral therapy should be given for a long period.

The major side effects of  $\alpha$ -IFN can be flu-like symptoms, malaise, myalgia, asthenia, loss of weight, cardiovascular disorders, hematological abnormalities, neurological disorders. The side effects of  $\alpha$ -IFN are enhanced in patients with impaired renal function compared to those with normal renal function. This might be related to differences in  $\alpha$ -IFN pharmacokinetics. To date, two molecularly different pegylated interferons are available, i.e., pegylated interferon  $\alpha$ -2a (Pegasys, Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland) and pegylated interferon  $\alpha$ -2b (Peg-Intron, Schering-Plough, Berlin, Germany). The pegylation of  $\alpha$ -IFN results in an increase of its half life. For both pegylated interferon formulations, renal clearance accounts for a relatively smaller proportion of its total clearance than for non-pegylated interferons, i.e., 30 % [42, 43]. However, pegylated IFN should be used with caution.

*Ribavirin monotherapy.* Despite the absence of a complete and sustained virological response, ribavirin monotherapy has been shown to have a beneficial effect on HCV-related glomerulopathy in immunocompetent patients [44], as well as in renal- [45] and liver-transplant patients [46].

Ribavirin, when given alone or in association with  $\alpha$ -IFN, is responsible for hemolytic anemia,

фуросемида с ИАПФ или без них, с плазмаферезом или без него, со стероидами или без них 18 пациентам проводили анти-HCV-терапию, а семь других пациентов не получили никакой антивирусной терапии. Четырнадцать пациентов из 18 лечили стандартным  $\alpha$ -ИФН по 3 МЕ три раза в неделю в сочетании с рибавирином в дозе 600–1000 мг/сут, а четыре других пациента получали пегилированный ИФН в дозе 1,5 мкг/кг в неделю с той же дозой рибавирина. Средняя продолжительность анти-HCV-терапии составила  $18 \pm 10$  месяцев (диапазон от 6 до 24 месяцев). Средняя продолжительность наблюдения после завершения анти-HCV-терапии —  $16,7 \pm 17,7$  месяца (от 6 до 30 месяцев). Устойчивый вирусологический ответ наблюдался у 67 % пациентов. Пегилированный ИФН получали три пациента с вирусологическим ответом и один неотвечивший. После анти-ВГС-терапии уровни протеинурии и криоглобулина снизились. Кроме того, у пациентов с вирусологическим ответом уровень альбумина сыворотки достоверно увеличился по сравнению как с больными, не ответившими на лечение, которые получали комбинированную терапию, так и с пациентами контрольной группы, получавшими любое антивирусное лечение. Напротив, уровень креатинина сыворотки крови остался стабильным во всех трех группах. Эти данные позволяют предположить, что антивирусная терапия должна назначаться на длительный период.

Основными побочными эффектами  $\alpha$ -ИФН могут быть гриппоподобные симптомы, недомогание, миалгии, слабость, потеря веса, сердечно-сосудистые заболевания, гематологические нарушения, неврологические расстройства. Побочные эффекты  $\alpha$ -ИФН усиливаются у пациентов с нарушением функции почек по сравнению с теми, у кого она в норме. Это может быть связано с различиями в фармакокинетике  $\alpha$ -ИФН. На сегодняшний день доступны две различные молекулы пегилированного интерферона, а именно: пегинтерферон-альфа-2a (Пегасис, Hoffmann-La Roche, Базель, Швейцария) и пегинтерферон-альфа-2b (Пег-Инtron, Schering-Plough, Берлин, Германия). Пегилирование  $\alpha$ -ИФН приводит к увеличению периода его полувыведения. Для обеих форм пегилированного интерферона почечный клиренс составляет относительно меньшую часть от их общего клиренса в сравнении с непегилированными интерферонами, то есть 30 % [42, 43]. Тем не менее пегинтерфероны следует использовать с осторожностью.

*Монотерапия рибавирином.* Несмотря на отсутствие полного и устойчивого вирусологического ответа, монотерапия рибавирином положительно влияла на течение ВГС-ассоциированной гломерулопатии у иммунокомпетентных больных [44], а также у пациентов после трансплантации почки [45] и печени [46].

При самостоятельном назначении или в сочетании с  $\alpha$ -ИФН рибавирин может вызывать гемолитическую анемию, особенно при сниженной функции почек. Таким образом, общепризнанно, что доза рибавирина должна быть адаптирована к клиренсу креатинина, а не массе тела [47–49], как это было рекомендовано ранее. Концентрация рибавирина в плазме предопределяет рибавирин-индуцированную анемию [50]. Таким образом, у пациентов

especially in cases of renal-function impairment. Thus, it is widely admitted that ribavirin dosage should be adapted to creatinine clearance rather than to body weight [47–49], as has been previously recommended. Ribavirin plasma concentration predicts ribavirin-induced anemia [50]. Hence, in patients with impaired renal function, ribavirin should be given with caution. The accumulation of ribavirin induces hemolytic anemia. Severe chronic hemolysis is responsible for iron overload, liver iron deposition, and an acceleration in liver fibrosis progression [51].

### **Immunosuppressive therapy**

In the past, patients with mixed cryoglobulinemia, with or without renal involvement, were treated by plasma exchange to remove circulating cryoglobulins from the plasma and, consequently, to diminish the deposition of immune complexes in the kidney [21]. Cyclophosphamide was also used to improve renal disease by suppressing B lymphocyte stimulation and cryoglobulin production [21]. Steroid pulses were administered to treat glomerular infiltration abnormalities [21]. Low doses of oral steroids were also given to some patients [21]. Previous uncontrolled studies that included a small number of patients treated with these therapies showed that this regime often controlled the acute phase of the disease, but was often poorly tolerated. The flare-up of HCV RNA concentration observed during immunosuppressive therapy may be harmful to HCV related-liver disease.

**Rituximab.** Recently, rituximab, a human-mouse chimeric monoclonal antibody that reacts with the CD20 antigen and, thus, directly and selectively targets the B cells, has proved effective and very well tolerated in patients with B-cell non-Hodgkin lymphomas. Hence, it is used to treat mixed cryoglobulinemia and HCV-related cryoglobulinemic MPGN.

Two patients, with HCV-related cryoglobulinemic MPGN, were treated with rituximab at four weekly doses of 375 mg/m<sup>2</sup> [52]. They were unresponsive to conventional treatments, including  $\alpha$ -IFN, plasmapheresis, steroids, and either cyclophosphamide or 2-chlorodeoxyadenosine. A rapid response, and the disappearance of proteinuria and inactive urinary sediment, was observed in one patient who had a recent onset of nephritis. No improvement was noticed in the second patient when rituximab was interrupted after two infusions due to a thrombosis of the retinal artery. In the patient who completed rituximab therapy, HCV RNA concentration showed minimal fluctuations [52].

Later, six patients who had HCV-related cryoglobulinemic glomerulonephritis were treated with rituximab [53]. One patient received the stan-

с нарушенной функцией почек рибавирин следует назначать с осторожностью. Накопление рибавирина вызывает гемолитическую анемию. Тяжелый хронический гемолиз является причиной перегрузки железом, отложения железа в печени и ускоряет прогрессирование печеночного фиброза [51].

### **Иммуносупрессивная терапия**

В прошлом пациентов со смешанной криоглобулинемией при поражении почек или без него лечили плазмаферезом с целью удаления циркулирующих криоглобулинов из плазмы и, следовательно, уменьшения отложения иммунных комплексов в почках [21]. Для подавления почечного процесса также использовали циклофосфамид, угнетающий В-лимфоциты и продукцию криоглобулинов [21]. Пульс-терапию стероидными гормонами назначали для лечения нарушений клубочковой фильтрации [21]. Отдельным пациентам также назначали низкие дозы пероральных стероидов [21]. Ранее выполненные неконтролируемые исследования, включавшие небольшое количество пациентов, получавших такую терапию, показали, что этот режим нередко контролирует острую фазу заболевания, но достаточно часто плохо переносится. Скачок концентрации РНК вируса гепатита С, наблюдаемый на фоне иммуносупрессивной терапии, может быть опасен при HCV-обусловленной болезни печени.

**Ритуксимаб.** На сегодняшний день ритуксимаб, представляющий собой комбинированные человеческие и мышьи химерные моноклональные антитела, взаимодействующие с антигеном CD20 и таким образом прямо и селективно подавляющие В-лимфоциты, доказал свою эффективность и очень хорошую переносимость у пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой. Его также используют для лечения смешанной криоглобулинемии и ВГС-ассоциированных криоглобулинемических МПГН.

У двух пациентов с HCV-связанным криоглобулинемическим МПГН было проведено лечение ритуксимабом в виде четырех еженедельных доз по 375 мг/м<sup>2</sup> [52]. Больные не ответили на традиционные методы лечения, включающие  $\alpha$ -ИФН, плазмаферез, стероиды, циклофосфамид или 2-chlorodeoxyadenosine. У одного пациента с недавним дебютом нефрита наблюдали быстрый ответ с исчезновением протеинурии и отсутствием мочевого синдрома. У второго отсутствовали какие-либо улучшения к моменту отмены ритуксимаба после двух инфузий, вызванной тромбозом артерии сетчатки. У пациента, завершившего терапию ритуксимабом, отмечены минимальные колебания концентрации РНК ВГС [52].

Позже еще шесть больных с ВГС-ассоциированным криоглобулинемическим гломерулонефритом были пролечены ритуксимабом [53]. Один пациент получал стандартные четыре еженедельные дозы, а пять других пациентов лечили по стандартным протоколам в сочетании с последующими двумя дополнительными инфузиями на первом и втором месяце. Протеинурия снизилась у всех больных. Сывороточный уровень креатинина снизился у двух пациентов, увеличился у одного пациента и оставался стабильным у остальных трех пациентов. Пред-

dard four weekly doses, and the five other patients were treated by the standard protocol, plus two additional infusions at 1 and 2 months later. Proteinuria was decreased in all patients. Serum-creatinine level decreased in two patients, increased in one patient, and remained stable in the three other patients. Interestingly, HCV viral load decreased or remained stable in all patients. Rituximab has been also found to be effective for the treatment of HCV-related type II cryoglobulinemic MPGN when used as a first-line therapy [54].

A renal-transplant patient who was experiencing a *de novo* HCV-related type III cryoglobulinemic MPGN was treated with rituximab therapy: he had a clearance of cryoglobulinemia, a decrease in proteinuria, and no change in serum creatinine or HCV RNA [55]. Rituximab was efficient in treating *de novo* cryoglobulinemic MPGN in HCV-positive or -negative renal-transplant patients, but is associated with a high rate of infectious complications, which might be related to the impairment of T- and B-cell functions that these patients experience [55]. Further controlled randomized studies are required to define the exact indications of rituximab, the dose of rituximab required, as well as its long-term effect on HCV liver disease.

**Acute severe disease.** During the acute phase, plasmapheresis and steroid pulses might be used to remove circulating cryoglobulins from the plasma and to treat the glomerular infiltration abnormalities, respectively [56]. Even in the absence of controlled randomized studies that compared the use of anti-CD20 monoclonal antibodies, i.e. rituximab (RTX) to IV cyclophosphamide, rituximab therapy should be preferred to cyclophosphamide. This is supported by two very recent publications. In the first, Saadoun et al. [57] examined whether treatment of HCV-mixed cryoglobulinemia (MC) may target either the viral trigger (HCV) or the downstream B-cell clonal expansion. In a prospective cohort study they included 38 HCV-MC patients who received: 1) a combination of RTX (375 mg/m<sup>2</sup>) once a week for 1 month followed by Peg-interferon-alpha (Peg-IFN-alpha; 2a, 180 microg or 2b, 1.5 microg/kg) weekly plus RBV (600–1200 mg) daily for 48 weeks or 2) Peg-IFN-alpha/ribavirin with the same modalities (n = 55). In the whole population of HCV-MC patients (n = 93), a complete clinical response was achieved in 73.1 % (68 of 93), cryoglobulin clearance in 52.7 % (49 of 93), and a sustained virologic response in 59.1 % (55 of 93). Compared with Peg-IFN-alpha/ribavirin, rituximab plus Peg-IFN-alpha/ribavirin-treated patients had a shorter time to clinical remission (5.4 ± 4.0 vs 8.4 ± 4.7 months, p = 0.004), better renal response rates (80.9 % vs 40 % of complete response, p = 0.040), and higher

ставляет интерес, что вирусная нагрузка снизилась либо оставалась стабильной у всех пациентов. Также была установлена эффективность ритуксимаба для лечения ВГС-ассоциированного криоглобулинемического МПГН II типа при использовании в качестве первой линии терапии [54].

Пациент с почечным трансплантатом и развившимся *de novo* ВГС-ассоциированным криоглобулинемическим МПГН III типа получал терапию ритуксимабом: у него наблюдалось исчезновение криоглобулинемии, уменьшение протеинурии без изменений креатинина сыворотки крови и РНК ВГС [55]. Ритуксимаб был эффективен в лечении *de novo* криоглобулинемического МПГН у ВГС-позитивных или негативных пациентов с почечным трансплантатом, но его прием также сопровождался высоким уровнем инфекционных осложнений, которые могут быть обусловлены нарушением функции Т- и В-клеток [55]. Необходимы дальнейшие контролируемые рандомизированные исследования для определения точных показаний к назначению ритуксимаба, его дозы, а также оценки долгосрочного влияния на заболевания печени, обусловленные ВГС.

**Острые тяжелые заболевания.** Во время острой фазы плазмаферез и пульс-терапия стероидными гормонами могут быть использованы для удаления циркулирующих криоглобулинов из плазмы и коррекции нарушений клубочковой фильтрации [56]. Несмотря на отсутствие контролируемых рандомизированных исследований, в которых сравнивали бы применение анти-CD20-моноклональных антител, то есть ритуксимаба (RTX) и внутривенного циклофосфамида, терапию ритуксимабом следует предпочесть таковой циклофосфамидом. Это подтверждают две недавние публикации. В первой Saadoun и соавт. [57] исследовали, может ли лечение HCV-смешанной криоглобулинемии вызывать вирусную диссеминацию (HCV) или уменьшать рост В-клеток. В проспективное когортное исследование они включили 38 пациентов с HCV-криоглобулинемией, которые получили: 1) сочетание RTX (375 мг/м<sup>2</sup>) один раз в неделю в течение 1 месяца с последующим назначением пегинтерферона-альфа (2a — 180 мкг или 2b — 1,5 мкг/кг) 1 раз в неделю в сочетании с рибавирином (600–1200 мг) 1 раз в день в течение 48 недель, или 2) только Пег-ИФН-альфа/рибавирин по той же схеме (n = 55). В целом у пациентов с HCV-обусловленной криоглобулинемией (n = 93) полный клинический ответ был достигнут в 73,1 % (68 из 93) случаев, элиминация криоглобулинов — в 52,7 % (49 из 93), а устойчивый вирусологический ответ отмечен у 59,1 % (55 из 93) чел. По сравнению с группой Пег-ИФН-альфа/рибавирина в группе приема ритуксимаба в сочетании с Пег-ИФН-альфа/рибавирином пациенты быстрее достигали клинической ремиссии (5,4 ± 4,0 месяца против 8,4 ± 4,7 месяца, p = 0,004), у них также наблюдались: более выраженная ответная реакция со стороны почек (80,9 против 40 % полного ответа, p = 0,040), более высокий уровень элиминации криоглобулинов (68,4 против 43,6 %, p = 0,001) и клонального подавления V<sub>H</sub>1-69 (+) В-клеток (p < 0,01). Лечение в целом хорошо переносилось (лишь 11 % пациентов прекратили антивирусную

rates of cryoglobulin clearance (68.4 % vs 43.6 %,  $p = 0.001$ ) and clonal VH1-69(+) B-cell suppression ( $p < 0.01$ ). Treatment was well tolerated with 11 % of discontinuation resulting from antiviral therapy and no worsening of HCV RNA under rituximab. The second study included less patients, i.e. 37 which presented with HCV-related MC [58]. The patients were given a combination of Peg-IFN-alpha (2a: 180 mug or 2b: 1.5 mug/kg) weekly plus RBV (1000 or 1200 mg) daily for 48 weeks, with ( $n = 22$ ) or without ( $n = 15$ ) RTX (375 mg/m<sup>2</sup>) once a week for 1 month followed by two 5-monthly infusions (PIRR). Complete response was achieved in 54.5 % (12/22) and in 33.3 % (5/15) of patients who received PIRR and Peg-IFN-alpha/RBV, respectively ( $p < 0.05$ ). Clearance of HCV RNA and conversion of B-cell populations from oligoclonal to polyclonal in liver, bone marrow, and peripheral blood was maintained for up to 3 years in 10 of 12 (83.3 %) and in 2 of 5 (40 %) patients receiving PIRR and Peg-IFN-alpha/RBV, respectively ( $p < 0.01$ ). Cryoproteins in 22.7 % (5/22) of patients with PIRR and in 33.3 % (5/15) with Peg-IFN-alpha/RBV persisted despite sustained HCV RNA clearance. No response occurred in remaining 5 patients of both groups. PIRR therapy is well tolerated and more effective than Peg-IFN-alpha/RBV combination in HCV-related MC. Its effect may last for more than 3 years. The findings of these two studies indicate that rituximab combined with Peg-IFN-alpha/ribavirin is well tolerated, is more effective than Peg-IFN-alpha/ribavirin, and has long-lasting effects on HCV-MC.

However, what is the place of rituximab therapy in those HCV (+) cryoglobulinemic patients that failed to respond to antiviral therapy? Recently, Sneller et al. reported on a single-center, open-label, randomized controlled trial of rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/week for 4 weeks) compared to the best available therapy (maintenance or increase in immunosuppressive therapy) for HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis in 24 patients (12 in each treatment group) in whom antiviral therapy had failed to induce remission [59]. The primary end point was disease remission at 6 months from study entry. Baseline disease activity and organ involvement were similar in the two groups. Ten patients in the rituximab group (83 %) were in remission at study month 6, as compared with 1 patient in the control group (8 %), a result that met the criterion for stopping the study ( $p < 0.001$ ). The median duration of remission for rituximab-treated patients who reached the primary end point was 7 months. No adverse effects of rituximab on HCV plasma viremia or on hepatic transaminase levels were observed. In another report by De Vita et al. 59 patients with cryoglobulinemic vas-

терапию), а прием ритуксимаба не привел к увеличению РНК ВГС. Во второе исследование было включено меньшее число пациентов — 37 — с HCV-ассоциированной криоглобулинемией [58]. Пациенты получали комбинацию Пег-ИФН-альфа (2a — 180 мкг или 2b — 1,5 мкг/кг) 1 раз в неделю и рибавирина (1000 или 1200 мг) 1 раз в день в течение 48 недель, с RTX (375 мг/м<sup>2</sup>) один раз в неделю ( $n = 22$ ) или без него ( $n = 15$ ) в течение 1 месяца с последующими двумя его введениями раз в 5 месяцев. Полный ответ был достигнут у 54,5 (12/22) и 33,3 % (5/15) пациентов, получавших ритуксимаб и Пег-ИФН-альфа/рибавирин соответственно ( $p < 0,05$ ). Клиренс РНК вируса гепатита С и преобразование В-клеточной популяции из олигоклональной в поликлональную в печени, костном мозге и периферической крови удерживались до 3 лет у 10 из 12 (83,3 %) и у 2 из 5 (40 %) пациентов, получавших ритуксимаб и Пег-ИФН-альфа/рибавирин соответственно ( $p < 0,01$ ). Криопротейны у 22,7 % (5/22) пациентов, получавших ритуксимаб, и у 33,3 % (5/15) леченых Пег-ИФН-альфа/рибавирином сохранялись, несмотря на устойчивый клиренс РНК ВГС. Отсутствие ответа наблюдали у остальных 5 пациентов обеих групп. Терапия ритуксимабом хорошо переносилась и была более эффективной, чем комбинация Пег-ИФН-альфа/рибавирина при ВГС-обусловленной криоглобулинемией. Действие препарата может сохраняться в течение более 3 лет. Результаты этих двух исследований показывают, что ритуксимаб в сочетании с Пег-ИФН-альфа/рибавирином хорошо переносится, является более эффективным, чем только Пег-ИФН-альфа/рибавирин, и имеет долгосрочные эффекты при HCV-обусловленной криоглобулинемии.

Однако остается нерешенным вопрос о месте ритуксимаба в терапии HCV-позитивных пациентов с криоглобулинемией, не отвечающих на противовирусную терапию. Недавно Sneller и соавт. сообщили о результатах одноцентрового открытого рандомизированного контролируемого исследования с использованием ритуксимаба (375 мг/м<sup>2</sup>/нед в течение 4 недель) по сравнению с наилучшей имеющейся терапией (поддержание или усиление иммуносупрессивной терапии) при ВГС-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите у 24 пациентов (12 в каждой группе), у которых противовирусная терапия не привела к ремиссии [59]. Первичной конечной точкой было достижение ремиссии заболевания в течение 6 месяцев от начала исследования. Базовая активность заболевания и вовлечение органов были одинаковыми в обеих группах. У десяти пациентов в группе ритуксимаба (83 %) к 6-му месяцу исследования достигнута ремиссия по сравнению с 1 пациентом в контрольной группе (8 %) — результат, который отвечал критерию прекращения исследования ( $p < 0,001$ ). Медиана продолжительности ремиссии у пациентов, получавших ритуксимаб и достигших первичной конечной точки, составила 7 месяцев. Не наблюдалось никакого негативного влияния ритуксимаба на уровень вiremии HCV плазмы или уровень печеночных трансаминаз. В работе De Vita с соавт. 59 пациентов с криоглобулинемическим васкулитом и обусловленным им язвенным поражением кожи, активным гломерулонефритом

culitis and related skin ulcers, active glomerulonephritis, or refractory peripheral neuropathy were randomized either to the non-RTX group, i.e. to receive conventional treatment, consisting of 1 of the following 3: glucocorticoids; azathioprine or cyclophosphamide; or plasmapheresis or the RTX group (to receive 2 infusions of 1 gm each, with a lowering of the glucocorticoid dosage when possible, and with a second course of RTX at relapse) [60]. Those patients who also had HCV infection, treatment of the HCV infection with antiviral agents had previously failed or was not indicated. Patients in the non-RTX group who did not respond to treatment could be switched to the RTX group. Study duration was 24 months. Survival of treatment at 12 months (i.e., the proportion of patients who continued taking their initial therapy), the primary end point, was statistically higher in the RTX group (64.3 % versus 3.5 % ( $p < 0.0001$ )), as well as at 24 months (60.7 % versus 3.5 % ( $p < 0.0001$ )). The Birmingham Vasculitis Activity Score decreased only after treatment with RTX (from a mean  $\pm$  SD of  $11.9 \pm 5.4$  at baseline to  $7.1 \pm 5.7$  at month 2;  $p < 0.001$ ) up to month 24 ( $4.4 \pm 4.6$ ;  $p < 0.0001$ ). RTX appeared to be superior therapy for all 3 target organ manifestations. The median duration of response to RTX was 18 months. Overall, RTX treatment was well tolerated [60]. It was concluded that RTX monotherapy represents a very good option for severe cryoglobulinemic vasculitis and can be maintained over the long term in most patients.

**Recommendations** (see «Treatment of HCV-related glomerulonephritis»). All patients should be treated with ACEIs in association or not with ARBs, as well as with anti-HCV therapy. The latter relies on a combined anti-viral therapy of standard or pegylated IFN and ribavirin. We recommend the treatment of patients for at least 48 weeks, and the continuation of anti-viral therapy, even in the absence of a decrease in HCV RNA concentration of 2-log at week 12. Clinicians should be aware that after HCV RNA clearance, cryoglobulinemia persists for a long period. Ribavirin doses should be adapted according to creatinine clearance in order to avoid its main side effect, i.e., hemolytic anemia. Combined anti-viral and immunosuppressive therapies may be the treatment of choice for patients with severe renal disease, i.e., nephrotic syndrome and/or progressive renal failure, or diseases that are refractory to anti-HCV therapy alone.

### **HCV treatment in the chronic kidney disease population**

The AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) has published guidelines for the CKD population stating that «when HCV

или резистентной периферической нейропатией были рандомизированы в группу без ритуксимаба для получения традиционного лечения, состоящего из одного из трех вариантов: глюкокортикоидов; азатиоприна или циклофосфамида; либо плазмафереза и группу ритуксимаба (получивших 2 инфузии по 1 г каждая с понижением дозы глюкокортикоидов, когда это было возможно, и второго курса RTX при рецидиве) [60]. Пациенты, которые также имели ВГС-инфекцию, ранее уже были безрезультатно пролечены по ее поводу противовирусными препаратами или не имели показаний к такому лечению. Пациенты из группы, не получавшей ритуксимаб и не ответившие на лечение, могли быть включены в группу RTX. Продолжительность исследования составила 24 месяцев. Выживаемость лечения через 12 месяцев (т.е. доля пациентов, которые продолжали принимать первоначальную терапию) — первичная конечная точка — была статистически выше в группе RTX (64,3 против 3,5 % ( $p < 0,0001$ )), как и выживаемость к 24-му месяцу (60,7 против 3,5 % ( $p < 0,0001$ )). Снижение по Бирмингемской шкале оценки активности васкулита отмечено только после лечения RTX (от среднего значения  $\pm$  SD  $11,9 \pm 5,4$  балла исходно до  $7,1 \pm 5,7$  балла ко второму месяцу,  $p < 0,001$ ) и вплоть до 24-го месяца ( $4,4 \pm 4,6$  балла,  $p < 0,0001$ ). Лечение ритуксимабом оказалось самым эффективным при всех проявлениях со стороны органов-мишеней. Медиана продолжительности ответа на RTX составила 18 месяцев. В целом лечение ритуксимабом переносилось хорошо [60]. Был сделан вывод, что монотерапия RTX представляет собой очень хороший метод лечения при тяжелых криоглобулинемических васкулитах и может проводиться в течение длительного времени у большинства пациентов.

**Рекомендации** (см. «Лечение HCV-ассоциированного гломерулонефрита»). Все пациенты должны получать ИАПФ в сочетании с БРА или без них, а также анти-HCV-терапию. Последняя состоит из комбинированной антивирусной терапии стандартным или пегилированным интерфероном и рибавирином. Мы рекомендуем проводить лечение больных по крайней мере в течение 48 недель и продолжать антивирусную терапию даже при отсутствии снижения концентрации уровня РНК ВГС на 2 лог к 12-й неделе. Клиницисты должны знать, что после элиминации РНК вируса гепатита С криоглобулинемия сохраняется в течение длительного периода. Дозу рибавирина следует корректировать в соответствии с клиренсом креатинина во избежание главного побочного эффекта — гемолитической анемии. Комбинированная антивирусная и иммуносупрессивная терапия может быть методом выбора в лечении больных с тяжелым поражением почек, то есть при нефротическом синдроме и/или прогрессирующей почечной недостаточности или заболеваниях, рефрактерных к анти-HCV-терапии.

### **Лечение гепатита С у пациентов с хронической болезнью почек**

AASLD (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) опубликовала руководство для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в котором утверждалось, что «в случае установления ВГС-инфекции

infection is identified in persons with CKD, interferon-based antiviral treatment must be considered, but the regimen will vary depending of the kidney disease... The decision to treat must take into account the competing severities of the CKD and the chronic liver disease, the risks of the treatment itself, ...and whether there are comorbid conditions that may affect morbidity and mortality, such as cardiovascular disease» [61].

The kidneys play a major role in the catabolism and filtration of both interferon and ribavirin; thus, their clearances may be affected in subjects with CKD [62, 63]. The clearance of pegylated interferon is affected in those with CKD, although hemodialysis does not affect its clearance [64]. Hence, the AASLD guidelines recommend subcutaneous weekly doses of 1 µg/kg of peginterferon alpha-2b and of 135 µg of peginterferon alpha-2a [61] to patients with stage 3–5 CKD. Because ribavirin is eliminated by the kidney, and if overdosed might result in dramatic anemia [65], ribavirin therapy is contraindicated when creatinine clearance is < 50 mL/min. Hence, most data regarding HCV treatment in the CKD population deal with the use of either standard  $\alpha$ -interferon or  $\alpha$ -pegylated interferon.

With regards to end-stage kidney-disease (ESKD) patients who are chronically treated by dialysis, Casanovas-Taltavull et al. reviewed two meta-analyses (Meta-1 and Meta-2) published in 2008. From these they analyzed the SVRs, any adverse effects, and the reasons for discontinuing  $\alpha$ -IFN treatment in dialysis patients [66]. The Meta-1 study analyzed results obtained from 645 patients; the Meta-2 study used data from 459 patients (19 studies were duplicated). Overall, the SVR was 40 %; SVR in genotype 1 was 33 %, with pegylated interferon providing few additional benefits over conventional alpha-interferon. Adverse events, such as typical flu-like syndrome occurred in 41 % of patients, requiring withdrawal of antiviral treatment in 11 % of them. A high rate of anemia was also documented, although the use of recombinant erythropoietin, intravenous iron administration, or transfusions was not generally reported. Severe adverse events were divided into the following groups: hormonal (thyroid), bone pain, cytopenia, gastrointestinal, immunological (prior graft rejection), central nervous system, cardiovascular, and infectious problems. The reviewers of these meta-analyses pointed out any bias in the selection criteria of candidates for treatment, limitations related to the number and type of adverse effects (as well as their clinical evaluation), and discrepancies in cases of discontinuation of treatment or loss to follow-up.

With regards to Meta-1, the primary outcome was a SVR (as a measure of efficacy); the

у лиц с ХБП следует рассмотреть назначение лечения на основе интерферона, однако схема будет варьировать в зависимости от заболевания почек... При принятии решения о лечении необходимо учитывать конкурирующие симптомы ХБП и хронического заболевания печени, риски самого лечения ...и наличие сопутствующих состояний, которые могут повлиять на заболеваемость и смертность, таких как сердечно-сосудистые заболевания» [61].

Почки играют важную роль в катаболизме и фильтрации как интерферона, так и рибавирина; таким образом, их клиренс может быть снижен у пациентов с ХБП [62, 63]. Клиренс пегилированного интерферона нарушается при ХБП, хотя гемодиализ не влияет на его выведение [64]. Таким образом, AASLD рекомендует еженедельные подкожные дозы 1 мкг/кг пегинтерферона-альфа-2b и 135 мкг пегинтерферона-альфа-2a [61] пациентам с ХБП III–V стадий. В связи с тем что рибавирин выводится почками и его передозировка может привести к катастрофической анемии [65], терапия данным препаратом противопоказана при клиренсе креатинина < 50 мл/мин. Таким образом, большинство данных о лечении гепатита В у пациентов с ХБП касаются использования стандартного альфа-интерферона или пегилированного альфа-интерферона.

Что касается пациентов с терминальной стадией болезни почек, которые получают лечение хроническим диализом, Casanovas-Taltavull и соавт. представили два метаанализа (Meta-1 и Meta-2), опубликованные в 2008 году. Были проанализированы устойчивый вирусологический ответ (УВО), любые неблагоприятные эффекты и причины прекращения лечения альфа-интерфероном у больных на диализе [66]. В исследовании Meta-1 были представлены данные 645 пациентов, в Meta-2 — 459 пациентов (19 исследований были продублированы). В целом УВО составил 40 %; УВО при генотипе 1 составил 33 % с некоторыми преимуществами пегинтерферона по сравнению с обычным альфа-интерфероном. Побочные эффекты, такие как типичный гриппоподобный синдром, наблюдали у 41 % пациентов, необходимость отмены противовирусного лечения возникла у 11 % из них. Также документирован высокий уровень анемии, хотя о необходимости применения рекомбинантного эритропоэтина, внутривенного введения железа или переливания крови, как правило, не сообщалось. Тяжелые побочные эффекты были разделены на следующие группы: гормональные (со стороны щитовидной железы), боли в костях, цитопения, со стороны желудочно-кишечного тракта, иммунологические (до отторжения трансплантата), со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистые и инфекционные осложнения. Авторы этих метаанализов обратили внимание на отсутствие предвзятости в критериях отбора кандидатов для лечения, ограничений, связанных с количеством и типом побочных эффектов (а также их клинической оценки) и расхождений в случаях прекращения лечения или невозможности последующего наблюдения за пациентом.

Что касается Meta-1, в качестве первичной конечной точки был выбран УВО (как показатель эффективности); вторичной конечной точки — уровень выбывания

secondary outcome was the drop-out rate (as a measure of tolerability) [67]. They identified 13 prospective studies, which were controlled clinical trials that included 539 unique patients, of whom 10 (76.9 %) patients were receiving maintenance dialysis. Pooling of these studies' results showed a significant increase in viral response of patients treated with antiviral therapy compared to patients who did not receive any therapy (controls). The pooled odds ratio (OR) of failure to obtain a SVR was 0.081 (95% confidence intervals (CI) 0.029–0.230),  $p = 0.0001$ . The pooled OR of drop-out rate was significantly increased in treated versus control patients, OR = 0.389 (95% CI 0.155–0.957),  $p = 0.04$ . The studies were heterogeneous with regard to viral response and drop-out rate. In the subset of clinical trials ( $n = 6$ ) involving only dialysis patients receiving  $\alpha$ -IFN monotherapy for chronic HCV, there was a significant difference in the risk of failure to obtain a SVR (study vs. control patients), OR = 0.054 (95% CI 0.019; 0.150),  $p = 0.0001$ . No difference in the drop-out rate between study and control patients was shown (OR = 0.920 (95% CI 0.367; 2.311), NS). Meta-1 showed that viral response was greater in patients with chronic kidney disease who received antiviral therapy than in controls. No differences in the drop-out rates between study and control patients occurred in the subgroup of dialysis patients on  $\alpha$ -IFN monotherapy [67].

With regards to Meta-2, the authors took into account those chronic dialysis patients with chronic HCV infection who were either treated with  $\alpha$ -IFN or pegylated  $\alpha$ -IFN, with or without ribavirin [68]. They searched on MEDLINE for indexed studies since 1966, and only selected studies with a sample size greater than 10. They looked for the following parameters: SVR at 6 months after treatment, rate of treatment discontinuation caused by adverse events, and factors associated with these outcomes. They analyzed 20 studies that contained 459  $\alpha$ -IFN-treated patients, three studies that contained 38 Peg- $\alpha$ -IFN-treated patients, and two studies that contained 49 Peg- $\alpha$ -IFN and ribavirin-treated patients. The overall SVR rate was 41 % (95% confidence interval, 33 to 49) for  $\alpha$ -IFN and 37 % (95% CI 9 to 77) for Peg- $\alpha$ -IFN. Treatment-discontinuation rates were 26 % (95% CI 20 to 34) for  $\alpha$ -IFN and 28 % (95% CI 12 to 53) for Peg- $\alpha$ -IFN. SVR was higher, with 3 million units (MU) or higher of  $\alpha$ -IFN at three times weekly, with lower mean amounts of HCV RNA, lower rates of cirrhosis, a HCV genotype 1, or elevated transaminase, though these findings were not statistically significant.

**Treatment-discontinuation rates** were greater in studies using larger doses. Hence, side-effects

(как мера переносимости) [67]. Авторы определили 13 проспективных исследований, которые были контролируемые клиническими и включали 539 пациентов, 10 из которых (76,9 %) находились на постоянном диализе. Объединение результатов этих исследований показало значительное увеличение вирусологического ответа у пациентов, получавших противовирусную терапию, по сравнению с пациентами, которые не получали никакой терапии (контроль). Суммарное отношение шансов (ОШ) неполучения УВО составило 0,081 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,029–0,230),  $p = 0,0001$ . Суммарное отношение шансов выбывания было значительно выше у леченых по сравнению с контрольной группой, ОШ = 0,389 (95% ДИ 0,155–0,957),  $p = 0,04$ . Исследования были неоднородными в отношении вирусологического ответа и выбывания. В подгруппе клинических исследований ( $n = 6$ ) с участием только пациентов, получающих диализ и монотерапию альфа-интерфероном при хронической HCV, были установлены достоверные отличия в риске неполучения УВО (исследование по сравнению с контрольной группой), ОШ = 0,054 (95% ДИ 0,019–0,150),  $p = 0,0001$ . Не было разницы в уровне выбывания между исследуемой и контрольной группой пациентов (ОШ = 0,920 (95% ДИ 0,367–2,311), недостоверно). Исследование Мета-1 показало, что вирусологический ответ был выше у пациентов с хронической болезнью почек, получавших противовирусную терапию, в сравнении с контролем. Не установлены различия в уровне выбывания между исследуемой и контрольной группами у больных на диализе, получавших монотерапию альфа-интерфероном [67].

Что касается исследования Мета-2, авторы рассматривали данные тех хронических диализных больных с хронической HCV-инфекцией, которые получали лечение  $\alpha$ -интерфероном или пегилированным  $\alpha$ -интерфероном с рибавирином или без него [68]. Они провели поиск по обозначенным условиям в базе MEDLINE с 1966 года и отобрали только отдельные исследования с размером выборки более 10. Авторы рассматривали следующие параметры: УВО в течение 6 месяцев после лечения, частота прекращения лечения, вызванная побочными эффектами, и факторы, связанные с этими результатами. Они проанализировали 20 исследований, включавших 459 пациентов, леченных  $\alpha$ -интерфероном, три исследования с участием 38 пациентов, леченных пегилированным  $\alpha$ -интерфероном, и два исследования, в которые вошли 49 пациентов, получавших пегилированный  $\alpha$ -интерферон и рибавирин. Общий уровень УВО составил 41 % (95% ДИ 33–49) для альфа-интерферона и 37 (95% ДИ 9–77) — для пегилированного  $\alpha$ -интерферона. Частота прекращения лечения составила 26 % (95% ДИ 20–34) для альфа-интерферона и 28 % (95% ДИ 12–53) — для пегилированного  $\alpha$ -интерферона. УВО был выше при использовании 3 МЕ альфа-интерферона или более три раза в неделю, при более низком среднем уровне РНК вируса гепатита С, более низкой частоте цирроза печени, генотипа 1 гепатита С или повышенных уровнях трансаминаз, хотя эти данные не были статистически значимыми.

**Частота прекращения лечения** была выше в исследованиях с использованием больших доз. Таким образом, по-

from alpha-interferon were numerous, particularly in the ESKD population. The main side effects were fatigue/weakness and loss of appetite, which may lead to weight loss and, thus, fluid overload if dry weight is not adapted accordingly. Many patients also developed anemia, which often requires commencement or increased treatment with erythropoietin-stimulating agents; in addition, seizures can occur if there is fluid overload and hypertension. The limitations of these meta-analyses were publication bias, there were few randomized controlled trials, and there were limitations in generalizability of all hemodialysis patients. In conclusion, alpha-IFN treatment of hemodialysis patients resulted in an SVR rate of 41%. Thus, a higher weekly dose of  $\alpha$ -IFN, a lower mean level of pre-treatment HCV RNA, a lower rate of cirrhosis, an HCV genotype different from 1, and/or decreased transaminase levels may all be associated with greater SVR rates [68].

A more recent meta-analysis has been published on a group of 770 hemodialysis patients with chronic HCV infection, in which the authors evaluated factors that were associated to SVR after  $\alpha$ -pegylated or standard  $\alpha$ -IFN monotherapy. Twenty-one studies on  $\alpha$ -IFN-alfa2a or  $\alpha$ -IFN-alfa2b (491 patients), and 12 on pegylated-IFN-alfa2a or PEG-IFN-alfa2b (279 patients), were evaluated. The pooled SVRs for standard and pegylated  $\alpha$ -IFN monotherapy in random-effect models were 39.1 % (95% CI 32.1 to 46.1) and 39.3 % (95% CI 26.5 to 52.1), respectively. Pooled dropout rates were 22.6 % (95% CI 10.4 to 34.8) and 29.7 % (95% CI 21.7 to 37.7), respectively. Female gender, HCV-RNA copies per mL, HCV genotype, alanine transaminase pattern, duration of infection, stage of liver fibrosis, and treatment duration were not associated with SVR. Only an age less than 40 years was significantly associated with SVR (odds ratio, 2.17; 95% CI 1.03 to 4.50) [69].

There are only few limited reports that describe the combined use of (peg)alpha-interferon and ribavirin in dialysis patients. With regard to this combined therapy, the AASLD guidelines state that «ribavirin can be used in combination with interferon with a markedly reduced daily dose with careful monitoring for anemia and other adverse effects» [58]. The largest series published so far on the combined use of peginterferon alpha-2a plus ribavirin in hemodialysis patients obtained a SVR rate of 97 % (34/35) in the treated patients (peginterferon alpha-2a plus ribavirin) vs. 0 % (0/35) in untreated controls [70]. These findings have not been confirmed in further reports where the SVR rate ranges between 7 and 71 % [71].

бочные эффекты альфа-интерферона были многочисленны, особенно у пациентов с терминальной стадией ХПН. Основными побочными эффектами были утомляемость/слабость и потеря аппетита, что может приводить к потере веса и, таким образом, перегрузке жидкостью, если сухой вес не будет соответствующим образом скорректирован. У многих пациентов также развилась анемия, которая часто требовала начала или усиления терапии эритропоэтин-стимулирующими агентами; кроме того, могут возникать судорожные приступы, обусловленные перегрузкой жидкостью и гипертензией. Ограничениями этих метаанализов были систематические ошибки, недостаточное количество рандомизированных контролируемых испытаний и ограничения в обобщаемости данных всех пациентов на гемодиализе. В выводах указано, что лечение гемодиализных пациентов альфа-интерфероном привело к УВО в 41 % случаев. Таким образом, более высокая еженедельная доза альфа-интерферона, более низкий уровень РНК вируса гепатита С перед лечением, более низкая частота цирроза печени, генотип ВГС, отличающийся от 1, и/или сниженный уровень трансаминаз связаны с повышением УВО [68].

Данные 770 гемодиализных пациентов с хроническим ВГС были опубликованы в недавнем метаанализе, в котором авторы оценивали факторы, связанные с наличием УВО после монотерапии пегилированным  $\alpha$ -интерфероном или стандартной монотерапии альфа-интерфероном. Было проанализировано 21 исследование, в котором применяли ИФН-альфа-2а или ИФН-альфа-2b (491 пациент), и 12 — пегилированный ИФН-альфа-2а или -2b (279 пациентов). Суммарный УВО после монотерапии стандартным и пегилированным  $\alpha$ -интерфероном в модели со случайными эффектами составил 39,1 % (95% ДИ 32,1–46,1) и 39,3 % (95% ДИ 26,5–52,1) соответственно. Общий показатель прекращения лечения был равен 22,6 % (95% ДИ 10,4–34,8) и 29,7 % (95% ДИ 21,7–37,7) соответственно. Женский пол, количество копий РНК ВГС в миллилитре, генотип, уровень аланин-трансаминазы, длительность заболевания, стадия фиброза печени и продолжительность лечения не были связаны с формированием УВО. И только возраст до 40 лет был в значительной степени связан с УВО (ОШ 2,17, 95% ДИ 1,03–4,50) [69].

Есть только несколько сообщений с ограниченной информативностью, описывающих совместное использование (Пег)альфа-интерферона и рибавирина у больных на диализе. Поэтому рекомендации AASLD в отношении комбинированной терапии гласят, что «рибавирин может быть использован в редуцированных дозах в комбинации с интерфероном при тщательном контроле анемии и других побочных эффектов» [58]. К настоящему времени в крупнейшем опубликованном исследовании сочетанное использование пегилированного интерферона-альфа-2а и рибавирина у пациентов на гемодиализе позволило получить УВО у 97 % (34/35) пациентов по сравнению с 0 % (0/35) нелеченых пациентов из группы контроля [70]. Эти данные не были подтверждены в дальнейших работах, в которых частота УВО колеблется от 7 до 71 % [71].

**Treatment of acute HCV infection in CKD patients**

In the general population, with regard to the treatment of acute HCV infection, the AASLD guidelines state that «treatment can be delayed for 8 to 12 weeks after acute onset of hepatitis to allow spontaneous resolution... Although excellent results were achieved using standard interferon monotherapy, it is appropriate to consider the use of peginterferon... Until more information becomes available, no definitive recommendation can be made about the optimal duration needed for treatment of acute hepatitis C; however, it is reasonable to treat for at least 12 weeks and 24 weeks may be considered» [61].

In dialysis patients, Liu et al. have very recently published their experience regarding the treatment of acute HCV infection. They included 35 dialysis patients that had no spontaneous clearance of HCV at 16 weeks after acute HCV infection. They were thus then given a course of peginterferon alpha 2a at 135 µg weekly for 24 weeks [72]. They compared the results with those from a historical series of 36 hemodialysis patients who had acute hepatitis C, but had not received treatment. The rate of SVR in their treatment group was significantly higher than the rate of spontaneous HCV clearance in the control historical series group (88.6 % vs. 16.7 %). All but one patient had a rapid virologic response (undetectable HCV RNA levels at 4 weeks of therapy), and all patients who received more than 12 weeks of therapy had early and end-of-treatment virologic responses. All patients who had clearance of HCV by 16 weeks had undetectable HCV RNA levels during and at the end of follow-up. Liu et al. conclude that «Pegylated IFN alfa-2a monotherapy is safe and efficacious for hemodialysis patients with acute hepatitis C. It is suggested that patients without spontaneous clearance of HCV by week 16 should receive this therapy» [72].

In addition, dialysis patients who were cleared of the HCV virus after antiviral therapy, and received kidney transplantation, did not present with HCV reactivation, despite heavy immunosuppression [73]. Hence, 16 HCV seropositive/HCV RNA-positive hemodialysis patients who were treated with IFN-alpha (9 MU/wk during 6 or 12 months) underwent kidney transplantation 38 months (range, 2 to 57) after alpha-IFN therapy. At kidney transplantation, HCV viremia was negative in all patients. Immunosuppression relied on anticalcineurin agents with or without steroids and/or antimetabolites; in addition, 12 of them received induction therapy with antithymocyte globulins; at the last follow-up after kidney transplantation, i.e. 22.5 months (range, 2 to 88), HCV viremia remained negative in all pa-

**Лечение острого гепатита С у пациентов с ХБП**

Что касается лечения острого гепатита С в общей популяции, то в руководстве AASLD утверждается, что «лечение может быть отложено на 8–12 недель после начала острого гепатита, чтобы сделать возможным спонтанное разрешение процесса... Несмотря на отличные результаты при использовании стандартной монотерапии интерфероном, целесообразно рассмотреть вопрос об использовании пегинтерферона... До получения большего объема информации не представляется возможным дать окончательные рекомендации об оптимальной продолжительности необходимого лечения острого гепатита С, однако есть основания полагать, что лечение следует проводить в течение по крайней мере 12 и 24 недель» [61].

Liu и соавт. недавно опубликовали данные об опыте лечения острого гепатита у диализных пациентов. Они включили в исследование 35 диализных пациентов, у которых к 16-й неделе от дебюта острого гепатита не наблюдалась спонтанной элиминации ВГС. В связи с этим они назначали лечение пегилированным интерфероном-альфа-2а в дозе 135 мкг в неделю в течение 24 недель [72]. Авторы сравнили результаты с историческим контролем из 36 гемодиализных пациентов с острым гепатитом С, не получавших лечения. Уровень УВО в группе лечения был значительно выше, чем скорость спонтанного клиренса ВГС в контрольной группе исторической серии (88,6 против 16,7 %). Все, кроме одного пациента, имели быстрый вирусологический ответ (отсутствие РНК ВГС на 4-й неделе лечения), и у всех пациентов, которые получали терапию более 12 недель, отмечен ранний и окончательный вирусологический ответ. У всех пациентов, у которых к 16-й неделе наблюдали элиминацию ВГС, во время и в конце периода наблюдения не обнаруживали РНК ВГС. Liu и соавт. заключили, что «монотерапия пегилированным ИФН альфа-2а является безопасной и эффективной у гемодиализных пациентов с острым гепатитом С. Предполагается, что пациенты без спонтанной элиминации HCV к 16-й неделе должны получить такую терапию» [72].

Кроме того, у диализных пациентов с элиминацией вируса HCV после противовирусной терапии, которым пересадили почку, не происходило реактивации HCV, несмотря на проведение массивной иммуносупрессии [73]. 16 ВГС-серопозитивных/РНК ВГС-позитивных гемодиализных пациентов, которых лечили интерфероном-альфа (9 МЕ/нед в течение 6 или 12 месяцев), подверглись трансплантации почки через 38 месяцев (от 2 до 57) после терапии альфа-интерфероном. При трансплантации почек HCV виремия отсутствовала у всех пациентов. Иммуносупрессию проводили на основе антикальциевриновых препаратов в сочетании со стероидами и/или антиметаболитами или без них; кроме того, 12 пациентов получили индукционную терапию антилимфоцитарными глобулинами; при последнем наблюдении после трансплантации почки, т.е. через 22,5 месяца (диапазон от 2 до 88), виремия HCV отсутствовала у всех пациентов [73]. Недавно мы изучали персистенцию ВГС-инфекции

tients [73]. Recently, we have assessed the persistence of HCV infection in 26 HCV seropositive kidney-transplant patients currently receiving immunosuppressants, and who were formerly infected with HCV, i.e., they had eliminated HCV either spontaneously or after interferon- $\alpha$  therapy while on hemodialysis [74]. No biochemical or virological relapse was seen during the median posttransplant follow-up of 10.5 years (range: 2–16) in those patients who received immunosuppressive therapy that included calcineurin inhibitors (100 %), and/or steroids (62 %), and/or antimetabolites (94 %). At the last follow-up, all had undetectable HCV RNA according to the conventional tests that were repeated, on average, five times (range, 1–15). We also looked for residual HCV RNA in their plasma and peripheral blood-mononuclear cells (PBMCs) (stimulated or not in culture) with an ultrasensitive RT-PCR assay, followed by Southern blotting for PBMCs: no HCV genomic RNA was detected in the plasma samples or in the unstimulated and stimulated PBMCs. Thus, an absence of a relapse of HCV in formerly HCV-infected immunocompromised patients suggests complete eradication of HCV after its elimination while on dialysis [74]. These findings highlight the fact that HCV-positive dialysis patients who have a SVR after completion of alpha-(peg)interferon therapy are really cured of HCV.

### **Treatment of HCV-related glomerulonephritis**

*Patients with moderate proteinuria and non-rapid but progressive renal failure:*

- symptomatic treatment: anti-HCV therapy for at least 12 months;
- standard  $\alpha$ -interferon 3 MU three times/week or pegylated  $\alpha$ -IFN 1.5  $\mu$ g/kg/week;
- ribavirin: dose adapted to the creatinine clearance or to a trough plasma concentration of 10 to 15 mmol/L with or without erythropoietin support.

*Patients with nephrotic-range proteinuria and/or progressive renal failure:*

- symptomatic therapy: furosemide, angiotensin-converting enzyme inhibitor alone or combined with an angiotensin receptor antagonist;
- plasma exchange: 3 L of plasma three times/week for 2 or 3 weeks;
- rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>/week for 4 weeks\* or cyclophosphamide: 2 mg/kg/d for 2–4 months;
- methylprednisolone pulses: 0.5 to 1 g/d for 3 consecutive days;
- anti-HCV therapy (see above).

**Note:** \* — additional infusions of rituximab might be given in cases of early relapse after conventional therapy.

у 26 серопозитивных пациентов после трансплантации, которые в настоящее время получают иммунодепрессанты и были ранее инфицированы ВГС; элиминация HCV произошла у них спонтанно или после терапии интерфероном- $\alpha$  во время лечения гемодиализом [74]. Не установлено биохимического или вирусологического рецидива в период наблюдения после трансплантации в среднем в течение 10,5 года (диапазон от 2 до 16) у тех пациентов, которые получали иммуносупрессивную терапию, включавшую ингибиторы кальциневрина (100 %), и/или стероиды (62 %), и/или антиметаболиты (94 %). При последнем осмотре ни у кого из них не была обнаружена РНК ВГС по результатам стандартных тестов, которые повторялись в среднем пять раз (диапазон от 1 до 15). Мы также искали остаточную РНК ВГС в плазме и периферической крови мононуклеарных клеток (стимулированных или не в культуре) с помощью сверхчувствительного ОТ-ПЦР анализа, а затем Southern-блоттинга для мононуклеаров: геномная РНК вируса гепатита С не была обнаружена в плазме образцов или в нестимулированных и стимулированных мононуклеарах. Таким образом, отсутствие рецидива гепатита С у пациентов с ослабленным иммунитетом, ранее инфицированных ВГС, предполагает полную эрадикацию HCV после его ликвидации во время диализа [74]. Эти данные подчеркивают тот факт, что HCV-позитивные диализные пациенты, у которых отмечается УВО после завершения терапии альфа-(Пег)интерфероном, действительно излечиваются от гепатита.

### **Лечение HCV-ассоциированного гломерулонефрита**

*Пациенты с умеренной протеинурией и медленно прогрессирующей почечной недостаточностью:*

- симптоматическое лечение: анти-HCV-терапия в течение 12 месяцев;
- стандартная терапия альфа-интерфероном 3 млн МЕ 3 три раза в неделю или пегилированным альфа-интерфероном 1,5 мг/кг/нед.;
- рибавирин: доза адаптирована к клиренсу креатинина или его концентрации в плазме крови в диапазоне от 10 до 15 ммоль/л, с сопутствующей терапией эритропоэтином или без нее.

*Больные с нефротической протеинурией и/или прогрессирующей почечной недостаточностью:*

- симптоматическая терапия: фуросемид, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, отдельно или в сочетании с антагонистом рецепторов ангиотензина;
- плазмаферез: 3 л плазмы 3 раза в неделю в течение 2 или 3 недель;
- ритуксимаб: 375 мг/м<sup>2</sup>/нед в течение 4 недель\* или циклофосфамид 2 мг/кг/сут в течение 2–4 месяцев;
- пульс-терапия метилпреднизолоном: от 0,5 до 1 г/сут в течение 3 дней подряд;
- анти-ВГС-терапия (см. выше).

**Примечание:** \* — дополнительные инфузии ритуксимаба могут быть назначены в случае раннего рецидива после традиционной терапии.

## Список літератури / References

1. Cacoub P., Costedoat-Chalumeau N., Lidove O., Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2002; 14: 29.
2. Sabry A.A., Sobh M.A., Irving W.L. et al. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 239.
3. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis // *Kidney Int.* 1998; 54: 650.
4. Morales J., Morales E., Andres A., Praga M. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1999; 8: 205.
5. Cosio F.G., Roche Z., Agarwal A. et al. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidneys // *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 752.
6. Altraif I.H., Abdulla A.S., al Sebayel M.I. et al. Hepatitis C associated glomerulonephritis // *Am. J. Nephrol.* 1995; 15: 407.
7. Stehman-Breen C., Alpers C.E., Fleet W.P., Johnson R.J. Focal segmental glomerular sclerosis among patients infected with hepatitis C virus // *Nephron.* 1999; 81: 37.
8. Horikoshi S., Okada T., Shirato I. et al. Diffuse proliferative glomerulonephritis with hepatitis C virus-like particles in paramesangial dense deposits in a patient with chronic hepatitis C virus hepatitis // *Nephron.* — 1993; 64: 462.
9. Johnson R.J., Gretch D.R., Couser W.G. et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of alpha-interferon therapy // *Kidney Int.* 1994; 46: 1700.
10. Coroneos E., Truong L., Olivero J. Fibrillary glomerulonephritis associated with hepatitis C viral infection // *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29: 132.
11. Markowitz G.S., Cheng J.T., Colvin R.B. et al. Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 2244.
12. Gonzalo A., Navarro J., Barcena R. et al. IgA nephropathy associated with hepatitis C virus infection // *Nephron.* 1995; 69: 354.
13. Usalan C., Erdem Y., Altun B. et al. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection // *Clin. Nephrol.* 1998; 49: 129.
14. Herzenberg A.M., Telford J.J., De Luca L.G. et al. Thrombotic microangiopathy associated with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C // *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 31: 521.
15. Arase Y., Ikeda K., Murashima N. et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection // *Intern. Med.* 1998; 37: 836.
16. McGuire B.M., Julian B.A., Bynon J.S.J. et al. Glomerulonephritis in patients with hepatitis C virus cirrhosis undergoing liver transplantation // *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 735.
17. Cruzado J.M., Torras J., Gil-Vernet S., Grinyo J.M. Glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection after renal transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 65.
18. Gallay B.J., Alpers C.E., Davis C.L. et al. Glomerulonephritis in renal allografts associated with hepatitis C infection: a possible relationship with transplant glomerulopathy in two cases // *Am. J. Kidney Dis.* 1995; 26: 662.
19. Baid S., Pascual M., Williams W.W. Jr. et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 146.
20. Tarantino A., Campise M., Banfi G. et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis // *Kidney Int.* 1995; 47: 618.
21. Fabrizi F., Colucci P., Ponticelli C., Locatelli F. Kidney and liver involvement in cryoglobulinemia // *Semin. Nephrol.* 2002; 22: 309.
22. Yamabe H., Inuma H., Osawa H. et al. Glomerular deposition of hepatitis C virus in membranoproliferative glomerulonephritis // *Nephron.* — 1996; 72: 741.
23. Johnson R.J., Gretch D.R., Yamabe H. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 465.
24. Johnson R.J., Willson R., Yamabe H. et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection // *Kidney Int.* 1994; 46: 1255.
25. Yamabe H., Johnson R.J., Gretch D.R. et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995; 6: 220.
26. Agnello V., Chung C., Kaplan L.M. A role of hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia // *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1490.
27. Rollino C., Roccatello D., Giachino O. et al. Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis // *Nephron.* 1991; 59: 319.
28. Davda R., Peterson J., Weiner R. et al. Membranous glomerulonephritis in association with hepatitis C virus infection // *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 22: 452.
29. Okada K., Takishita Y., Shimomura H. et al. Detection of hepatitis C virus core protein in the glomeruli of patients with membranous glomerulonephritis // *Clin. Nephrol.* 1996; 45: 71.
30. Morales J.M., Pascual-Capdevila J., Campistol J.M. et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients // *Transplantation* 1997; 63: 1634.
31. Morales E., Alegre R., Herrero J.C. et al. Hepatitis-C-virus-associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis in patients infected by HIV // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12: 1980.
32. Cheng J.T., Anderson H.L.J., Markowitz G.S. et al. Hepatitis C virus-associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1566.
33. Stokes M.B., Chawla H., Brody R.I. et al. Immune complex glomerulonephritis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus // *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29: 514.
34. Soma J., Saito T., Taguma Y. et al. High prevalence and adverse effect of hepatitis C virus infection in type II diabetic-related nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 690.
35. Crook E.D., Penumalee S., Gavini B., Filippova K. Hepatitis C is a predictor of poorer renal survival in diabetic patients // *Diabetes Care.* 2005; 28: 2187.
36. Chadban S.J., Atkins R.C. Glomerulonephritis // *Lancet.* 2005; 365: 1797.
37. Misiani R., Bellavita P., Fenili D. et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus // *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 751.
38. Sabry A.A., Sobh M.A., Sheaashaa H.A. et al. Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1924.
39. Bruchfeld A., Lindahl K., Stahle L. et al. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 1573.
40. Rossi P., Bertani T., Baio P. et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy // *Kidney Int.* 2003; 63: 2236.
41. Alric L., Plaisier E., Thebault S. et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN // *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 617.
42. Lamb M., Marks I., Wynogradnyk L. et al. 40 kDa peginterferon alfa-2a (Pegasys) can be administered safely in patients with end-stage renal disease // *Hepatology.* 2001; 34: 326A.
43. Gupta S.K., Pittenger A.L., Swan S.K. et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of pegylated interferon-alpha2b in patients with chronic renal dysfunction // *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42: 1109.
44. Hu S.L., Jaber B.L. Ribavirin monotherapy for hepatitis C virus-associated membranous nephropathy // *Clin. Nephrol.* 2005; 63: 41.

45. Kamar N., Sandres-Saune K., Selves J. et al. Long-term ribavirin therapy in hepatitis C virus-positive renal transplant patients: effects on renal function and liver histology // *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 184.
46. Pham H.P., Feray C., Samuel D. et al. Effects of ribavirin on hepatitis C-associated nephrotic syndrome in four liver transplant recipients // *Kidney Int.* 1998; 54: 1311.
47. Kamar N., Chatelut E., Manolis E. et al. Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplant patients: evidence that it depends on renal function // *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43: 140.
48. Bruchfeld A., Lindahl K., Schvarcz R., Stahle L. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis // *Ther. Drug. Monit.* 2002; 24: 701.
49. Lin C.C., Philips L., Xu C., Yeh L.T. Pharmacokinetics and safety of viramidine, a prodrug of ribavirin, in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* 2004; 44: 265.
50. Lindahl K., Schvarcz R., Bruchfeld A., Stahle L. Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin-induced anaemia // *J. Viral. Hepat.* 2004; 11: 84.
51. Kamar N., Boulestin A., Selves J. et al. Factors accelerating liver fibrosis progression in renal transplant patients receiving ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C // *J. Med. Virol.* 2005; 76: 61.
52. Zaja F., De Vita S., Mazzaro C. et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia // *Blood.* 2003; 101: 3827.
53. Roccatello D., Baldovino S., Rossi D. et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 3054.
54. Quartuccio L., Soardo G., Romano G. et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids // *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45: 842.
55. Basse G., Ribes D., Kamar N. et al. Rituximab therapy for de novo mixed cryoglobulinemia in renal-transplant patients // *Transplantation.* 2005; 80: 1560.
56. Fabrizi F., Plaisier E., Saadoun D. et al. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2012, Oct 25. doi: pii: S0272-6386(12)01230-9. 10.1053/j.ajkd.2012.08.040.
57. Saadoun D., Resche Rigon M., Sene D. et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia // *Blood.* 2010; 116: 326-34.
58. Dammacco F., Tucci F.A., Lauletta G. et al. Pegylated interferon-alpha, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study // *Blood.* 2010; 116: 343-53.
59. Sneller M.C., Hu Z., Langford C.A. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis // *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 835-42. doi: 10.1002/art.34322.
60. De Vita S., Quartuccio L., Isola M. et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis // *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 843-53. doi: 10.1002/art.34331.
61. Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seef L.B. AASLD practice guidelines. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology.* 2009; 49: 1335-74.
62. Bocci V., Pacini A., Muscettola M. et al. Renal filtration, absorption, and catabolism of human alpha interferon // *J. Interferon Res.* 1981; 1: 347-52.
63. Glue P. The clinical pharmacology of ribavirin // *Semin. Liver Dis.* 1999; 19, Suppl. 1: 17-24.
64. Gupta S.K., Pittenger A.L., Swan S.K. et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of pegylated interferon-alpha 2b in patients with chronic renal dysfunction // *J. Clin. Pharmacol.* 2002; 42: 1109-15.
65. Brochet E., Castelain J., Duverlie G. et al. Ribavirin monitoring in chronic hepatitis C therapy: anemia versus efficacy // *Antivir. Ther.* 2010; 15: 687-95.
66. Casanovas Taltavull T., Baliellas Comellas C., Cruzado Garrirt J.M. Results of hepatitis C virus treatment in patients on hemodialysis: data from published meta-analyses in 2008 // *Transplant. Proc.* 2009; 41: 2082-4.
67. Fabrizi F., Ganeshan S.V., Lunghi G., Messa P., Martin P. Antiviral therapy of hepatitis C in chronic kidney diseases: meta-analysis of controlled clinical trials // *J. Viral. Hepat.* 2008; 15: 600-6.
68. Gordon C.E., Uhlig K., Lau J., Levey A.S., Wong J.B. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms // *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 263-7.
69. Alavian S.M., Tabatabaei S.V. Meta-analysis of factors associated with sustained viral response in patients on hemodialysis treated with standard or pegylated interferon for hepatitis C infection // *Iran J. Kidney Dis.* 2010; 4: 181-94.
70. Rendina M., Schena A., Castellaneta N.M. et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin in hemodialysed patients awaiting renal transplant // *J. Hepatol.* 2007, 46: 768-74.
71. Fabrizi F., Messa P., Basile C., Martin P. Hepatic disorders in chronic kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; 6: 721-6.
72. Liu C.H., Liang C.C., Liu C.J. et al. Pegylated interferon alfa-2a monotherapy for hemodialysis patients with acute hepatitis C // *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51: 541-549.
73. Kamar N., Toupance O., Buchler M., Sandres-Saune K., Izopet J., Durand D. et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2092-8.
74. Nicot F., Kamar N., Mariame B. et al. No evidence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in serum of HCV antibody-positive HCV RNA-negative kidney-transplant patients // *Transplant. Int.* 2010; 23: 594-601.

Получено 21.01.13 □

УДК 616.61-78-615.06-615.072

МАРЧЕНКО Т.В., МОРОЗОВ Ю.А., ДЕМЕНТЬЕВА И.И., ВАЯ Л.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН, лаборатория гемодиализа, лаборатория экспресс-диагностики, г. Москва

## ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИАЛИЗИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ НА ОСНОВЕ РАЗЛИЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ И НЕОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ

**Резюме.** Изучено влияние диализирующих растворов на основе различных органических и неорганических кислот на состояние гемодинамики во время процедуры программного гемодиализа. Не выявлено клинически значимых нарушений гемодинамики при проведении гемодиализа с использованием диализирующих растворов, содержащих в качестве кислотного компонента различные органические и неорганические кислоты. Установлено, что эти растворы по-разному влияют на системную гемодинамику пациентов. Минимальный отрицательный эффект имеет раствор, содержащий янтарную кислоту. Варьируя состав диализирующего раствора, можно добиться оптимальной коррекции как повышенного, так и сниженных параметров центральной гемодинамики у диализных пациентов, предотвращая тем самым развитие у них сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** гемодиализ, диализирующие растворы, гемодинамика.

### Введение

Во время проведения гемодиализа (ГД) поддержание артериального давления (АД) на физиологическом уровне у пациента происходит за счет механизмов ауторегуляции. Однако одной из проблем программного ГД является интрадиализная гипотензия, которая наблюдается у 20–50 % больных [1]. Одной из причин интрадиализной гипотензии является диастолическая дисфункция левого желудочка. Установлено, что у больных с интрадиализной гипотензией перед ГД выявляется значительное увеличение суммарной величины времени изоволюмического расслабления и сокращения [2].

Сама по себе процедура гемодиализа, уменьшая объемную перегрузку, улучшает функцию левого желудочка, а применение бикарбоната усиливает этот благоприятный эффект, особенно у больных со сниженной функцией левого желудочка.

В настоящее время появились диализирующие растворы, в которых ион ацетата заменен на другие органические и/или неорганические кислоты. Однако работы по изучению влияния таких диализирующих растворов на состояние гемодинамики во время ГД отсутствуют, что и определило цель нашей работы.

### Материалы и методы

Проведено простое открытое перекрестное нерандомизированное неконтролируемое исследо-

вание, в которое вошли 15 пациентов (8 женщин и 7 мужчин, средний возраст —  $28,8 \pm 10,5$  года) с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на лечении программным ГД с использованием в качестве диализирующего раствора бикарбонатного буфера с уксусной (раствор А), а также с полной или частичной заменой ацетата на молочную (раствор Л), янтарную (раствор С), лимонную (раствор Ц) или соляную (раствор Н) кислоту. Состав диализирующих растворов приведен в табл. 1.

Больные получали по 10 сеансов ГД на каждом растворе. Все растворы зарегистрированы на территории Российской Федерации в соответствии с действующим законодательством и применяются в диализных центрах. На исследование было получено одобрение Локального этического комитета ФГБУ РНЦХ имени академика Б.В. Петровского РАМН.

ГД проводили на аппаратах Fresenius 4008 (Fresenius, Германия) с применением синтетических полволоконных мембран на основе полисульфона. Дозированную гепаринизацию про-

© Марченко Т.В., Морозов Ю.А., Дементьева И.И.,  
Вая Л.В., 2013

© «Почки», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

водили нефракционированным гепарином с контролем антикоагуляции по времени активированного свертывания 220–250 с (Hemochron, DRG Instruments, Германия). Средняя продолжительность сеанса составила 4,5 часа. Сосудистый доступ осуществлялся посредством артериовенозной фистулы или центрального венозного катетера. Скорость кровотока составила 250–300 мл/мин, скорость потока диализата — 500 мл/мин. Объем и скорость ультрафильтрации (УФ) приведены в табл. 2.

Междиализная прибавка в весе была 1,0–4,2 л, что соответствовало 1,5–6,6 % от массы тела, и в среднем составила 4 %. «Сухой вес» каждого пациента определялся эмпирическим путем по совокупности общепринятых критериев для ГД. При достижении «сухого веса» считали допустимым отклонение 0,3–0,5 % от массы тела в конце сеанса ГД.

Системное артериальное давление пациента измеряли при помощи модуля давления крови. До, через 2 часа и в конце процедуры гемодиализа регистрировали систолическое (САД, мм рт.ст.) и диастолическое (ДАД, мм рт.ст.) артериальное давление, частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин). Рассчитывали среднее артериальное (СрАД, мм рт.ст.) и пульсовое (ПД, мм рт.ст.) давление, ударный (УОК, мл) и минутный (МОК, мл/мин) объемы крови, общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, дин/с · см<sup>-5</sup>), двойное произведение (ДП) [3, 4]. Также вычисляли индекс давления как

$$\text{ИД} = \frac{\text{СрАД}_{\text{начало}} - \text{СрАД}_{\text{конец}}}{\text{СрАД}_{\text{начало}}} \cdot 100 \%$$

**Таблица 1. Состав бикарбонатных диализирующих растворов с различными органическими и неорганическими кислотами**

Концентрация	Раствор А	Раствор Л	Раствор Ц	Раствор С	Раствор Н
Натрий, ммоль/л	138,0	138,0	138,0	138,0	138,0
Калий, ммоль/л	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Кальций, ммоль/л	1,5	1,5	1,5	1,75	1,5
Магний, ммоль/л	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Хлор, ммоль/л	110,0	110,0	110,0	112,5	113,0
Бикарбонат, ммоль/л	32,0	32,0	32,0	32,0	32,0
Глюкоза, ммоль/л	–	–	–	–	–
Лактат, ммоль/л	–	3,0	–	–	–
Ацетат, ммоль/л	3,0	–	0,3	2,12	–
Цитрат, ммоль/л	–	–	0,8	–	–
Сукцинат, ммоль/л	–	–	–	0,44	–
НСІ, ммоль/л	–	–	–	–	3,0

**Таблица 2. Показатели УФ у обследованных пациентов**

Параметр	Раствор А	Раствор Л	Раствор Ц	Раствор С	Раствор Н
Объем УФ, л	2,68 ± 0,12	2,39 ± 0,35	2,60 ± 0,57	2,74 ± 0,24	2,53 ± 0,41
Скорость УФ, мл/час	0,54 ± 0,05	0,55 ± 0,06	0,57 ± 0,06	0,65 ± 0,04	0,64 ± 0,02

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с использованием критерия Манна — Уитни. Достоверность различий между показателями считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Изменения параметров гемодинамики при проведении ГД с использованием различных диализирующих растворов приведены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, в додиализный период пациенты характеризовались умеренной артериальной гипотензией. Через 2 часа после начала ГД независимо от используемого диализирующего раствора отмечалось снижение как САД, так и ДАД. При этом максимальное снижение САД отмечалось для растворов А (на 12,6 % от исходных значений) и Н (на 9,8 %), а ДАД — для растворов А (на 17,9 %), Л (на 17,8 %) и Ц (на 12,5 %). В остальных случаях уменьшение САД и ДАД было идентичным и составило в среднем 7,0 % от исходных значений.

В конце сеанса ГД при использовании раствора А и Л САД повышалось до исходных величин, а на фоне применения растворов Ц и Н отмечалось дальнейшее его снижение на 9,8 и 12,7 % от додиализного уровня. Дальнейшее уменьшение ДАД в конце процедуры ГД зарегистрировано для растворов А (на 16,6 %), Ц (на 6,4 %) и Н (на 10,3 %), а повышение ДАД — для раствора Л (на 11 %). Проведение ГД на растворе С не сопровождалось постдиализными изменениями САД и ДАД.

В целом растворы А и Л в большей степени влияли на повышение АД за время ГД: ИД составил

Таблиця 3. Изменения параметров гемодинамики при использовании различных диализирующих растворов ( $M \pm t$ )

Параметр	Раствор А	Раствор Л	Раствор Ц	Раствор С	Раствор Н
САД, мм рт.ст.					
Начало ГД	116,5 ± 10,2	113,5 ± 12,4	115,5 ± 10,3	111,5 ± 9,7	110,5 ± 13,4
2 часа ГД	101,8 ± 9,4*	105,5 ± 10,8*	98,9 ± 10,0	102,9 ± 11,5	99,6 ± 8,4
Конец ГД	117,7 ± 15,2	113,2 ± 9,8	95,2 ± 9,7**/**	104,3 ± 12,8	96,4 ± 10,6**
ДАД, мм рт.ст.					
Начало ГД	61,5 ± 8,9	62,3 ± 7,6	59,0 ± 10,0	58,8 ± 9,0	64,5 ± 10,8
2 часа ГД	50,5 ± 7,5*	52,9 ± 7,8*	51,6 ± 6,0	54,7 ± 8,9	59,8 ± 9,9**
Конец ГД	51,3 ± 9,8*	69,2 ± 10,1	55,2 ± 7,5	57,7 ± 9,1	57,8 ± 10,0
СрАД, мм рт.ст.					
Начало ГД	84,5 ± 10,9	83,8 ± 9,9	78,6 ± 8,9	80,9 ± 9,1	83,8 ± 9,0
2 часа ГД	72,1 ± 9,7*	70,8 ± 9,4*	68,1 ± 9,7	74,9 ± 9,4	76,5 ± 7,6
Конец ГД	86,0 ± 10,0	86,5 ± 10,0	71,9 ± 9,7	77,3 ± 10,0	74,0 ± 8,8
ИД	-1,8	-3,2	+8,5	+4,4	+11,7
ЧСС, уд/мин					
Начало ГД	73,8 ± 11,5	78,1 ± 10,7	82,0 ± 9,4	81,6 ± 7,6	86,9 ± 7,9
2 часа ГД	75,2 ± 10,7	79,8 ± 10,1	86,6 ± 5,7	84,6 ± 7,9	85,7 ± 10,9
Конец ГД	83,5 ± 16,5	84,1 ± 10,0	85,2 ± 9,0	81,2 ± 8,6	89,9 ± 9,4
УОК, мл					
Начало ГД	78,4 ± 8,5	76,2 ± 9,4	75,9 ± 8,8	79,1 ± 8,4	72,3 ± 8,9
2 часа ГД	86,1 ± 8,5	71,6 ± 9,7	76,7 ± 10,5	79,3 ± 8,7	72,0 ± 7,9
Конец ГД	80,0 ± 7,1	71,4 ± 9,0	74,9 ± 7,7	77,3 ± 8,7	74,1 ± 10,1
МОК, мл/мин					
Начало ГД	6047,5 ± 159,1	5858,5 ± 197,1	6206,9 ± 177,4	6486,3 ± 189,0	6295,5 ± 174,5
2 часа ГД	6404,5 ± 199,0	5131,7 ± 201,8**/**	6630,1 ± 189,4*	6715,4 ± 194,1	6129,7 ± 189,4
Конец ГД	6622,8 ± 187,1*	5832,3 ± 199,1	6359,4 ± 144,0	6211,2 ± 179,9	6459,2 ± 187,9
ОПСС, дин/с • см <sup>-5</sup>					
Начало ГД	1165,7 ± 201,9	1182,4 ± 187,4	1036,1 ± 194,9	1024,5 ± 205,4	1099,4 ± 211,0
2 часа ГД	935,7 ± 197,8*	1185,3 ± 245,1	830,6 ± 142,0**/**	914,3 ± 157,6	1036,4 ± 149,6
Конец ГД	1068,9 ± 236,4	1288,8 ± 201,4	917,2 ± 155,5	1022,9 ± 146,9	938,8 ± 199,4
ДП					
Начало ГД	88,9 ± 10,6	88,8 ± 11,5	86,8 ± 12,4	92,3 ± 10,3	98,5 ± 10,4
2 часа ГД	76,6 ± 9,9*	84,5 ± 6,4	78,8 ± 10,4*	88,0 ± 9,1	87,0 ± 6,4
Конец ГД	98,5 ± 11,5	92,6 ± 10,7	81,6 ± 9,0	85,4 ± 11,4	88,6 ± 11,0

Примечания: \* — достоверность различий  $p < 0,05$  по сравнению с другими этапами на данном растворе, \*\* — достоверность различий  $p < 0,05$  по сравнению с другими растворами на данном этапе.

-1,8 и -3,2 соответственно для растворов А и Л, в то время как растворы Ц и Н значительно снижали АД (ИД +8,5 и +11,7 соответственно), а раствор С лишь незначительно снижал АД (ИД +4,4).

Не выявлено значимых колебаний ЧСС за весь период наблюдения при проведении ГД с использованием изучаемых диализирующих растворов.

Максимальное снижение СрАД через 2 часа после начала ГД отмечено для растворов А (на 14,7 %), Л (на 13,6 %) и Ц (на 21,4 %). В конце ГД, проводимого на растворах А и Л, СрАД возвращалось к исходным величинам, на растворах Ц и Н — отмечалось его уменьшение по сравнению с додиализными значениями на 8,5 и 12,0 % соответственно, а на растворе С — стабилизация на уровне середины процедуры.

До ГД все пациенты характеризовались умеренным снижением величины ОПСС. Показатель ОПСС через 2 часа после начала ГД значительно уменьшался при проведении ГД на растворах А (на 19,7 %), Ц (на 19,8 %) и С (на 10,7 %). В конце ГД

для растворов Ц и Н регистрировались сниженные показатели ОПСС на 11,5 и 14,6 % по сравнению с исходными значениями. Для раствора С выявлено возвращение ОПСС к додиализным величинам, а для раствора Л — увеличение ОПСС на 9,0 % по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, постнагрузка большей степени изменялась при использовании растворов А, Ц и Н.

УОК и МОК через 2 часа после начала ГД с использованием растворов А, Ц и С незначительно возрастали, а в конце сеанса возвращались к исходным величинам или несколько уменьшались. Динамика УОК и МОК для растворов Л и Н характеризовалась обратной зависимостью: снижение через 2 часа после начала ГД и некоторое повышение в конце процедуры.

ДП, характеризующее потребность миокарда в кислороде, значительно уменьшалось через 2 часа после начала ГД с использованием растворов А (на 13,8 %), Н (на 11,7 %) и Ц (на 9,2 %). Для растворов

Л и С выявлено лишь незначительное его уменьшение — на 4,5 и 4,5 % соответственно. В конце ГД для растворов А и Л регистрировалось увеличение ДП на 10,8 и 4,3 % соответственно. Растворы Ц, С и Н не вызывали увеличения потребности миокарда в кислороде: ДП снижалось на 6,0, 7,4 и 10,1 % соответственно.

## Обсуждение

Во время ГД затрагиваются несколько факторов, влияющих на регуляцию артериального давления. Сосудорасширяющий эффект, наблюдаемый во время процедуры ацетатного ГД, вызывается как действием самого иона ацетата, так и повышением концентрации аденозина, образовавшегося из ацетата. Тканевая гипоксия также способствует вазодилатации и снижению АД. В результате уменьшается периферическое сосудистое сопротивление, поскольку высвобождения вазоактивных гормонов не происходит [5]. Если снижение ударного объема не компенсируется увеличением частоты сердечных сокращений, то происходит снижение сердечного выброса, что в сочетании с уменьшением периферического сосудистого сопротивления приводит к артериальной гипотензии. Уже в середине ГД с использованием раствора А в нашем исследовании также отмечалось в большей степени уменьшение величины ОПСС и СрАД. Отсутствие развития рефлекторной тахикардии приводило к уменьшению УОК и большему снижению как САД, так и ДАД. Бикарбонат оказывает противоположное непрямо фармакологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему. Снижение сердечного выброса во время бикарбонатного ГД компенсируется увеличением периферического сопротивления [6]. При этом не происходит высвобождение норадреналина.

Уровень постнагрузки на левый желудочек сердца определяется эластическими свойствами центральных артерий и периферическим сосудистым сопротивлением. В условиях анемии и пониженной вязкости крови периферическое сопротивление при хронической почечной недостаточности остается невысоким [7]. Это подтвердило и наше исследование. Однако токсическое воздействие уремии и повышенная гемодинамическая нагрузка ведут к изменению структуры и функции артерий, вызывая их ремоделирование уже на додиализной стадии почечной недостаточности. На выраженное повышение ригидности артерий в диализной популяции больных оказывают влияние и такие факторы, как нарушение фосфорно-кальциевого обмена, дислипидемия и хронический оксидативный стресс [8]. В условиях ремоделирования и повышенной ригидности сосудов постнагрузка на сердце увеличивается, что сопровождается повышением систолического давления, прогрессирующим гипертрофией левого желудочка и нарушением коронарной перфузии [9]. Именно поэтому

значительное повышение постнагрузки является дополнительным фактором риска развития ИБС и цереброваскулярной болезни. Низкий сердечный индекс и высокое ОПСС в первые 30 минут процедуры гемодиализа являются предикторами таких осложнений, как гипотензия и мышечные судороги [10].

Уровень ПД и СрАД является фактором, характеризующим сосудистую жесткость, и его увеличение связано с повышенной летальностью у пациентов, находящихся на ГД [11]. При сравнении прогностического значения ПД во время процедуры гемодиализа и оценке АД по результатам суточного мониторинга у 57 пациентов было показано, что высокое САД и низкое ДАД в ночные часы являются более сильными прогностически неблагоприятными показателями сердечно-сосудистой смертности, чем уровень ПД [12].

М. Tozawa и др. (2002) изучили значимость преддиализного уровня ПД для прогнозирования общей смертности и сердечно-сосудистых событий у 1243 диализных пациентов как самостоятельного показателя, так и совместно с уровнем САД и ДАД [13]. Связь с риском общей смертности была положительной для ПД и САД, но не имела существенного значения для ДАД при рассмотрении в одномерной модели. Хотя ПД положительно связано с риском инсульта и инфаркта миокарда, однако прогностическая ценность ПД не превосходила ценность САД и ДАД, а САД является более сильным фактором для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений. Значимость ПД превосходит таковую САД и ДАД в прогнозировании общей смертности [14].

## Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что, несмотря на отсутствие клинически значимых нарушений гемодинамики при проведении ГД с использованием диализирующих растворов, содержащих в качестве кислотного компонента различные органические и неорганические кислоты, эти растворы по-разному влияют на системную гемодинамику пациентов. Минимальный отрицательный эффект имеет раствор, содержащий янтарную кислоту. Варьируя состав диализирующего раствора, можно добиться оптимальной коррекции как повышенных, так и сниженных параметров центральной гемодинамики у диализных пациентов, предотвращая тем самым развитие у них сердечно-сосудистых осложнений.

**Конфликт интересов не заявлен.**

## Список литературы

1. Шутов А.М., Мاستыко В.Э., Едигарова О.М. Диастолическая дисфункция и интрадиализная гипотензия // *Нефрология и диализ.* — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 156-160.

2. Begin V., Deziel C., Madone F. Biofeedback regulation of ultrafiltration and dialysate conductivity for the prevention of hypotension during hemodialysis // *ASAIO J.* — 2002. — Vol. 48. — P. 312-315.

3. Заболотских И.Б., Станченко И.А., Скопец А.А. Способ определения ударного объема сердца // Патент РФ № 2186520 от 04.12.2000.

4. Справочник по функциональной диагностике / Под общ. ред. И.А. Кассирского. — М.: Медицина, 1970. — 848 с.

5. Kooiman J.P., Gladziwa U., Böcker G. et al. Role of the venous system in hemodynamics during ultrafiltration and bicarbonate dialysis // *Kidney Int.* — 1992. — Vol. 42(3). — P. 718-726.

6. Rivera R., Arrigo G., Mandolfo S. et al. Alterations of cardiac output during bicarbonate hemodialysis and its relationship with other hemodynamic parameters // *G. Ital. Nefrol.* — 2004. — Vol. 21 (suppl. 30). — P. S139-S142.

7. Коношкова Р.Л. Ишемические изменения миокарда у больных с ХПН, получающих терапию гемодиализом // *Нефрология.* — 2000. — № 4(3). — С. 18-26.

8. Лондон Ж.М. Ремоделирование артерий и артериальное давление у больных с уремией // *Нефрология и диализ.* — 2000. — № 2(3). — С. 124-130.

9. Huang C.X., Plantinga L.C., Fink N.E. et al. Phosphate levels and blood pressure in incident hemodialysis patients: a longitudinal study // *Adv. Chronic Kidney Dis.* — 2008. — Vol. 15(3). — С. 321-331.

10. Kolb J., Kitzler T.M., Tauber T. et al. Proto-dialytic cardiac function relates to intra-dialytic morbid events // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2011. — Vol. 26(5). — P. 1645-1651.

11. Zoccali C. Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2003. — Vol. 18. — P. 249-252.

12. Amar J., Vernier I., Rossignol E. et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 57. — P. 2485-2491.

13. Tozawa M., Iseki K., Iseki C., Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61. — P. 717-726.

14. Ishimitsu T., Nakano N., Sudo Y. et al. Predictive significance of blood pressure values for the incidence of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients // *Hypertens. Res.* — 2008. — Vol. 31(9). — P. 1703-1709.

Получено 20.02.13 □

Марченко Т.В., Морозов Ю.О., Дементьева И.И., Вая Л.В. Федеральная державна бюджетна установа «Російський науковий центр хірургії імені академіка Б.В. Петровського» РАМН, лабораторія гемодіалізу, лабораторія експрес-діагностики, м. Москва

Marchenko T.V., Morozov Yu.A., Dementieva I.I., Vaya L.V. Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Surgery named after B.V. Petrovsky» under Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

#### ВПЛИВ НА ГЕМОДИНАМІЧНІ ПАРАМЕТРИ ПРОГРАМНОГО ГЕМОДІАЛІЗУ З ВИКОРИСТАННЯМ ДІАЛІЗУЮЧИХ РОЗЧИНІВ НА ОСНОВІ РІЗНИХ ОРГАНІЧНИХ І НЕОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ

**Резюме.** Вивчено вплив діалізуючих розчинів на основі різних органічних і неорганічних кислот на стан гемодинаміки під час процедури програмного гемодіалізу. Не виявлено клінічно значущих порушень гемодинаміки при проведенні гемодіалізу з використанням діалізуючих розчинів, що містять як кислотний компонент різні органічні та неорганічні кислоти. Встановлено, що ці розчини по-різному впливають на системну гемодинаміку пацієнтів. Мінімальний негативний ефект має розчин, що містить янтарну кислоту. Варіюючи склад діалізного розчину, можна домогтися оптимальної корекції як підвищення, так і зниження параметрів центральної гемодинаміки в діалізних пацієнтів, запобігаючи тим самим розвитку в них серцево-судинних ускладнень.

**Ключові слова:** гемодіаліз, діалізуючі розчини, гемодинаміка.

#### INFLUENCE ON HEMODYNAMIC PARAMETERS OF LONG-TERM HEMODIALYSIS USING DIALYSIS FLUIDS BASED ON VARIOUS ORGANIC AND INORGANIC ACIDS

**Summary.** The effect of dialysis fluids based on various organic and inorganic acids on hemodynamics during long-term hemodialysis had been studied. There were no clinically significant hemodynamic disturbances during hemodialysis using dialysis fluids containing various organic and inorganic acids as the acid component. It is found that these fluids have different effects on systemic hemodynamics of patients. Solution containing succinic acid has minimal negative effect. By varying the composition of dialysis fluid, we can achieve optimal correction of both high and reduced central hemodynamic parameters in patients on dialysis, thus preventing them from developing cardiovascular complications.

**Key words:** hemodialysis, dialysis fluids, hemodynamics.

УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-08-616.61-004.6-615.272.4

КУШНИРЕНКО С.В., ИВАНОВ Д.Д.

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

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ КЕТОАНАЛОГОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

**Резюме.** В данной статье изучена возможность длительного применения малобелковой диеты 0,8 г/кг/сутки в сочетании с незаменимыми кетоаналогами аминокислот у детей с хронической болезнью почек 4-й стадии для максимального продления додиализного периода. Длительная малобелковая диета в сочетании с кетоаналогами аминокислот негативно не отражалась на лабораторных показателях, характеризующих состояние нутриционного статуса, а также благоприятно сказывалась на коррекции метаболического ацидоза и нарушениях фосфорно-кальциевого обмена. В процессе приема кетоаналогов аминокислот отмечена отчетливая тенденция к сохранению уровня креатинина и достоверному снижению уровня мочевины в сыворотке крови, что позволило сохранить достигнутый уровень азотемии у 18 больных (90%). У 2 больных (10%) был начат программный диализ. В группе контроля к концу периода исследования необходимость в заместительной почечной терапии возникла у 4 пациентов (23,5%). Динамика скорости клубочковой фильтрации в двух исследуемых группах свидетельствовала о снижении данного показателя в среднем на 2 мл/мин за год у пациентов, получавших малобелковую диету в сочетании с Кетостерилом, и на 6 мл/мин за год в группе контроля.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек у детей, Кетостерил, малобелковая диета.

### Введение

В последние годы отмечается ослабление интереса к диетическому лечению больных с преддиализной хронической почечной недостаточностью (ХПН) (3–4-я стадия хронической болезни почек — ХБП), что подтверждается снижением числа соответствующих публикаций. В первую очередь это связано с определенными сложностями в организации диеты, а также с появившейся возможностью медикаментозного обеспечения благоприятных изменений внутрпочечной гемодинамики [2, 3]. В настоящее время доказанное замедление прогрессирования недиабетической и диабетической ХПН достигается назначением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина II. В прогрессировании ХПН у больных задействованы разнообразные патогенетические схемы, и нет оснований пренебрегать каким-либо воздействием на механизмы, способные затормозить прогрессирование. Малобелковая диета (МБД) в определенной степени отвечает этой задаче. Лечение МБД требует преодоления ряда организационных сложностей, достаточной мотивации больных, четкого представления о достижимых результатах [6, 7]. Обобщение и анализ многочисленных публикаций, посвященных применению МБД, позволяют сделать несколько заключений, имеющих важное клиническое значение:

1. В течение нескольких лет МБД не истощает белковых резервов организма, не вызывает снижения в

крови уровня общего белка и альбумина и не оказывает отрицательного влияния на выживаемость во время заместительной почечной терапии (ЗПТ).

2. Результаты подавляющего большинства исследований свидетельствуют, что как умеренное, так и существенное ограничение потребления белка (0,8–0,6 г/кг и ниже) с применением кетоаналогов аминокислот (КА) во всех отношениях предпочтительнее неупорядоченного белкового питания, вызывающего неблагоприятные изменения, вынуждающие переводить больных на ЗПТ.

3. Дополнительное назначение больным с преддиализной ХПН КА усиливает метаболически благоприятные эффекты МБД, позволяя нормализовать аминокислотный состав крови, поддерживать в условиях уменьшения потребления белка показатели углеводного и липидного обмена на оптимальном уровне, обуславливая дальнейшее замедление прогрессирования ХПН.

4. Клиническая практика свидетельствует, что МБД с применением КА благоприятно сказывается на коррекции метаболического ацидоза, нарушениях фосфорно-кальциевого обмена, способствует снижению экскреции белка с мочой [9, 11].

**Целью** нашего исследования было изучение возможности длительного применения МБД 0,8 г/кг/сут в сочетании с незаменимыми КА у детей с ХБП 4-й стадии для максимального продления додиализного этапа.

© Кушниренко С.В., Иванов Д.Д., 2013

© «Почки», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

## Матеріали і методи

Исследование спланировано как рандомизированное одноцентровое проспективное открытое в параллельных группах.

Под нашим наблюдением находилась группа из 37 пациентов (22 мальчика и 15 девочек) с ХБП 4-й стадии (СКФ по формуле Шварца  $15-29$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в возрасте от 5 до 18 лет. Продолжительность ХБП на момент исследования варьировала от 12 месяцев до 8 лет. Основным заболеванием, приведшим к ХБП, у 25 больных являлась врожденная аномалия развития органов мочевыводящей системы (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, обструктивный мегауретер, дисплазия почечной ткани), у 7 — хронический гломерулонефрит, у 5 — тубулопатии (ренальный несахарный диабет, почечно-тубулярный ацидоз I типа, болезнь де Тони — Дебре — Фанкони). Данные представлены в табл. 1.

Двадцати пациентам (группа I) была предписана диета с потреблением белка из расчета 0,8 г/кг массы тела в сутки (не менее 40 г в сутки) и энергообеспеченностью 35–90 ккал/кг массы тела, что контролировалось при помощи пищевых дневников, составляемых родителями пациентов за 5–7 дней, и расчетного показателя — дневного потребления белка. Родителям пациентов были даны соответствующие указания по изменению качественного и количественного состава питания. Недостаточное потребление белка компенсировалось назначением незаменимых кето/аминокислот — препарата Кетостерил из расчета 1 таблетка на 5 кг массы тела в сутки. Препарат Кетостерил пациенты получали бесплатно по месту жительства согласно приказу МЗ Украины № 365 от 20.07.2005 г. [4]. Группу контроля составили 17 пациентов, которые на протяжении всего периода наблюдения (12 месяцев) получали белок из расчета 0,95–1,15 г/кг массы тела в сутки в возрастной категории 5–18 лет и 0,85–1,05 г/кг массы тела в сутки — в возрастной категории 14–18 лет с энергообеспеченностью, аналогичной I группе, согласно рекомендациям KDOQI 2008 [10].

Для решения поставленной задачи проводили следующие исследования: оценивали СКФ, уровень креатинина, мочевины, общего кальция и фосфора в сыворотке крови, кислотно-основное состояние (КОС).

Наличие или отсутствие нарушений нутриционного статуса определяли по следующим параметрам оценки недостаточности питания (НП): 1) индекс массы тела; 2) уровень общего белка и альбумина в сыворотке крови; 3) содержание трансферрина в сыворотке крови; 4) абсолютное число лимфоцитов. Интерпретация степени нарушений представлена в табл. 2.

Для оценки ИМТ использовали перцентильные кривые для возраста и пола (KDOQI, 2008) [10]. Интерпретация результатов осуществлялась на основании данных, представленных в табл. 3 [1].

Контроль потребления питательных веществ и антропометрических данных проводили раз в 3 месяца на протяжении года. Биохимическое исследование, общий анализ крови и КОС проводились ежемесячно.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью параметрического критерия Стьюдента и непараметрического критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В группе пациентов, получающих МБД в сочетании с КА, повышение ИМТ отмечено в среднем на 7,2 % за год по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля — до 2,3 %. Длительная МБД в сочетании с КА негативно не отражалась на лабораторных показателях, характеризующих состояние нутриционного статуса пациентов с ХБП. Данные представлены в табл. 4. К концу 12-месячного периода наблюдения сохранялись стабильными показатели белкового обмена, а также абсолютное количество лимфоцитов.

Интересна динамика концентрации основных компонентов остаточного азота в сыворотке крови до и через 12 месяцев длительного применения МБД в сочета-

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

Показатель	К-во пациентов (n = 37)
Пол, ж/м	15/22
Средний возраст, лет	13,34 ± 0,47
<i>Нозологии</i>	
Врожденная аномалия развития мочевой системы	25/67,6
Хронический гломерулонефрит	7/18,9
Тубулопатии	5/13,5

Таблица 2. Градация лабораторных нутриционных показателей в зависимости от степени НП

Показатель	Норма	Степень недостаточности питания		
		легкая	средней тяжести	тяжелая
Общий белок, г/л	> 65	65–55	55–45	< 45
Альбумин, г/л	> 35	35–30	30–25	< 25
Абсолютное число лимфоцитов, тыс.	> 1,8	1,8–1,5	1,5–0,9	< 0,9
Трансферрин, г/л	> 2,0	2,0–1,8	1,8–1,6	< 1,6

нии с препаратом Кетостерил. Уровень мочевины был достоверно ниже в сыворотке крови пациентов с ХБП 4-й стадии I группы —  $16,6 \pm 2,3$  ммоль/л по сравнению с аналогичным показателем у пациентов группы контроля —  $24,3 \pm 3,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). В процессе приема КА отмечена отчетливая тенденция к сохранению уровня сывороточного креатинина. Через 12 месяцев регулярного приема препарата он увеличился в среднем на 6,5 % в отличие от представителей группы контроля — на 22,4 %.

МБД в сочетании с КА позволила длительно сохранять достигнутый уровень азотемии у 18 больных (90 %). У 2 больных (10 %) был начат программный диализ. В группе контроля к концу периода исследования необходимость в ЗПТ возникла у 4 пациентов (23,5 %).

Динамика СКФ в двух исследуемых группах свидетельствует о снижении данного показателя в среднем на 2 мл/мин за год у пациентов, получавших МБД в сочетании с КА, и на 6 мл/мин в группе контроля.

Существенным фактором, ускоряющим прогрессирование почечной недостаточности, является нарушение фосфорно-кальциевого обмена. В нашем исследовании у пациентов контрольной группы уже через 3 месяца выявлено повышение уровня фосфора и снижение содержания общего кальция в сыворотке крови в отличие от пациентов, получавших МБД и Кетостерил. Задержка фосфора с возникновением гиперфосфатемии, как и гипокальциемия, приводит к активации синтеза и секреции паратгормона, развитию вторичного гиперпаратиреоза. Следует отметить, что белок животного происхождения является основным источником фосфатов. Содержание фосфатов в МБД в 2–3 раза меньше, в результате этого снижается уровень фосфора в крови, предотвращается вторич-

ный гиперпаратиреоз. В то же время при ограничении потребления животного белка уменьшается поступление не только фосфора, но и кальция. Поэтому возникает необходимость добавления кальция в пищевой рацион с целью предотвращения его дефицита. Использование у наших пациентов МБД в сочетании с приемом Кетостерила соответствовало этому требованию. Уровень кальция в сыворотке крови пациентов, получающих препарат, соответствовал рекомендуемым целевым значениям —  $2,3 \pm 0,1$  ммоль/л. Содержание фосфора в сыворотке крови пациентов I группы снизилось по сравнению с исходными данными в 1,2 раза, но достоверно не отличалось от аналогичного показателя в группе контроля. Положительное влияние Кетостерила на фосфорно-кальциевый обмен обусловлено, вероятно, тем, что входящие в его состав кетокислоты представлены в виде солей кальция. Поэтому они не только служат дополнительным источником данного катиона, но и имеют фосфатсвязывающий эффект.

Мониторирование показателей КОС показало, что изменилось абсолютное и процентное соотношение больных с разной степенью метаболического ацидоза к концу 12-месячного периода наблюдения. Данные представлены в табл. 5. Так, в группе пациентов, получавших МБД в сочетании с КА, большинство пациентов (55 %) имели легкую степень ацидоза по сравнению с группой контроля, где у 64,7 % больных сохранялся уровень pH в пределах 7,29–7,21, что соответствовало средней степени метаболического ацидоза ( $p \chi^2 < 0,05$ ). Также в этой группе вдвое увеличилось количество пациентов с декомпенсированным метаболическим ацидозом (pH 7,2 и ниже), что послужило основанием для перехода от перорального к парентеральному использованию натрия гидрокарбоната.

**Таблица 3. Оценка массы тела с помощью перцентильных таблиц**

Масса тела	Перцентиль
Недостаточная	Ниже 5-го
Нормальная	Между 5-м и 85-м
Избыточная	Между 85-м и 95-м
Ожирение	95-й и выше 95-го

## Заключение

Таким образом, сбалансированная по количеству и качественному составу МБД в сочетании с КА, при достаточно продолжительном их применении, способствовала поддержанию белкового баланса, регуляции показателей фосфорно-кальциевого

**Таблица 4. Клинико-лабораторные показатели у обследованных больных**

Показатель	Группа I (МБД + КА), n = 20		Группа II (контроль) n = 17	
	До назначения	Через год	До назначения	Через год
Альбумин, г/л	$40,2 \pm 3,1$	$39,6 \pm 3,3$	$41,5 \pm 3,6$	$42,4 \pm 3,4$
Общий белок, г/л	$70,4 \pm 4,3$	$73,2 \pm 5,1$	$71,8 \pm 5,2$	$72,2 \pm 5,5$
Трансферрин, г/л	$2,8 \pm 0,1$	$2,60 \pm 0,15$	$3,0 \pm 0,2$	$2,90 \pm 0,14$
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	$2,3 \pm 0,2$	$2,10 \pm 0,24$	$2,10 \pm 0,27$	$2,20 \pm 0,26$
Фосфор, ммоль/л	$1,85 \pm 0,20$	$1,56 \pm 0,17$	$1,82 \pm 0,30$	$2,00 \pm 0,18$
Кальций, ммоль/л	$2,00 \pm 0,18$	$2,3 \pm 0,1$	$2,04 \pm 0,15$	$2,06 \pm 0,12$
СКФ, мл/мин	$24,08 \pm 0,34$	$22,70 \pm 0,25$	$26,30 \pm 0,28$	$20,70 \pm 0,21$
Креатинин, мкмоль/л	$292,5 \pm 30,2$	$311,4 \pm 30,8$	$306,1 \pm 32,3$	$374,8 \pm 36,4$
Мочевина, ммоль/л	$20,4 \pm 3,5$	$16,6 \pm 2,3$	$22,7 \pm 3,1$	$24,3 \pm 3,2^*$

**Примечание:** различия достоверны по сравнению с контролем: \* —  $p < 0,05$ .

Таблиця 5. Динаміка КОС у обстежених пацієнтів

Метаболічний ацидоз	Група I (МБД + КА) n = 20		Група II (контроль) n = 17	
	До призначення (к-во пац. абс.)	Через рік (к-во пац. абс.)	До призначення (к-во пац. абс.)	Через рік (к-во пац. абс.)
Легка ступінь (рН 7,35–7,30)	2	11	2	—
Середня ступінь (рН 7,29–7,21)	14	8*	12	11
Тяжка ступінь (рН 7,2 і нижче)	4	1	3	6

Примечание: различия достоверны по сравнению с периодом до назначения: \* —  $p \chi^2 < 0,05$ .

обмена и КОС, замедляла темпы нарастания почечной недостаточности и не приводила к развитию белково-энергетической недостаточности у детей с ХБП 4-й стадии.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Список литературы

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. — М.: Литтера, 2011. — 528 с.
2. Ермоленко В.М. Эффекты малобелковой диеты у больных хронической болезнью почек // *Consilium medicum*. — 2010. — Т. 10, № 7. — С. 24–29.
3. Иванов Д.Д. Диабетическая нефропатия и лечебное питание // *Почки*. — 2012. — № 2. — С. 44–46.
4. Наказ МОЗ України від 20.07.2005 № 365. Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю «Дитяча нефрологія». Протокол лікування дітей з хронічною нирковою недостатністю.
5. 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».
6. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 592 с.

7. Aparicio M., Cano N.J., Cupisti A. et al. Keto-acid therapy in predialysis chronic kidney disease patients: consensus statements // *J. Ren. Nutr.* — 2009. — Vol. 19, Issue 5. — P. 33–35.

8. 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>.

9. Chauveau P., Aparicio M. Benefits in nutritional interventions in patients with CKD stage 3–4 // *J. Ren. Nutr.* — 2011. — Vol. 21. — P. 20–22.

10. National Kidney Foundation. KDOQI. Clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 Update // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009 (suppl. 2). — Vol. 53. — P. 1–124.

11. The Renal Association «Nutrition in CKD», 2010 // <http://www.renal.org/clinical/guidelinessection/NutritioninCKD.aspx>.

**Рецензенты:** заведующий кафедрой педиатрии № 2 НМАПО им. П.Л. Шупика, профессор, д.м.н. В.В. Бережной, заведующий отделом детской урологии ГУ «Институт урологии НАМНУ», профессор, д.м.н. Д.А. Сеймовский.

Получено 07.02.13 □

Кушніренко С.В., Иванов Д.Д.  
Кафедра нефрології і нирковозамісної терапії НМАПО  
імені П.Л. Шупика, м. Київ

## ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НЕЗАМІННИХ АМІНОКИСЛОТ ТА ЇХ КЕТОАНАЛОГІВ У ДІТЕЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

**Резюме.** Вивчена можливість тривалого застосування малобілкової дієти 0,8 г/кг/добу у поєднанні з незамінними кетоаналогами амінокислот у дітей з хронічною хворобою нирок 4-ї стадії для максимального подовження додіалізного періоду. Тривала малобілкова дієта в поєднанні з кетоаналогами амінокислот негативно не позначалася на лабораторних показниках, що характеризують нутриційний статус, а також позитивно впливала на корекцію метаболічного ацидозу і порушень фосфорно-кальцієвого обміну. У процесі прийому кетоаналогів амінокислот відмічена тенденція до збереження рівня креатиніну і вірогідне зниження рівня сечовини в сироватці крові, що дозволило зберегти на відповідному рівні показники азотовидільної функції нирок у 18 хворих (90 %). У 2 пацієнтів (10 %) розпочато програмний діаліз. У групі контролю наприкінці періоду дослідження необхідність у замісній нирковій терапії виникла в 4 пацієнтів (23,5 %). Динаміка швидкості клубочкової фільтрації свідчила про зниження даного показника в середньому на 2 мл/хв за рік у пацієнтів, які отримували малобілкову дієту у поєднанні з кетостерилом, і на 6 мл/хв за рік у групі контролю.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок у дітей, кетостерил, малобілкова дієта.

Kushnirenko S.V., Ivanov D.D.  
Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy  
of National Medical Academy of Postgraduate Education  
named after P.L. Shupik, Kyiv, Ukraine

## THE EXPERIENCE OF THE USE OF ESSENTIAL AMINO ACIDS AND THEIR KETO-ANALOGS IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Summary.** This article explored the possibility of prolonged use of low-protein diet, 0.8 g/kg/day in combination with essential keto-analogs of amino acids in children with chronic kidney disease stage 4 to maximize the predialysis period. Long-term low-protein diet in combination with amino acids keto-analogs hadn't negative impact on laboratory indices of the nutritional status, as well as had favorable effect on the correction of metabolic acidosis and disorders of calcium-phosphorus metabolism. During intake of amino acids keto-analogs there had been marked a distinct tendency to preserve the level of creatinine and significant reduction in the level of urea in the blood serum, which helped to keep the current level of azotemia in 18 patients (90 %). In 2 patients (10 %) dialysis program had been started. In the control group by the end of the study period, the need for renal replacement therapy occurred in 4 patients (23.5 %). Dynamics of glomerular filtration rate in the two treatment groups showed a decrease in this indicator in an average of 2 ml/min per year in patients treated with low-protein diet in combination with Ketosteril, and 6 ml/min per year in the control group.

**Key words:** chronic kidney disease in children Ketosteril, low-protein diet.

ALLAERT F.A.

Health Claims Evaluation Chair Ceren Business school and Cen Nutriment, Dijon

## ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЦИСТИТОВ У ЖЕНЩИН: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАКТА *Hibiscus sabdariffa* L.

**Резюме.** Основной задачей данного контролируемого рандомизированного двойного слепого исследования было определение эффективности экстракта *Hibiscus sabdariffa* (HS) по сравнению с плацебо в отношении частоты рецидивов эпизодов цистита. Сорок женщин, средний возраст  $37 \pm 11$  лет, были включены в исследование, 18 из них вошли в группу плацебо, а 22 — в группу HS. Среднее количество инфекций мочевых путей в течение 3 месяцев, предшествующих исследованию, было  $2,00 \pm 1,09$  в группе плацебо и  $2,36 \pm 1,40$  в группе HS. Частота эпизодов снизилась соответственно до  $1,61 \pm 2,52$  и до  $1,05 \pm 1,09$  в течение первого триместра и затем до  $0,89 \pm 1,32$  и  $0,25 \pm 0,55$  в течение второго триместра ( $p < 0,001$ ).

HS может являться альтернативой системной антибиотикопрофилактике.

**Ключевые слова:** цистит, инфекции мочевых путей, *Hibiscus sabdariffa*.

Рекомендации Французского агентства по безопасности продуктов для здоровья (AFSSAPS) [1] определяют рецидивирующий цистит как 4 эпизода острой неосложненной инфекции в течение 12-месячного периода [2]. От 20 до 30 % больных с острым циститом имеют рецидивы [3]. Считается, что во Франции от 10 до 15 % женского населения (от 3 до 5 млн женщин в соответствии с последней переписью) страдает от рецидивирующего цистита [4]. Рекомендации AFSSAPS по диагностике и антибиотикотерапии инфекции мочевых путей (ИМП) у взрослых [1] концентрируют внимание на риске возникновения резистентности в результате высокой частоты таких инфекций и применения антибиотиков. В частности, бактерии *Escherichia coli*, которые вызывают от 70 до 95 % инфекций мочевыводящих путей [2], в настоящее время устойчивы к амоксициллину — в 40–50 % случаев [5–8], к комбинации амоксициллина + клавулановой кислоты — в 20–30 % случаев [6], к сульфаметоксазолу/триметоприму — в 20 % случаев [9] и к первому поколению хинолонов (налиндиксовой кислоте) — от 10 до 15 % случаев [10]. Несмотря на то что кишечная палочка остается очень восприимчивой к нитрофурантоину и фосфомицину трометамолу, такая повышенная резистентность является одним из основных поводов для беспокойства, особенно для пациентов с рецидивирующими циститами, которые часто требуют нескольких курсов антибиотиков как для лечения, так и для профилактики [2].

Для борьбы с ростом резистентных бактерий AFSSAPS в настоящее время рекомендует изучить другие профилактические методы. Они могут включать использование растительных или на

фруктовой основе биологически активных добавок, таких как клюква, при условии, что их профилактический эффект научно обосновывается исследованиями уровня А, в частности двойными слепыми и плацебо-контролируемыми [11].

Некоторые предварительные исследования показали эффективность экстракта сушеных цветков *Hibiscus sabdariffa* (HS) для лечения и профилактики рецидивирующего цистита. Было показано, что эти богатые антоцианом экстракты и их гликозидированные формы (в частности, самбубиосиды, проантоцианидины и флавоноиды) ингибируют *in vitro* рост колоний *E.coli* и *Candida albicans* как в жидкой, так и в твердой средах [12]. Кроме того, биодоступность соединений, содержащихся в экстрактах HS в моче, была доказана у крыс. Исследования при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии лиофилизированной мочи крыс, получавших диету, обогащенную экстрактом чашечек гибискуса, показали наличие антоциановых феноловых, флавоноидных и фенольных кислотных соединений, типичных для экстракта, хроматографический профиль которого соответствует первичным экстрактам, которые добавляли к диете. Результаты исследований как *in vitro*, так и на животных подтвердили необходимость создания исследования III фазы для определения преимуществ этих экстрактов для человека. Целью данного исследования была оценка клинической эффективности экстракта HS при профилактике рецидивирующего цистита.

© Allaert F.A., 2013

© «Почки», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

## Пациенты и методы

Целью этого двойного слепого контролируемого рандомизированного клинического исследования, спонсором которого является Burgundy Botanical Extracts (Рейсуз, Франция), было оценить эффективность экстракта HS по сравнению с плацебо в отношении снижения числа эпизодов инфекций мочевых путей. Первичным показателем эффективности было количество эпизодов цистита. Вторичными критериями были: показатель мочевого комфорта, который оценивался по 7-балльной шкале (от «никакого дискомфорта» до «постоянного дискомфорта»); эффективность препарата, которая оценивалась самими женщинами по 5-балльной шкале Лайкерта (от «не работает вообще» до «очень хорошо работает») и их переносимость.

В этом исследовании приняли участие женщины в возрасте от 18 до 55 лет, каждая из которых перенесла минимум 4 эпизода ИМП за последние 12 месяцев и обратилась с мочевым дискомфортом на момент включения в исследование. Все пациентки подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: эпизоды аллергии или пищевой непереносимости в анамнезе, беременность, отсутствие эффективной контрацепции и любая серьезная патология.

Повторный визит был назначен пациенткам через 3 (D84) и 6 месяцев (D168). Им были выданы дневники, в которые записывались эпизоды мочевого дискомфорта и инфекций, возникающих в течение шести месяцев периода мониторинга.

Исследуемым препаратом был экстракт HS в дозе 2 капсулы в день. Капсулы плацебо были строго идентичны по виду, но содержали только наполнитель. Исследование было проведено в одном центре, представителем которого является автор статьи, где пациентки были осмотрены врачом и включались в исследование согласно списку рандомизации.

Всем женщинам были даны общие рекомендации, касающиеся образа жизни и личной гигиены и, в частности, по необходимому количеству суточного потребления жидкости. Пациенток также попросили не принимать никаких антибиотиков в качестве превентивной меры при инфекции мочевыводящих путей в течение шести месяцев периода мониторинга; любая пациентка, которая не выполняла это условие, исключалась из исследования.

Результаты были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения для количественных переменных и в виде совокупностей и процентов для качественных переменных. Полученные результаты были сравнены с использованием тестов ANOVA (дисперсионный анализ) и хи-квадрат с риском альфа = 0,05.

## Результаты

Сорок женщин, средний возраст —  $37 \pm 11$  лет (диапазон: 18–55 лет), были включены в иссле-

дование. Восемнадцать были рандомизированы на получение плацебо, а оставшиеся 22 получали экстракт HS. Все эти пациентки завершили исследование. Две женщины в группе HS принимали Cysrégul® (Arkopharma) и экстракт клюквы соответственно. Эти пациентки были исключены из подсчета частоты инфекций мочевыводящих путей, возникающих в ходе исследования.

## Изменение частоты инфекций мочевыводящих путей и дискомфорта у пациенток

Среднее число инфекций мочевыводящих путей, возникших за три месяца, предшествующих включению в исследование, было  $2,00 \pm 0,97$  в группе плацебо и  $2,36 \pm 1,40$  в группе HS (достоверно не различалось).

Частота инфекций снизилась до  $1,61 \pm 2,52$  и  $1,05 \pm 1,09$  в течение первых трех месяцев терапии в группе плацебо и группе HS соответственно, а затем до  $0,89 \pm 1,32$  и  $0,25 \pm 0,55$  ( $p < 0,001$ ) соответственно в течение второй половины исследования (табл. 1). При сравнении с количеством эпизодов, возникающих в течение трех месяцев, предшествующих исследованию, число инфекций мочевыводящих путей в конце второго триместра лечения снизилось на 1,11 (т.е. на 56 %) в группе плацебо и на 2,11 (т.е. на 89 %) в группе HS ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

В целом уменьшение числа мочевых инфекций, наблюдаемых на протяжении 6 месяцев исследования, было 0,75 (т.е. 38 %) по сравнению с 1,81 (т.е. 77 %,  $p < 0,02$ ) в двух группах соответственно. Пациентки также сообщали об уменьшении мочевого дискомфорта, что по шкале дискомфорта составило снижение с  $2,72 \pm 1,90$  до  $1,83 \pm 0,71$  в группе плацебо и с  $2,91 \pm 1,97$  до  $1,90 \pm 1,16$  в группе HS после шести месяцев. Разница между оценками этого параметра в двух группах была недостоверной.

## Врачебная оценка эффективности

Врач оценивал эффективность лечения на основании количества ИМП, наблюдаемых в течение каждого периода, и информации, представленной пациентами во время осмотра. Врач считает, что лечение было эффективным у 22 % больных в группе плацебо по сравнению с 68 % в группе HS ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

## Оценка переносимости

В течение первых 3 месяцев 3 больных в группе HS (13,6 %) имели побочные эффекты класса I или II (боли в эпигастрии, головокружение и вздутие живота), эти пациентки были в состоянии продолжать лечение, и жалобы пропали самостоятельно. У одной пациентки в группе плацебо (5,5 %) отмечалось ощущение наполненного желудка, но, опять же, лечение можно было продолжать, и сим-

Таблиця 1. Изменение частоты моче­вых инфекций

	НС	Плацебо	p
Перед включением	2,36 ± 1,40	2,00 ± 0,97	Недостов­ерно
М3	1,05 ± 1,09	1,61 ± 2,52	Недостов­ерно
М6	0,25 ± 0,55	0,89 ± 1,32	0,0001

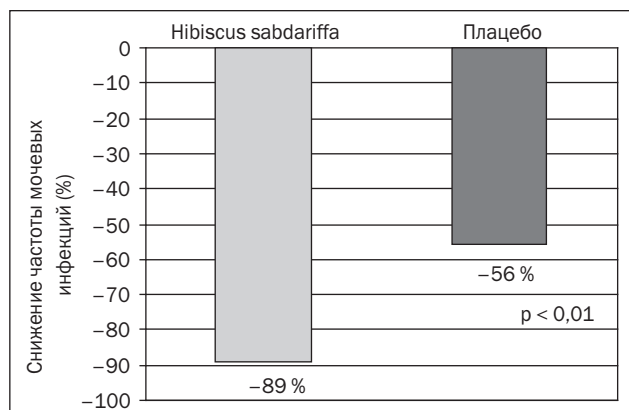


Рисунок 1. Снижение частоты моче­вых инфекций в конце второго триместра лечения

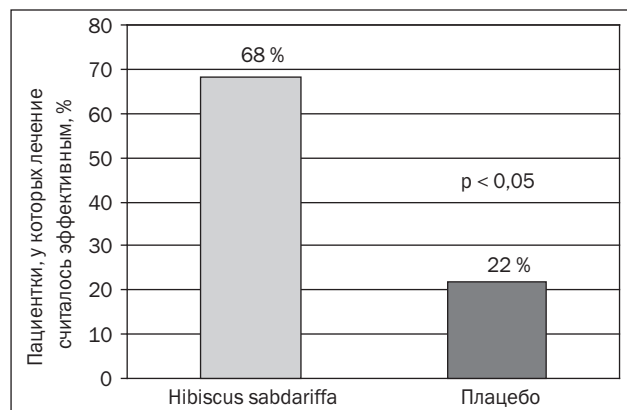


Рисунок 2. Процент пациенток, у которых лечение считалось эффективным

птом исчез спонтанно. Частота и тяжесть этих симптомов были одинаковыми в обеих группах.

## Обсуждение

Данное исследование было проведено в соответствии с Регламентом (ЕС) № 1924/2006 Европейского парламента и Совета по питанию и претензиям к продуктам питания в отношении здоровья, который на сегодня обязывает производителей диетических добавок к предоставлению научных доказательств их пользы для здоровья [11]. Результаты этого исследования являются интересными, но остаются вопросы относительно используемой методологии, механизма действия экстракта НС и их положения как альтернативы профилактической антибиотикотерапии.

## Методология

С методологической точки зрения следует отметить, что двойной слепой рандомизированный плацебо-контролируемый дизайн был намеренно выбран для данного исследования с целью удовлетворения методологических стандартов, обязательных для лекарственных средств и для получения уровня доказательности, определенного Французским национальным Советом по здравоохранению. Это первая попытка выполнить данные требования, и в исследовании четко видны основные методологические недостатки. Возможно, наиболее яркими примерами являются низкое число включенных пациентов и отсутствие статистических расчетов по популяциям пациентов, необходимых для доказательства статистически достоверной разницы с заявленными альфа- и бета-рисками. Кроме того, не были оценены дополнительные влияющие факторы (частота сек-

суальных контактов, потребление жидкости, сопутствующие заболевания, прием лекарственных препаратов и т.д.), а также не было никакого указания относительно того, сопоставимы ли группы с этой точки зрения. Использование антибиотиков для других типов инфекции не оценивалось. Наконец, результаты анализов мочи не приводились систематически: таким образом, не было микробиологических доказательств инфекции и возбудители не были выделены. Поэтому не было известно, являлись ли бактерии, принимающие участие в воспалительном процессе, типичными для моче­вых инфекций или нет; это не было целью исследования, так как оно было разработано для того, чтобы показать клиническую эффективность экстракта НС. Дополнительные исследования могли бы быть проведены, чтобы исследовать этот аспект, если бы экстракт НС вошел в широкое применение для профилактики инфекции мочевыводящих путей.

В защиту авторов исследования следует отметить, что некоторые аспекты законодательства, регулирующего оценку пищевых добавок, по-прежнему достаточно неоднозначны. Действующие правила, созданные Регуляторным органом и Агентством по здоровью, разрешают производителям утверждать, что их добавки уменьшают один из факторов риска заболевания, но не частоту его возникновения [11].

Поэтому авторам трудно было опираться на бактериологические критерии оценки, которые могли бы затем быть истолкованы как слишком похожие на те, что применяются для лекарственных средств, особенно после того, как AFSSAPS не рекомендует систематическое проведение исследования мочи перед назначением антибиотиков при инфекциях мочевыводящих путей [1]. В ближайшем будущем

можно надеяться, что легализация диетических пищевых добавок будет утверждена по-другому, и будут приниматься во внимание те же объективные критерии, которые в настоящее время используются для лекарственных средств, по крайней мере в области инфектологии, где крайне смутное представление об «уменьшении факторов риска» довольно сложно принять.

Клинически говоря, результаты показывают, что экстракты HS эффективно уменьшают частоту инфекций мочевых путей у пациенток, включенных в исследование, тем самым подтверждая свою полезность, как минимум, в качестве превентивной меры. Основываясь на чисто клинической оценке, этот вывод подтверждает необходимость включения экстрактов HS в современные рекомендации для безантибиотиковой профилактики инфекций мочевыводящих путей, как это уже сделано с экстрактом клюквы [1]. Действительно, эти два экстракта имеют в целом множество составляющих, в частности антоцианиды и проантоцианидины [13, 14], которые, как было показано *in vitro*, способны предотвращать клеточную адгезию кишечной палочки к стенкам мочевого пузыря.

### Фармакологическое действие

Результаты этого исследования показывают, что экстракт сушеных чашечек HS действительно может использоваться для профилактики рецидивирующих ИМП по типу цистита. Эта эффективность, по-видимому, связана с целым рядом факторов.

Во-первых, фенольные соединения, обнаруженные в экстракте HS, могут подавлять рост *E.coli* и *C.albicans* в твердой и жидкой средах [12]. Восьмиразовое уменьшение роста *E.coli* и пятиразовое — *C.albicans* в течение 24 часов наблюдалось при концентрациях, аналогичных стандартной дозе [12].

Во-вторых, следы фенольных соединений растительного происхождения, а именно флавоноиды и производные самбубиосидовых антоциановых и фенольных кислот, которые, как считается, отвечают за угнетающий эффект на микробную флору, имеют высокую биодоступность [12]. Эта биодоступность была продемонстрирована с помощью анализа мочи через 2 часа после приема. Это предполагает, что путь прохождения составляющими препарата почечного и интестинального барьеров и достижения просвета мочевого пузыря соответствует времени контакта с препаратом, необходимому для действия его *in situ*, с учетом частоты мочеиспусканий и объема мочи, который вызывает быстрое разбавление препарата в мочевыводящих путях.

Антибактериальное действие экстрактов HS также связано с другими механизмами. Экстракты HS содержат протокатеховую кислоту, антибактериальный эффект которой заслуживает пристального внимания [12–15]. Экстракты также оказывают ингибирующее воздействие на мети-

циллин-резистентные штаммы золотистого стафилококка, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [16].

### Альтернатива антибиотикопрофилактике?

Вопрос о профилактическом лечении часто возникает у пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевых путей. Были предложены различные стратегии, основанные на антибиотикопрофилактике, но ни одно из веществ не было лицензировано специально для использования с этой целью. Метаанализ 19 исследований, опубликованных Х. Альберт с соавт. [18], оценивал эффективность и безопасность профилактического применения антибиотика у небеременных женщин. Превентивная антибиотикотерапия сравнивалась с плацебо в 10 исследованиях. Два различных антибиотика сравнивались в 6 исследованиях, и 2 исследования сравнивали различные схемы лечения одним и тем же препаратом. В одном исследовании сравнивали антибиотики и немедикаментозные методы лечения.

На основании этих результатов AFSSAPS пришло к выводу, что профилактический прием антибиотиков привел к снижению частоты как клинически, так и микробиологически доказанных рецидивов инфекций по сравнению с плацебо, но был связан с увеличением числа побочных эффектов (иногда в избытке, доходя до 20 %), включая тошноту, аллергию и вагинальный кандидоз, и риск развития резистентных бактерий [1]. Ни фторхинолоны, ни цефалоспорины не подходят для профилактики из-за риска развития приобретенной устойчивости, так как оба этих класса антибиотиков очень ценны для лечения тяжелых мочевых инфекций. В связи с этой ситуацией AFSSAPS рекомендует использовать альтернативные методы, указывая, что проантоцианидины могут быть полезны для лечения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей у женщин, что позволит сократить потребление антибиотиков. В то время как проантоцианидины не могут заменить антибиотики для лечения цистита путем предотвращения рецидива, они могут снизить потребность в повторных курсах антибиотиков. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения их полезности в более широкой области применения, для предоставления дополнительной информации об их микробиологической эффективности и оценки их кратко- и долгосрочных побочных эффектов. Надо также определить оптимальную дозу и лекарственную форму препаратов и оценить комплаенс пациента к разным формам препарата при хроническом лечении им.

### Заключение

Данные о действии HS для профилактики рецидивирующего цистита, полученные в этом ис-

слідовани, свідчать в пользу розвитку альтернативних методів профілактики без використання антибіотиків.

## Список літератури

1. Afssaps. Diagnostic et antibiothérapie des infections bactériennes communautaires de l'adulte — Recommandations de bonne pratique, June 2008 (pdf to be downloaded from: [www.afssaps.fr/Infos-desecurite/Recommandations-de-bonne-pratique](http://www.afssaps.fr/Infos-desecurite/Recommandations-de-bonne-pratique)).
2. Nickel J.C. Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women // *Rev. Urol.* — 2005. — 7. — 11-7.
3. Caron F. Diagnostic bactériologique et antibiothérapie des infections urinaires // *Rev. Prat.* — 2003. — 53. — 1760-9.
4. Recensement Insee 2005, [www.insee.fr](http://www.insee.fr)
5. Conseil scientifique de l'ONERBA. Données de l'Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne (ONERBA) // *Med. Mal. Infect.* — 2005. — 35. — 155-69.
6. Soussy C.J., Cavallo J.D., Courcol R., Drugeon H., Fabre R., Jarlier V. Sensibilité aux antibiotiques de souches d'*Escherichia coli* isolées en 1998 et 1999: résultats d'une enquête multicentrique française // *Med. Mal. Infect.* — 2000. — 30. — 650-6.
7. Lepelletier D., Caroff N., Reynaud A., Richet H. *Escherichia coli*: epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — 29. — 548-52.
8. Henquell C., Siroi D., Chanal C., De Champs C., Chatron P., Lafeuille B. Frequency of inhibitor-resistant TEM  $\beta$ -lactamases in *Escherichia coli* isolates from urinary tract infections in France // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1994. — 34. — 707-14.
9. Gupta K., Hooton T.M., Stamm W.E. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections // *Ann. Intern. Med.* — 2001. — 135. — 41-50.

10. Garau J., Xercavinsd M., Rodriguez-Carballeira M. et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community // *Antimicrob Agents Chemother.* — 1999. — 43. — 2736-41.

11. Règlement (CE) n° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles de santé portantes sur les denrées alimentaires.

12. UTirose™: a natural answer to urinary tract infections issues. Brochure produit, RSO

13. Ali B.H., Al Wabel N., Blunden G. Phytochemical, pharmacological and toxicological aspects of *Hibiscus sabdariffa* L.: a review // *Phytother. Res.* — 2005. — 19. — 369-75.

14. Frank T., Janssen M., Netzel M. et al. Pharmacokinetics of anthocyanidin-3-glycosides following consumption of *Hibiscus sabdariffa* L. extract // *J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — 45. — 203-10.

15. Babatunde F.E., Mokoje A.L.E. Performance of Roselle (*Hibiscus sabdariffa* L) as influenced by irrigation schedules // *Pakistan Journal of Nutrition.* — 2006. — 5. — 363-7.

16. Mounnissamy V.M., Karimani S., Gunasegaran R. Antibacterial activity of gossypetini isolated from *Hibiscus sabdariffa* // *The Antiseptic.* — 2002. — 99. — 81-2.

17. Liu K.S., Tsao S.M., Yin M.C. In vitro antibacterial activity of roselle calyx and protocatechuic acid // *Phytother. Res.* — 2005. — 19. — 942-5.

18. Albert X., Huertas I., Pereiró I.I., Sanfèlix J., Gosalbes V., Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — CD001209.

Перевод М.Г. Романюка,  
ГУ «Інститут урології НАМН України»

Получено □

Allaert F.A.  
Health Claims Evaluation Chair Ceren Business school and  
Cen Nutriment, Dijon

Allaert F.A.  
Health Claims Evaluation Chair Ceren Business school and  
Cen Nutriment, Dijon, France

## ПРОФІЛАКТИКА РЕЦИДИВУЮЧИХ ЦИСТИТІВ У ЖІНОК: ПОДВІЙНЕ СЛІПЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКСТРАКТУ *HIBISCUS SABDARIFFA* L.

## PREVENTION OF RECURRENT CYSTITIS IN WOMEN: A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF *HIBISCUS SABDARIFFA* L. EXTRACT

**Резюме.** Основним завданням даного контрольованого рандомізованого подвійного сліпого дослідження було визначення ефективності екстракту *Hibiscus sabdariffa* (HS) порівняно з плацебо щодо частоти рецидивів епізодів циститу. Сорок жінок, середній вік  $37 \pm 11$  років, були включені в дослідження, 18 із них увійшли до групи плацебо, а 22 — до групи HS. Середня кількість інфекцій сечових шляхів протягом 3 місяців, що передують дослідженню, була  $2,00 \pm 1,09$  у групі плацебо й  $2,36 \pm 1,40$  у групі HS. Частота епізодів знизилася відповідно до  $1,61 \pm 2,52$  і до  $1,05 \pm 1,09$  протягом першого триместру й потім до  $0,89 \pm 1,32$  і  $0,25 \pm 0,55$  протягом другого триместру ( $p < 0,001$ ).

HS може бути альтернативою системної антибіотикопрофілактики.

**Ключові слова:** цистит, інфекції сечових шляхів, *Hibiscus sabdariffa*.

**Summary.** The main objective of this randomized, double-blind, controlled study was to determine the effectiveness of *Hibiscus sabdariffa* (HS) extract compared to placebo in term of recurrence rate of cystitis episodes. Forty women, mean age  $37 \pm 11$  years, were included in the study, 18 of them were in the placebo group, and 22 — in HS group. The average number of urinary tract infections within the three months before the survey was  $2.00 \pm 1.09$  in the placebo group and  $2.36 \pm 1.40$  in HS group. The incidence decreased respectively to  $1.61 \pm 2.52$  and  $1.05 \pm 1.09$  up during the first trimester and then to  $0.89 \pm 1.32$  and  $0.25 \pm 0.55$  in the second trimester ( $p < 0.001$ ).

HS may be an alternative to systemic antibiotic prophylaxis.

**Key words:** cystitis, urinary tract infections, *Hibiscus sabdariffa*.

# ІЗОСМОЛЯРНИЙ Візіпак (ЙОДИКСАНОЛ)

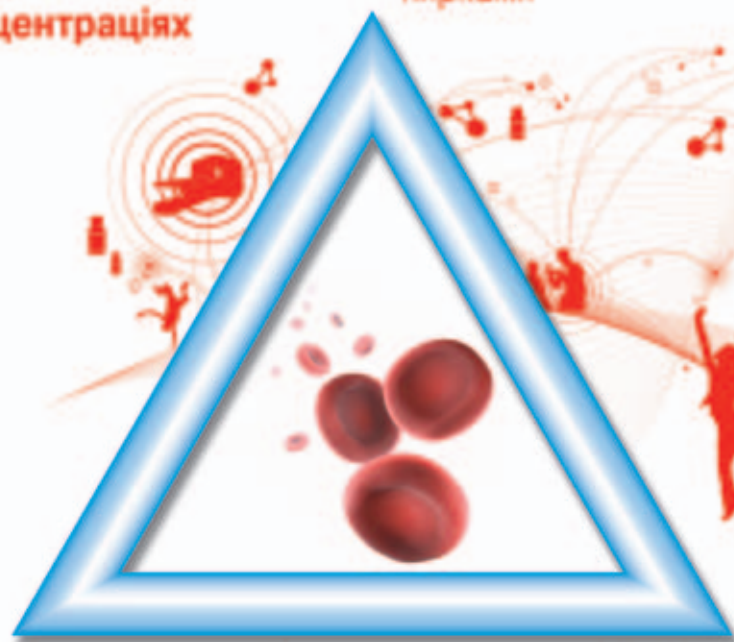


Nycomed: a Takeda Company

## Переваги, підтверджені фактами<sup>1-12</sup>

**ВІЗИПАК – єдина контрастна речовина для внутрішньосудинного введення, яка ізоосмолярна крові при всіх концентраціях йоду**

Добра переносимість нирками



Зниження ризиків для серця

Комфорт пацієнта

1. Aspelin P. et al. // Engl. J. Med. 2003; 348: 491-9.
2. Jo S.-H. et al. // J. Am. Coll Cardiol. 2006; 48: 924-30.
3. Hernandez F. et al. // Eur. Heart J. 2007; 28(Suppl.): Abs 454.
4. Nie B. et al. Poster presented at SCAIACG2 2008. Chicago, USA.
5. Davidson C.J. et al. // Circulation 2000; 101: 2172-7.
6. Harrison J.K. et al. // Circulation 2003; 108 (Suppl. IV); Abstract 1660.

7. Verow P. et al. // Brit. J. Radiol. 1995; 68: 973-8.
8. Tveit K. et al. // Acta Radiologica 1994; 35: 614-8.
9. Palmers Y. et al. // Eur. J. Radiol. 1993; 17: 203-9.
10. Justesen P. et al. // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 1997; 20: 251-6.
11. Manke C. et al. // Acta Radiologica 2003; 44: 590-6.
12. Kløw N.E. et al. // Acta Radiologica 1993; 34: 72-7.

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

GE Healthcare



GE imagination at work  
увага в дії

**ТОВ «Нікомед Україна»:**

03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55г  
тел.: (044) 390-09-09, факс: (044) 390-29-29;  
[www.nycomed.ua](http://www.nycomed.ua)

Р.п. № UA/4254/01/01, UA/4254/01/02.

Mei Dong<sup>1</sup>, Zhanquan Jiao<sup>2</sup>, Tong Liu<sup>2</sup>, Fangming Guo<sup>3</sup>, Guangping Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yu Huang Top Hospital of Yantai, Shan Dong Province, PR China

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Tianjin Institute of Cardiology, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, PR China

<sup>3</sup>Yan Tai Shan Hospital of Yantai, Shan Dong Province, PR China

## ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПОЧЕЧНУЮ БЕЗОПАСНОСТЬ: МЕТААНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Резюме. Обоснование.** Целью данного исследования являлось изучение взаимосвязи между способом введения контрастных веществ и их относительной почечной безопасностью.

**Методы.** Для подбора соответствующих исследований мы проводили поиск в базах данных Embase, Medline и в Центральном Кокрановском регистре за период с января 1980 года по ноябрь 2010 года. Из 1047 первоначально отобранных исследований были проанализированы только 11 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые включали 2210 пациентов с внутриаартериальным способом введения вещества, и 7 РКИ, которые включали 919 пациентов с внутривенным способом введения.

**Результаты.** Что касается внутриаартериального введения, проведенный нами метаанализ показал, что при применении йодиксанола риск развития контраст-индуцированной острой почечной недостаточности (КИ-ОПН) был значительно ниже, чем при применении группы низкоосмолярных контрастных веществ (НОКВ; отношение рисков (ОР) = 0,68; 95% доверительный интервал (95%-ный ДИ), 0,50–0,92; Z = 2,47; p = 0,01), при отсутствии выраженной гетерогенности между отдельными исследованиями (p = 0,14, I<sup>2</sup> = 32,4 %). Однако при внутривенном введении йодиксанола не наблюдалось снижения риска развития КИ-ОПН по сравнению с введением НОКВ (ОР = 0,75; 95%-ный ДИ, 0,44–1,26; Z = 1,10; p = 0,27), при этом гетерогенность между отдельными исследованиями также отсутствовала (p = 0,40, I<sup>2</sup> = 3,6 %).

**Выводы.** Результаты нашего метаанализа предполагают, что способ введения контрастных веществ может влиять на их относительную почечную безопасность. В частности, йодиксанол может быть препаратом выбора для кардиологических пациентов, которым необходимо хирургическое вмешательство.

**Ключевые слова:** способ введения, контрастные вещества, контраст-индуцированная острая почечная недостаточность, метаанализ, рандомизированные контролируемые исследования.

### Введение

Мы наблюдаем значительное увеличение объемов применения контрастных веществ как в компьютерной томографии (КТ), так и в процедурах катетеризации сердца [1], при этом одним пациентам (большинству) контрастные вещества вводят внутриаартериально, другим — внутривенно. Контраст-индуцированная острая почечная недостаточность (КИ-ОПН), вызванная внутрисосудистым введением контрастных веществ, привлекает все большее внимание рентгенологов, кардиологов и нефрологов, поскольку она связана с продолжительной госпитализацией и высоким уровнем внутри- и послебольничной (через 1 и 5 лет после выписки) смертности [2–4]. Свойства контрастных веществ (КВ), такие как осмолярность, влияют на вероятность и степень тяжести КИ-ОПН [5]. Проводятся систематические оценки риска раз-

вития КИ-ОПН при применении йодиксанола по сравнению с низкоосмолярным контрастным веществом (НОКВ) [6–8]. Однако эти исследования дают очень противоречивые результаты. Важно, что все проводившиеся исследования не уточняли взаимосвязи между способом введения контрастного вещества и риском развития КИ-ОПН. Известно, что одним из наиболее важных механизмов развития КИ-ОПН является оксидативный стресс [9, 10], при этом различные реакции вен и артерий на оксидативный стресс могут влиять на частоту возникновения КИ-ОПН.

Таким образом, мы провели метаанализ результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для оценки влияния способа введения контрастного вещества на относительную почечную безопасность йодиксанола по сравнению с НОКВ.

## Субъекты исследования и методы Критерии включения и исключения

Критериями включения были следующие: исследование должно было быть: 1) рандомизированным контролируемым; 2) в нем должен был использоваться йодиксанол или одно из НОКВ с внутривенным или внутриартериальным способом введения; 3) содержание креатинина в сыворотке должно было оцениваться до введения контрастного вещества и через 24–72 часа после введения. Критериями исключения были следующие: 1) определение КИ-ОПН не было точным в каждом из исследований; 2) были недоступны полные данные исследования.

### Стратегии поиска

Мы проводили поиск опубликованных статей в базах данных Embase, Medline и в Центральном Кокрановском регистре контролируемых исследований. Подходящие исследования искали за период с января 1980 года по ноябрь 2010 года. Два независимых исследователя (M.D. и Z.J.) проводили подбор данных. Третий независимый исследователь (T.L.) оценивал, подходят ли данные, отобранные двумя другими исследователями. Разногласия решали в процессе обсуждения или принятием консенсуса с третьим исследова-

телем (T.L.). В «Приложении» представлены подробности.

### Оценка качества и выборка данных

Для оценки качества исследований использовали метод Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки [11] (табл. 1). Для каждого исследования мы определяли следующую подробную информацию: 1) данные публикации (фамилии первых авторов, год публикации); 2) характеристики выборки исследования: размер выборки, средний возраст, доля женщин, доля пациентов с диабетом, исходная функция почек, исходный уровень сывороточного креатинина, процедуры, способ введения, использование в ходе процедур препаратов для восстановления водного баланса и N-ацетилцистеина, средний объем контрастного вещества, тип НОКВ и определение КИ-ОПН. В случае наличия нескольких публикаций по одной и той же выборке мы использовали только данные из более позднего отчета.

### Статистический анализ

Данные из всех включенных исследований были объединены для оценки объединенных относительных рисков (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ным ДИ) для относительной по-

Таблица 1. Риск систематических ошибок среди включенных исследований

ИИ исследования, автор, год	Составление точной последовательности	Скрытое распределение участников в группу	Слепой метод	Неполные данные об исходах	Отсутствие избирательности в отчете	Отсутствие других систематических ошибок
Rudnick и др., 2008 [12]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Solomon и др., 2007 [13]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Feldkamp и др., 2006 [14]	Нет	Неясно	Да	Нет	Неясно	Неясно
Mehran и др., 2009 [15]	Да	Неясно	Да	Нет	Неясно	Неясно
Jo и др., 2006 [16]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Aspelin и др., 2003 [17]	Нет	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Chalmers и Jackson, 1999 [18]	Нет	Неясно	Нет	Да	Неясно	Неясно
Hardiek и др., 2008 [19]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Hill и др., 1994 [20]	Да	Неясно	Нет	Да	Неясно	Неясно
Kløw и др., 1993 [21]	Нет	Неясно	Нет	Нет	Неясно	Неясно
Andersen и др., 1993 [22]	Нет	Неясно	Нет	Нет	Неясно	Неясно
Nie и др., 2008 [23]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Schmid и др., 2007 [24]	Да	Неясно	Да	Нет	Неясно	Неясно
Barrett и др., 2006 [25]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Carraro и др., 1998 [26]	Нет	Неясно	Нет	Нет	Неясно	Неясно
Fischbach и др., 1996 [27]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Kuhn и др., 2008 [28]	Нет	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Nguyen и др., 2008 [29]	Да	Неясно	Нет	Да	Неясно	Неясно
Thomsen и др., 2008 [30]	Нет	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Siegle и Gavant, 1996 [31]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно

чечной безопасности йодиксанола в сравнении с НОКВ. Вначале мы проверяли гетерогенность с использованием стандартного критерия хи-квадрат. Если критерий гетерогенности, определенный по методу хи-квадрата, был значительным, рассчитывали суммарное действие в модели со случайными эффектами, чтобы учесть вариации внутри исследования и между разными исследованиями. В других случаях использовали модель с фиксированными эффектами. Статистически значимыми для лечения эффектами считали те, для которых величина  $p$  была меньше 0,05. Публикационную систематическую ошибку оценивали с использованием воронкообразного графика. Все анализы проводили с помощью программы Review Manager, версия 4.2 (Revman, Кокрановское сотрудничество, Оксфорд, Великобритания).

## Результаты

### Результаты поиска и характеристики исследований

В ходе первоначального поиска литературы было выявлено 1047 записей. После скрининга по названиям и краткому содержанию 957 исследований были исключены, поскольку они не подходили для настоящего анализа. Из 90 исследований, отобранных для подробной оценки, в 53 исследованиях не проводилось сравнение йодиксанола с НОКВ, 9 исследований не являлись РКИ и 3 исследования повторялись. Помимо этого, 7 исследований [32–38]

были исключены, поскольку определение КИ-ОПН в них было недоступно. Таким образом, для нашего метаанализа были отобраны 18 РКИ [12–20, 23–31], включающих 3129 пациентов, при этом исследования были разделены на 2 группы в зависимости от способа введения вещества. В 7 исследованиях [25–31] сравнивали относительную почечную безопасность йодиксанола и НОКВ при внутривенном введении, в 11 исследованиях [12–20, 23, 24] — при внутриаартериальном введении. Процесс отбора исследований для метаанализа показан на рис. 1. Характеристики исследований, включенных в данный метаанализ, представлены в табл. 2.

Для оценки внутривенного способа введения всего мы включили 919 пациентов (484 человека в группе йодиксанола и 435 человек в группе НОКВ) в наш метаанализ относительной почечной безопасности йодиксанола и НОКВ. В 2 исследованиях [26, 31] проводили процедуру внутривенной урографии, в 4 [25, 28–30] — КТ и в 1 [27] — исследование брюшной аорты или артерий нижних конечностей. Доля пациентов с диабетом варьировала от 3 до 100 %, доля пациентов женского пола — от 12 до 57 %. В двух из 7 исследований [26, 29] ( $n = 88$ ) использовали йопромид, в 3 исследованиях [25, 27, 28] ( $n = 221$ ) — йопамидол и в 1 исследовании [31] ( $n = 50$ ) — йогексол. Для оценки внутриаартериального способа введения в наш метаанализ мы включили 2210 пациентов (1120 человек в группе йодиксанола и 1090 — в группе НОКВ). В 9 исследованиях [13–16, 20–24] проводилась коронарная

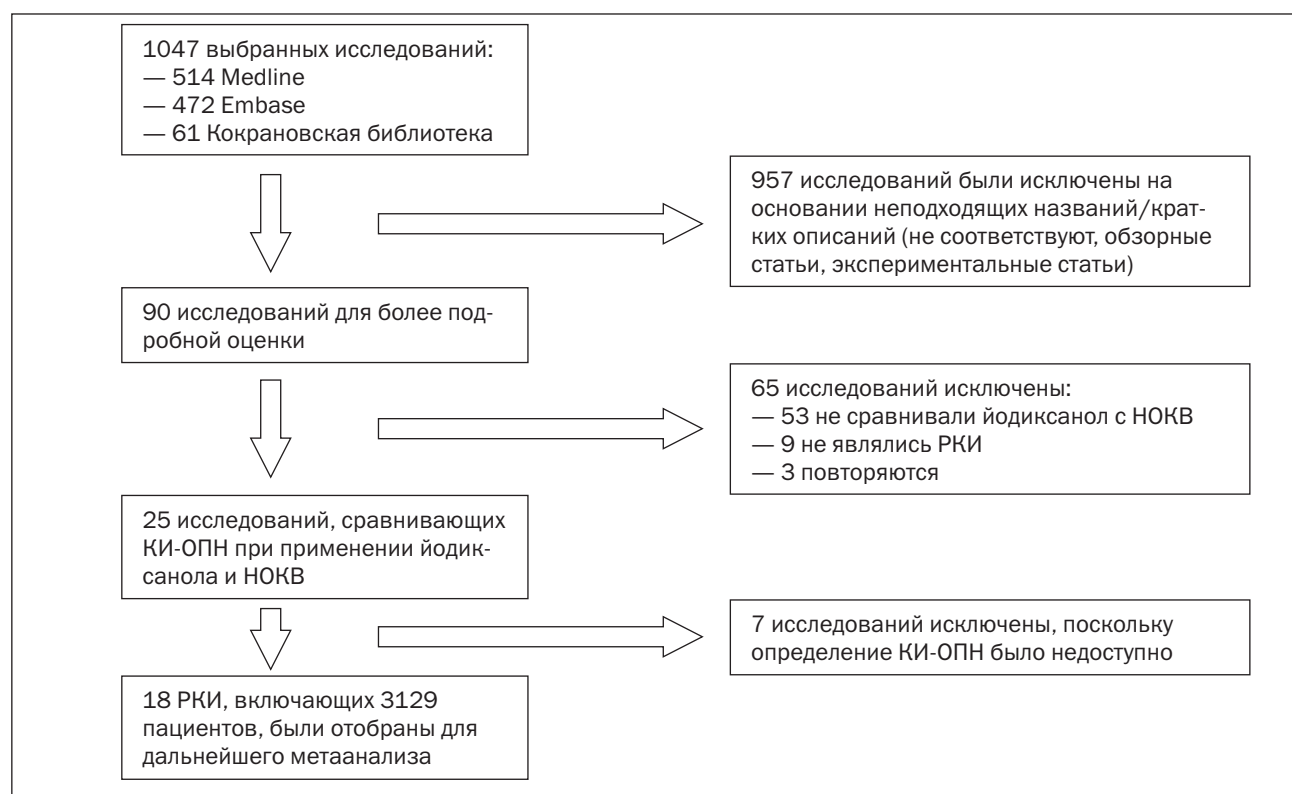


Рисунок 1. Поточковая диаграмма процесса отбора исследований

Таблиця 2. Характеристики включенних досліджень

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Исследование	Размер выборки	Возраст (годы)	Женщины (%)	Пациенты с диабетом (%)	Исходная функция почек	Исходный уровень СКр (мг/дл)	Процедура	Способ введения	Гидратация	N-АЦ (%)	Объем КВ (мл)	Тип НОКВ	Определение КИ-ОПН
Rudnick и др., 2008 [12]	299	71,1/ 72,6	32/ 26	52/ 52	СКр: $\geq 1,7$ мг/дл для мужчин и $\geq 1,5$ мг/дл для женщин	1,99/ 1,92	Коронарная ангиография	Внутриартериально	Раствор хлорида натрия (0,9%) вводили внутривенно со скоростью 125 мл/час в течение минимум 2 часов до и минимум 6 часов после введения КВ (для пациентов с ХСН скорость введения могли сократить до 50 мл/ч). Пероральный прием жидкости не ограничивался	71/ 76	118,4/ 129,9	Йод-версол	СКр $\uparrow \geq 0,5$ мг/дл
Solomon и др., 2007 [13]	414	70,5/ 72,4	40/ 32	44/ 38	рСКФ: 20–59 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	1,44/ 1,46	Цифровая кардиоангиография и ЧКВ	Внутриартериально	Изотонический раствор натрия бикарбоната вводили со скоростью 3 мл/кг в час на протяжении 1 часа до ангиографии и 1 мл/кг в час во время и в течение 6 часов после ангиографии	42,4/ 38,7	136,4/ 133,7	Йод-памидол	СКр $\uparrow \geq 25\%$
Feldkamp и др., 2006 [14]	221	60,6/ 62,1	25/ 24	40/ 35	рСКФ: 50 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	1,04/ 1,03	Коронарная ангиография	Внутриартериально	Перед проведением процедуры пациенту давали выпить 800 мл жидкости. За 30–45 минут до процедуры начинали введение 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия и продолжали его в течение 10–12 часов после процедуры	Нет	НД/НД	Йод-промид	СКр $\uparrow \geq 0,5$ мг/дл или СКр $\uparrow \geq 25\%$
Mehran и др., 2009 [15]	146	71,6/ 71,3	12/ 12	51/ 41	СКр: 1,5–3 мг/дл	1,86/ 1,8	Коронарная ангиография	Внутриартериально	Полуизотонический раствор со скоростью 100 мл/ч в течение не менее 3–5 часов до процедуры, во время процедуры и в течение не менее 12 часов после процедуры	71/ 73	215/ 204	Йод-саглат	СКр $\uparrow \geq 25\%$ или $\geq 0,5$ мг/дл
Jo и др., 2006 [16]	275	66,1/ 68,7	44/ 44	34/ 36	КлКр $\leq 60$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	1,38/ 1,3	Коронарная ангиография	Внутриартериально	Полуизотонический раствор со скоростью 1 мл/кг в час в течение не менее 8 часов до и после процедуры	Нет	204,6/ 194,8	Йод-саглат	СКр $\uparrow \geq 25\%$ или $\geq 0,5$ мг/дл
Asperlin и др., 2003 [17]	129	71,1/ 70,6	36/ 46	100/ 100	КлКр $\leq 60$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ или СКр: 1,3 или 1,3–1,5 мг/дл	1,49/ 1,60	Коронарная и артофеморальная ангиография; ЧКВ	Внутриартериально	Йодиксанол, 977 мг; НОКВ, 934 мл ( $p = 0,43$ )	НД/ НД	163/ 162	Йод-гексол	СКр $\uparrow \geq 0,5$ мг/дл или СКр $\uparrow \geq 25\%$
Chalmers и Jackson, 1999 [18]	102	62/ 65	28/ 31	31/ 35	СКр: $\geq 1,7$ мг/дл	3,05/ 3,34	Периферическая и/или почечная ангиография	Внутриартериально	НД	НД	60/53	Йод-гексол	СКр $\uparrow \geq 25\%$
Hardiek и др., 2008 [19]	102	65/ 66	52/ 33	100/ 100	СКр: $\leq 2$ мг/дл	0,91/ 0,93	Каротидная, коронарная, периферическая или почечная ангиография	Внутриартериально	Внутривенно жидкость со скоростью 1 мл/кг в час, с момента поступления до выписки	Нет	145/ 151	Йод-памидол	СКр $\uparrow \geq 25\%$

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Hill и др., 1994 [20]	200	61/ 59	20/ 12	НД/ НД	НД	НД/ НД	Плановая диа- гностическая кардиоангио- графия	Внутри- артери- ально	НД	НД	103/ 103	Йо- гек- сол	СКр ↑ > 0,5 мг/дл
Nie и др., 2008 [23]	208	61/ 60	31/ 32	27/ 27	КлКр ≤ 60 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	1,48/ 1,49	Диагностиче- ская ангиогра- фия и/или ЧКВ	Внутри- артери- ально	Профилактическое увеличение объема крови с помощью внутривенного введения ≥ 1000 мл изотонического раствора хлори- да натрия со скоростью 1,0–1,5 мл/кг в час в течение ≥ 4 часов до и в течение ≥ 6 часов после процедуры	Нет	149,7/ 158,2	Йо- про- мид	СКр ↑ > 25% или > 0,5 мг/дл
Schmid и др., 2007 [24]	114	60,6/ 61	31/ 27	22/ 12	СКр: ≤ 2,5 мг/дл	0,81/ 0,83	Кардиальная ангиография	Внутри- артери- ально	НД	НД	44,8 г/ 51,1 г	Йо- ме- прол	СКр ↑ ≥ 0,5 мг/дл или СКр ↑ ≥ 25%
Barrett и др., 2006 [25]	153	67,0/ 67,3	33/ 30	28/ 20	КлКр: 10–59 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> или СКр: ≥ 1,5 мг/дл	1,5/ 1,6	КТ	Внутри- венно	Йодиксанол, 66 %; НОКВ, 64 %, р = 0,78; Йодиксанол, 644 мл, НОКВ, 552 мл, р = 0,43	Нет	125/ 109	Йо- па- ми- дол	СКр ↑ ≥ 25%
Saigato и др., 1998 [26]	64	67/ 69	13/ 16	6/3	СКр: 1,5–3 мг/дл	1,7/ 1,69	Урография	Внутри- венно	Каждому пациенту рекомендовали из- бежать обезвоживания в течение дня накануне процедуры	НД	148/ 152,8	Йо- про- мид	СКр ↑ ≥ 50%
Fischbach и др., 1996 [27]	39	61,9/ 60,2	23/ 23	НД/ НД	СКр: ≤ 1,2 мг/дл	1,0/ 1,1	Ангиография брюшной аорты или артерий нижних конеч- ностей	Внутри- венно	НД	НД	182,6/ 200,6	Йо- па- ми- дол	СКр ↑ ≥ 25%
Kuhn и др., 2008 [28]	248	68,3/ 69,5	49,6/ 56,8	100/ 100	рСКФ: йодикса- нол, 49,9; НОКВ, 47,6 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	1,41/ 1,46	КТ	Внутри- венно	Йодиксанол, 7,3 %; НОКВ, 8,8 %, р = 0,82; Йодиксанол, 928 мл; НОКВ, 833 мл, р = 0,78	1,6/ 2,4	101,6/ 106,5	Йо- па- ми- дол	СКр ↑ ≥ 25%
Nguyen и др., 2008 [29]	117	63,0/ 65,8	26/ 32	37,7/ 17,9	рСКФ: йодикса- нол, 51,8; НОКВ, 52,98 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	1,77/ 1,75	КТ	Внутри- венно	НД	НД	115/ 100	Йо- про- мид	СКр ↑ ≥ 0,5 мг/дл
Thomsen и др., 2008 [30]	148	65,41/ 67,1	36/ 24	13/ 28	КлКр: 10– 59 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> или СКр: ≥ 1,5 мг/дл	1,7/ 1,7	КТ	Внутри- венно	Йодиксанол, 11,1 %; НОКВ, 13,2 %, р = 0,70; Йодиксанол, 1369 мл; НОКВ, 1125 мл, р = 0,55	Нет	125/ 100	Йо- ме- прол	СКр ↑ ≥ 25%
Siegle и Gavant, 1996 [31]	150	55/ 52	18/ 22	НД/ НД	НД	НД/ НД	Урография	Внутри- венно	Прозрачные жидкости внутрь во время завтрака перед процедурой	НД	79,5/ 80	Йо- гек- сол	> 40 % от- клонения от стандартного диапазона

**Примечания:** данные сформированы для группы йодиксанола/группы йодиксанола; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; КИ-ОПН — контраст-индуцированная острая почечная недостаточность; КВ — контрастное вещество; КлКр — клиренс креатинина; КТ — компьютерная томография; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; НОКВ — низкоосмолярное контрастное вещество; N-АЦ — N-ацетилцистеин, НД — нет данных; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; СКр — сывороточный креатинин.

ангиография, в 1 исследовании [17] — коронарная или аортофеморальная ангиография, в 1 исследовании [18] — периферическая и/или почечная ангиография и в 1 [19] — каротидная, коронарная, периферическая или почечная ангиография. Доля пациентов с диабетом варьировала от 12 до 100 %, доля пациентов женского пола — от 12 до 52 %. В двух исследованиях [14, 23] (n = 218) применялся йопромид, в 2 исследованиях [13, 19] (n = 252) — йопамидол, в 4 исследованиях [17, 18, 20, 21] (n = 249) — йогексол, в 1 исследовании [12] (n = 143) йоверсол, в 3 исследованиях [15, 16, 22] (n = 247) — йоксагат и в 1 исследовании [24] (n = 56) применялся йомепрол.

**Метаанализ РКИ**

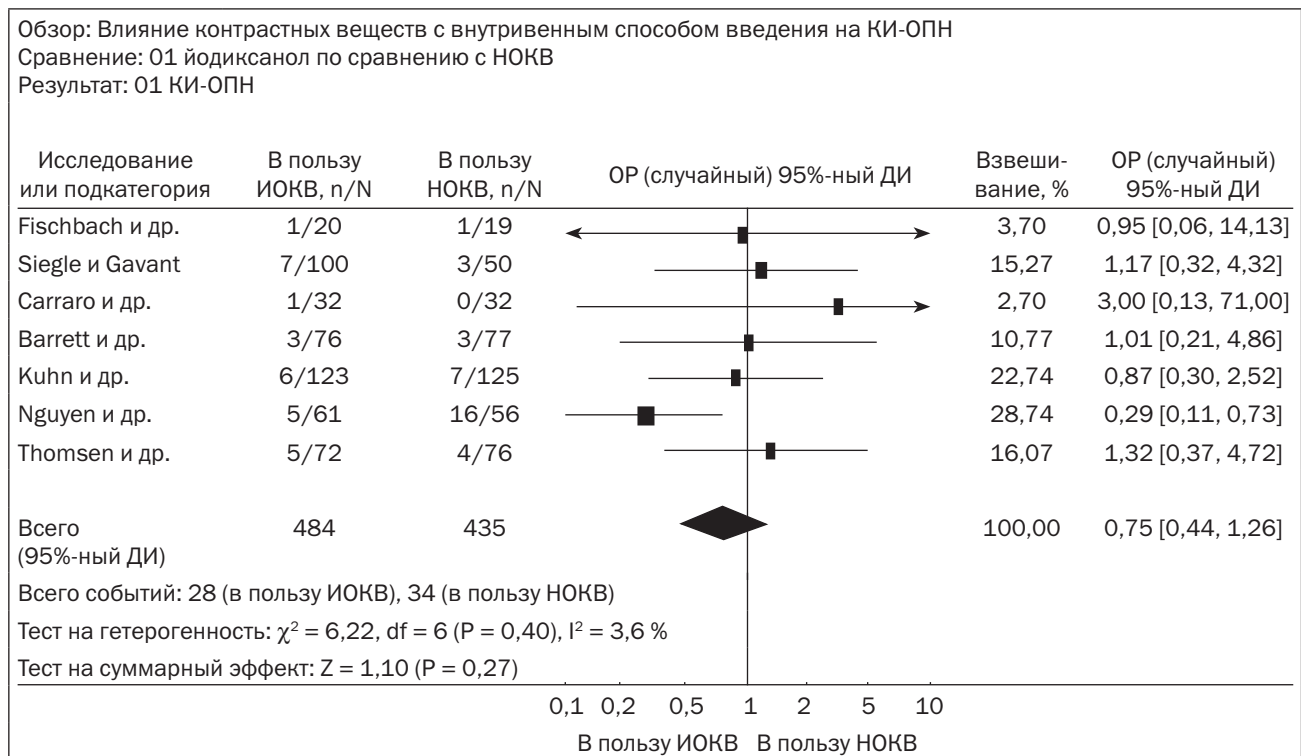
При оценке внутривенного способа введения наш метаанализ не показал значимого различия между КИ-ОПН, вызванной йодиксанолом, в сравнении с НОКВ (ОР = 0,75, 95%-ный ДИ, 0,44–1,26). Z-показатель для суммарного эффекта составил 1,10 (p = 0,27). Тест на гетерогенность показал, что статистически значимые различия между исследованиями отсутствуют (p = 0,40, I<sup>2</sup> = 3,6 %) (рис. 2). Что касается внутриартериального введения, было обнаружено значимое различие КИ-ОПН между пациентами, рандомизированными в группу йодиксанола и в группу НОКВ (ОР = 0,68, 95%-ный ДИ, 0,50–0,92). Z-показатель для суммарного эффекта составил 2,47 (p = 0,01). Тест на гетерогенность показал, что статистически значимые различия между исследованиями отсутствуют (p = 0,14, I<sup>2</sup> = 32,4 %)

(рис. 3). Воронкообразный график оказался асимметричным, что говорит о возможном наличии публикационной систематической ошибки.

**Обсуждение**

Мы провели метаанализ влияния на относительную почечную безопасность способа введения йодиксанола в сравнении с НОКВ. Результаты нашего анализа показали, что по сравнению с группой НОКВ применение йодиксанола сопровождается меньшим риском развития КИ-ОПН при внутриартериальном введении по сравнению с внутривенным введением.

К настоящему моменту опубликовано большое количество отчетов о метаанализах КИ-ОПН [39–60, 6–8]. Поскольку методов лечения, помогающих устранить или уменьшить проявления КИ-ОПН, если она уже возникла, не существует, в большинстве метаанализов оценивают различные профилактические меры, принимаемые для предотвращения КИ-ОПН [39–57], и только в 1 анализе оценивается стратегия форсированного диуреза с помощью маннитола и фуросемида для предотвращения КИ-ОПН [58]. Помимо этого, в последнем метаанализе оценивается эффективность профилактической заместительной почечной терапии (ЗПТ) при КИ-ОПН [59]. В трех сравнивается нефротоксичность йодиксанола и НОКВ [6–8]. Ни в одном из вышеперечисленных анализов исследователи не обращаются непосредственно к вопросу о влиянии способа введения контрастных веществ на почечную безопасность. Поэтому возникает необходи-

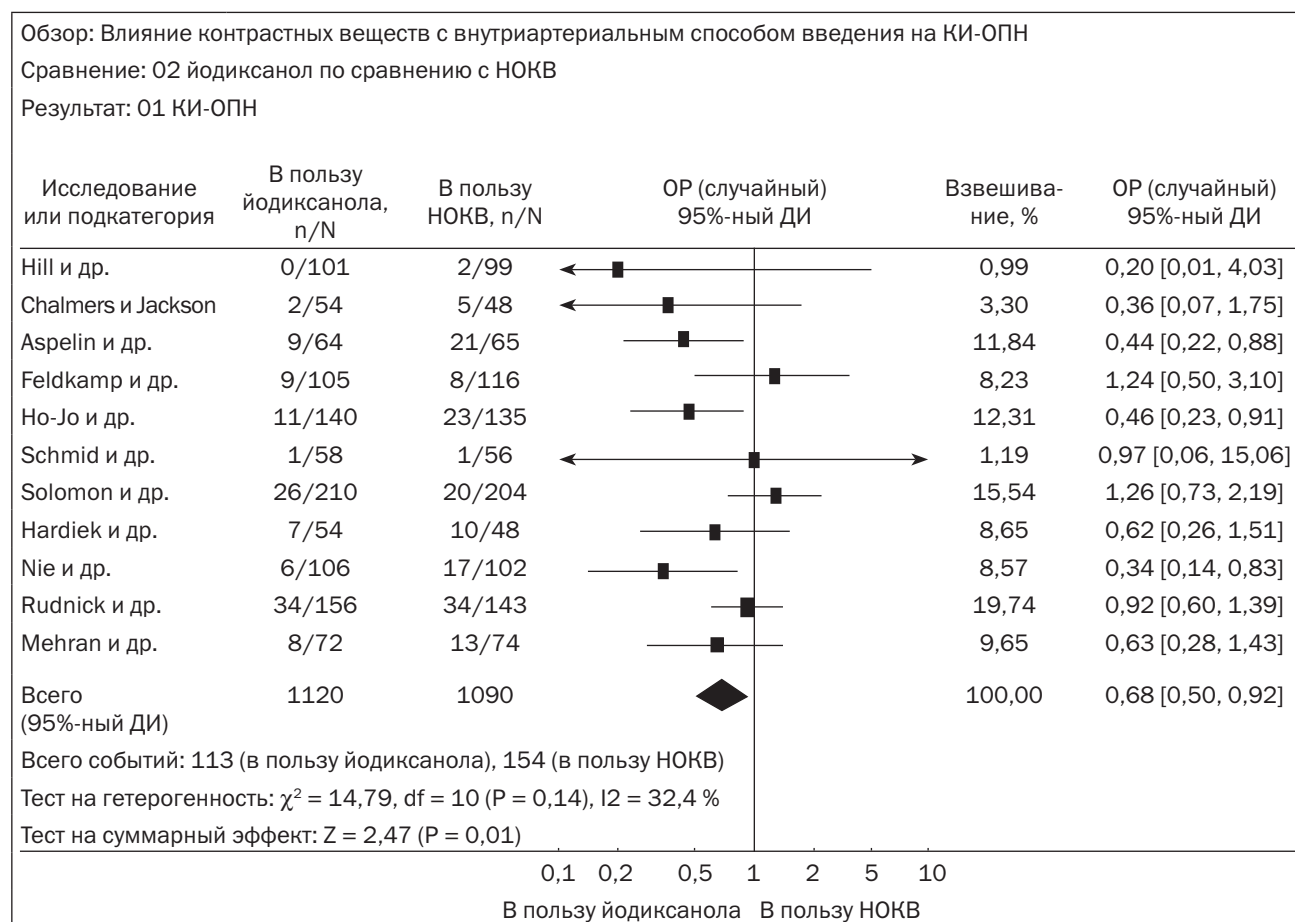


**Рисунок 2. Влияние контрастных веществ с внутривенным способом введения на КИ-ОПН**  
**Примечание: ИОКВ — йодиксанол.**

мость в проведении соответствующего метаанализа применения различных контрастных веществ в различных клинических условиях.

Уже были проведены 3 метаанализа [6–8], направленные на изучение относительной почечной безопасности йодиксанола по сравнению с НОКВ. Не все их выводы согласуются с нашими. По нашему мнению, наш метаанализ представляет собой новый взгляд и более веские доказательства по этому вопросу. Во-первых, предыдущий метаанализ [6] показал значительное снижение частоты случаев КИ-ОПН при применении йодиксанола по сравнению с НОКВ. Однако мы обнаружили, что йодиксанол был менее токсичным только при внутриаартериальном введении. Для предыдущего метаанализа было характерно наличие ошибки выборочного наблюдения, поскольку оценка результатов исследования не была конкретно нацелена на анализ риска развития КИ-ОПН и у большинства пациентов в данном анализе отсутствовало нарушение функции почек в исходный момент, в то время как наше исследование оценивает риск развития КИ-ОПН у всех включенных пациентов. Во-вторых, последний метаанализ [7], сравнивающий йодиксанол с группой неионных НОКВ, не выявил значимого снижения частоты случаев

КИ-ОПН. Однако в данное исследование не были включены несколько более крупномасштабных РКИ [12, 15, 16, 22, 23, 25, 29]. Выводы нашего исследования основаны на большом объеме данных, что делает их более надежными. В-третьих, один из предыдущих метаанализов показал, что при сравнении с НОКВ в целом применение йодиксанола вообще не было связано со снижением частоты случаев КИ-ОПН [8]. В этом исследовании не проводилась оценка различия между внутриаартериальным и внутривенным способами введения контрастных веществ и их влиянием на риск развития КИ-ОПН, что и стало главной причиной проведения нашего исследования. Более того, выявленный нами факт того, что изоосмолярный йодиксанол был менее нефротоксичным, чем все НОКВ, указывает на то, что осмоляльность может оказать серьезное влияние на нефротоксичность при внутриаартериальном способе введения. Как нам известно, оксидативный стресс, который может вызывать дисфункцию эндотелия и снижать биодоступность оксида азота [60, 61], является одним из наиболее важных механизмов развития КИ-ОПН. Различия в строении и функции артерий и вен приводят к различной реакции на стресс. Так, различные реакции на оксидативный стресс в



**Рисунок 3. Влияние контрастных веществ с внутриаартериальным способом введения на КИ-ОПН**

артериях и венах могут повлиять на риск развития КИ-ОПН.

Несомненно, наше исследование имеет некоторые потенциальные ограничения. Во-первых, диагностические стандарты КИ-ОПН варьируют от исследования к исследованию, поэтому вероятным было наличие ошибочных диагнозов. Во-вторых, большинство включенных исследований были маломасштабными и многие из них — низкого качества, что может означать, что наш анализ не обладал достаточной мощностью. В-третьих, применение средств для восстановления водного баланса или профилактических средств не было одинаковым во всех исследованиях, что может оказать влияние на конечный результат. Наконец, в большинстве исследований отсутствуют данные последующего наблюдения, то есть долгосрочные результаты требуют дальнейшей оценки.

Существующие сейчас руководства по применению контрастных средств часто не включают указаний по их применению при конкретных заболеваниях. Кроме того, разные руководства содержат разную информацию о том, как предотвращать возникновение КИ-ОПН при применении контрастных веществ. В результате выбор подходящего контрастного вещества для предотвращения развития КИ-ОПН в конкретных случаях, например при диагностическом КТ-обследовании или при кардиологическом вмешательстве, все еще остается нерешенной проблемой. Наше исследование предполагает, что клинические условия отчасти могут определить выбор контрастного вещества: например, в соответствии с результатами нашего анализа при КТ-обследовании более подходящим выбором будет йодиксанол, а не НОКВ.

## Выводы

Наш метаанализ предполагает, что способ введения может оказывать влияние на почечную безопасность при применении различных контрастных веществ. В частности, йодиксанол может быть препаратом выбора у пациентов при кардиологических вмешательствах.

## Приложение

Мы проводили поиск опубликованных статей в базах данных Embase, Medline и в Центральном Кокрановском регистре без языковых ограничений (даты были ограничены периодом с января 1980 года по ноябрь 2010 года). Мы искали отдельные слова и выражения, при этом использовали логический оператор «и» для следующих ключевых слов: «изоосмолярный», «йодиксанол», «низкоосмолярный», «йогексол», «йопамидол», «йопромид», «йоверсол», «йомерпол», «КИН», «контраст-индуцированная нефропатия», «КИ-ОПН», «контраст-индуцированная острая почечная недостаточность», «нефротоксичность», «нефропатия», «нефрит», «почечная недостаточность», «креатинин», «нежелательное

явление» и «побочный эффект». Мы дополняли поиск ссылками, цитируемыми в выбранных статьях. При необходимости дальнейшую информацию по исследованиям мы получали у проводивших их исследователей.

Наше исследование не имеет ничего общего с экспериментальным исследованием с участием людей, поэтому в получении разрешения соответствующих этических комитетов и комиссий не было необходимости.

**Финансовая поддержка:** мы утверждаем, что финансовая поддержка (гранты и средства) данному исследованию не оказывалась.

**Заявление о конфликте интересов:** мы заявляем, что конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Katzberg R.W., Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape // *Kidney Int. Suppl.* 2006; (100): S3-S7.
2. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention // *Circulation.* 2002; 105(19): 2259-2264.
3. Goldman S.A., Johnson L.L., Escala E., Cannon P.J., Weiss M.B. Improved exercise ejection fraction with long-term prazosin therapy in patients with heart failure // *Am. J. Med.* 1980; 68(1): 36-42.
4. Weisbord S.D., Chen H., Stone R.A. et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17(10): 2871-2877.
5. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR) // *Eur. Radiol.* 1999; 9(8): 1602-1613.
6. McCullough P.A., Bertrand M.E., Brinker J.A., Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48(4): 692-699.
7. Heinrich M.C., Häberle L., Müller V., Bautz W., Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials // *Radiology.* 2009; 250(1): 68-86.
8. Reed M., Meier P., Tamhane U.U., Welch K.B., Moscucci M., Gurm H.S. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009; 2(7): 645-654.
9. Pflueger A., Abramowitz D., Calvin A.D. Role of oxidative stress in contrast-induced acute kidney injury in diabetes mellitus // *Med. Sci. Monit.* 2009; 15(6): 125-136.
10. Heyman S.N., Rosen S., Khamaisi M., Idée J.M., Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy // *Invest. Radiol.* 2010; 45(4): 188-195.
11. Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Available at: <http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>. Accessed December 25, 2011.
12. Rudnick M.R., Davidson C., Laskey W., Stafford J.L., Sherwin P.F.; VALOR Trial Investigators. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial // *Am. Heart J.* 2008; 156(4): 776-782.
13. Solomon R.J., Natarajan M.K., Doucet S. et al.; Investigators of the CARE Study. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease // *Circulation.* 2007; 115(25): 3189-3196.
14. Feldkamp T., Baumgart D., Elsner M. et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients // *Clin. Nephrol.* 2006; 66(5): 322-330.

15. Mehran R., Nikolsky E., Kirtane A.J. et al. Ionic low-osmolar versus nonionic iso-osmolar contrast media to obviate worsening nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients: the ICON (Ionic versus non-ionic Contrast to Obviate worsening Nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients) study // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009; 2(5): 415-421.
16. Jo S.H., Youn T.J., Koo B.K. et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48(5): 924-930.
17. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G., Strasser R., Willenbrock R., Berg K.J.; Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(6): 491-499.
18. Chalmers N., Jackson R.W. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment // *Br. J. Radiol.* 1999; 72(859): 701-703.
19. Hardiek K.J., Katholi R.E., Robbs R.S., Katholi C.E. Renal effects of contrast media in diabetic patients undergoing diagnostic or interventional coronary angiography // *J. Diabetes Complications.* 2008; 22(3): 171-177.
20. Hill J.A., Cohen M.B., Kou W.H. et al. Iodixanol, a new isosmotic nonionic contrast agent compared with iohexol in cardiac angiography // *Am. J. Cardiol.* 1994; 74(1): 57-63.
21. Klów N.E., Levorstad K., Berg K.J. et al. Iodixanol in cardioangiography in patients with coronary artery disease: tolerability, cardiac and renal effects // *Acta Radiol.* 1993; 34(1): 72-77.
22. Andersen P.E., Bolstad B., Berg K.J., Justesen P., Thayssen P., Kloster Y.F. Iodixanol and ioxaglate in cardioangiography: a double-blind randomized phase III study // *Clin. Radiol.* 1993; 48(4): 268-272.
23. Nie B., Cheng W.J., Li Y.F. et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008; 72(7): 958-965.
24. Schmid I., Didier D., Pfammatter T. et al. Effects of non-ionic iodinated contrast media on patient heart rate and pressures during intra-cardiac or intra-arterial injection // *Int. J. Cardiol.* 2007; 118(3): 389-396.
25. Barrett B.J., Katzberg R.W., Thomsen H.S. et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol // *Invest. Radiol.* 2006; 41(11): 815-821.
26. Carraro M., Malalan F., Antonione R. et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial // *Eur. Radiol.* 1998; 8(1): 144-147.
27. Fischbach R., Landwehr P., Lackner K. et al. Iodixanol vs iopamidol in intravenous DSA of the abdominal aorta and lower extremity arteries: a comparative phase-III trial // *Eur. Radiol.* 1996; 6(1): 9-13.
28. Kuhn M.J., Chen N., Sahani D.V. et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure // *Am. J. Roentgenol.* 2008; 191(1): 151-157.
29. Nguyen S.A., Suranyi P., Ravenel J.G. et al. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function // *Radiology.* 2008; 248(1): 97-105.
30. Thomsen H.S., Morcos S.K., Erley C.M. et al; Investigators in the Abdominal Computed Tomography: IOMERON 400 Versus VISIPAQUE 320 Enhancement (ACTIVE) Study. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography // *Invest. Radiol.* 2008; 43(3): 170-178.
31. Siegle R.L., Gavant M.L. Comparison of iodixanol with iohexol in excretory urography // *Acad. Radiol.* 1996; 3(Suppl. 3): 524-527.
32. Tveit K., Bolz K.D., Bolstad B. et al. Iodixanol in cardioangiography: a double-blind parallel comparison between iodixanol 320 mg I/ml and ioxaglate 320 mg I/ml // *Acta Radiol.* 1994; 35(6): 614-618.
33. Thorstensen O., Albrechtsson U., Calissendorff B. et al. Iodixanol in femoral arteriography: a randomized, double-blind, phase III, parallel study with iodixanol 270 mg I/ml and iohexol 300 mg I/ml // *Acta Radiol.* 1994; 35(6): 629-631.
34. Singh K., Sundgren R., Bolstad B., Björk L., Lie M. Iodixanol in abdominal digital subtraction angiography: a randomized, double-blind, parallel trial with iodixanol and iohexol // *Acta Radiol.* 1993; 34(3): 242-245.
35. Pugh N.D., Sissons G.R., Ruttley M.S., Berg K.J., Nossen J.O., Eide H. Iodixanol in femoral arteriography (phase III): a comparative double-blind parallel trial between iodixanol and iopromide // *Clin. Radiol.* 1993; 47(2): 96-99.
36. Jakobsen J.A., Berg K.J., Kjaersgaard P. et al. Angiography with nonionic X-ray contrast media in severe chronic renal failure: renal function and contrast retention // *Nephron.* 1996; 73(4): 549-556.
37. Verow P., Nossen J.O., Sheppick A., Kjaersgaard P. A comparison of iodixanol with iopamidol in aorto-femoral angiography // *Br. J. Radiol.* 1995; 68(813): 973-978.
38. Lee F.T. Jr, Caroline D.F., Thornbury J.R. et al. A randomized comparison of iodixanol and iohexol in adult body computed tomography scanning // *Acad. Radiol.* 1996; 3(Suppl. 3): 500-506.
39. Hoste E.A., De Waele J.J., Gevaert S.A., Uchino S., Kellum J.A. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25(3): 747-758.
40. Brown J.R., Block C.A., Malenka D.J., O'Connor G.T., Schoolwerth A.C., Thompson C.A. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009; 2(11): 1116-1124.
41. Brar S.S., Hiremath S., Dangas G., Mehran R., Brar S.K., Leon M.B. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4(10): 1584-1592.
42. Meier P., Ko D.T., Tamura A., Tamhane U., Gurm H.S. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis // *BMC Med.* 2009; 7(1): 23.
43. Kanbay M., Covic A., Coca S.G., Turgut F., Akcay A., Parikh C.R. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials // *Int. Urol. Nephrol.* 2009; 41(3): 617-627.
44. Joannidis M.M., Schmid M., Wiedermann C.J. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis // *Wien Klin. Wochenschr.* 2008; 120(23-24): 742-748.
45. Ho K.M., Morgan D.J. Use of isotonic sodium bicarbonate to prevent radiocontrast nephropathy in patients with mild pre-existing renal impairment: a meta-analysis // *Anaesth. Intensive Care.* 2008; 36(5): 646-653.
46. Hogan S.E., L'Allier P., Chetcuti S. et al. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis // *Am. Heart J.* 2008; 156(3): 414-421.
47. Kelly A.M., Dwamena B., Cronin P., Bernstein S.J., Carlos R.C. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy // *Ann. Intern. Med.* 2008; 148(4): 284-294.
48. Gawenda M., Möller A., Wassmer G., Brunkwall J. N-Acetylcystein in der Prophylaxe der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie // *Zentralbl. Chir.* 2007; 132(3): 227-231.
49. Liu R., Nair D., Ix J., Moore D.H., Bent S. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis // *J. Gen. Intern. Med.* 2005; 20(2): 193-200.
50. Duong M.H., MacKenzie T.A., Malenka D.J. N-Acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2005; 64(4): 471-479.
51. Misra D., Leibowitz K., Gowda R.M., Shapiro M., Khan I.A. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy

after cardiovascular procedures: a meta-analysis // *Clin. Cardiol.* 2004; 27(11): 607-610.

52. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis // *BMC Med.* 2004; 2(1): 38.

53. Ix J.H., McCulloch C.E., Chertow G.M. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(11): 2747-2753.

54. Goldenberg I., Shechter M., Matetzky S. et al. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography: a randomized controlled trial and review of the current literature // *Eur. Heart J.* 2004; 25(3): 212-218.

55. Alonso A., Lau J., Jaber B.L., Weintraub A., Sarnak M.J. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43(1): 1-9.

56. Isenbarger D.W., Kent S.M., O'Malley P.G. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy // *Am. J. Cardiol.* 2003; 92(12): 1454-1458.

57. Birck R., Krzossok S., Markowetz F., Schnülle P., van der Woude F.J., Braun C. Acetylcysteine for prevention of

contrast nephropathy: meta-analysis // *Lancet.* 2003; 362(9384): 598-603.

58. Majumdar S.R., Kjellstrand C.M., Tymchak W.J., Hervas-Malo M., Taylor D.A., Teo K.K. Forced euolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54(4): 602-609.

59. Song K., Jiang S., Shi Y., Shen H., Shi X., Jing D. Renal replacement therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Nephrol.* 2010; 32(5): 497-504.

60. Wassmann S., Wassmann K., Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells // *Hypertension.* 2004; 44(4): 381-386.

61. Cai H. Hydrogen peroxide regulation of endothelial function: origins, mechanisms, and consequences // *Cardiovasc. Res.* 2005; 68(1): 26-36.

Оригінал статті опублікован  
в *J. Nephrol.* 2012 May-Jun; 25(3): 290-301

Получено 20.02.13 □

Mei Dong<sup>1</sup>, Zhanquan Jiao<sup>2</sup>, Tong Liu<sup>2</sup>, Fangming Guo<sup>3</sup>,  
Guangping LP

<sup>1</sup>Yu Huang Top Hospital of Yantai, Shan Dong Province, PR  
China

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Tianjin Institute of Cardiology,  
Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, PR China

<sup>3</sup>Yan Tai Shan Hospital of Yantai, Shan Dong Province, PR  
China

### ВПЛИВ СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ КОНТРАСТНИХ РЕЧОВИН НА НИРКОВУ БЕЗПЕЧНІСТЬ: МЕТААНАЛІЗ РАНДОМІЗОВАНИХ КОНТРОЛЬОВАНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

**Резюме.** Обґрунтування. Метою даного дослідження було вивчення взаємозв'язку між способом введення контрастних речовин і їх відносною нирковою безпекою.

**Методи.** Для підбору відповідних досліджень ми проводили пошук у базах даних Embase, Medline і в Центральному Кохранівському реєстрі за період із січня 1980 року по листопад 2010 року. З 1047 спочатку відібраних досліджень були проаналізовані тільки 11 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що включали 2210 пацієнтів із внутрішньоартеріальним способом введення речовини, і 7 РКД, що включали 919 пацієнтів із внутрішньовенним способом введення.

**Результати.** Що стосується внутрішньоартеріального введення, проведений нами метааналіз показав, що при застосуванні йодиксанолу ризик розвитку контраст-індукованої гострої ниркової недостатності (КІ-ГНН) був значно нижчим, ніж при застосуванні групи низькоосмолярних контрастних речовин (НОКР; відношення ризиків (ВР) = 0,68; 95% довірчий інтервал (95%-ний ДІ), 0,50–0,92; Z = 2,47; p = 0,01), при відсутності вираженої гетерогенності між окремими дослідженнями (p = 0,14, I<sup>2</sup> = 32,4 %). Однак при внутрішньовенному введенні йодиксанолу не спостерігалось зниження ризику розвитку КІ-ГНН порівняно з введенням НОКР (ВР = 0,75; 95%-ний ДІ, 0,44–1,26; Z = 1,10; p = 0,27), при цьому гетерогенність між окремими дослідженнями також була відсутня (p = 0,40, I<sup>2</sup> = 3,6 %).

**Висновки.** Результати нашого метааналізу припускають, що спосіб введення контрастних речовин може впливати на їх відносну ниркову безпеку. Зокрема, йодиксанол може бути препаратом вибору для кардіологічних пацієнтів, яким необхідне хірургічне втручання.

**Ключові слова:** спосіб введення, контрастні речовини, контраст-індукована гостра ниркова недостатність, метааналіз, рандомізовані контрольовані дослідження.

Mei Dong<sup>1</sup>, Zhanquan Jiao<sup>2</sup>, Tong Liu<sup>2</sup>, Fangming Guo<sup>3</sup>,  
Guangping LP

<sup>1</sup>Yu Huang Top Hospital of Yantai, Shan Dong Province, PR  
China

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Tianjin Institute of Cardiology,  
Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, PR China

<sup>3</sup>Yan Tai Shan Hospital of Yantai, Shan Dong Province, PR  
China

### EFFECT OF ADMINISTRATION ROUTE ON THE RENAL SAFETY OF CONTRAST AGENTS: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

**Summary.** Background. The objective of this study was to examine the association between administration route and relative renal safety of contrast agents.

**Methods.** We searched all published articles indexed in Embase, Medline and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, from January 1980 to November 2010, to identify relevant studies. Of the 1,047 initially identified studies, 11 randomized controlled trials (RCTs) including 2,210 patients with intra-arterial route and 7 RCTs including 919 patients with intravenous route were finally analyzed.

**Results.** With regard to intra-arterial route, our meta-analysis showed that iodixanol significantly decreased the risk of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) when compared with a pool of low-osmolar contrast media (LOCM; risk ratio (RR) = 0.68; 95% confidence interval (95% CI), 0.50–0.92; Z = 2.47; p = 0.01), with no significant heterogeneity between individual studies (p = 0.14, I<sup>2</sup> = 32.4 %). However, iodixanol was not associated with a reduction in CI-AKI compared with the LOCM pooled together (RR = 0.75; 95% CI, 0.44–1.26; Z = 1.10; p = 0.27) with intravenous application, again with no significant heterogeneity between individual studies (p = 0.40, I<sup>2</sup> = 3.6 %).

**Conclusions.** Our meta-analysis suggests that administration route may affect the renal safety of contrast agents. Specifically, iodixanol may be a better choice for patients in the interventional cardiology setting.

**Key words:** administration route, contrast agents, contrast-induced acute kidney injury, meta-analysis, randomized controlled trials.

ІВАНОВ Д.Д.

Кафедра нефрології і нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

## ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ: оновлення 2012 року

У 2012 році вийшли оновлені рекомендації Європейської асоціації урологів (EAU, 2012) щодо діагностики та лікування інфекцій сечових шляхів (ІСШ) у дітей (розділ 10). Нижче наведені діагностичні й терапевтичні підходи згідно з Наказом МОЗ України [1] та доповнення зі згаданої настанови [2].

ІСШ є найбільш поширеними інфекціями в дітей віком до 2 років та займають третє місце серед усіх інфекцій дитячого віку, поступаючись захворюванням дихальних шляхів та кишковим інфекціям. У дітей до 2 років ІСШ є найпоширенішою бактеріальною інфекцією (рівень доказовості 2a). Згідно зі статистичними звітами МОЗ України, поширеність захворювань нирок і сечової системи в дітей за останні 5 років в Україні майже не змінилася (10,23–10,34), проте зменшилася поширеність хронічного пієлонефриту (6,58–6,05) та збільшилася — гострого циститу (2,33–2,62). Аналогічна тенденція спостерігалась і щодо захворюваності.

Згідно з європейськими даними, на першому році життя від ІСШ частіше страждають хлопчики (3,7 проти 2 % у дівчаток), потім спостерігається протилежне співвідношення. У перші 3 місяці життя ІСШ, що перебігають з лихоманкою, наявні в 7,5 % дівчаток, 2,4 % (ДІ 1,4–3,5) обрізаних хлопчиків і 20,1 % (ДІ 16,8–23,4) необрізаних хлопчиків [2]. Пізніше частота становить близько 3 % і залежить від періоду статевого дозрівання. Проте у хлопчиків віком до 3 років ІСШ є найбільш частою причиною лихоманки та нерідко розвиваються на тлі аномалій розвитку органів сечової системи. Рубцювання при хронічному пієлонефриті формується в дуже молодому віці через комбінацію ІСШ, інтратренального рефлюксу та міхурово-сечовідного рефлюксу. Інколи рубцювання виникає внутрішньоутробно в асептичних умовах при дисплазії. Унаслідок цього в подальшому можуть розвиватись артеріальна гіпертензія і хронічна ниркова недостатність.

### Термінологія і класифікація

Інфекції сечової системи — мікробно-запальне ураження органів сечових шляхів без уточнення топічного рівня ураження. Пієлонефрит — неспецифічне мікробне запалення нирки з переважним

осередковим ушкодженням тубулоінтерстиціальної тканини, чашечок та миски.

Цистит — неспецифічне мікробне запалення слизової оболонки сечового міхура.

Виділяють також класифікаційні ознаки залежно від кількості епізодів, тяжкості процесу, ускладнень та обтяжуючих факторів і факторів ризику (табл. 1).

В Україні використовують класифікацію, затверджену у 2005 р. рішенням ІІ з'їзду нефрологів України (рис. 1).

За рівнем інфекції Європейська асоціація урологів із 2011 року визначає:

- уретрит;
- цистит;
- пієлонефрит;
- уросепсис.

За ступенем тяжкості Європейська асоціація урологів розрізняє тяжку та просту ІСШ (табл. 2).

Пієлонефрит вважається гострим за тривалості перебігу до 3 місяців.

Ускладненою ІСШ найчастіше є за наявності порушення уродинаміки (гіперактивний сечовий міхур, міхурово-сечовідний рефлюкс) або супутньої інфекції (уреаплазмоз, хламідіоз).

### Етіологія ІСШ

В етіології ІСШ *E.coli* відповідальна за 90 % випадків серед усіх уропатогенів, а грампозитивні мікроорганізми виділяють у 5–7 % випадків. Аномалії розвитку сечової системи створюють передумови для колонізації сечової системи висхідним шляхом. Дисбактеріози, запори уможливають гематогенний шлях потрапляння інфекції. Дисфункції сечового міхура сприяють повторним ІСШ.

Наявність міхурово-сечовідного рефлюксу як у поєднанні з інфекційним агентом, так і без нього (наприклад, внутрішньоутробний) може призводити до розвитку обструктивної нефропатії, появи рубців й осередків склерозу ниркової тканини.

© Іванов Д.Д., 2013

© «Нирки», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

## Діагностика

**Критерії встановлення діагнозу ІСШ** відповідно до настанов ЕУА (2011) наведені в табл. 3.

Разом із тим діагностичною бактеріурією в дівчаток прийнято вважати кількість колонієутворюючих одиниць понад  $10^5$ /мл для одного патогену, у хлопчиків — понад  $10^4$ /мл або  $\geq 10^5$ /мл за відсутності симптомів та  $\geq 10^4$ /мл за їх наявності в середній порції сечі. Кількість лейкоцитів у полі зору, достатніх для верифікації ІСШ, за різними рекомендаціями, — понад 5–6 у полі зору.

У клінічній картині в дітей раннього віку переважають неспецифічні прояви запалення, лише відсутність видимої причини для лихоманки нерідко є приводом для дослідження сечі. У молодшому віці на тлі гіпертермії можуть відзначатися блювання і пронос, розлитий біль у животі. Диференціально-діагностичною ознакою циститу й пієлонефриту є наявність при останньому організмової реакції: гіпертермії, інтоксикації, лейкоцитозу зі зсувом формули вліво, підвищенням ШОЕ і позитивним С-реактивним білком.

Для збору сечі рідко використовується катетеризація сечового міхура або надлобкова пункція. Для маленьких дітей застосовують спеціальні пластикові сумки, які приклеюються до геніталій для збору загального аналізу. Сеча збирається повністю, за

умови ризику контамінації і для посіву сечі використовують середню порцію сечі. Наявність більше ніж 10 лейкоцитів у полі зору (для хлопчиків — більше ніж 6) не потребує дублювання аналізу за Нечипоренком і вважається патогномонічною ознакою ІСШ.

Наявність біохімічних маркерів сечі дає змогу підтвердити діагноз ІСШ. Так, позитивна реакція на нітрити (окрім *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococci*) із чутливістю 45–60 % і специфічністю 85–98 % та наявність С-реактивного білка в концентрації вище від 20 мкг/мл свідчать про пієлонефрит. Клінічне значення інтерлейкіну-6 нині остаточно не встановлено.

Методи візуалізації при ІСШ включають обов'язкове проведення УЗД нирок і сечового міхура, мікційної цистограми після першого епізоду інфекції хлопчикам і другого — дівчаткам (ЕУА, 2011; ступінь рекомендацій В). Ця рекомендація збігається із такою Американської академії педіатрів (2011): в обох випадках пропонується за наявності першого епізоду пієлонефриту мікційну цистограму не проводити за відсутності патологічних змін за даними УЗД.

Виконання комп'ютерної томографії або екскреторної урографії показано тільки за підозри на обструктивний характер процесу. Для виявлення

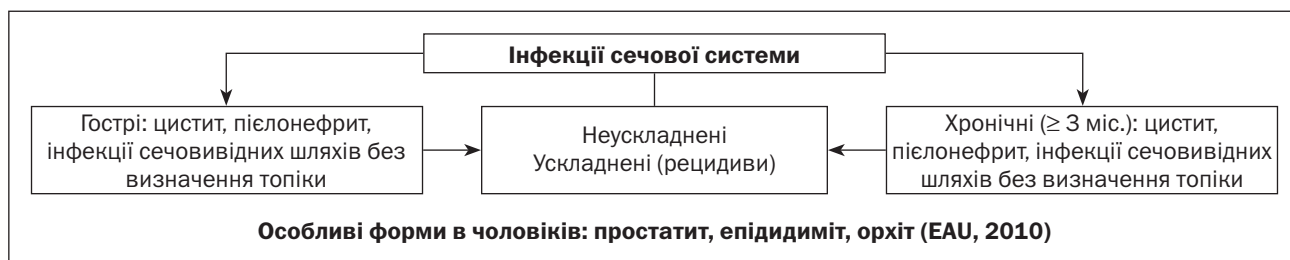


Рисунок 1. Класифікація інфекцій сечової системи (II з'їзд нефрологів України, 2005)

Таблиця 1. Класифікація факторів ризику, які можуть бути використані для дітей (ЕАУ, 2011)

Категорія фактора ризику	Приклад фактора ризику
Екстраурогенітальні фактори ризику, з ризиком або більш несприятливим наслідком	Чоловіча стать, захворювання сполучної тканини, мала маса тіла при народженні, недоношеність
Хронічні хвороби нирок, із ризиком більш несприятливого наслідку	Ниркова недостатність, полікістоз нирок
Урологічні фактори ризику, із ризиком або більш несприятливим наслідком, що можуть бути ліквідовані при проведенні терапії	Уретральні обструкції (конкременти, стриктури), тимчасові катетери, асимптоматична бактеріурія, контрольована дисфункція сечового міхура, урологічні втручання
Постійний сечовий катетер та урологічні фактори ризику, що не усуваються, з ризиком більш несприятливого наслідку	Тривала терапія за допомогою катетера, неусувна обструкція, погано контрольований нейрогенний сечовий міхур

Таблиця 2. Ступені тяжкості інфекцій сечової системи (ЕАУ)

Тяжка ІСШ	Проста ІСШ
Лихоманка > 39 °С	Помірна лихоманка
Блювання	Успішна регідrataція перорально
Виражена дегідrataція	Помірна дегідrataція
Низька реакція на терапію	Позитивна реакція на терапію

рубців і осередків склерозу виконується реносцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$  DMSA (специфічність 100 % і чутливість 80 %), для оцінки функціонального стану нирок за підозри на обструктивне ушкодження — із  $^{99m}\text{Tc}$  DTPA/MAG-3.

У 2011 році в загальній частині рекомендацій Європейська асоціація урологів презентувала класифікаційну схему для ІСШ (рис. 2).

## Лікування ІСШ

### Лікування циститу

При першому епізоді циститу в дітей призначається протимікробна терапія протягом 5 діб уроантисептиком (наприклад, солюсептол (триметоприм/сульфаметоксазол) або фурадонін (нітрофурантоїн)) або протягом 3 днів антибіотиком (наприклад,

цефуроксим) у поєднанні із симптоматичною терапією (наприклад, Ріабал (прифінію бромід)). У настановах Європейської асоціації урологів 2011 року в терапії неускладненої ІСШ, до якої можна віднести цистит, рекомендується 5–7-денне лікування (рівень доказовості 1b). При цьому наголошується, що лікування доцільно проводити перорально, а серед антибіотиків групою вибору є цефалоспорины III генерації, наприклад цефіксим (Цефікс) 8 мг/кг/добу за 1–2 прийоми. Гострий цистит слід лікувати негайно для того, щоб уникнути можливих ускладнень.

Слід відзначити, що, згідно з даними Кохранівської бібліотеки (2010), триметоприм/сульфаметаксазол демонструє однакоvu ефективність із фторхінолонами та  $\beta$ -лактамами в жінок у лікуванні гострої неускладненої ІСШ.

Таблиця 3. Критерії діагностики інфекцій сечової системи відповідно до настанов ЕУА (2011 р.)

Нозологія	Клінічні симптоми	Лабораторні дані
Гострий цистит	Дизурія, часті болісні сечовипускання за відсутності таких проявів протягом останнього місяця	— Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ — Колонієутворюючих одиниць $\geq 10^{3-4}/\text{мл}$
Гострий неускладнений пієлонефрит	Лихоманка, біль у животі або попереку за відсутності інших діагнозів та вад розвитку	— Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ — Колонієутворюючих одиниць $\geq 10^4/\text{мл}$
Ускладнені інфекції сечових шляхів	Різноманітні комбінації вищезазначених симптомів за наявності факторів ризику	— Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ — Колонієутворюючих одиниць $\geq 10^4/\text{мл}$
Безсимптомна бактеріурія	Немає клінічних симптомів	— Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ — Колонієутворюючих одиниць $\geq 10^5/\text{мл}$ у 2 культурах, взятих з інтервалом у 24 год
Рецидивуючі інфекції сечової системи (антибіотикопрофілактика)	Як мінімум 3 епізоди неускладнених ІСШ, що підтверджені посівами протягом останніх 12 місяців. Тільки для дівчаток, які не мають структурних або функціональних порушень	— Лейкоцитурія $\geq 10/\text{мм}^3$ — Колонієутворюючих одиниць $\geq 10^4/\text{мл}$

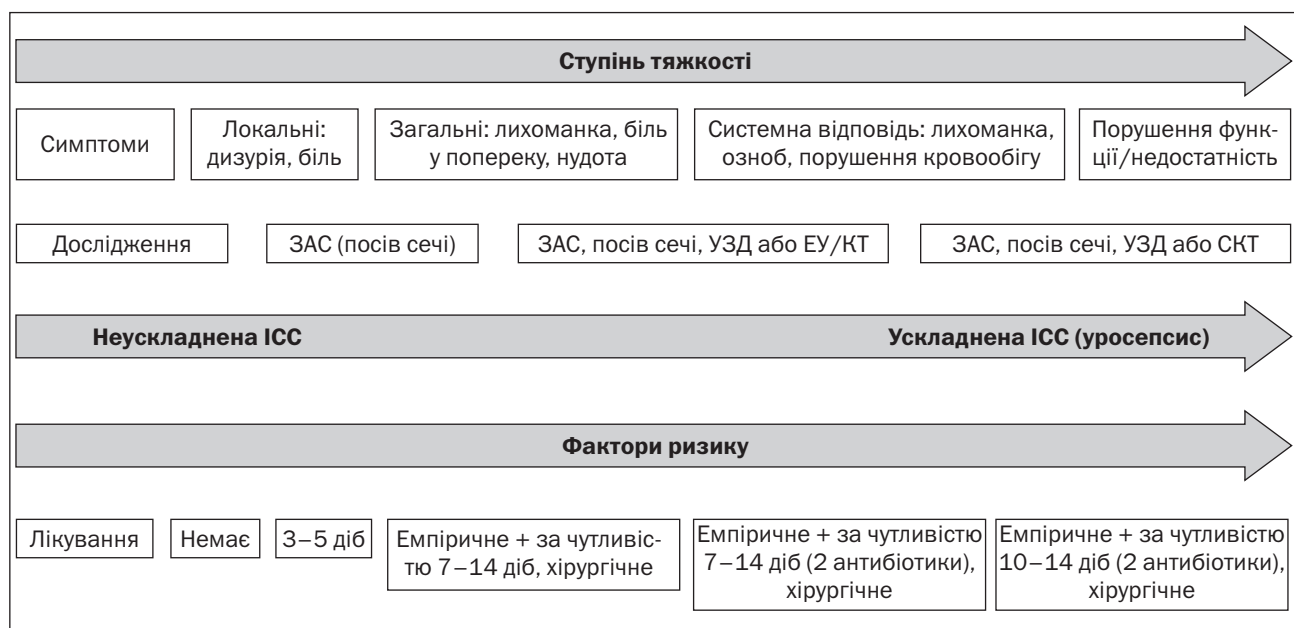


Рисунок 2. Класифікація інфекцій сечової системи

(ESIU — Європейська секція з інфекційних захворювань в урології при ЕАУ, 2011)

Примітки: ІСШ — інфекції сечової системи; ЗАС — загальний аналіз сечі; ЕУ — екскреторна урографія; КТ — комп'ютерна томографія; СКТ — спіральна КТ.

При рецидиві циститу показана консультація гінеколога або уролога, проведення рентгенологічного дослідження сечового міхура (дітям до одного року обов'язково), проведення дослідження крові на Ig до *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *M.hominis* і *Trichomonas vaginalis*. Лікування триває 7 діб при застосуванні уроантисептика або 5 діб — антибіотика, потім показане профілактичне лікування 1/3–1/4 дози уроантисептика на ніч протягом 1–6 місяців, можливе поєднання із фітотерапією (канефрон Н).

Супровідна терапія при хронічному циститі передбачає проведення інстиляцій (за показаннями), лікування гіперактивності сечового міхура (за її наявності).

Показанням для профілактичної терапії є ризик розвитку пієлонефриту, повторних епізодів циститу, наявність дизуричних розладів або незакінчені діагностичні процедури після перенесеного гострого циститу (рівень доказовості 2a). Європейська асоціація урологів рекомендує використовувати для профілактичної терапії (один раз на ніч 1/3–1/4 добової дози) нітрофурантоїн, триметоприм, цефалексин (наприклад, Лексин), цефаклор, але Наказом МОЗ України (№ 627 від 03.11.2008) визнані за доцільні та затверджені триметоприм/сульфаметоксазол або в повній дозі канефрон Н.

### Лікування пієлонефриту

За наявності важкої ІСШ лікування здійснюється в умовах стаціонару, в інших випадках — амбулаторно (рис. 3). Основою лікування є індивідуальний підхід.

Антибактеріальна терапія триває 10 (14) діб. Призначати препарат доводиться на емпіричній основі, але режим лікування має бути скорегований якнайшвидше відповідно до результатів культурального дослідження.

Препаратами першого ряду є цефалоспорины переважно II–III покоління (цефуроксим, наприклад, Цефумакс; цефтріаксон (бажано з сульбактамом або тазобактамом, наприклад, Цефтазобак); цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефіксим); антибактеріальні препарати першого вибору для ступінчастої терапії однієї групи: цефотаксим (наприклад, клафоран), цефтріаксон, цефоперазон (наприклад, цефобід), цефтазидим (наприклад, фортум) 3–4 дні й потім цефуроксим (Цефугіл) або цефіксим (Цефікс) 7–10 діб (за наявності вагітності, ускладненого пієлонефриту або пієлонефриту перших 6 місяців життя — 10–14 діб).

Деякі недавні дослідження з використанням винятково пероральної терапії з третього покоління цефалоспоринов (наприклад, цефіксим) показали, що це рівнозначно звичайній 2–4-денній внутрішньовенній терапії з подальшим пероральним лікуванням [2]. Аналогічні дані були показані для амоксициліну/клавуланату, однак ці антибіотики пов'язані із збільшенням темпів формування резистентної флори. Проте в недавньому огляді В.В. Рафальського, Л.В. Ходневича (2012) зазначено, що кількість штамів уропатогенної кишкової палички, чутливої до цефіксиму, становить 98,9 %, а МПК<sub>90</sub> цефіксиму — 0,5 мг/мл, що значно нижче концентрацій, які створює цефіксим у крові, сечі та органах сечової системи [7].

Американська асоціація педіатрів пропонує ряд антибактеріальних препаратів для лікування пієлонефриту в дітей до 2 років. У цих рекомендаціях зазначено, що своєчасне призначення антибактеріальної терапії (12–48 годин) може знизити ризик ураження нирок.

Слід відзначити меншу ефективність пероральних цефтибутену й цефподоксиму, альтернативою цефіксиму може бути цефуроксим.

### Антибактеріальні парентеральні препарати для дітей (AAP, 2011)

- Цефтріаксон — 75 мг/кг кожні 24 год;
- цефотаксим — 150 мг/кг/добу за 4 прийоми (кожні 6 год);
- цефтазидим — 150 мг/кг/добу за 4 прийоми (кожні 6 год);
- цефазолін — 50 мг/кг/добу за 3 прийоми (кожні 8 год);
- гентаміцин — 7,5 мг/кг/добу за 3 прийоми (кожні 8 год);
- тобраміцин — 5 мг/кг/добу за 3 прийоми (кожні 8 год);
- тикарцилін — 300 мг/кг/добу за 4 прийоми (кожні 6 год);
- ампіцилін — 100 мг/кг/добу за 4 прийоми (кожні 6 год).

У пацієнтів з алергією до цефалоспоринов може бути використаний азтреонам або гентаміцин. Якщо є підозра на наявність грамположитивної флори, доцільне застосування аміноглікозиду в комбінації з ампіциліном або з амоксициліном + клавулановою кислотою. Хлорамфеніколу, сульфонамідів, тетрацикліну, рифампіцину, амфотерицину В і фторхінолонів треба уникати. Використання цефтріаксону

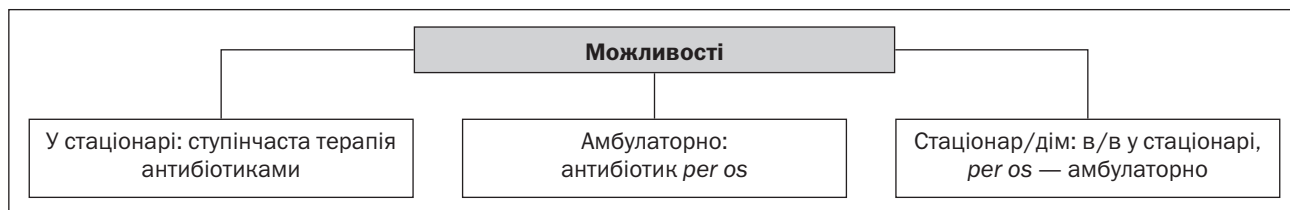


Рисунок 3. Лікування пієлонефриту

також слід уникати у зв'язку з його небажаною побічною дією на жовчовиділення. Терапія ципрофлоксацином розглядається як другий-третій вибір, доза — 20–30 мг/кг/добу за три введення в/в або два — перорально.

Антибактеріальна терапія проводиться ступінчастим методом у стаціонарі (парентерально з переходом на пероральний прийом препаратів (можливо в межах однієї групи) після нормалізації температури) або *per os* при амбулаторному лікуванні — із 2–3-го місяця життя.

При успішному лікуванні сеча зазвичай стає стерильною через 24 години, а лейкоцитурія зазвичай зникає протягом 3–4 днів. Нормалізації температури тіла можна очікувати протягом 24–48 годин після початку терапії в 90 % випадків. У пацієнтів із тривалою лихоманкою і за відсутності нормалізації аналізів сечі та стану, а також у лікуванні резистентних або обструктивних процесів рекомендується проведення додаткових обстежень (у спеціалізованих відділеннях).

Для вагітних підлітків препаратами вибору є цефалоспорины II–III генерації, захищені амінопеніциліни, макроліди, аміноглікозиди (до 7 діб). Тривалість лікування — 10–14 діб.

**Профілактична терапія** після лікування пієлонефриту застосовується на амбулаторному етапі дітям молодшого віку, які вже мали епізод пієлонефриту, за наявності ризику розвитку рубців, при інфікованій сечокам'яній хворобі, при ризику рецидивів ІСШ, хронічних ІСШ, за наявності вроджених вад сечовивідної системи, супутній уrogenітальній інфекції, нейрогенному сечовому міхурі, цукровому діабеті, тривалій іммобілізації (табл. 4) [2]. Препаратами вибору є уроантисептики або канефрон Н. Крім останнього, всі названі препарати використовують однократно на ніч, 1/3–1/4 від добової дози протягом 3–6 місяців кожний із загальною тривалістю прийому до 2 років. Вагітним як профілактичне лікування признається фурадонін (нітрофурантоїн) або монурал (фосфоміцину триметамол) (один раз на 10 діб).

### Посиндромна терапія

Лікування дегідратації здійснюється через водне навантаження, дезінтоксикація — через застосування дезінтоксикаційних препаратів (реосорбілакт, ксилат, ліпін). При відмові від перорального прийому рідини, ознаках дегідратації, значному інтокси-

каційному синдромі проводиться інфузійне введення 5% розчину глюкози або фізіологічного розчину натрію хлориду. Як альтернатива може бути використаний стимул перорально.

При гіпертермії застосовуються жарознижувальні препарати: парацетамол, німесулід (із 12 років). У випадках больового синдрому призначається Ріабал, у разі діареї (чи профілактично) — ентерол. Біопрепарати й антигістамінні засоби рутинно не використовують. Фітотерапія рекомендована фітонінринговими препаратами (наприклад, канефрон Н).

У періоді гіпертермії показаний ліжковий режим до зменшення симптомів інтоксикації, у подальшому — кімнатний режим, поступове включення лікувальної фізкультури. У період ремісії забезпечується загальний режим за віком, з обмеженням тривалого ортостатичного навантаження, уникненням переохолодження.

### Дієтотерапія

Лікувальне харчування передбачає призначення дієти № 5, при порушенні функції нирок — дієти № 7а, 7.

Обмеження солі проводиться лише за наявності порушення функції нирок та/чи артеріальної гіпертензії, обмеження м'яса — при порушенні функції нирок.

Питний режим включає чай, лужну мінеральну воду, чисту воду, компоти (із сухофруктів), молочні продукти, фіточаї. При лужній реакції сечі показане збільшення кислих валентностей — морси, напої з журавлини, брусниці тощо.

Таким чином, **основа лікування пієлонефриту в стаціонарі проводиться за схемою «3+»**, наприклад:

1) антибактеріальна терапія ступінчаста (наприклад, цефалоспорин II–III покоління (цефтріаксон/сульбактам 100 мг/кг/добу за 2 введення в/в 3 дні, потім цефіксим 8–12 мг/кг/добу перорально 7 діб);

2) регідратація перорально та дезінтоксикація внутрішньовенно (реосорбілакт 5 мл/кг/добу за два введення);

3) жарознижувальні та протизапальні (за необхідністю): парацетамол 3–4 дні та німесулід до 10 діб (дітям старше 12 років);

«+» — запобігання рецидиву: профілактичне лікування солюсептолом 1/3–1/4 добової дози на ніч або канефроном Н у віковій дозі 3–6 місяців.

Таблиця 4. Профілактична терапія

Молекула	Профілактична доза (мг/кг/добу)	Обмеження призначення
Триметоприм	1	До 6 тижнів
Нітрофурантоїн	1	До 3 місяців
Цефіксим	2	Недоношеним та новонародженим
Цефтибутен	2	До 3 місяців
Цефуроксиму аксетил	5	До 3 місяців

Амбулаторно (нетяжкий перебіг, немає дегідратації й гіпертермії) лікування проводиться за схемою «2+», наприклад:

1) цефіксим один раз на добу 10 діб або амоксицилін/клавуланат у суспензії двічі на добу 10 діб перорально;

2) жарознижувальні та протизапальні (за необхідності): парацетамол 3–4 дні та німесулід до 10 діб (дітям старше 12 років);

«+» — запобігання рецидиву: профілактичне лікування на ніч 3–6 місяців.

### Реабілітаційні заходи й диспансеризація

У разі досягнення ремісії хворого обстежують в умовах нефрологічного стаціонару (кабінету) щорічно, амбулаторно — оглядає педіатр 1–2 рази на місяць у перший рік та щоквартально в подальшому (за можливості — нефролог не рідше 1 разу на 6 місяців). Під час огляду звертають увагу на регулярність обстеження в оториноларинголога, стоматолога, гінеколога, уролога (бажано 1 раз на 6 місяців); дотримання рекомендацій стаціонару; загальний стан та фізичний розвиток дитини; адекватність питного режиму; артеріальний тиск; наявність сечового синдрому; функціональний стан нирок; виникнення побічних ефектів та ускладнень терапії; усунення чинників, які провокують погіршення стану (хронічні осередки інфекції, інсоляції, ГРВІ, стреси, переохолодження); психологічну реабілітацію, профорієнтацію підлітків; профілактику небажаних статевих контактів.

Після завершення програми лікування розширюється режим — дозволяється відвідування школи (при хронічному пієлонефриті — у міжепідемічний період та за сприятливої метеообстановки) зі звільненням від уроків фізкультури або обмеженням занять на снарядах, на вулиці в холодну пору року. Дошкільникам не рекомендується постійне відвідування дитячих колективів у зв'язку з ризиком приєднання дитячих та вірусних інфекцій, що можуть спровокувати рецидив пієлонефриту та інтерстиційного нефриту.

Можливе лікування в умовах місцевих нефрологічних санаторіїв у період ремісії (загальнозміцнювальний ефект).

За необхідності лікування інтеркурентних інфекцій, соматичної патології слід пам'ятати про нефротоксичність препаратів й обмежуватися необхідним мінімумом медикаментів.

Вакцинація проводиться за графіком профілактичних щеплень, але не раніше ніж через місяць від початку ремісії з обов'язковим попереднім обстеженням (аналіз крові клінічний та біохімічний, аналіз сечі), на фоні гіпоалергенної дієти та в деяких випадках антигістамінних препаратів (5–7 днів напередодні й після вакцинації). Реакція Манту — за графіком.

Збереження стійкої ремісії протягом 1 року при циститі, 3 років при гострому пієлонефриті й 5 років при хронічному пієлонефриті дає змогу констатувати одужання.

### Список літератури

1. Наказ МОЗ України № 627 від 03.11.2008 «Про затвердження протоколу лікування дітей з інфекціями сечової системи і тубулоінтерстиціальним нефритом».
2. Guideline on pediatric urology, 2012. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>
3. Zalmanovici Trestioreanu A., Green H., Paul M., Yaphe J., Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6; 10: CD007182.
4. *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 9.*
5. *Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months* (<http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2011/08/24/peds.2011-1330>).
6. Ступінчата терапія пієлонефриту / Пуріг Л.А., Іванов Д.Д., Кушніренко С.В. / Інф. лист з проблеми «Педіатрія». — 2011. — Вип. 2. — № 246.
7. Рафальский В.В., Ходневич Л.В. Острый цистит: подходы к выбору антимикробной терапии // *Новости медицины и фармации.* — 2012. — № 408. — С. 32-35.

Отримано 08.02.13 □

# Цефіікс

## Вчасно в потрібному місці



- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції<sup>1,2</sup>.
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані шт. мами сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, які стійкі до дії антибіотиків, що традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань<sup>1</sup>.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступінчастої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації<sup>3</sup>.

1. Фомина И.П., Смирнова Л.Б. Современное значение орального цефалоспорина III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.

2. Корovina H.A., Мушладзе З.Б., Захарова И.Н., Осипенкова Е.М., Савицкая В.И. Пероральное цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.

3. Странуций Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей.

#### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефіксим

Склад: 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг, 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма: капсули та порошок для оральної суспензії. Фармакологічна група: антибактеріальні засоби для системного застосування, інші β-лактамі антибіотики, цефалоспорины III покоління. Код АТС J01D D08. Показання: інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами, гострий та хронічний бронхіт, гостра пневмонія, запалення середнього вуха, фарингіти, тонзиліти та синусити бактеріальної етіології; неускладнені бактеріальні інфекції сечостатевої системи, гострі кишкові інфекції (суспензія). Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату, інших цефалоспоринов або пеніцилінів, порфірія, дитячий вік до 6 місяців (суспензія) або до 12 років (капсули). Спосіб застосування та дози: Цефіксим застосовують перорально під час прийому їжі. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років з масою тіла до 50 кг рекомендована добова доза призначається з розрахунку 8 мг/кг маси тіла одноразово або по 4 мг/кг маси тіла 2 рази на добу. Для дітей віком від 6 місяців до 12 років тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Курс лікування — від 5–10 (при неускладнених інфекціях) до 10–14 днів. Добова доза для дорослих і дітей з масою тіла понад 50 кг або старше 12 років становить 400 мг (1 капсула) 1 раз на добу. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. При інфекціях, спричинених *Streptococcus pyogenes*, курс лікування має бути не менше 10 днів. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонорейних інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Побічні реакції: побічні ефекти, спричинені Цефіксом, незнані і виникають рідко. Можливі такі порушення: головний біль, запаморочення, втомилюваність, слабкість, еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, пліопротромбінемія (кровотеча і синці без видимих причин), тромбоцитоз, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз, слізна кишкового, помірна діарея, нудота, блювання, кандидози слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, анорексія, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, ітеричність шкіри, у поодиноких випадках — стоматит, глосит, транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, білірубину, плевріт, рубінемія, холестатична жовтяниця, астеничність, підвищення азоту сечовини або креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, висипання, свербіж, кропив'янка, анафілаксія, мультиформна еритема або синдром Стівенса — Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка, підвищене потовиділення, макулопапулезні та везикулопапулезні висипання, грибовий дерматит, злущення ептелію, сухість шкіри, випадіння волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз, вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення), підвищення азоту в сироватці крові та креатиніну. Більшість лабораторних змін транзиторні та не мають клінічного значення. Можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропрусіду, але не з нітрофериданом. Прийом цефіксиму може призводити до хібіноспозитивних тестів на туберкульоз в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, до змін показників печінкових та ниркових проб.

Рn. № UA4151/01/01, UA4151/02/01

**МЕГАКОМ**  
Сприяємо здоров'ю

Інформація про лікарський засіб.

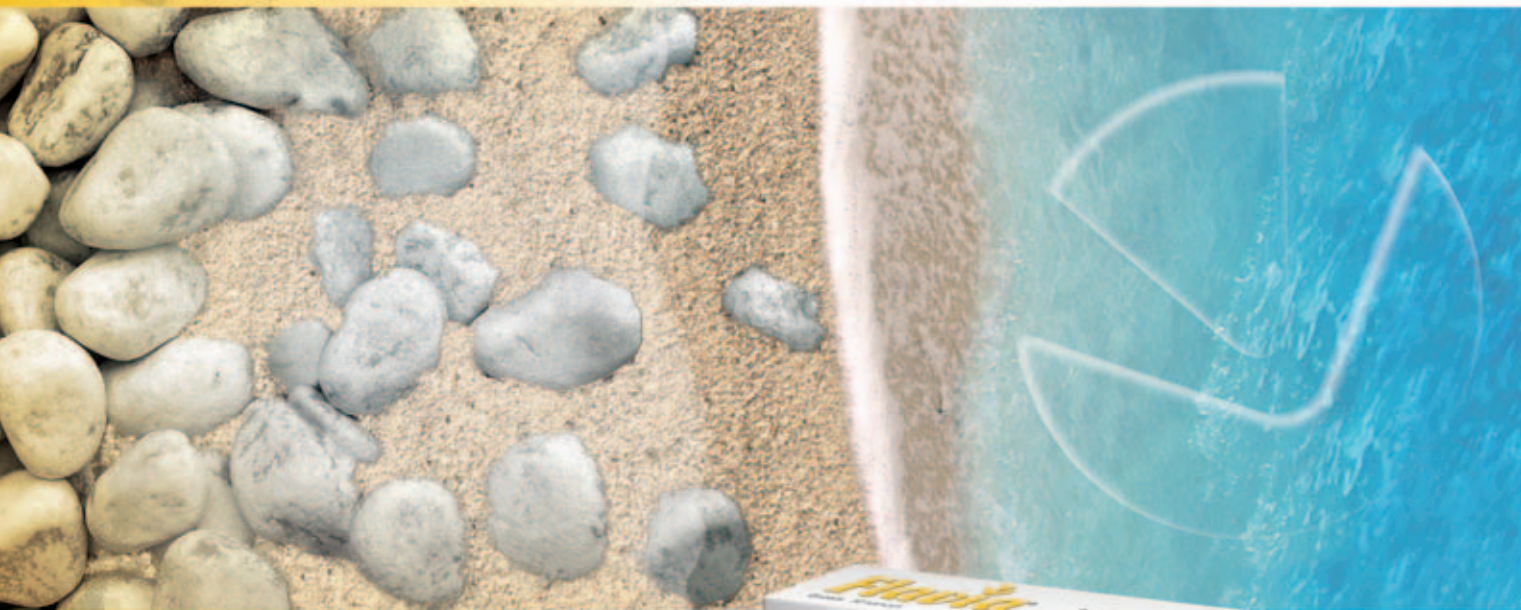
З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

# Flavia®

PRO PHARMA

Довершена швейцарська формула  
— природне позбавлення від конкрементів



**Ефективне патогенетичне лікування сечокам'яної хвороби (СКХ)**



**Золотий стандарт метафілактики СКХ**



**Висока ефективність при різних формах СКХ**



**Високий профіль безпеки**



**SWISS CAPS**

**Флавія. Склад.** • Pinus oil (соснова олія) 75,0 мг; • Ammi visnaga (екстракт амі зубної) 60,0 мг; • Menta piperita oil (олія м'яти перцевої) 37,5 мг; • Juniperus oil (олія ягід ялівцю) 7,5 мг; • Herba Leonuris cardiaca (екстракт трави кропиви собачої звичайної) 6,0 мг; • Chamomillae flores (екстракт квітів ромашки лікарської) 2,0 мг. **Властивості.** • Сприяє розчиненню та відходженню ниркових каменів, а також вимиванню дрібних конкрементів із ниркових мисок і сечоводів. • Сприяє усуненню ниркової коліки. • Запобігає утворенню сечового піску та ниркових каменів. • Сприяє усуненню дизуричних явищ при гострих та хронічних інфекціях сечовивідних шляхів. FLAVIA® чинить спазмолітичну, анальгетичну, протизапальну, антисептичну та діуретичну дію.

**Рекомендації до застосування.** • Комплексна терапія різних форм сечокам'яної хвороби (значно полегшує стан пацієнтів у випадках, коли хірургічне втручання неможливе). • Активна профілактика нефролітазу, зокрема, при сечокам'яному діатезі. • Ускладнення, що виникли внаслідок проходження фрагментів каменів, у т.ч. після ударно-хвильової літотрипсії. • Нормалізація фізико-хімічних показників сечі й уродинаміки при регуляції мінерального обміну. • Із профілактичною метою пацієнтам із групи ризику при захворюваннях кишечника.

**Спосіб застосування та доза.** Дорослим по 1 капсулі 2 рази на добу незалежно від прийому їжі. При необхідності добову дозу можна збільшити до 3 капсул. Курс визначає лікар індивідуально. Перед прийомом рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Побічна дія.** Не виявлена.

**Протипоказання.** Вагітність та період лактації, діарея, індивідуальна непереносимість компонентів. **Виробник.** Swiss Caps AG, Husen str., 35, CH-9533, Kirchberg, Swetzerland. Tel. +41 (0) 71-932-62-62.

**Ексклюзивний представник в Україні.** ТОВ «Універсальне агентство «ПРО-ФАРМА», Україна, м. Київ, вул. Котельникова, 1, оф. 97. Висновок державної санітарно-епідемічної експертизи № 05.03.02-03/66085 від 04.07.2012.

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

БОЙКО А.И.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

ГУБАРЬ А.А.

Запорожский государственный медицинский университет

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ФИТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С УРЕТЕРОЛИТИАЗОМ

**Резюме.** В статье уделено внимание одной из наиболее актуальных проблем современной медицины — мочекаменной болезни. Одним из компонентов фармакотерапии этого заболевания является фитотерапия. В статье приводится опыт применения комбинированной терапии препаратами Flavia® и Le Cran® у больных мочекаменной болезнью с локализацией камня в мочеточнике. Показано, что у пациентов с камнями мочеточника размерами до 5 мм препараты Flavia® и Le Cran® ускоряют элиминацию конкремента, а также что комбинированная терапия уrolитиаза, осложненного инфекционно-воспалительным процессом, препаратами Flavia® и Le Cran® повышает эффективность антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, терапия, Flavia®, Le Cran®.

### Актуальность

На сегодняшний день мочекаменная болезнь (МКБ) остается актуальной проблемой современной медицины, занимая одно из ведущих мест среди болезней органов мочевыделительной системы во всех регионах мира. По данным МЗ Украины, на долю мочекаменной болезни в структуре урологической заболеваемости приходится от 27,4 до 32,7 %. Неуклонно возрастающую за последние годы частоту заболеваемости мочекаменной болезнью ассоциируют с изменением бытовых, социальных и экологических условий, малоподвижным образом жизни, урбанизацией, изменением качества и характера продуктов питания, а также другими факторами риска. Рост заболеваемости мочекаменной болезнью существенно увеличивает затраты на ее лечение, а временная и стойкая утрата трудоспособности и снижение производительности труда при данной патологии являются значительной медико-социальной проблемой.

За последние десятилетия были усовершенствованы и внедрены в практику новые неинвазивные и малоинтервенционные технологии для диагностики и лечения мочекаменной болезни. Стало очевидно, что дистанционная ударно-волновая литотрипсия, антеградная перкутанная уретеронефролитотрипсия, контактная литотрипсия, эндоскопическая уретеролитоэкстракция являются только завершающим этапом. Эти методы терапии избавляют больного от камня, а не от рецидивного камнеобразования, что имеет место у 32–53 % больных, подвергавшихся различным методам лечения. Функциональные и структурные повреждения клеток служат базисом для развития пиелонефрита, а изменения коллоидно-кристаллоидных свойств мочи во многом определяют риск рецидивного уrolитиаза.

В такой ситуации медикаментозная терапия становится необходимой. Консервативная тера-

пия пациентов, страдающих мочекаменной болезнью, — процесс длительный, сложный и зачастую комплексный и разнонаправленный. Он включает в себя применение препаратов различных фармакологических групп, в том числе медикаментов, стимулирующих спонтанное отхождение конкрементов, направленных на коррекцию нарушенного обмена веществ, антибактериальных, противовоспалительных средств и т.д.

Подавляющее большинство медикаментов направлено на коррекцию нарушений обмена литогенных веществ — щавелевой и мочевой кислот, кальция, фосфора, изменений pH мочи.

Для повышения эффективности лечения мочекаменной болезни, стимуляции спонтанного отхождения мелких конкрементов из почек и мочеточников, а также метафилактики многими исследователями рекомендуется использование фитотерапии.

Фитотерапия — это метод лечения различных заболеваний, основанный на использовании лекарственных растений и комплексных препаратов из них. Одним из основных преимуществ фитотерапии является минимальное количество побочных реакций и нежелательных лекарственных взаимодействий, а также возможность длительного приема.

Также положительным является то, что антибактериальные эффекты фитопрепаратов не вызывают дисбактериозов. Вместе с тем имеется и эффект синергизма, а именно способность усиливать действие одного препарата другим. На этом принципе основано составление фитосборов и многокомпонентных растительных

© Бойко А.И., Губарь А.А., 2013

© «Почки», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

средств. Одним из таких препаратов является Flavia® (Swiss Caps AG, Швейцария).

Flavia® — комбинированный препарат растительно-го происхождения,

1 капсула содержит:

— Pinus oil (сосновое масло) 75,0 мг;

— Ammi visnaga (экстракт амми зубной) 60,0 мг;

— Menta piperita oil (масло мяты перечной) 37,5 мг;

— Juniperus oil (масло ягод можжевельника) 7,5 мг;

— Herba Leonurus cardiaca (экстракт травы пустырника обыкновенного) 6,0 мг;

— Chamomillae flores (экстракт цветков ромашки аптечной) 2,0 мг.

Эфирные масла, которые входят в состав препарата, благодаря высокой растворимости и капиллярной активности легко всасываются в кровь, способствуют усилению кровоснабжения почек и обеспечивают спазмолитический, противовоспалительный, антимикробный, диуретический эффекты, а также образуют защитный коллоид в моче. Кроме того, происходит увеличение выделения мочевины и хлоридов с мочой, что делает патогенетически обоснованным применение Flavia® для профилактики и лечения МКБ у пациентов.

Спазмолитический эффект обусловлен действием келлина, виснагина, которые не только расслабляют гладкие мышцы мочевыводящих путей, но и улучшают кровоснабжение в паренхиме почек. Мочегонное действие обусловлено производными флавонола, инозита, сапонинов и силикатов. Последние также усиливают выведение мочевой кислоты из организма. Антимикробный (бактерицидный, бактериостатический) и противовоспалительный эффекты обусловлены наличием фитонцидов в составе лекарственных растений.

Вышеперечисленные свойства препарата Flavia® обуславливают актуальность его применения в составе комплексной терапии пациентов с разными формами МКБ.

**Цель исследования** — оценить эффективность комбинированной терапии препаратами Flavia® и Le Cran® у больных мочекаменной болезнью с локализацией камня в мочеточнике, а также их воздействие на инфекционно-воспалительный процесс в мочевой системе.

## Материалы и методы

За отчетный период с 2011 по 2013 г. под нашим наблюдением находилось 130 больных уролитиазом с локализацией камня в мочеточнике, из них 70 мужчин, 60 женщин. Возраст пациентов — от 19 до 65 лет. Размеры конкремента — от 0,4 до 0,6 см. Критерии исключения пациентов из исследования: суб- и декомпенсированные кардиальные, сосудистые, легочные, онкологические и другие заболевания.

Наблюдаемые больные были разделены на две группы — основную и контрольную. Больные основной группы (66 человек) получали Flavia® по 1 капсуле 2 раза в день и Le Cran® по 2 капсулы 2 раза в день. Никакого другого лечения больным из основной группы не проводилось.

Больные контрольной группы (64 человека) получали традиционную симптоматическую терапию (дротаверин, баралгетас, спазмалгон, реналган, увеличение объема потребляемой жидкости, активный двигательный режим).

По клиническим особенностям течения заболевания и размерам конкрементов достоверных различий между этими группами не было (табл. 1).

По данным клинико-биохимических исследований до начала проводимого лечения суммарная функция почек у больных основной и контрольной групп была в пределах нормы.

По данным общеклинического и микробиологического исследований у пациентов обеих групп на момент начала исследования был диагностирован пиелонефрит различной степени выраженности.

В моче 18 больных основной группы определялись следующие микроорганизмы (патологическая бактериурия): *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aureginosa* в количестве  $10^5$ – $10^7$  КОЕ/мл. В моче 12 пациентов контрольной группы выявлены следующие микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli* в количестве  $10^4$ – $10^7$  КОЕ/мл (табл. 2).

Показанием к включению Flavia® и Le Cran® в комплексное лечение больных основной группы была бактериурия в сочетании с лейкоцитурией. В этой группе 5 больных получали Flavia® и Le Cran® как монотерапию. Больным контрольной группы назначалось стандартное лечение. Во всех случаях оно включало различные антибактериальные препараты.

Для оценки эффективности проводимого лечения всем больным было проведено комплексное обследование: для определения наличия и локализации камней применялись ультразвуковой, урорентгенологический метод (обзорная и экскреторная урография) и мульти-спиральная компьютерная томография; оценивалось функциональное состояние почек по уровню сывороточного креатинина и мочевины, проводились биохимическое исследование мочи и крови (содержание мочевой кислоты в крови и моче, pH мочи, содержание кальция и оксалатов), общеклинический анализ мочи и анализ по Нечипоренко. Также детально изучены жалобы больных и собран анамнез. Комплексное исследование проводилось перед началом и по завершении лечения.

Эффективность применения препаратов Flavia® и LeCran® была оценена на основании следующих клинико-лабораторных критериев:

- 1) факт отхождения конкремента во время лечения;
- 2) выраженность болевого синдрома во время отхождения конкремента;
- 3) влияние препарата на течение пиелонефрита;
- 4) время отхождения конкремента от начала лечения;
- 5) динамика клинико-биохимических показателей до и после приема препаратов;
- 6) переносимость препаратов.

## Результаты и обсуждение

Данные об эффективности проведенного лечения больных основной группы, получавших Flavia® и Le Cran®, и больных контрольной группы, получавших традиционную терапию, представлены в табл. 3.

Оказалось, что при приеме комбинированного лечения препаратами Flavia® и Le Cran® конкременты из мочеточника самостоятельно отошли у 61 (92,4 %) из 66 больных основной группы, тогда как в контрольной группе больных, получавших традиционную терапию, — только у 22 (34,4 %) из 64. Время отхождения конкремента от момента начала терапии у больных основной группы в среднем составило  $12,3 \pm 1,8$  дня, тогда как у больных контрольной группы —  $20,3 \pm 3,9$  дня. Сочетанное применение Flavia® и Le Cran® способствует уменьшению болевого синдрома: почечная колика во время лечения имела место только у 8 (12,1 %) больных основной группы в сравнении с 30 (46,9 %) больными контрольной группы. Лейкоцитурия по завершении лечения была выявлена у 6 (9,1 %) больных основной группы и у 46 (71,9 %) больных контрольной группы.

Во время лечения у пациентов основной группы, принимавших Flavia® и Le Cran®, улучшились некоторые биохимические показатели (табл. 4). Так, было выявлено, что используемое сочетание препаратов оказывает влияние на состояние обмена веществ у больных с уролитиазом: после проведенного лечения существенно снизился уровень кальция в моче — с  $10,3 \pm 1,4$  ммоль/сут до  $5,9 \pm 0,8$  ммоль/сут, т.е. в 1,7 раза, а также отмечено снижение показателя pH мочи с  $6,50 \pm 0,08$  до

$5,30 \pm 0,07$ . Отмечено снижение уровня мочевой кислоты и в сыворотке крови, и в моче, а также количества оксалатов в моче.

В течение всего срока приема препаратов Flavia® и Le Cran® ни у одного пациента побочных эффектов выявлено не было.

## Выводы

Анализ полученных в ходе исследования данных о сочетанном применении препаратов Flavia® (Swiss Caps AG, Швейцария) и Le Cran® (Oligocaps Developement) у пациентов с камнями мочеточника размерами до 5 мм выявил их высокую клиническую эффективность, проявляющуюся в ускорении элиминации конкремента.

Препараты оказывают положительный эффект на состояние обменных процессов у больных мочекаменной болезнью, уменьшая концентрацию мочевой кислоты в крови, уровень оксалатов и мочевой кислоты в моче, оптимизируя pH и снижая гиперкальциурию, что имеет огромное значение для метафилактики.

Комбинированная терапия препаратами Flavia® и Le Cran® уролитиаза, осложненного инфекционно-воспалительным процессом, повышает эффективность антибактериальных препаратов.

Пациентам с мочевой инфекцией независимо от вида возбудителя в схему антибактериального лечения целесообразно включать комбинацию препаратов Flavia® и LeCran®.

**Таблица 1. Характеристика больных основной и контрольной групп с конкрементами в мочеточнике до начала лечения**

Критерий	Основная группа (n = 66)	Контрольная группа (n = 64)
Размер конкремента, см	0,4–0,6 (0,48 ± 0,08)	0,4–0,6 (0,46 ± 0,09)
Болевой синдром, n (%)	66 (100)	64 (100)
Колика, n (%)	49 (74,2)	48 (75)
Лейкоцитурия, n (%)	61 (92,4)	61 (95,3)
Сывороточная концентрация креатинина, ммоль/л	0,08 ± 0,02	0,07 ± 0,01
Сывороточная концентрация мочевины, ммоль/л	0,47 ± 0,08	0,48 ± 0,06
Содержание оксалатов в суточной моче, мг/кг	0,59 ± 0,07	0,55 ± 0,05
Содержание мочевой к-ты в суточной моче, ммоль/сут	4,78 ± 1,07	4,69 ± 1,05
pH мочи	6,50 ± 0,08	6,40 ± 0,05

**Таблица 2. Результаты микробиологического исследования мочи больных уролитиазом**

Тип возбудителя	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	3 — нет роста 1 — снижение титра	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	3 — снижение титра 1 — увеличение титра	5	2 — нет роста 3 — снижение титра
<i>E.coli</i>	3	2 — нет роста 1 — снижение титра	3	2 — нет изменений 1 — снижение титра
<i>Proteus mirabilis</i>	3	2 — нет роста 1 — снижение титра	0	0
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	1	1 — снижение титра	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1 — нет роста 2 — снижение титра	4	1 — нет роста 3 — снижение титра

**Таблица 3. Эффективность комбинированной терапии препаратами Flavia® и Le Cran® у больных с камнями мочеточников**

Критерий	Оновная группа (n = 66)	Контрольная группа (n = 64)
Отхождение камня во время лечения, n (%)	61 (92,4)	22 (34,4)
Почечная колика во время лечения, n (%)	8 (12,1)	30 (46,9)
Лейкоцитурия после завершения лечения, n (%)	6 (9,1)	46 (71,9)
Сроки отхождения камня от начала лечения, дни	12,3 ± 1,8	20,3 ± 3,9

**Таблица 4. Изменения биохимических показателей при приеме комбинированной терапии препаратами Flavia® и Le Cran® у больных с камнями мочеточников**

Критерий	До лечения	После лечения
Сывороточная концентрация креатинина, ммоль/л	0,08 ± 0,02	0,09 ± 0,01
Сывороточная концентрация мочевины, ммоль/л	0,47 ± 0,08	0,36 ± 0,04
Содержание оксалатов в суточной моче, мг/кг	0,59 ± 0,07	0,43 ± 0,08
Содержание мочевой к-ты в суточной моче, ммоль/сут	4,78 ± 1,07	3,52 ± 0,73
Содержание общего кальция в моче, ммоль/сут	10,3 ± 1,4	5,9 ± 0,8
pH мочи	6,50 ± 0,08	5,30 ± 0,07

Больным мочекаменной болезнью, осложненной инфекционно-воспалительным процессом, после проведения лечения антибактериальными химиопрепаратами можно назначать Flavia® и Le Cran® как монотерапию с целью профилактики рецидивов мочевой инфекции.

### Список литературы

1. Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. — СПб.: Питер, 2000. — 379 с.
2. Аляев Ю.Г. Трансуретральные эндоскопические операции на мочеточнике // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2006. — № 9. — С. 49-53.
3. Spencer B.A., Wood B.J., Dretier S.P. Helical CT and ureteral colic // Urol. Clin. North Am. — 2000. — Vol. 27, № 5. — P. 231-241.
4. Клинические рекомендации. Урология / Под ред. Н.А. Лопаткина. — М.: Гэотар-Медиа, 2007. — 367 с.
5. Камалов А.А., Мартов А.Г., Гуцин Б.Л. и др. Уретероскопия в лечении мочекаменной болезни // Мат-лы Пленума правления Российского общества урологов (Сочи, 28–30 апреля 2003). — М., 2003. — С. 393-394.

6. Трапезникова М.Ф., Базаев В.В., Кулачков С.М. и др. Эндоскопическое лечение «каменной дорожки» после дистанционной ударно-волновой литотрипсии // Мат-лы Пленума правления Российского общества урологов (Сочи, 28–30 апреля 2003). — М., 2003. — С. 440-441.

7. Herrell S.D., Buchanan M.G. Flank position ureterorenoscopy: new positional approach to aid in retrograde caliceal stone treatment // J. Endourol. — 2002. — Vol. 16, № 1. — P. 15-18.

8. Schuster T.G., Hollenbeck B.K., Faerber G.J., Wolf J.S. Jr. Complications of ureteroscopy: analysis of predictive factors // J. Urol. — 2001. — Vol. 166, № 2. — P. 538-540.

9. Tansu N., Obek C., Onal B., Yalcin V. et al. A simple position to provide better imaging of upper ureteral stones close to the crista iliaca during extracorporeal shock wave lithotripsy using the Siemens Lithostar // Eur. Urol. — 2004. — Vol. 45, № 3. — P. 352-355.

10. Крикун А.С. Почечнокаменная болезнь — К.: ФАДА, ЛТД, 2009. — С. 10-54, 69-125.

11. Бойко А.І. Патологічні зміни в нирці при нирковій колиці. Тактика лікування та профілактика ускладнень: Автореф. дис... канд. мед. наук. — К., 2003. — 24 с.

Получено 18.02.13 □

Бойко А.І.  
 Національна медична академія післядипломної освіти  
 ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
 Губарь А.А.  
 Запорізький державний медичний університет

Boyko A.I.  
 National Medical Academy of Postgraduate Education  
 named after P.L. Shupik, Kyiv  
 Gubar A.A.  
 Zaporizhya State Medical University, Zaporizhya, Ukraine

### ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ФІТОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З УРЕТЕРОЛІТІАЗОМ

**Резюме.** У статті приділено увагу одній із найбільш актуальних проблем сучасної медицини — сечокам'яній хворобі. Одним із компонентів фармакотерапії цього захворювання є фітотерапія. У статті наводиться досвід застосування комбінованої терапії препаратами Flavia® і Le Cran® у хворих на сечокам'яну хворобу з локалізацією каменя в сечоводі. Показано, що у пацієнтів із каменями сечоводу розмірами до 5 мм препарати Flavia® і Le Cran® прискорюють елімінацію конкременту, а також що комбінована терапія уролітіазу, ускладненого інфекційно-запальним процесом, препаратами Flavia® і Le Cran® підвищує ефективність антибактеріальних препаратів.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, терапія, Flavia®, Le Cran®.

### THE EXPERIENCE OF COMBINATION PHYTOTHERAPY IN PATIENTS WITH URETHROLITHIASIS

**Summary.** In the article the attention was paid to one of the most urgent problems of modern medicine — urolithiasis. One component of the pharmacotherapy of this disease is phytotherapy. This article provides an experience of use of combination therapy with Flavia® and Le Cran® in patients with urolithiasis with localization of the stone in the ureter. It is shown that in patients with ureteral stones up to 5 mm Flavia® and Le Cran® accelerates elimination of the stone, and also that the combination therapy of urolithiasis, complicated by infectious inflammatory process, with Flavia® and Le Cran® increases the effectiveness of antibiotics.

**Key words:** urolithiasis, therapy, Flavia®, Le Cran®.

## НАСТАНОВИ KDIGO ДЛЯ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ З РЕГУЛЮВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ НИРОК

### Члени ради KDIGO

Garabed Eknoyan, MD  
Norbert Lameire, MD, PhD

### Засновники KDIGO, співголови:

Kai-Uwe Eckardt, MD, у недавньому минулому  
співголова

Bertram L. Kasiske, MD, співголова KDIGO

David C. Wheeler, MD, FRCP, 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 Benghanem 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

Suhnggwon 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

Elena Zakharova, MD, PhD

### Персонал із розробки настанови NKF-KDIGO:

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

Michael Cheung, MA, Guideline Development Director

Sean Slifer, BA, Guideline Development Manager

### Ключові посилання

#### Термінологія та опис градацій рекомендацій настанов

Кожна глава містить рекомендації, у яких позначається рівень доказовості 1 або 2 і якість підтвердження доказів А, В, С або D.

### Примітка

#### Класифікація рівня рекомендацій

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 для розробки політики або 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 оцінюється» використовується тоді, коли немає достатніх даних для отримання доказів.

**Рівень доказовості рекомендацій**

Рівень	Рівень доказовості	Значення
A	Високий	Ми впевненні, 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 істини

**Сучасна номенклатура хронічної хвороби нирок (ХХН), що використовується KDIGO**

ХХН	Категорії
<b>Визначення</b>	
ХХН	ХХН будь-якої стадії (1–5), з 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 включає ХХН 5Д)
ХХН Т	Діаліз-незалежна ХХН будь-якої стадії (1–5) з нирковим трансплантатом
<b>Конкретні стадії ХХН</b>	
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

**Таблиця 1. Коефіцієнти переведення метричних одиниць в одиниці SI**

Параметр	Метричні одиниці	Коефіцієнт заміни	Міжнародні одиниці
Азот сечовини крові	мг/дл	0,357	ммоль/л
Креатинін (сироватка)	мг/дл	88,4	ммоль/л
Кліренс креатиніну	мл/хв	0,01667	мл/с

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

Kidney International Supplements, 2012, 2, 337; doi:10.1038/kisup.2012.46

**Розділ 1. Використання клінічних настанов**

Клінічні настанови базуються на систематичному літературному пошуку, проведеному востаннє на січень 2011 року, доповненому додатковими доказами по лютий 2012. Настанови розроблені для надання інформації та допомоги в прийнятті рішення. Вони не призначені для визначення стандартів медичної допомоги та не можуть бути відповідно тлумачені, а також не можуть бути інтерпретовані як ексклюзивний курс ведення хворих. Варіації в практиці неминуче будуть виникати, коли клініцисти братимуть до уваги індивідуальність пацієнта, наявні можливості та обмеження відповідно до типу лікувального закладу. Кожний фахівець при використанні цих рекомендацій є відповідальним за оцінку і доречність їх застосування у будь-якій конкретній клінічній ситуації. Рекомендації для досліджень, що містяться в цьому документі, є загальними і не є офіційним протоколом.

**Розділ 2. Інформаційне підґрунтя**

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) докладає всіх можливих зусиль, щоб уникнути фактичного або передбачуваного конфлікту інтересів, що може виникнути як наслідок сторонніх втручань або персональних, професійних чи ділових інтересів членів Робочої групи. Від усіх учасників

Робочої групи вимагались повні підписані представлення інформації та атестаційні форми, що відображали всі взаємовідносини, які могли сприйматися або бути фактичними ознаками конфлікту інтересів. Цей документ щорічно оновлюється, а інформація відповідно коригується. Уся доведена до відома інформація опублікована в повному обсязі в кінці цього документу в біографії членів робочої групи і в розділі «Розкриття інформації», і вона зберігається у файлі в NKF, керуючого агенту для KDIGO.

**Члени Робочої групи**

Kidney International Supplements, 2012, 2, 339; doi:10.1038/kisup.2012.48

**Співголови Робочої групи**

Gavin J. Becker, MD, FRACP  
David C. Wheeler, MD, FRCP  
Royal Melbourne Hospital University College, London  
Melbourne, Australia; London, United Kingdom

**Робоча група**

Dick de Zeeuw, MD, PhD  
University Medical Center Groningen  
Groningen, Netherlands

Toshiro Fujita, MD  
University of Tokyo School of Medicine  
Tokyo, Japan  
Susan L. Furth, MD, PhD

The Children's Hospital of Philadelphia  
Philadelphia, PA, USA

Hallvard Holdaas, MD, PhD  
Hospital Rikshospitalet  
Oslo, Norway

Shanthi Mendis, MBBS, MD, FRCP, FACC  
World Health Organization  
Geneva, Switzerland

Suzanne Oparil, MD  
University of Alabama  
Birmingham, AL, USA

Vlado Perkovic, MBBS, FRACP, FASN, PhD  
George Institute for International Health  
Sydney, Australia

Cibele Isaac Saad Rodrigues, MD, PhD  
Catholic University of São Paulo  
São Paulo, Brazil

Mark J. Sarnak, MD, MS  
Tufts Medical Center  
Boston, MA, USA

Guntram Schernthaner, MD  
Rudolfstiftung Hospital  
Vienna, Austria

Charles R.V. Tomson, DM, FRCP  
Southmead Hospital  
Bristol, United Kingdom

Carmine Zoccali, MD  
CNR-IBIM Clinical Research Unit, Ospedali  
Riuniti

Reggio Calabria, Italy

#### **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

Ashish Upadhyay, MD, Assistant Project Director

Amy Earley, BS, Project Coordinator

Shana Haynes, MS, DHSc, Research Assistant

Jenny Lamont, MS, Project Manager

#### **Крім того, підтримка і нагляд були надані:**

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

**Цитування документа:** 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.

## **Резюме положень рекомендацій**

### **Частина 2. Спосіб життя та фармакологічне лікування для зниження артеріального тиску у пацієнтів із недіалізною ХХН**

#### **Загальні стратегії**

2.1. Індивідуалізувати цільовий АТ і засоби залежно від віку, наявних серцево-судинних та інших супутніх захворювань, ризику прогресування ХХН, наявності або відсутності ретинопатії (у пацієнтів із ХБП і цукровим діабетом) і переносимості лікування (не оцінюється).

2.2. Запитуйте про наявність постурального запаморочення та перевіряйте присутність поступальної гіпотензії регулярно при лікуванні пацієнтів із ХХН за допомогою антигіпертензивних препаратів (не оцінюється).

#### **Зміна способу життя**

2.3. Заохочуйте до змін способу життя пацієнтів з ХХН з метою зниження артеріального тиску і поліпшення довгострокових серцево-судинних та інших наслідків:

2.3.1. Ми рекомендуємо досягнення або підтримку здорової маси тіла (ІМТ від 20 до 25) (1D).

2.3.2. Ми рекомендуємо зниження споживання солі до < 90 ммоль (< 2 г) натрію на день (відповідає 5 г хлориду натрію), якщо немає протипоказань (1C).

2.3.3. Ми рекомендуємо виконання програми фізичних вправ, сумісних із серцево-судинним здоров'ям і переносимістю, спрямованих на тривалість, принаймні 30 хвилин 5 разів на тиждень (1D).

2.3.4. Ми пропонуємо ввести обмеження споживання алкоголю не більше ніж дві стандартні порції алкоголю на день для чоловіків і не більше однієї на день для жінок (2D).

### **Частина 3. Контроль артеріального тиску у пацієнтів із недіалізною ХХН без наявного цукрового діабету**

3.1. Ми рекомендуємо, щоб дорослі пацієнти без діабету з недіалізною ХХН і добовою екскрецією альбуміну з сечею < 30 мг (або еквівалентною), у яких офісний систолічний АТ стабільно > 140 мм рт.ст. або діастолічний АТ стабільно > 90 мм рт.ст., були ліковані антигіпертензивними препаратами для підтримки цільового систолічного АТ стабільно ≤ 140 мм рт.ст. і діастолічного АТ стабільно ≤ 90 мм рт.ст. (1B).

3.2. Ми вважаємо, що дорослі пацієнти без діабету з недіалізною ХХН і екскрецією альбуміну з сечею від 30 до 300 мг на добу (або еквівалентною) і офісним систолічним АТ стабільно > 130 мм рт.ст. або діастолічним стабільно > 80 мм рт.ст. можуть

бути ліковані антигіпертензивними препаратами для підтримки цільового систолічного АТ стабільно  $\leq 130$  мм рт.ст. і діастолічного стабільно  $\leq 80$  мм рт.ст. (2D).

3.3. Ми вважаємо, що дорослі пацієнти без діабету з недіалізною ХХН, добовою екскрецією альбуміну з сечею  $> 300$  мг (або еквівалентною) і офісним систолічним АТ стабільно  $> 130$  мм рт.ст. або діастолічним тиском стабільно  $> 80$  мм рт.ст. можуть бути ліковані антигіпертензивними препаратами для підтримки цільового систолічного АТ стабільно  $\leq 130$  мм рт.ст. і діастолічного стабільно  $\leq 80$  мм рт.ст. (2C).

3.4. Ми вважаємо, що БРА або ІАПФ мають бути використані в лікуванні дорослих пацієнтів без діабету із недіалізною ХХН і добовою екскрецією альбуміну з сечею від 30 до 300 мг (або еквівалентною), яким показано лікування антигіпертензивними препаратами (2D).

3.5. Ми рекомендуємо, щоб БРА або ІАПФ були використані в лікуванні дорослих пацієнтів без діабету з недіалізною ХХН і добовою екскрецією альбуміну з сечею  $> 300$  мг (або еквівалентною), яким показано лікування антигіпертензивними препаратами (2D).

#### Частина 4. Регуляція артеріального тиску у хворих з недіалізною ХХН і цукровим діабетом

4.1. Ми рекомендуємо, щоб дорослі пацієнти з діабетом і недіалізною ХХН із добовою екскрецією альбуміну з сечею  $< 30$  мг (або еквівалентною) і офісним систолічним АТ стабільно  $> 140$  мм рт.ст. або діастолічним АТ стабільно  $> 90$  мм рт.ст. були ліковані антигіпертензивними препаратами для підтримки цільового систолічного АТ стабільно  $\leq 140$  мм рт.ст. і діастолічного стабільно  $\leq 90$  мм рт.ст. (1B).

4.2. Ми вважаємо, що дорослі пацієнти з діабетом і недіалізною ХХН, з добовою екскрецією альбуміну з сечею  $> 30$  мг (або еквівалентною) і офісним систолічним АТ стабільно  $> 130$  мм рт.ст. або діастолічним стабільно  $> 80$  мм рт.ст. можуть бути ліковані антигіпертензивними препаратами для підтримки цільового систолічного АТ стабільно  $\leq 130$  мм рт.ст. і діастолічного стабільно  $\leq 80$  мм рт.ст. (2D).

4.3. Ми вважаємо доцільним, щоб БРА або ІАПФ були використані в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом та недіалізною ХХН із добовою екскрецією альбуміну з сечею від 30 до 300 мг (або еквівалентною) (2D).

4.4. Ми рекомендуємо, щоб БРА або ІАПФ були використані у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом та недіалізною ХХН з добовою екскрецією альбуміну з сечею  $> 300$  мг протягом 24 годин (або еквівалентною) (1B).

Приблизні еквіваленти для рівня екскреції альбуміну з сечею протягом 24 годин, виражені вели-

чинами швидкості екскреції білка за 24 години, співвідношення альбумін/креатинін, співвідношення білок/креатинін і результатів тест-смужки з реагентами білка, подані в табл. 1.

#### Частина 5. Регуляція артеріального тиску у реципієнтів ниркового трансплантата (СКД Т)

5.1. Ми вважаємо, що дорослі реципієнти з нирковим трансплантатом, чий офісний систолічний АТ стабільно перевищує 130 мм рт.ст. або діастолічний стабільно  $> 80$  мм рт.ст., повинні лікуватись для досягнення цільового систолічного АТ стабільно  $\leq 130$  мм рт.ст. і діастолічного стабільно  $\leq 80$  мм рт.ст., незалежно від рівня екскреції альбуміну з сечею (2D).

5.2. У дорослих реципієнтів нирок вибирайте антигіпертензивний засіб з урахуванням часу після трансплантації, використання інгібіторів кальциневрину, наявності або відсутності стійкої альбумінурії та інших супутніх захворювань (не оцінюється).

#### Частина 6. Регуляція артеріального тиску у дітей із недіалізною ХХН

6.1. Ми рекомендуємо, щоб у дітей із недіалізною ХХН антигіпертензивне лікування починалося, коли АТ стабільно вищий за 90-й перцентиль для даного віку, статі та зросту (1C).

6.2. Ми вважаємо, що у дітей з недіалізною ХХН (зокрема, з протеїнурією) АТ знижується послідовно для досягнення систолічного і діастолічного тиску менше або рівного 50-му перцентилю для даного віку, статі та зросту, якщо досягнення цих цілей не обмежене ознаками або симптомами гіпотонії (2D).

6.3. Ми вважаємо доцільним, щоб БРА або ІАПФ були використані у дітей із недіалізною ХХН, яким показано лікування антигіпертензивними препаратами, незалежно від рівня протеїнурії (2D).

#### Частина 7. Регуляція артеріального тиску у літніх пацієнтів із недіалізною ХХН

7.1. Встановлюйте режими лікування гіпертензії для літніх пацієнтів із недіалізною ХХН ретельно, з урахуванням віку, супутніх захворювань та інших методів лікування, з поступовою ескалацією лікування і пильною увагою до побічних ефектів, пов'язаних з антигіпертензивним лікуванням, у тому числі електролітних розладів, гострого погіршення функції нирок, ортостатичної гіпотензії і побічних ефектів лікарських засобів (не оцінюється).

Переклад настанови здійснено групою фахівців у складі:  
Д.Д. Іванов, Л.А. Пиріг, М.Д. Іванова  
Отримано 03.01.2013 □

## КЛІНІЧНІ ПРАКТИЧНІ НАСТАНОВИ KDIGO З АНЕМІЇ ПРИ ХХН

### Члени ради KDIGO

#### Співголови робочої групи:

Garabed Eknoyan, MD  
Norbert Lameire, MD, PhD  
Kai-Uwe Eckardt, MD; Bertram L. Kasiske, MD;  
David C. Wheeler, MD, FRCP

#### Автори/члени робочої групи:

Omar I. Abboud, MD, FRCP  
Sharon Adler, MD, FASN  
Rajiv Agarwal, MD  
Sharon P. Andreoli, MD  
Gavin J. Becker, MD, FRACP  
Fred Brown, MBA, FACHE  
Daniel C. Cattran, MD, FRCPC  
Allan J. Collins, MD, FACP  
Rosanna Coppo, MD  
Josef Coresh, MD, PhD  
Ricardo Correa-Rotter, MD  
Adrian Covic, MD, PhD  
Jonathan C. Craig, MBChB, MM (ClinEpi), DCH,  
FRACP, PhD  
Angelde Francisco, MD  
Paulde Jong, MD, PhD  
Ana Figueiredo, RN, MSc, PhD  
Mohammed Benhanem 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  
Elena Zakharova, MD, PhD

#### Співробітники з підготовки настанови NKF-KDIGO:

Kerry Willis, PhD, Senior Vice-President for  
Scientific Activities  
Michael Cheung, MA, Guideline Development  
Director  
Sean Slifer, BA, Guideline Development Manager

### Ключові посилання

#### Термінологія та опис градацій рекомендацій настанов

Кожна глава містить рекомендації, сила яких позначається як «рівень 1» або «рівень 2» і якість підтвердження доказів — які А, В, С або D.

### Класифікація рівня рекомендацій

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 для розробки політики або 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 оцінюється» використовується тоді, коли немає достатніх даних для отримання доказів.

Рівень	Рівень доказовості	Значення
A	Високий	Ми впевненні, 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 істини

### Стадії хронічної хвороби нирок (ХХН)

Стадія ХХН	Опис	ШКФ (мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )
1-ша	Ураження нирок із нормальною або підвищеною ШКФ	≥ 90
2-га	Ураження нирок із незначним зниженням ШКФ	60–89
3-тя	Помірне зниження ШКФ	30–59
4-та	Виразене зниження ШКФ	15–29
5-та	Ниркова недостатність	< 15 або діаліз

**Примітки:** ХХН 1–5т — для трансплантованих пацієнтів; 5Д — для діалітичних пацієнтів (ГД або ПД).

### Сучасна номенклатура хронічної хвороби нирок (ХХН), що використовується KDIGO

ХХН	Категорії
<i>Визначення</i>	
ХХН	ХХН будь-якої стадії (1–5), з 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) з 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

### Коефіцієнти переведення метричних одиниць в одиниці СІ

Параметр	Метричні одиниці	Коефіцієнт заміни	Міжнародні одиниці
Феритин	нг/мл	1	мкг/л
Гемоглобін	г/дл	10	г/л

#### Примітка

Kidney International Supplements, 2012, 2, 279; doi:10.1038/kisup.2012.37

клінічній ситуації. Рекомендації для досліджень, що містяться в цьому документі, є узагальненими і не є офіційним протоколом.

### Розділ 1. Використання клінічних настанов

Клінічні настанови базуються на систематичному літературному пошуку, проведеному востаннє на жовтень 2010 року, доповненому додатковими доказами на березень 2012-го. Настави розроблені для надання інформації та допомоги в прийнятті рішення. Вони не призначені для визначення стандартів медичної допомоги та не можуть бути відповідно тлумачені, а також не можуть бути інтерпретовані як ексклюзивний курс ведення хворих. Варіації в практиці неминуче будуть виникати, коли клініцисти братимуть до уваги індивідуальність пацієнта, наявні можливості та обмеження відповідно до типу лікувального закладу. Кожен фахівець при використанні цих рекомендацій є відповідальним за оцінку і доречність їх застосування в будь-якій конкретній

### Розділ 2. Інформаційне підґрунтя

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) докладає всіх можливих зусиль, щоб уникнути фактичного або передбачуваного конфлікту інтересів, що може виникнути 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 сприяти або бути фактичними ознаками конфлікту інтересів. Цей документ щорічно оновлюється, а інформація відповідно коригується. Уся відома інформація опублікована в повному обсязі в кінці цього документу в біографії членів робочої групи і в розділі «Розкриття інформації», і вона зберігається у файлі в NKF, керуючого агента для KDIGO.

**Члени робочої групи**

Kidney International Supplements, 2012, 2, 281;  
doi:10.1038/kisup.2012.39

**Співголови робочої групи**

John J.V. McMurray, MD, FRCP, FESC  
Patrick S. Parfrey, MD, FRCPC, FRSC  
BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre  
Memorial University Medical School Glasgow, United  
Kingdom St. John's, Canada

**Робоча група**

John W. Adamson, MD, University of California at  
San Diego, San Diego, CA, USA

Pedro Aljama, MD, PhD, Hospital Universitario  
Reina Sofía, Córdoba, Spain

Jeffrey S. Berns, MD, The Perelman School  
of Medicine at the University of Pennsylvania,  
Philadelphia, PA, USA

Julia Bohlius, MD, MScPH, University of Bern,  
Bern, Switzerland

Tilman B. Drüeke, MD, FRCP, Université de  
Picardie Jules Verne, Amiens, France

Fredric O. Finkelstein, MD, Yale University, New  
Haven, CT, USA

Steven Fishbane, MD, North Shore-LIJ Health  
System, Manhasset, NY, USA

Tomas Ganz, PhD, MD, David Geffen School of  
Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA

Iain C. Macdougall, BSc, MD, FRCP, King's  
College Hospital, London, United Kingdom

Ruth A. McDonald, MD, Seattle Children's  
Hospital, Seattle, WA, USA

Lawrence P. McMahon, MBBS, MD, Monash  
University, Box Hill, Australia

Gregorio T. Obrador, MD, MPH, Universidad  
Panamericana School of Medicine, Mexico City,  
Mexico

Giovanni F.M. Strippoli, MD, PhD, MPH,  
Consorzio Mario Negri Sud, Chieti, Italy

Günter Weiss, MD, Medical University of Innsbruck,  
Innsbruck, Austria

Andrzej Więcek, MD, PhD, FRCP, Silesian  
University School of Medicine, Katowice, Poland

**Група формування доказової бази**

Tufts Center for Kidney Disease Guideline  
Development and Implementation

Tufts Medical Center, Boston, MA, USA:

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

Ashish Upadhyay, MD, Assistant Project Director

Dana C. Miskulin, MD, MS, Staff Nephrologist

Amy Earley, BS, Project Coordinator

Shana Haynes, MS, DHSc, Research Assistant

Jenny Lamont, MS, Project Manager

Крім того, підтримка і нагляд були надані:

Katrin Uhlig, MD, MS; Director, Guideline  
Development

Kidney International Supplements, 2012, 2, 282;  
doi:10.1038/kisup.2012.40

**Резюме.** Клінічні практичні настанові KDIGO (2012) з анемії при ХХН покликані забезпечити керівництво з діагностики, оцінки, ведення й лікування для всіх пацієнтів із ХХН (без діалізу, на діалізі, з пересадженою ниркою, дітей тощо), які мають ризик або наявну анемію. Розробка настанов ґрунтувалася на строгому процесі доказовості оглядів і аналізі даних. Керівництво містить глави визначення діагнозу й оцінки анемії у хворих на ХХН та використання різних терапевтичних препаратів (залізо, еритропоетинстимулюючі агенти (ЕСА) та інші агенти), а також трансфузію еритроцитів як засіб лікування. Рекомендації настанов базуються на систематичних оглядах відповідних досліджень. Оцінка якості доказів та сили рекомендацій базувалась на шкалі GRADE. Окремо обговорювали обмеження доказовості та формулювали відповідні пропозиції для майбутніх досліджень.

**Ключові слова:** анемія у хворих на ХХН; переливання крові; клінічні практичні настанови; еритропоетинстимулюючий агент, KDIGO, рекомендації, засновані на доказах, залізо, систематичний огляд.

**Цитування**

При цитуванні документу додержуйтесь такого формату: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease // Kidney inter. — 2012. — 2, Suppl. — 279-335.

**Резюме рекомендацій****Частина 1. Діагностика та оцінка анемії у хворих із ХХН****Визначення анемії****Частота тестування на анемію**

1.1.1. У пацієнтів із ХХН без анемії (як визначено нижче в рекомендації 1.2.1 для дорослих і рекомендації 1.2.2 для дітей) вимірюйте концентрацію гемоглобіну за клінічними показаннями та (не оцінюється):

— мінімум раз на рік у пацієнтів із ХХН 3;

— принаймні двічі на рік у пацієнтів з ХХН 4–5НД;

— принаймні кожні 3 місяці у пацієнтів із ХХН 5ГД і ХХН 5ПД.

1.1.2. Для пацієнтів із ХХН і анемією, які не лікуються ЕСА, вимірюйте концентрацію гемоглобіну за клінічними показаннями та (не оцінюється):

— принаймні кожні 3 місяці у пацієнтів із ХХН 3–5НД і ХХН 5ПД;

— принаймні щомісяця у пацієнтів із ХХН 5ГД.

[Див. рекомендації 3.12.1–3.12.3 для вимірювання концентрації гемоглобіну у пацієнтів, які отримували ЕСА.]

### Діагностика анемії

1.2.1. Діагностуйте анемію у дорослих і дітей > 15 років із ХХН, коли концентрація гемоглобіну < 13,0 г/дл (< 130 г/л) у чоловіків і < 12,0 г/дл (< 120 г/л) у жінок (не оцінюється).

1.2.2. Діагностуйте анемію у дітей із ХХН, якщо концентрація гемоглобіну < 11,0 г/дл (< 110 г/л) у дітей 0,5–5 років, < 11,5 г/дл (115 г/л) у дітей 5–12 років, < 12,0 г/дл (120 г/л) у дітей 12–15 років (не оцінюється).

### Оцінка анемії

1.3. У пацієнтів із ХХН та анемією (незалежно від віку і стадії ХХН) включайте такі тести до первинної оцінки анемії (не оцінюється):

— Клінічний аналіз крові (СВС), що повинен включати визначення концентрації гемоглобіну, показників еритроцитів, лейкоцитів із формулою і кількості тромбоцитів.

— Абсолютну кількість ретикулоцитів.

— Сироватковий рівень феритину.

— Сироваткове насичення трансферином (TSAT).

— Сироватковий вміст вітаміну B<sub>12</sub> і рівень фолієвої кислоти.

## Частина 2. Використання заліза для лікування анемії у хворих з ХНН

### Лікування препаратами заліза

2.1.1. При призначенні терапії препаратами заліза порівняйте потенційні переваги запобігання або мінімізації переливання крові, терапії ЕСА і симптомів, пов'язаних з анемією, з ризиками заподіяння шкоди окремим пацієнтам (наприклад, анафілактоїдні та інші гострі реакції, невідомі довгострокові ризики) (не оцінюється).

2.1.2. Для дорослих пацієнтів із ХХН з анемією, які не отримують препарати заліза або ЕСА, ми пропонуємо випробувати призначення в/в заліза (або для пацієнтів із ХХН НД як альтернативу призначення пероральної терапії залізом протягом 1–3 місяців), якщо (2С):

— бажане збільшення концентрації гемоглобіну без застосування лікування ЕСА<sup>1</sup>;

— і TSAT становить ≤ 30 %, феритин становить ≤ 500 нг/мл (≤ 500 мкг/л).

2.1.3. Для дорослих пацієнтів із ХХН, які отримують терапію ЕСА, але не отримують препарати заліза, ми пропонуємо випробувати призначення в/в заліза (або у хворих із ХХН НД альтернативно випробувати призначення упродовж 1–3 місяців пероральної терапії залізом), якщо (2С):

— бажане збільшення концентрації гемоглобіну<sup>2</sup> або зниження дози ЕСА<sup>3</sup> і TSAT становить ≤ 30 %, і феритин становить ≤ 500 нг/мл (≤ 500 мкг/л).

2.1.4. Для пацієнтів із ХХН НД, які потребують призначення заліза, обирайте шлях його призначення, базуючись на ступені тяжкості дефіциту заліза, наявності венозного доступу, відповіді на попередню пероральну терапію препаратами заліза, побічні ефекти попереднього лікування пероральними або в/в препаратами заліза, відповіді пацієнта і вартості (не оцінюється).

2.1.5. У подальшому введенні заліза у хворих із ХХН орієнтуйтеся на реакцію рівня гемоглобіну на останню терапію залізом, а також наявність крововтрат, результати оцінки статусу заліза (TSAT і феритин), концентрацію гемоглобіну, відповідь на лікування ЕСА та дозу ЕСА, що застосовували у пацієнтів, тенденції змін кожного параметра і клінічний стан пацієнта (не оцінюється).

2.1.6. Для всіх педіатричних пацієнтів з ХХН і анемією, які не отримують залізо або терапію ЕСА, ми рекомендуємо пероральний прийом препаратів заліза (або в/в заліза у ХХНГД пацієнтів) за наявності TSAT ≤ 20 % і феритину ≤ 100 нг/мл (≤ 100 мкг/л) (1D).

2.1.7. Для всіх педіатричних пацієнтів з ХХН, що отримують терапію ЕСА, але не приймають препарати заліза, ми рекомендуємо призначення перорального заліза (або в/в заліза у ХХНГД пацієнтів) для підтримки TSAT > 20 % і феритину > 100 нг/мл (> 100 мкг/л) (1D).

### Оцінка стану заліза

2.2.1. Оцінюйте стан заліза (TSAT і феритину) принаймні кожні 3 місяці протягом терапії ЕСА, у тому числі при прийнятті рішення про початок або продовження лікування препаратами заліза (не оцінюється).

2.2.2. Визначайте статус заліза (TSAT і феритину) частіше при початку лікування або збільшенні дози ЕСА, коли є крововтрата, при моніторингу відповіді після курсу в/в заліза, а також в інших випадках, коли запаси заліза можуть виснажуватись (не оцінюється).

### Застереження щодо терапії препаратами заліза

2.3. Коли призначається початкова доза в/в декстрану заліза, ми рекомендуємо (1B), і коли призначається початкова доза в/в недекстрану заліза, ми пропонуємо (2С), щоб пацієнти були під контролем протягом 60 хвилин після інфузії, а також щоб реанімаційні засоби (включаючи ліки) і персонал, навчений для оцінки й лікування серйозних побічних реакцій, були доступні.

### Залізо під час інфекції

2.4. Уникайте призначення в/в заліза пацієнтам з активними системними інфекціями (не оцінюється).

<sup>1</sup> Базується на наявних у пацієнта симптомах та загальноклінічних показаннях, включаючи відмову від переливання крові, зменшення симптомів анемії, і після виключення активного зараження.

<sup>2</sup> Відповідно до рекомендацій 3.4.2 і 3.4.3.

<sup>3</sup> На підставі симптомів пацієнта та загальноклінічних показань, включаючи уникнення переливання крові та поліпшення симптомів, пов'язаних з анемією, після виключення активної інфекції та інших причин гіперреактивної відповіді до ЕСА.

### Частина 3. Використання ЕСА та інших препаратів для лікування анемії у хворих із ХНН

#### Початок (терапії) ЕСА

3.1. Зверніть увагу на всі можливі для корекції причини анемії (у тому числі дефіцит заліза і запальні стани) до початку ЕСА-терапії (не оцінюється).

3.2. В ініціюванні та підтриманні ЕСА-терапії ми рекомендуємо взаємооцінити потенційні переваги зменшення кількості переливань крові і симптомів, пов'язаних з анемією, з ризиками заподіяння шкоди окремим пацієнтам (наприклад, інсульт, втрата судинних доступів, гіпертензія) (1В).

3.3. Ми рекомендуємо призначати терапію ЕСА з великою обережністю, якщо взагалі призначати, у хворих на ХНН з активним злоякісним новоутворенням, навіть якщо очікуваним результатом є одужання (1В), з інсультом в анамнезі (1В) або злоякісним новоутворенням в анамнезі (2С).

3.4.1. Для дорослих пацієнтів із ХНН НД із концентрацією гемоглобіну  $\geq 10,0$  г/дл ( $\geq 100$  г/л) ми пропонуємо не починати ЕСА-терапію (2D).

3.4.2. Для дорослих пацієнтів із ХНН НД із концентрацією гемоглобіну  $< 10,0$  г/дл ( $< 100$  г/л) ми пропонуємо, щоб рішення про початок терапії ЕСА було індивідуалізованим та заснованим на швидкості зменшення концентрації гемоглобіну, попередній відповіді на терапію залізом, ризику необхідності переливання крові та ризиками, пов'язаними з терапією ЕСА та наявністю симптомів, властивих анемії (2С).

3.4.3. Для дорослих пацієнтів із ХНН 5Д ми пропонуємо використання ЕСА-терапії для уникнення зменшення концентрації гемоглобіну нижче 9,0 г/дл (90 г/л) шляхом її призначення, коли рівень гемоглобіну знаходиться між 9,0–10,0 г/дл (90–100 г/л) (2В).

3.4.4. Індивідуалізація терапії є розумним рішенням, оскільки в деяких пацієнтів може поліпшуватись якість життя при більш високому рівні гемоглобіну і терапія ЕСА може бути розпочата при рівнях вище 10,0 г/дл (100 г/л) (не оцінюється).

3.4.5. Для всіх педіатричних пацієнтів із ХНН ми пропонуємо, щоб вибір концентрації гемоглобіну, при якому починається терапія ЕСА в кожного окремого пацієнта, включав аналіз потенційних переваг (наприклад, поліпшення якості життя, відвідування школи/продуктивність, уникнення переливання крові) і потенційної шкоди (2D).

#### Підтримуюча терапія ЕСА

3.5.1. Загалом ми вважаємо, що ЕСА не повинні бути використані для підтримки концентрації гемоглобіну вище 11,5 г/дл (115 г/л) у дорослих пацієнтів із ХНН (2С).

3.5.2. Індивідуалізація терапії необхідна, оскільки у деяких пацієнтів може поліпшуватись якість життя при рівні гемоглобіну понад 11,5 г/дл (115 г/л) із готовністю на ризики (не оцінюється).

3.6. У всіх дорослих пацієнтів ми рекомендуємо не використовувати ЕСА для навмисного збільшення концентрації гемоглобіну понад 13 г/дл (130 г/л) (1А).

3.7. Ми вважаємо, що у всіх педіатричних пацієнтів із ХНН, які отримують терапію ЕСА, цільова концентрація гемоглобіну знаходиться в діапазоні від 11,0 до 12,0 г/дл (110–120 г/л) (2D).

#### Дозування ЕСА

3.8.1. Ми рекомендуємо при визначенні початкової дози ЕСА оцінювати рівень гемоглобіну пацієнта, масу тіла та клінічну симптоматику (1D).

3.8.2. Ми рекомендуємо, щоб корекція дози ЕСА відбувалася на підставі оцінки рівня гемоглобіну, його динаміки, поточної дози ЕСА і клінічної симптоматики (1В).

3.8.3. Ми пропонуємо зменшення дози, а не утримання від ЕСА, коли корекція в бік зниження концентрації гемоглобіну є необхідною (2С).

3.8.4. Переоцініть дозу ЕСА, якщо (не оцінюється):

- пацієнт страждає від ЕСА-зумовлених несприятливих симптомів;
- у пацієнта гострий або прогресуючий перебіг хвороби, що може зумовити знижену відповідь на ЕСА (див. рекомендації 3.13.1–3.13.2).

#### Призначення ЕСА

3.9.1. Для пацієнтів із ХНН 5ГД і тих, які знаходяться на гемофільтраційній або гемодіафільтраційній терапії, ми пропонуємо внутрішньовенне або підшкірне введення ЕСА (2С).

3.9.2. Для пацієнтів із ХНН НД і ХНН 5ПД ми пропонуємо підшкірне введення ЕСА (2С).

#### Частота призначення

3.10. Ми пропонуємо визначення частоти призначення ЕСА на підставі стадії ХНН, стратегії лікування, міркувань із приводу ефективності, переносимості пацієнтом і типу ЕСА (2С).

#### Тип ЕСА

3.11.1. Ми рекомендуємо вибір ЕСА на основі балансу фармакодинаміки, інформації про безпеку, даних про клінічний ефект, вартості й доступності (1D).

3.11.2. Ми рекомендуємо використовувати тільки ті ЕСА, що були схвалені незалежним регулюючим органом. Спеціально для «копій» ЕСА повинні бути використані справжні біоподібні продукти (2D).

#### Оцінка і корекція стійкої неспроможності досягнення або підтримання вибраного рівня концентрації гемоглобіну

##### Частота моніторингу

3.12.1. На початковому етапі терапії ЕСА проводять вимірювання концентрації гемоглобіну принаймні раз на місяць (не оцінюється).

3.12.2. Для пацієнтів із ХХН НД під час підтримуючого періоду ЕСА-терапії визначайте концентрацію гемоглобіну принаймні кожні 3 місяці (не оцінюється).

3.12.3. Для пацієнтів із ХХН 5Д під час підтримуючого періоду ЕСА-терапії визначайте концентрацію гемоглобіну принаймні раз на місяць (не оцінюється).

#### **Початкове зниження відповіді до ЕСА**

3.13.1. Зарахуйте пацієнтів до тих, які знижено реагують на ЕСА, якщо у них відсутнє підвищення концентрації гемоглобіну порівняно з вихідним після першого місяця лікування ЕСА при дозуванні, відповідному до маси тіла (не оцінюється).

3.13.2. У пацієнтів зі зниженням відповіді на ЕСА ми пропонуємо уникати повторного підвищення дози ЕСА відповідно до маси тіла більше ніж вдвічі (2D).

#### **Наступне зниження відповіді до ЕСА**

3.14.1. Зарахуйте пацієнтів до тих, які набули зниження відповіді до ЕСА, якщо після лікування стабільними дозами ЕСА вони потребують двох підвищень дози ЕСА до 50 % більше дози, при якій вони були стабільні в досягненні збереження стабільної концентрації гемоглобіну (не оцінюється).

3.14.2. У пацієнтів із набутим зниженням відповіді до ЕСА ми пропонуємо уникати повторного підвищення дози ЕСА більш ніж у два рази від тої, за якої у них спостерігалася стабільність (2D).

#### **Тактика при низькій відповіді на ЕСА**

3.15.1. Виявіть пацієнтів із початковим або набутим зниженням відповіді до ЕСА і лікування від конкретних причин недостатньої відповіді на ЕСА (не оцінюється).

3.15.2. Для пацієнтів, у яких зберігається знижена відповідь, незважаючи на корекцію причин, що можуть бути кориговані, ми пропонуємо індивідуалізацію терапії, враховуючи відносні ризики і переваги (2D):

- зниження концентрації гемоглобіну;
- продовження лікування ЕСА, якщо це необхідно для підтримки концентрації гемоглобіну, з урахуванням необхідних доз;
- переливання крові.

#### **Ад'ювантна терапія**

3.16.1. Ми рекомендуємо не використовувати андрогени як допоміжний засіб при лікуванні ЕСА (1B).

3.16.2. Ми пропонуємо не використовувати допоміжні речовини при лікуванні ЕСА, у тому числі вітамін С, вітамін D, вітамін Е, фолієву кислоту, L-карнітин та пентоксифілін (2D).

#### **Встановлення справжньої червоноклітинної аплазії (ЧКА)**

3.17.1. Вивчіть можливість антитіло-опосередкованої ЧКА, коли в пацієнта, який отримує терапію

ЕСА понад 8 тижнів, розвиваються такі стани (не оцінюється):

— Раптове швидке зниження концентрації гемоглобіну в межах від 0,5 до 1,0 г/дл (від 5 до 10 г/л) за тиждень або потреба гемотрансфузії приблизно 1–2 рази на тиждень.

— Та нормальний рівень тромбоцитів і лейкоцитів.

— Та абсолютна кількість ретикулоцитів менше 10 000/1 мл.

3.17.2. Ми рекомендуємо припинити терапію ЕСА пацієнтам, у яких розвивається антитіло-опосередкована ЧКА (1A).

3.17.3. Ми рекомендуємо використання peginesatide для лікування пацієнтів з антитіло-опосередкованою ЧКА (1B).

### **Частина 4. Трансфузії еритроцитів для лікування анемії у хворих із ХНН**

#### **Використання трансфузії еритроцитів при хронічній анемії**

4.1.1. При лікуванні хронічної анемії ми рекомендуємо уникати, якщо це можливо, трансфузій еритроцитів, щоб мінімізувати загальні ризики, пов'язані з їх використанням (1B).

4.1.2. У пацієнтів, відібраних для трансплантації, ми особливо рекомендуємо уникати, якщо це можливо, трансфузій еритроцитів, щоб звести до мінімуму ризик алогенної сенсibilізації (1C).

4.1.3. При лікуванні хронічної анемії ми пропонуємо, щоб переваги трансфузій еритроцитів були більшими за ризики пацієнтів, у яких (2C):

— терапія ЕСА неефективна (наприклад, гемоглобінопатія, недостатність кісткового мозку, резистентність до ЕСА);

— ризики терапії ЕСА можуть бути більшими порівняно з перевагами такої терапії (наприклад, попереднє або наявне злякiсне новоутворення, інсульт).

4.1.4. Ми пропонуємо, щоб рішення переливати (еритроцити) пацієнту з ХХН без гострої анемії не базувалося на будь-якому визначеному рівні гемоглобіну, а було обумовлене появою симптомів, викликаних анемією (2C).

#### **Ургентне лікування анемії**

4.2. У деяких гострих клінічних ситуаціях ми пропонуємо пацієнтам проводити переливання, коли користь від трансфузії еритроцитів переважає ризики, а саме (2C):

— У разі швидкої корекції анемії, необхідної для стабілізації стану пацієнта (наприклад, гострої крововтрати, нестабільній ішемічній хворобі серця).

— У разі необхідності швидкої передопераційної корекції рівня гемоглобіну.

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

## СТАНДАРТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2013

(выдержки из резюмирующей части рекомендаций ADA, 2013)

### Существующие критерии для диагностики сахарного диабета:

— A1C  $\geq$  6,5 %. Тест должен проводиться в лаборатории с использованием метода, сертифицированного и стандартизированного NGSP для контроля диабета и его осложнений (DCCT), или

— глюкоза в плазме натощак (ГПН)  $\geq$  126 мг/дл (7,0 ммоль/л). Натощак определяется как неупотребление пищи (нет калорий) в течение 8 ч, или

— 2-часовая глюкоза в плазме крови  $\geq$  200 мг/дл (11,1 ммоль/л) в течение перорального теста на толерантность к глюкозе (ГТТ). Тестирование должно быть выполнено как описано Всемирной организацией здравоохранения, с использованием глюкозы, содержащей эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде, или

— у пациентов с классическими симптомами гипергликемии или гипергликемического криза, при случайном выявлении глюкозы в плазме крови  $\geq$  200 мг/дл (11,1 ммоль/л);

— в отсутствие однозначной гипергликемии результат должен быть подтвержден при повторном тестировании.

### Тестирование диабета у бессимптомных пациентов

Тестирование для выявления сахарного диабета 2-го типа и преддиабета у бессимптомных людей следует считать целесообразным для взрослых любого возраста, имеющих избыточный вес или страдающих ожирением (ИМТ  $\geq$  25 кг/м<sup>2</sup>) и имеющих один или более из дополнительных факторов риска развития сахарного диабета (см. табл. 4 «Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете 2013»). У лиц без этих факторов риска тестирование должно начинаться в возрасте 45 лет. (B)

Если анализы в норме, повторение тестирования является целесообразным по крайней мере 1 раз в 3 года. (E)

Для выявления диабета или преддиабета использование значений HbA1c, ГПН или 2-часовой глюкозы плазмы крови в нагрузочном тесте с 75 г глюкозы является приемлемым. (B)

При установлении преддиабета выявляйте и при необходимости лечите другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). (B)

### Скрининг сахарного диабета 2-го типа у детей

Тестирование для выявления сахарного диабета 2-го типа и преддиабета следует проводить у детей и подростков с избыточной массой тела и имеющих два или более дополнительных факторов риска для сахарного диабета (см. табл. 5 «Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете 2013»). (E)

### Скрининг сахарного диабета 1-го типа

Рассмотреть вопрос о направлении родственников пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на тестирование антител для оценки риска в условиях клинического исследования. (E)

### Выявление и диагностика гестационного сахарного диабета

Обследуйте для выявления недиагностированного сахарного диабета 2-го типа при первом пренатальном визите пациентов с факторами риска с использованием стандартных диагностических критериев. (B)

У беременных женщин с ранее неизвестным наличием сахарного диабета скрининг для выявления гестационного сахарного диабета (ГСД) проводится на 24–28-й неделе беременности с использованием определения 2-часового плазменного уровня гликемии при нагрузке 75 г глюкозы и оценкой диагностической значимости согласно табл. 6 «Стандарты медицинской помощи при диабете 2013». (B)

Обследуйте женщин с гестационным СД на наличие диабета в послеродовом периоде 6–12 недель с использованием орального теста толерантности к глюкозе и диагностических критериев, принятых для небеременных. (E)

Женщины с анамнезом гестационного СД должны проходить пожизненный скрининг для

выявления развития диабета или преддиабета с периодичностью по крайней мере 1 раз каждые 3 года. (B)

Женщины с анамнезом гестационного СД и установленным преддиабетом должны соблюдать соответствующий образ жизни или получать метформин, чтобы предотвратить развитие сахарного диабета. (A)

### Целевые значения гликемии у взрослых

Снижение уровня HbA1c ниже или около 7 %, как известно, уменьшает частоту микрососудистых осложнений сахарного диабета, а в случае реализации такого подхода в ближайшие сроки от дебюта сахарного диабета демонстрирует долгосрочное снижение макрососудистых заболеваний. Таким образом, для многих небеременных взрослых A1C < 7 % является разумным целевым значением. (B)

Было бы разумно предлагать более жесткие целевые значения A1C (например, < 6,5 %) для отдельных пациентов, если эти значения могут быть достигнуты без существенной гипогликемии или других побочных эффектов лечения. К таким пациентам могут быть отнесены имеющие малую длительность диабета, ожидаемую большую продолжительность жизни и не имеющие существенных сердечно-сосудистых заболеваний. (C)

Менее жесткие целевые значения A1C (например, < 8 %) могут быть целесообразными для пациентов с анамнезом тяжелой гипогликемии, ограниченной продолжительностью жизни, выраженными микрососудистыми или макрососудистыми осложнениями, наличием выраженных сопутствующих заболеваний, и для тех, кто давно страдает сахарным диабетом и у кого трудно достичь целевого значения гликемии, несмотря на самоконтроль диабета (DSME), соответствующий мониторинг глюкозы и эффективные дозы нескольких сахароснижающих препаратов, включая инсулин. (B)

### Профилактика/предотвращение сахарного диабета 2-го типа

Пациенты с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) (A), нарушением гликемии натощак (НГН) (E), или A1C 5,7–6,4 % (E) должны быть ориентированы на эффективное выполнение программы поддержки целевой потери веса 7 % от массы тела и увеличение физической активности, по меньшей мере 150 мин/неделю умеренной активности, такой как, например, ходьба.

Последующее консультирование таких пациентов представляется важным для достижения успешных результатов. (B)

На основе экономической эффективности профилактики диабета такие программы должны быть покрыты плательщиками третьей стороны. (B)

Терапия метформином для профилактики сахарного диабета 2-го типа может быть рекомендована для пациентов с НТГ (A), НГН (E) или A1C 5,7–6,4 % (E), и особенно для тех, у кого ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup>, возраст < 60 лет, а также для женщин с имевшим место ранее гестационным СД. (A)

Предлагается по крайней мере ежегодный мониторинг развития диабета у пациентов с преддиабетом. (E)

Предлагается скрининг и лечение модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. (B)

### Гипертензия/контроль артериального давления

#### Скрининг и диагностика

Артериальное давление следует измерять при каждом рабочем визите. У пациентов с выявленным повышенным артериальным давлением его следует подтвердить на следующий день. (B)

#### Цели

Пациентов с диабетом и гипертензией следует лечить до достижения целевого систолического артериального давления < 140 мм рт. (B)

Более низкое целевое систолическое АД, такое как < 130 мм рт.ст., может быть предложено для отдельных лиц, например молодых пациентов, если его достижение не требует чрезмерных мер лечения. (C)

Пациентов с сахарным диабетом следует лечить до достижения целевого диастолического АД < 80 мм рт.ст. (B)

#### Лечение

Пациентам с АД > 120/80 мм рт.ст. следует рекомендовать изменение образа жизни для снижения кровяного давления. (B)

Пациентам с подтвержденным АД ≥ 140/80 мм рт.ст. в дополнение к изменению образа жизни следует незамедлительно начинать и своевременно в последующем титровать фармакологическую терапию для достижения целевого артериального давления. (B)

Терапия изменением образа жизни для пациентов с повышенным артериальным давлением включает снижение массы тела, если имеет место избыточный вес; использование DASH (диетические подходы — стоп гипертензия — DASH) диеты в структуре питания, в том числе снижение потребления натрия и увеличение — калия, умеренность в употреблении алкоголя и повышение физической активности. (B)

Фармакологическая терапия для пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией должна включать в себя ингибитор АПФ или

блокатор рецепторов к ангиотензину (БРА). Если один класс плохо переносится, то его заменяют другим. (С)

Комбинированная лекарственная терапия (два или более препарата в максимальных дозах), как правило, необходима для достижения целевого артериального давления. (В)

Назначайте один или несколько антигипертензивных препаратов перед сном. (А)

Если используются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II или мочегонные средства, следует мониторировать сывороточную концентрацию креатинина/скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и сывороточный уровень калия. (Е)

У беременных с сахарным диабетом и хронической гипертензией целевое артериальное давление составляет 110–129/65–79 мм рт.ст., что предлагается в интересах долгосрочного здоровья матери и сведения к минимуму нарушений в развитии плода. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II противопоказаны во время беременности. (Е)

## Дислипидемия/контроль липидов

### Скрининг

У большинства взрослых пациентов с сахарным диабетом контролируйте липидный профиль натошак по крайней мере ежегодно. (В)

У взрослых с низким уровнем риска по значениям липидов (ЛПНП < 100 мг/дл, ЛПВП > 50 мг/дл и триглицеридов < 150 мг/дл) оценку липидов можно повторять каждые 2 года. (Е)

### Рекомендации по лечению и цели

Для улучшения липидного профиля у пациентов с сахарным диабетом следует рекомендовать изменение образа жизни с упором на снижение потребления насыщенных жиров, трансжиров и холестерина, увеличение омега-3 жирных кислот, вязких волокон и растительных станолов/стеролов; потерю веса (если показано), а также повышение физической активности. (А)

Терапия статинами должна быть добавлена к изменению образа жизни, независимо от базовых уровней липидов, для больных сахарным диабетом:

— при наличии сердечно-сосудистых заболеваний; (А)

— при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в возрасте старше 40 лет, имеющих один или более других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензия, курение, дислипидемия или альбуминурия). (А)

Для пациентов низкого риска, кроме указанных выше (например, без явных сердечно-сосудистых заболеваний и в возрасте до 40 лет), статины следует рассматривать в дополнение к изменению образа жизни, если уровень холестерина ЛПНП остается выше 100 мг/дл, или у пациентов с несколькими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. (С)

У лиц без явных признаков сердечно-сосудистых заболеваний целевой уровень холестерина ЛПНП < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). (В)

У лиц с выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями достижение более низкого целевого уровня холестерина ЛПНП < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) при помощи высоких доз статинов является опцией выбора. (В)

Если пациенты, получающие препарат, не достигают вышеуказанных целевых значений при использовании максимально переносимых доз статинов, снижение уровня холестерина ЛПНП ~ 30–40 % от исходного уровня является альтернативной терапевтической целью. (В)

Уровни триглицеридов < 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и ЛПВП > 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин и > 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин являются желательными (С). Тем не менее целевой уровень холестерина ЛПНП на основе терапии статинами остается предпочтительной стратегией. (А)

Комбинированная терапия не продемонстрировала дополнительных сердечно-сосудистых преимуществ в сравнении с монотерапией статинами и в большинстве случаев не рекомендуется. (А)

Терапия статинами противопоказана при беременности. (В)

## Антиагреганты

Рассматривайте аспирин (75–162 мг/сут) в качестве первичной профилактики у пациентов с диабетом 1-го или 2-го типа и повышенным сердечно-сосудистым риском (10-летний риск > 10 %). Это назначение рекомендуется большинству мужчин в возрасте > 50 лет и женщинам в возрасте > 60 лет, имеющим по крайней мере один дополнительный основной фактор риска (семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензия, курение, дислипидемия или альбуминурия). (С)

Аспирин не следует рекомендовать для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых с сахарным диабетом с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний (10-летний риск ССЗ < 5 %, например, у мужчин в возрасте < 50 лет и женщин в возрасте < 60 лет без серьезных дополнительных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний), так как потенциальные негативные последствия от кровотечения, веро-

ятно, не могут компенсировать потенциальные выгоды. (С)

У пациентов в этих возрастных группах с несколькими другими факторами риска (например, 10-летний риск 5–10 %), требуется (индивидуальная) клиническая оценка. (Е)

Используйте аспирин (75–162 мг/сут) в качестве вторичной стратегии профилактики у пациентов, страдающих сахарным диабетом, с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний. (А)

При лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и документально подтвержденной аллергией на аспирин следует использовать клопидогрель (75 мг/сут). (В)

Комбинированная терапия аспирином (75–162 мг/сут) и клопидогрелем (75 мг/сут) в течение года оправдана после острого коронарного синдрома. (В)

## Отказ от курения

Советуйте всем пациентам не курить и не употреблять табачные изделия. (А)

Включайте пропаганду отказа от курения в общий план консультаций, как и другие формы лечения, что составляет стандартный компонент терапии диабета. (В)

## Скрининг и лечение коронарной болезни сердца

### Скрининг

У бессимптомных больных рутинный скрининг для выявления ишемической болезни сердца (ИБС) не рекомендуется, так как он не улучшает результаты лечения, при условии, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний лечатся. (А)

### Лечение

У пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями рассматривайте использование ингибиторов АПФ (С), аспирина и статинов (А) (при отсутствии противопоказаний) с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых событий. У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда следует продолжать применение β-блокаторов в течение не менее 2 лет после перенесенного события. (В)

Избегайте лечения тиазолидиндионом пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью. (С)

Метформин может быть использован у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью (ХСН), если функция почек в норме. Следует избегать назначения метформина нестабильным или госпитализированным больным с ХСН. (С)

## Скрининг и лечение нефропатии

### Общие рекомендации

Для снижения риска развития или замедления прогрессирования нефропатии оптимизируйте контроль глюкозы. (А)

Для снижения риска развития или замедления прогрессирования нефропатии оптимизируйте контроль артериального давления. (А)

### Скрининг

Выполняйте ежегодный тест для оценки экскреции альбумина с мочой у пациентов с диабетом 1-го типа продолжительностью ≥ 5 лет и у всех пациентов с момента установления диагноза диабета 2-го типа. (В)

Измеряйте креатинин сыворотки крови по крайней мере ежегодно у всех взрослых с диабетом, независимо от степени экскреции альбумина с мочой. Креатинин сыворотки должен быть использован для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и стадии хронической болезни почек (ХБП), если таковая присутствует. (Е)

### Лечение

При лечении небеременных пациентов с умеренно повышенной экскрецией альбумина с мочой (30–299 мг/сут) (С) или при наличии более высокого уровня (≥ 300 мг/сут) экскреции альбумина с мочой (А) рекомендуется использование ингибиторов АПФ или БРА.

Рекомендуется сокращение потребления белка до 0,8–1,0 г/кг массы тела в день у пациентов с сахарным диабетом и у пациентов на ранних стадиях ХБП, а также до 0,8 г/кг массы тела в сутки на поздних стадиях ХБП, что может улучшить функцию почек (уровень экскреции альбумина с мочой, СКФ). (С)

Когда используются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II или мочегонные средства, следует контролировать уровень креатинина и калия сыворотки крови для установления повышения или изменения их концентрации. (Е)

Постоянный мониторинг экскреции альбумина с мочой является разумным для оценки как ответа на терапию, так и прогрессирования заболевания. (Е)

При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> оценивайте и корригируйте возможные осложнения ХБП. (Е)

Рассмотрите необходимость направления к врачу, имеющему опыт в лечении заболеваний почек, при неопределенности в этиологии заболевания почек, сложных вопросах ведения таких пациентов или при прогрессирующем заболевании почек. (В)

Полный текст рекомендаций  
доступен на [http://care.diabetesjournals.org/  
content/36/Supplement\\_1/S11.full](http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.full)

Получено □

ТОМІН К.В., КУЧМА І.Л., КАЛАНТАРЕНКО Ю.В.

Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

ТАРАН О.І.

НМАПО імені П.Л. Шупика, кафедра нефрології

МАКАРЕНКО М.В., ГОВСЕЄВ Д.О.

Пологовий будинок № 5 м. Києва

## УСПІШНА ВАГІТНІСТЬ У ПАЦІЄНТКИ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК 5-ї СТАДІЇ

Вагітність у жінок із хронічною хворобою нирок та в жінок, які отримують лікування методом замісної ниркової терапії, трапляється досить рідко. Частота випадків вагітності в діалітичних пацієнтів коливається в межах 0,3–1,5 % від загальної кількості жінок [1, 2].

За даними Національного реєстру хворих на хронічну хворобу нирок за 2009 рік, кількість жінок, які перебували на лікуванні програмним гемодіалізом (ГД), становила 1512, перитонеальним діалізом — 282. Згідно з даним реєстром, у 2009 році 500–600 жінок були у фертильному віці, отже, в Україні повинні відмічатись випадки вагітності щонайменше 1–2 жінок, які отримують лікування замісною нирковою терапією.

На сьогодні в клінічних настановах Європейської нефрологічної, діалітичної й трансплантологічної асоціації (ERA-EDTA) чи в національних протоколах немає рекомендацій щодо ведення вагітних жінок, які отримують лікування замісною нирковою терапією. Тому кожен випадок вагітності на тлі замісної ниркової терапії потребує особливої уваги з метою збереження життя матері та успішного виношування вагітності.

До вашої уваги пропонується випадок вагітності та пологів пацієнтки, якій було розпочато лікування замісною нирковою терапією під час вагітності.

Пацієнтка Л., 1985 року народження, перебувала на лікуванні у відділенні екстрагенітальної патології пологового будинку № 5 м. Києва з 23.04.2012 р. до 31.07.2012 р.

При надходженні скарги на загальну слабкість, підвищення АТ до 150/100 мм рт.ст., набряки нижніх кінцівок.

З анамнезу захворювання відомо про наявність інсулінозалежного ЦД I типу з 1990 р. Перша вагітність у 2009 році була перервана за медичними показаннями в термін 12–13 тижнів, протягом I вагітності відмічалось прогресування ниркової недостатності. У 2009 році документовано ниркову недостатність II–III ступеня (креатинін 237–320 мкмоль/л). З 2011 року діагностовано хронічну хворобу нирок 4–5-ї стадії, від пропозиції замісної ниркової терапії хвора та її родичі категорично відмовились, вона не спостерігалась у нефролога. Па-

цієнтка звернулась за медичною допомогою в Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України 03.04.2012 р., там було встановлено діагноз: вагітність II, 15–16 тижнів. Цукровий діабет I типу, тяжкий перебіг, стадія субкомпенсації. Універсальна діабетична ангіопатія (проліферативна ретинопатія обох очей, катаракта обох очей), діабетична нефропатія IV ст., вторинна нейрогенна артеріальна гіпертензія II ст., хронічний пієлонефрит у фазі н/ремісії. Хвора та її родичі були проінформовані про ризик щодо життя її та плоду, проте від переривання вагітності категорично відмовились. Для подальшого ведення вагітності та пологів хвору було направлено до пологового будинку № 5 м. Києва.

**Результати лабораторних та інструментальних досліджень на 04.04.2012 р.:** гемоглобін 89 г/л, еритроцити  $3,2 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоцити  $11,4 \cdot 10^9/л$ , тромбоцити  $192 \cdot 10^{12}/л$ , ШОЕ 61 мм/год, загальний білок 72 г/л, холестерин 8,3 ммоль/л, сечовина 18,2 ммоль/л, креатинін 314 мкмоль/л. **ШКФ = 21 мл/хв/м<sup>2</sup>.**

З 23.04.2012 р. пацієнтка госпіталізована в пологовий будинок № 5. При надходженні оглянута акушером-гінекологом, ендокринологом, окулістом, нефрологом. З хворою та її родичами проведено повторну бесіду, їх проінформовано про ризик щодо її життя та плоду. Від переривання вагітності хвора та її родичі категорично відмовились.

**Результати лабораторних та інструментальних досліджень на 27.04.2012 р.:** гемоглобін 87 г/л, еритроцити  $2,84 \cdot 10^{12}/л$ , лейкоцити  $11,9 \cdot 10^9/л$ , тромбоцити  $241 \cdot 10^{12}/л$ , альбумін 36 г/л, загальний білок 71 г/л, сечовина 19 ммоль/л, креатинін 389 мкмоль/л, АлАТ 15 Од/л, калій 5,3 ммоль/л, натрій 147 ммоль/л,  $Ca^{++}$  0,99 ммоль/л. Добова протеїнурія 3,9 г/добу, **ШКФ = 17 мл/хв/м<sup>2</sup>.** При огляді набряки стоп та гомілок.

З урахуванням прогресування ниркової недостатності, набрякового синдрому, добової втра-

© Томін К.В., Кучма І.Л., Калантаренко Ю.В., Таран О.І., Макаренко М.В., Говсеєв Д.О., 2013

© «Нирки», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

ти білка 3,9 г/добу проведено консилиум лікарів 05.05.2012 р.

Скарги на поганий апетит, набряки обличчя, загальну слабкість. На момент огляду: свідомість ясна, поведінка активна. Набряки обличчя, стоп, гомілок. Діурез 1200–1400 мл/добу. Загальний стан пацієнтки було оцінено як тяжкий: артеріальна гіпертензія — АТ 170/70 мм рт.ст., гемоглобін 82–87 г/л, відмічається прогресування набрякового синдрому.

Рекомендовано продовжити антигіпертензивну терапію (коринфар 40 мг на добу, бісопролол 10 мг на добу), оскільки на момент огляду ШКФ = 17 мл/хв/м<sup>2</sup>, проведення замісної ниркової терапії не було рекомендовано. З урахуванням прогресування ниркової недостатності та необхідності своєчасного початку замісної ниркової терапії рекомендовано контроль рівня сечовини, креатиніну, калію, загального аналізу крові, кислотно-лужного стану крові не рідше 1 разу на 3 дні, контроль ультразвукового стану плода не рідше 1 разу на 7 днів, щоденний контроль водного балансу та ваги пацієнтки, рекомендовано огляд нефролога ОКЛ м. Києва не рідше одного разу на три дні.

22.05.2012 р. проведено повторний консилиум. При огляді скарги на наростання набряків на обличчі, незначний свербіж шкіри. За даними фізикальних спостережень маса тіла з 17.05.12 р. до 22.05.12 р.: 59,2–59,5–59,9–60,2–60,3 кг, діурез 1450–1580–1680–1500–1700 мл/добу, АТ 150/90–160/90–150/90–140/90–150/95 мм рт.ст. Свідомість збережена, адекватно орієнтується в просторі та часі. Пастозність обличчя. Відмічено зміну кольору шкіри від блілого до землисто-жовтого. Видимі слизові оболонки помірної вологості. Тони серця звичайної звучності. Аускультативно: дихання везикулярне. Живіт збільшений за рахунок вагітної матки. Матка в нормотонусі, ворущіння плода відчутно добре. Набряки стоп, пастозність гомілок. Креатинін крові 463 мкмоль/л, ШКФ = 15 мл/хв/м<sup>2</sup>, рН крові 7,4; ВЕ = 3,4 ммоль/л. Протеїнурія 4,74 г/добу.

Діагноз: вагітність II, 23 тижні. Поєднаний гестоз. Пreeклампсія легкого ступеня. Цукровий діабет I типу, тяжкий перебіг, стадія декомпенсації. Хронічна хвороба нирок 5-ї ст.: діабетична нефропатія. Анемія середнього ступеня тяжкості. Артеріальна гіпертензія III ступеня, 3-ї стадії, ризик 4.

Рекомендовано створення судинного доступу для контролю ЦВТ та проведення гемодіалізу.

24.05.2012 р. пацієнтці було проведено імплантацию двопросвітнього катетера у v.jugularis dextra.

25.05.2012 р. пацієнтці було проведено 1-й сеанс ГД тривалістю 2 години з концентрацією бікарбонатного діалізуючого розчину 26 ммоль/л, концентрацією натрію в діалізуючому розчині 140 ммоль/л, антикоагулянт гепарин 7500 МО, швидкість кровотоку 150 мл/хв, діалізатор Pollyflax 14. Швидкість ультрафільтрації 250 мл/хв. ЦВТ до ГД 300 мм вод. ст., після ГД — 210 мм рт.ст. Маса тіла до гемодіалі-

зу 61,3 кг, після гемодіалізу — 60,8 кг. Сеанс гемодіалізу пацієнтка перенесла добре. Гемодинаміка стабільна. АТ 155/90–150/80 мм рт.ст.

27.05.2012 р. в пацієнтки підвищилась температура тіла до 38 °С, з'явилися неприємні відчуття в місці виходу катетера, в аналізі крові лейкоцитоз до  $15,9 \cdot 10^9$ /л.

У зв'язку із проявами інфекції перманентного судинного доступу було видалено двопросвітний катетер для гемодіалізу, проведено посів на стерильність виділень із місця виходу катетера, посів із ділянки навколо катетера, посів крові, призначено антибактеріальну терапію цефтазидимом по 500 мг 2 рази на день в/м.

06.06.2012 р.: пацієнтці повторно для забезпечення судинного доступу для гемодіалізу проведено імплантацию двопросвітнього катетера у v.subclavia dextra. Катетер був імплантований у підключичну вену, а не в яремну за рішенням анестезіолога.

Рішення про проведення сеансу гемодіалізу приймалось на підставі результатів біохімічного аналізу крові та збільшення набрякового синдрому. З урахуванням ШКФ 15 мл/хв/м<sup>2</sup>, відсутності клінічних проявів уремії подальша замісна ниркова терапія була спрямована на стабілізацію загального стану пацієнтки, запобігання прогресуванню набрякового синдрому, прееклампсії та еклампсії, корекцію анемії, артеріального тиску, підтримання гомеостазу з метою забезпечення оптимальних передумов збереження та розвитку плода. Рішення про проведення сеансу гемодіалізу приймалися на підставі результатів біохімічного дослідження крові (сечовини, креатиніну, калію, кислотно-лужного стану крові) 3–4 рази на тиждень. Сеанси гемодіалізу проводились 2 рази на тиждень по 2 години. Це дозволило утримувати стабільні показники крові із збереженням незначного алкалозу (незважаючи на низький рівень бікарбонату в діалізному розчині).

Об'єм ультрафільтрації корегувався залежно від ступеня гіпергідратації та артеріальної гіпертензії під час сеансів гемодіалізу. Сеанси гемодіалізу пацієнтка переносила відносно задовільно. 1 раз на 7 днів пацієнтці проводились УЗД плода, реєстрація серцевих скорочень плода. За даними досліджень стан плода оцінювався як затримка плода I ст.

Пацієнтка отримувала інсулінотерапію (лантус 27 ОД/добу, епайдра 3–5–3 ОД/добу).

Артеріальна гіпертензія коригувалась: коринфар 40 мг/добу, бісопролол 10 мг/добу.

З метою корекції анемії призначені препарати заліза (мальтофер по 1 таблетці 2 рази на день) та еритропоетини (рекормон 2000 ОД 3 рази на тиждень), препарати кальцію.

24.07.2012 р. встановлено діагноз: термін вагітності 33 тижні + 2 дні, головне передлежання. ЦД I типу, тяжка форма, стадія декомпенсації. Діабетична нефропатія. Сеанси гемодіалізу. Анемія. АГ III ступеня, 3-ї стадії, ризик 4.

Таблиця 1

Дата	26.05.12	07.06.12	10.06.12	14.06.12	22.06.12	04.07.12	12.07.12	17.07.12	29.07.12
Сечовина, ммоль/л	12,8	15,3	16,4	14,2	19,9	14,2	13,8	13,6	13,7
Креатинін, ммоль/л	266	330	382	378	379	344	367	359	389
Калій, ммоль/л	4,9	4,8	4,4	5,1	5,2	3,8	4,7	5,0	4,3
Натрій, ммоль/л	152	140	135	150	141	135	139	138	153
pH, ммоль/л	7,7	7,3	7,3	7,4	7,8	7,4	7,3	7,4	7,3
BE, ммоль/л	5,6	1,3	1,4	-0,9	6,7	-1,4	-1,3	-2,6	-2,4

Таблиця 2

Дата	25.05.12	08.06.12	12.06.12	21.06.12	29.06.12	11.07.12	20.07.12	23.07.12	
Артеріальний тиск, мм рт.ст.	190/100–150/80	140/90–130/80	150/90–140/80	140/90–130/90	160/100–150/90	140/80–150/90	150/90–140/80	150/90–140/90	
Пультс, уд/хв	88	90	86	88	90	90	86	88	
ЦВТ, мм вод.ст.	До ГД	300	210	80	300	250	100	200	210
	Після ГД	210	160	90	220	120	110	180	170

24.07.2012 р. пацієнтці було проведено нижньо-серединну лапаротомію, кесарський розтин. Народився хлопчик, маса 1810 г, зріст 44 см, за шкалою Апгар 5–7 б.

31.07.2012 р. пацієнтку переведено в ОКЛ м. Києва для продовження замісної ниркової терапії. Післяпологовий період проходив без ускладнень.

У післяпологовий період було продовжено лікування гемодіалізом за програмою (3 рази на тиждень по 5 годин).

29.09.2012 р., зважаючи на свідомий вибір пацієнтки, хворій було імплантовано катетер для перитонеального діалізу та розпочато лікування постійним амбулаторним перитонеальним діалізом.

На даний час пацієнтка знаходиться на замісній нирковій терапії — постійний амбулаторний перитонеальний діаліз. Почуває себе добре, веде активний спосіб життя, доглядає сина.

Результати лабораторних досліджень за січень 2013 р.: гемоглобін 92 г/л, креатинін 502 ммоль/л, сечовина 14 ммоль/л, альбумін 34 г/л, загаль-

ний білок 64 г/л, калій 4,9 ммоль/л, натрій 138 ммоль/л. Добовий діурез 600 мл/добу. Постійний амбулаторний перитонеальний діаліз: 4 рази на добу: DIANEAL 2,27% — 2.0–6.0–12.00–18.00%, DIANEAL 3,86% — 2.0–24.00.

### Список літератури

1. Hou S.H. Frequency and outcome of pregnancy in women on dialysis // *Am. Kidney Dis.* — 1994. — 23. — 60-3.
2. Bagon J.A., Vernaev H., De Muylder X., Lafontaine J.J., Martens J., van Roost G. Pregnancy and dialysis // *Am Kidney Dis.* — 1998. — 31. — 756-65.
3. Білозерова А. Вагітність у пацієнток з хронічною нирковою недостатністю і термінальною стадією захворювання нирок. Створено 10.07.2004. Матеріал взятий із робочого форуму CRITICAL.
4. Діксон Д.С., Кінні Д.Е., Блок К., Делі В. Хронічне захворювання нирок і гемодіаліз у вагітної жінки // *Dialysis & Transplantation.* — 2006. — 35. — 6.
5. Хатушук А.Х., Османов А.Х., Мамхегова Т.Р. Ведення вагітності у пацієнток на гемодіалізі // *Нефрологія і діаліз.* — 2005. — 7(2). — 177-180X.

Отримано □

## Коментар спеціаліста



**Академік НАМН України, член-кор. НАН України, професор кафедри нефрології НМАПО імені П.Л. Шупика Любомир Антонович Пиріг**

Проблема «патологія нирок і вагітність — вагітність і патологія нирок» — актуальна в кожному випадку поєднання цих понять у пацієнтки і складна в практиці лікаря. Складність проблеми включає аспекти медичні, морально-етичні, соціальні. Проблема ця потребує вирішення в конкретному випадку до вагітності, на тлі вагітності (доношування, переривання) і не менше — під час і після пологів.

Питання пізнього гестозу (нефропатії вагітних, гіпертензії вагітних) заслуговує на окреме обговорення як патологічний стан, що найчастіше виникає непередбачено. Правда, й щодо цього стану слід мати на увазі, що в консультації на етапі до вагітності слід враховувати наявну в жінки патологію нирок, її вік, позаниркову патологію, пізній гестоз у матері. Усе це створює передумови ризику виникнення пізнього гестозу в жінки, яка отримує консультацію.

Хворій, історія хвороби якої опублікована, лікарі могли не рекомендувати вагітніти. Але повсякому буває: жінка не звертається за порадою, звернулася, але пораду лікаря не врахувала, та й вагітність іноді починається непередбачено. І що тоді? Виношувати чи переривати? По-різному складаються обставини в сім'ї (якщо жінка одружена), по-різному спрацьовує в жінки інстинкт материнства. За всіх обставин лікар повинен довести до відома пацієнтки з хворобою нирок, що вагітність загрожує небезпекою погіршення перебігу захворювання, що на тлі ренальної патології залежно від функціонального стану нирок виникає загроза спонтанного переривання, недоношення вагітності, загроза недорозвитку плода, його вад. За наявності в жінки (у чоловіка) спадкової патології нирок (полікістоз!) слід звернути увагу на ризик успадкування її новонародженим. Має значення для стану плода тривала медикаментозна терапія матері (глюкокортикоїди, цитостатики).

Взявши до уваги всі можливі варіанти небезпеки, лікар не може *заборонити* жінці вагітніти, *наказувати* переривати вагітність, він може *рекомендувати*, виклавши рекомендації-поради дохідливо й тактовно.

Пацієнтка, описана в статті, прийняла рішення доношувати вагітність, погодилася на підключення гемодіалізу. Перенесла кесарський розтин. Хлопчик, на жаль, народився із зниженою масою тіла. Можна привітати маму й подякувати лікарям.

Під час лікування вагітної хворої на тлі лікування гемодіалізом необхідно контролювати рівень азотемії, артеріального тиску (надмірне зниження загрожує стану плода), уникати під час сеансів гемодіалізу надмірного зменшення внутрішньосудинного об'єму (зменшення маси тіла під час сеансу не більше 1 кг), контролювати показники гемокоагуляції з відповідним дозуванням гепарину. Якщо вагітна жінка тривалий час лікується із застосуванням гемодіалізу і приймає кальцитріол, необхідно контролювати рівень кальціємії (плацента продукує вітамін D).

Вирішальне прогностичне значення для перебігу і завершення вагітності в жінок із хронічною хворобою нирок 4–5-ї стадії на тлі лікування гемодіалізом мають рівень анемії, ступінь артеріальної гіпертензії, стан загального харчування.

Можна сподіватися, що збільшення доступності до нирковозамісних методів лікування (збільшення кількості апаратів і центрів гемодіалізу, ширше впровадження перитонеального діалізу) сприятиме успішному завершенню вагітності в жінок у 4–5-ї стадії хронічної хвороби нирок. Описаний випадок підтверджує такі можливості.

Розширення мережі центрів трансплантації нирки з удосконаленням законодавства про трансплантацію органів і тканин також створить умови для забезпечення можливості народження дітей такими жінками з пересаженою ниркою. □

## Коментар спеціаліста



**Зав. кафедри акушерства та гінекології № 1  
Тернопільського державного медичного  
університету ім. І.Я. Горбачевського  
проф. Л.М. Маланчук**

Вагітність у жінок, які перебувають на хронічному гемодіалізі, все ще залишається проблемною і зустрічається нечасто. Завдяки модифікаціям діалізного режиму і спеціально адаптованій акушерській та неонатальній допомозі частота успішних вагітностей, згідно з даними літератури, різна.

За О. Moranne, V. Samonelian та ін. (2007), вона становить близько 60 %. На думку А.Х. Хатурова і співавторів (2005), приблизно 40 % вагітностей, якщо зачаття відбулось після початку замісної терапії, закінчуються народженням живих дітей.

Про успішну вагітність у пацієнтки віком 31 рік із термінальною стадією хронічної хвороби нирок повідомляють канадські автори A.S. Gandi, R. Windrim, S. Gandhi та ін.

Є цілий ряд повідомлень про настання та успішне завершення вагітності у жінок із хронічною хворобою нирок, які перебувають на програмному гемодіалізі.

Однак у вітчизняній фаховій періодичній літературі таких повідомлень ми не знайшли.

На цьому тлі викликає чималий інтерес повідомлення авторів про благополучне завершення вагітності у пацієнтки з хронічною хворобою нирок 5-ї стадії, якій діалізу терапію було розпочато під час вагітності.

Незважаючи на наполегливі рекомендації лікарів перервати вагітність, пацієнтка від цього відмовилась, і вагітність перебігала з розвитком преєклампсії, що само по собі становило загрозу життю жінки та плода. Це повідомлення показує, що лише завдяки індивідуальному підбору режиму гемодіалізу, ретельному спостереженню за вагітною спеціалістів із гемодіалізу та акушерів-гінекологів можна досягти позитивного результату.

При надзвичайно високому ризику для життя як жінки, так і плода досягти позитивного результату було можливо саме завдяки розробленому індивідуальному протоколу гемодіалізу, лікуванню преєклампсії та ретельному спостереженню за станом плода, своєчасній профілактиці та лікуванню фетоплацентарної недостатності паралельно з індивідуалізацією протоколу діалізу. Правильно, на наш погляд, були вибрані термін та метод розродження, оскільки подальше наростання явищ преєклампсії могло призвести до загибелі плода і погіршення стану жінки.

Таким чином, наведений випадок успішного завершення вагітності дає надію на здійснення репродуктивної функції жінкам, які хворіють на хронічну хворобу нирок і категорично відмовляються від переривання вагітності в разі її настання. □

## ЭФФЕКТИВНОЕ И БЕЗОПАСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Заболевания мочевыделительной системы относятся к группе распространенных болезней, которые широко встречаются в амбулаторной и во внутрибольничной практике. Среди них наиболее значимыми являются цистит, уретрит и мочекаменная болезнь, составляющие в структуре общей заболеваемости до 7 %. Данная группа заболеваний характеризуется склонностью к рецидивированию, развитию осложнений, которые, в свою очередь, приводят к стойкой утрате трудоспособности и значительному ухудшению качества жизни. Поэтому лечение заболеваний мочевыделительной системы должно быть комплексным и безопасным, направленным на профилактику рецидивов и предупреждение осложнений.

Мочекаменная болезнь — обменное заболевание, наиболее постоянным и существенным признаком которого является образование и присутствие одиночных и множественных камней в системе мочевыводящих путей — чашечках, лоханке, мочеточнике, мочевом пузыре и мочеиспускательном канале. Иногда источником камнеобразования может выступать почка, тогда говорят о почечнокаменной болезни.

Мочекаменная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний почек и мочевых путей. По мировым данным, ею страдает до 5 % всего населения; 12 % мужчин и 5 % женщин хотя бы раз в течение жизни переносят почечную колику, как правило, обусловленную почечнокаменной болезнью. На сегодняшний день отмечается рост заболеваемости мочекаменной болезнью, что объясняется увеличением продолжительности жизни населения, гиподинамией, повышенным потреблением белковых продуктов и алкоголя, возрастающим психоэмоциональным напряжением, применением некоторых медикаментозных средств, неблагоприятными климатическими условиями. Причинами образования камней могут быть и факторы местного характера: воспалительные процессы почек и мочевых путей, аномалии развития, анатомические и уродинамические изменения, приводящие к затруднению оттока мочи из почек, а также обменные и сосудистые нарушения в почке и в организме в целом.

Присоединение мочевой инфекции существенно усугубляет течение заболевания. Она может рассматриваться как важный дополнительный местный фактор, провоцирующий возникновение и поддержание хронического течения мочекаменной болезни вследствие неблагоприятного влияния на мочу продуктов метаболизма ряда микроорганизмов, способствующих

резкому ее ошелачиванию и бурному образованию кристаллов аморфных фосфатов, а при наличии ядра кристаллизации — и быстрому росту камня.

В настоящее время во всем мире принята минералогическая классификация мочевых камней. 70–80 % камней являются неорганическими соединениями кальция: оксалаты, фосфаты, кальция карбонат. Магнийсодержащие камни встречаются в 5–10 % случаев, им часто сопутствуют инфекции мочевыводящей системы. Мочекислые камни составляют до 10–15 % всех мочевых камней, причем чем старше больной, тем чаще у него встречаются мочекислые камни. Реже остальных образуются белковые камни — в 0,4–0,6 % случаев, их образование свидетельствует о нарушении обмена соответствующих аминокислот в организме больного.

Камни могут образовываться в любом отделе мочевыделительной системы. Но наибольшее значение имеют камни в почках, мочеточниках и мочевом пузыре.

При образовании камня в почке заболевание проявляется тупыми, ноющими, иногда острыми болями в пояснице, возникающими при движении, изменении положения тела. Перемещаясь из почки, камень попадает в мочеточник. При этом боль смещается из поясничной области в пах, низ живота и половые органы. Если камень локализуется в нижней части мочеточника, то больного беспокоят частые позывы на мочеиспускание. При полном перекрытии просвета мочеточника происходит задержка и скопление мочи в почке, что вызывает приступ почечной колики. Клинически она проявляется острой схваткообразной болью в пояснице, которая быстро распространяется на соответствующую половину живота. Продолжительность боли составляет от нескольких часов до нескольких дней, периодически она стихает, затем приступ возобновляется вновь. Как правило, почечная колика прекращается в том случае, когда камень меняет свое положение или выходит из мочеточника. Если после приступа камень не отошел, то возможен рецидив.

При камнях, локализованных в мочевом пузыре, пациентов беспокоит боль внизу живота, иррадиирующая в промежность и половые органы, усиливающаяся при движении и мочеиспускании. Характерно учащенное мочеиспускание, часто возникающее при тряске, значительной физической нагрузке. Во время

© «Почки», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

мочеиспускания может отмечаться симптом «закладывания» — неожиданное прерывание струи мочи и его возобновление только при перемене положения тела.

Камни в почках и мочеточниках со временем приводят к развитию острого или хронического пиелонефрита. Камни в мочевом пузыре могут спровоцировать развитие цистита с тяжелым клиническим течением.

Цистит — заболевание, характеризующееся воспалением стенки мочевого пузыря, чаще всего его слизистой оболочки. По данным ВОЗ, каждая четвертая женщина хотя бы раз в жизни болела циститом, а каждая восьмая страдает этим заболеванием в течение всей жизни.

Высокая частота заболеваемости циститом у женщин обусловлена анатомическими особенностями строения женской мочеполовой системы. Короткая и широкая уретра, парауретральные железы, в которых может депонироваться инфекция, обеспечивают легкость восходящего (уретрального) пути распространения инфекции, который чаще всего встречается в патогенезе цистита.

Другой путь проникновения инфекции в мочевой пузырь — нисходящий. При наличии длительно текущих гнойно-воспалительных процессов в почках, которые создают стойкую пиурию, достаточно часто поражается слизистая оболочка мочевого пузыря. Однако в этом случае тяжесть состояния пациента обусловлена заболеванием почек, и цистит обычно исчезает после удаления или санации источника пиурии.

Наиболее частыми возбудителями цистита являются условно-патогенные микроорганизмы: кишечная палочка, стрептококк и протей либо возбудители урогенитальных инфекций, такие как хламидии, уреаплазма, микоплазма. Вступая в микробные ассоциации с возбудителями цистита, данные микроорганизмы облегчают адгезию и способствуют хронизации воспалительного процесса.

Обычно развитию цистита предшествует эпизод переохлаждения, после которого появляется резко учащенное болезненное мочеиспускание. При этом частота мочеиспусканий может достигать 100 раз в сутки, а объем — составлять всего лишь 10–20 мл. Температура тела при цистите обычно нормальная, изредка может быть субфебрильной. При пальпации живота отмечается незначительная болезненность над лоном. Моча мутная, последняя порция часто окрашена кровью.

При хроническом цистите клинические проявления варьируют в широком диапазоне — от незначительного дискомфорта в нижних отделах живота до учащенного мочеиспускания, также возможно появление императивных позывов или эпизодов недержания мочи. Течение хронического цистита регулярно перемежается эпизодами обострений, особенно в осенне-весенний период, и ремиссий, принося пациентам страдания и вызывая нарушение трудоспособности.

Уретрит — заболевание, обусловленное воспалительным процессом в стенке мочеиспускательного канала (уретре). Он может быть первичным, если воспаление начинается непосредственно с мочеиспускательного канала, и вторичным, когда инфекция про-

никает из другого воспалительного очага мочеполовой системы (предстательной железы, мочевого пузыря, семенных пузырьков). Уретриты бывают инфекционные и неинфекционные. Инфекционные вызываются различными возбудителями — бактериями, вирусами, дрожжевыми грибами. Выделяют специфические уретриты, вызванные гонококками, хламидиями, микоплазмами, и неспецифические, причиной которых являются стрептококки, стафилококки, кишечная палочка, протей. Клинически заболевание проявляется болями при мочеиспускании, жжением, зудом в уретре, слизисто-гнойными или гнойными выделениями. При неполноценном лечении либо при ослаблении иммунной реактивности организма острый уретрит может перейти в хронический, с клиническими обострениями и ремиссиями процесса.

Инфекции нижних мочевыводящих путей (уретриты, циститы) нередко способствуют возникновению мочекаменной болезни. В свою очередь, мочекаменная болезнь может стать причиной воспаления мочеиспускательного канала и мочевого пузыря.

Терапия уретритов, циститов и мочекаменной болезни должна быть комплексной, направленной на ликвидацию возбудителя и воспаления, нормализацию процесса мочеиспускания, устранение болевого синдрома и повышение иммунитета. С этой целью в качестве консервативного медикаментозного лечения применяют антибактериальные препараты с учетом характера возбудителя, иммунотерапию, спазмолитические и диуретические средства.

Особое место в комплексной терапии болезней мочевыводительной системы принадлежит лекарственным растениям, которые обладают неоспоримыми достоинствами: сочетают в себе противомикробные и противовоспалительные свойства, подавляя рост и развитие микроорганизмов, что особенно ценно при хронических инфекционно-воспалительных процессах в мочевыводящих путях; оказывают спазмолитическое действие, что используется для борьбы с болевым синдромом, развивающимся в результате спастического сокращения мочеточников, мочевого пузыря и уретры вследствие раздражения их слизистой мелкими камнями или песком при мочекаменной болезни или при выраженном воспалении. Их мочегонное действие проявляется в увеличении количества выделяемой мочи за счет ее объема и частоты мочеиспускания. Вместе с ней удаляется избыток солей и продуктов обмена. Улучшается кровообращение в почках и увеличивается скорость фильтрации мочи, уменьшается обратное всасывание солей в канальцах почки.

Кроме этого, лекарственные растения хорошо переносятся пациентами, практически не оказывая нежелательных эффектов. Травы хорошо сочетаются друг с другом, их можно использовать одновременно с любыми другими методами лечения, которыми располагает современная медицина, что позволяет гораздо эффективнее и быстрее добиться выздоровления. В тяжелых случаях добавление лекарственных растений к фармакотерапии повышает не только эффектив-

ность, но и безопасность лечения, что обусловлено их эффектом стабилизации мембран и увеличением диуреза, благодаря чему из организма быстрее выводятся метаболиты, токсины и продукты клеточного распада. В ряде случаев, когда отсутствуют признаки острого процесса, лечение травами может быть основным видом терапии, оно незаменимо в восстановительном периоде заболеваний и используется для профилактики рецидивов болезни при ее хроническом течении.

Успех фитотерапии во многом зависит от качества продукции. Уже более 80 лет лидером в области фитотерапии в Украине является ЧАО «Лектравы» (г. Житомир). Для изготовления продукции на заводе перерабатывается более 100 наименований лекарственных растений, которые заготавливают в экологически чистых регионах Украины — от Крыма до Закарпатья. В настоящее время на заводе функционирует научно-исследовательский центр, в котором трудятся высококвалифицированные специалисты — доктора и кандидаты фармацевтических наук, разрабатывающие лекарственные формы с заданными биофармацевтическими свойствами.

Оперативный и полный контроль качества лекарственного сырья осуществляется в комплексной лаборатории завода, имеющей в своем составе радиологическую, клинико-аналитическую и микробиологическую лаборатории.

Высокий уровень работы ЧАО «Лектравы» и качество производимой продукции подтверждаются тем фактом, что она успешно реализуется не только в Украине, но и в странах ближнего зарубежья. Кроме того, с декабря 2011 года стратегическим инвестором ЧАО «Лектравы» стала немецкая компания Martin Bauer Holding — признанный мировой лидер в области переработки лекарственного сырья.

В качестве фитотерапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях нижних мочевыводящих путей и мочекаменной болезни компания предлагает следующие травы.

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

при комнатной температуре охлаждают в течение 45 минут. Готовый настой процеживают и разводят питьевой водой до 200 мл.

Взрослые принимают по 50–100 мл настоя 2–3 р/день за 15–20 минут до еды. Детям, как правило, назначают по 15–30 мл 2–3 р/день. Рекомендованный курс терапии составляет 10–30 дней и определяется переносимостью препарата и динамикой заболевания. В случае необходимости возможен повторный курс приема травы пол-пала спустя несколько месяцев после окончания предыдущего.

*Трава хвоща полевого* применяется как мочегонное, кровоостанавливающее, противовоспалительное, противомикробное и гипотензивное средство. Кроме этого, экспериментально было установлено, что хвощ полевой обладает дезинтоксикационными свойствами, выводя радиоактивные вещества из организма. Его назначают преимущественно при инфекционно-воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей. Следует отметить, что для удобства пациентов ЧАО «Лектравы» выпускает траву хвоща полевого не только в расфасовке по 50 г в упаковке, но и в фильтр-пакетах. Это позволяет пациентам значительно экономить время и усилия при приготовлении настоя, достаточно залить 2 фильтр-пакета 200 мл (1 стакан) кипятка, закрыть и настоять 15 мин. Готовый настой взрослым следует принимать внутрь в теплом виде по 1/2–1 стакану 3–4 раза в день через 1 час после еды, а детям в зависимости от возраста — по 1/4–1/3 стакана 3 раза в день через 1 час после еды.

*Листья толокнянки* оказывают диуретическое, антисептическое, противовоспалительное и салуретическое действие, что обеспечивает их применение при воспалительных заболеваниях почек и мочевыводящих путей, почечной недостаточности с нарушением водного и минерального обмена. Применять листья толокнянки можно в виде отвара, но в условиях современного ритма жизни, когда удобство применения того или иного лекарственного средства является залогом хорошего комплайенса пациента, есть более быстрый и удобный вариант приготовления настоя листьев толокнянки — использование фильтр-пакетов. Для этого 1 фильтр-пакет помещают в стеклянную или эмалированную посуду, заливают 200 мл (1 стакан) кипятка, закрывают и настаивают 15 мин. Взрослые принимают в теплом виде по 1/2 стакана 5–6 раз в день через 40 мин после еды. Дети 5 лет принимают по 1/4 стакана 3–4 раза в день через 40 мин после еды.

Уникальные антисептические, противовоспалительные, спазмолитические, диуретические свойства травы пол-пала, хвоща полевого и толокнянки, а также высокое качество позволяют с уверенностью рекомендовать их для лечения и профилактики рецидивов и осложнений у пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей и мочекаменной болезнью.

Подготовила Татьяна Чистик  
Получено □

# Фітотерапія: ефективно, безпечно, зручно

АНТИМІКРОБНА  
ДІЯ

СПАЗМОЛІТИЧНА  
ДІЯ

ОБВОЛІКАЮЧА  
ДІЯ

РЕГЕНЕРУЮЧА  
ДІЯ

ПРОТИЗАПАЛЬНА  
ДІЯ



ПрАТ «Ліктрави»  
Адреса: 10001, м. Житомир, Київське шосе, 21  
[www.liktravy.com.ua](http://www.liktravy.com.ua)  
Реєстраційне свідоцтво № UA/068701/01 від 07.07.2009 № 487

# Моксогама®

моксонідин 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг



## ПОДВІЙНИЙ ВПЛИВ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ\*

- ♥ Зниження рівня артеріального тиску та інсулінорезистентності<sup>1-4</sup>
- ♥ Безпечність при тривалому застосуванні<sup>3-7</sup>
- ♥ Варіабельність та зручність дозування
- ♥ Зручна упаковка – 30 таблеток
- ♥ Доступна ціна



P. C. № UA610301/01, UA610301/02, UA610301/03

**Склад:** 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг, або 0,3 мг, або 0,4 мг.  
**Показання.** Артеріальна гіпертензія.

#### Побічні ефекти

Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, сонливість і загальну слабкість/астенію. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування.

**З боку нервової системи:** головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, непритомність.

**З боку шлунково-кишкового тракту:** сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія.

**З боку органів зору та лабіринту:** дзвін у вухах.

**З боку шкіри та підшкірної тканини:** реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж; ангіоневротичний набряк.

**З боку серцево-судинної системи:** брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія).

**З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:** біль у спині, біль у шиї.

**Психічні порушення:** безсоння; знервованість.

**Загальні порушення:** астенія; набряк.

1. Kaan E.C., Frohly P., Tulp M., Schäfer S.G., Ziegler D. Effects of agmatine and moxonidine on glucose metabolism // Cardiovasc. Risk Fact. 1995; 5 (Suppl. 1): 19-27.

2. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulinresistant hypertensives // J. Hypertens 1999; 17 (Suppl. 3): S29-S35.

3. Prichard B.N.C. Clinical experience with moxonidine // Van Zwieten P.A., Hamilton C.A., Julius S., Prichard B.N.C. (eds.), The 11-Imidazoline Receptor Agonist Moxonidine: A New Antihypertensive. — 2<sup>nd</sup> ed. — Royal Soc. Medicine Press Ltd, London, UK, 1996; 49-77.

4. Busquet P., Feldman J. Drugs acting on imidazoline receptors. A review of their pharmacology, their use in blood pressure control and their potential interest in cardioprotection // Drugs 1999; 58: 799-812.

5. Busquet P. Imidazoline receptors from basic concept to recent developments // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995; 26 (Suppl. 2): S1-S6.

6. Van Zwieten P. Central imidazoline (I1) receptors as targets of centrally acting antihypertensives. Moxonidine and rilmenidine // J. Hypertens. 1997; 15: 117-25.

7. Van Zwieten P., Peters L. Central 11-imidazoline receptors as a target of centrally acting antihypertensive drugs. Clinical pharmacology of moxonidine and rilmenidine // Ann. NY Acad. Sci. 1999; 881: 420-9.

Інформація про лікарський засіб. Рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



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

АЛЕКСАНЯН Л.А., ПОЛОСЬЯНЦ О.Б.

Московский государственный медико-стоматологический университет, Россия

## МОКСОНИДИН В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сто лет прошло с того момента, когда химик George Barger и нейробиолог сэра Henry Hallett Dale предложили термин «симпатомиметик» для определения веществ, имитирующих эффекты возбуждения симпатической нервной системы (СНС). Это столетие ушло на понимание роли СНС в регуляции нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, взаимосвязи ее с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), патогенезе артериальной гипертензии (АГ), развитии атеросклероза, аритмий, сердечной недостаточности (СН) и др. Изучение, в свою очередь, привело к созданию множества лекарственных препаратов, имеющих своей точкой приложения различные уровни СНС.

В настоящее время установлено, что симпатическая нервная система играет ведущую роль в регуляции артериального давления (АД) и сердечной деятельности. Это осуществляется путем поддержания сосудистого тонуса, частоты и силы сокращения сердца, функционирования РААС, почек. Центры, расположенные в стволе головного мозга, осуществляют кратковременный и долгосрочный контроль функционирования сердца, кровеносных сосудов и многих других органов. При этом преобладают рефлекторные механизмы регуляции, позволяющие поддерживать динамическое постоянство организма.

Патогенез таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС), возникновение и прогрессирование атеросклероза, связаны с симпатической гиперактивностью — состоянием нарушения гомеостаза. Выраженная гиперактивность, наблюдаемая, например, почти у 30 % пациентов с АГ, быстро приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка, аритмиям, прогрессирующему поражению почек, инсулинорезистентности тканей, обуславливающей, в свою очередь, дальнейшую стимуляцию инсулином СНС. Порочный круг быстро приводит к фатальному исходу.

Данный понятный и логичный патогенез АГ, установленный достаточно давно, привел к тому, что среди первых гипотензивных препаратов преобладали средства, блокирующие повышенную

симпатическую активность (симпатолитики). Не секрет, что классические препараты раувольфии долгое время использовались для лечения АГ именно из-за этого простого и объяснимого их действия на повышенное АД. Упор на гипотензивные препараты центрального симпатического действия привел к разработке множества лекарств с таким механизмом. В настоящее время углубленное изучение патогенеза АГ и другой кардиоваскулярной патологии привело к тому, что приоритет стал принадлежать совсем другим лекарствам с другими точками приложения, таким как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция,  $\beta$ -адреноблокаторы и др. Тем не менее сейчас в применении некоторых центральных симпатолитиков, обладающих уникальным влиянием на факторы риска и метаболизм, наступила новая эра.

Установлено, что два вида рецепторов ответственны за регуляцию тонуса СНС в продолговатом мозге —  $\alpha_2$ -адренергические рецепторы и имидазолиновые рецепторы. Их стимуляция приводит к снижению АД и урежению ЧСС.

Существующие центральные препараты, блокирующие на «высоком» уровне повышенную симпатическую активность, можно разделить на три поколения.

Первое поколение представлено полученным из раувольфии алкалоидом резерпином и метилдофой. За счет дополнительного седативного эффекта резерпинсодержащие препараты долгое время считались средством выбора у пациентов с повышенной тревожностью и высоким эмоциональным фоном. Любимый пациентами адельфан — комбинация резерпина и триамтерена — до сих пор не исчез с аптечных полок, несмотря на появление целого спектра безопасных и эффективных гипотензивных препаратов. Для другого препарата — метилдофы — осталось только одно показание: гипертензия беременных, так как он не проникает через плацентарный барьер. Второе поколение включило в себя центральные агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов — клонидин, гуанфацин, причем последний из них интересен только исторически. Для них характерны значительно выраженные побочные эффекты, регистрируемые

почти у половины пациентов: седация, сухость во рту, резкая гипотензия, кроме того, гипотензивный эффект непредсказуем и нестабилен, характерен синдром отмены. Криминальная слава клонидина перевела его в разряд редко используемых средств, что, в общем, справедливо. В международной практике клонидин применяется по очень ограниченному кругу показаний — при гипертоническом кризе, связанном с отменой симпатомиметиков, как адъювант в анальгетической терапии при онкологических заболеваниях, для диагностики феохромоцитомы.

Таким образом, первые два поколения, преимущественно влияющие на центральные  $\alpha_2$ -адренорецепторы, применяются достаточно редко и по специфическим показаниям. Их влияние на конечные точки не доказано в клинических исследованиях, а спектр нежелательных явлений столь велик, что все это вывело их из клинической практики.

Третье поколение симпатолитиков центрального действия представлено моксонидином (Моксогамма®) и рилменидином. Это два современных и интересных препарата, в отличие от первых поколений они высокоселективны в отношении имидазолиновых рецепторов, что вызывает подавление симпатической активности и последующее снижение периферического сопротивления в артериолах практически без изменения объема сердечного выброса и легочной гемодинамики.

Имидазолиновые рецепторы локализируются в ЦНС — в ядрах ретикулярной формации, ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга и периферически — в поджелудочной железе, в почках на мембранах митохондрий канальцевого эпителия, латеральном сетчатом ядре и в хромаффинной ткани надпочечников, жировой ткани, также обнаружены на мембранах тромбоцитов.

На данный момент установлено три подкласса имидазолиновых рецепторов: I1, I2 и не-I1I2-рецепторы. Именно I1-рецепторы преимущественно участвуют в регуляции сердечно-сосудистой системы и именно с их стимуляцией связывают многие положительные качества данных препаратов, такие как влияние на сопутствующие факторы риска — инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гипертрофию левого желудочка.

Моксонидин (Моксогамма®, «Верваг Фарма», Германия), в настоящее время является самым часто используемым гипотензивным препаратом центрального механизма действия. Это обусловлено не только его выраженным влиянием на АД, но и дополнительными метаболическими свойствами. Несмотря на то что он не входит в первую линию гипотензивных препаратов, имеется определенная категория пациентов, для которых моксонидин (Моксогамма®) является препаратом выбора.

Моксонидин (Моксогамма®) обладает высокой биодоступностью — около 90 %, пиковая кон-

центрация достигается в крови примерно через 1 ч приема. Несмотря на короткий период полувыведения (2,6 ч), гипотензивный эффект моксонидина (Моксогамма®) длится сутки за счет прочной связи с I1-рецепторами. В пищевые взаимодействия практически не вступает. Связь с белками плазмы слабая (5–7 %). Не метаболизируется в печени, почти 90 % принятой дозы выводится почками в неизменном виде. При почечной недостаточности может увеличиваться концентрация препарата в крови. Коррекция дозы необходима у пациентов с почечной недостаточностью, при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин препарат не рекомендуется использовать. Существенного изменения фармакокинетики у тучных и пожилых пациентов не отмечено.

Моксонидин (Моксогамма®) не вызывает привыкания, при длительном приеме почти не отмечено ускользание эффекта, а резкое прекращение приема не сопровождается развитием синдрома отмены и рикошетной гипертензии.

Среди побочных эффектов необходимо отметить, так же как и для других центральных препаратов, седацию и сухость во рту, однако они значительно реже встречаются и менее выражены. Ортостатические реакции при приеме моксонидина (Моксогамма®) не отмечены.

Начальная доза моксонидина (Моксогамма®) составляет 0,2 мг однократно утром, через 2 нед. дозу можно увеличить максимально до 0,6 мг/сут в два приема. Чем выше исходные цифры артериального давления, тем больше антигипертензивный эффект. Препарат хорошо комбинируется с другими гипотензивными средствами (гидрохлортиазидом, ингибиторами АПФ, антагонистами кальция и др.) с суммацией воздействия на АД, что позволяет достичь снижения АД при устойчивой гипертензии или снизить дозы препаратов в целях безопасности лечения.

Клинические и экспериментальные данные показали: за счет торможения СНС под воздействием моксонидина (Моксогамма®) происходит снижение уровня адреналина и активности ренина в плазме крови и, как следствие, снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), а при длительном лечении уменьшается резистивность и коронарных артерий с повышением коронарного резерва, увеличением толерантности к физической нагрузке. ОПСС снижается как в покое, так и при нагрузке, а минутный и ударный объемы сердца не изменяются. Моксонидин (Моксогамма®) обычно не влияет на ЧСС, однако способен подавлять эпизоды тахикардии. Важное свойство моксонидина (Моксогамма®) заключается в его способности предотвращать развитие и уменьшать существующую гипертрофию миокарда.

Воздействие моксонидина (Моксогамма®) на периферические имидазолиновые рецепторы также благоприятно для пациентов с АГ. Допол-

нительный гипотензивный эффект может быть обеспечен за счет стимуляции имидазолиновых рецепторов в почках и снижения реабсорбции натрия и воды, в надпочечниках — высвобождения катехоламинов из хромоаффинных клеток. В эксперименте показано, что применение моксонидина (Моксогамма®) уменьшает солевой аппетит и вызывает изменения питьевого поведения у обезвоженных крыс, что также может вносить вклад в системное гипотензивное действие.

Важной особенностью моксонидина (Моксогамма®), отличающей его от других гипотензивных препаратов, являются его метаболические эффекты. Воздействие на  $\text{H}_1$ -рецепторы в клетках Лангерганса поджелудочной железы приводит к увеличению секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой и усилению синтеза гликогена. При этом одновременно уменьшается инсулинорезистентность тканей. Кроме того, имидазолиновые  $\text{H}_1$ -рецепторы расположены на мембранах адипоцитов, стимуляция которых приводит к усилению липолиза.

Безопасность и эффективность моксонидина (Моксогамма®) хорошо изучена в клинической практике и эксперименте. Поиск в PubMed индексирует более 500 статей, в которых он упоминается, причем эти работы освещают более 100 клинических исследований и множество экспериментальных. Накоплен опыт применения моксонидина (Моксогамма®) у более чем 500 тыс. пациентов разных стран по различным показаниям, среди которых «чистая» артериальная гипертензия, АГ с метаболическим синдромом, АГ и климактерический синдром, гиперлипидемия, сердечная недостаточность и др. В клинике и эксперименте изучалось его влияние на функцию почек при норме и патологии, состояние тромбоцитов, пролиферацию эндотелия, возникновение и течение сахарного диабета, микроциркуляцию и т.д. Моксонидин (Моксогамма®) наряду с другими симпатолитиками является излюбленным объектом изучения в экспериментальных моделях артериальной гипертензии, атеросклероза, ожирения.

Необходимо отметить, что множество исследований проведено в нашей стране, в частности по применению моксонидина (Моксогамма®) при метаболическом синдроме, у пациентов со множеством факторов риска, в составе комбинированной терапии.

Среди предпочтительных сфер применения, обоснованных в клинических исследованиях, необходимо отметить в первую очередь АГ (в том числе в составе комбинированной терапии), метаболический синдром, сердечную недостаточность и ИБС. Рассмотрим данные показания и исследования подробнее.

**Артериальная гипертензия.** Моксонидин (Моксогамма®) в качестве гипотензивного средства изучался как в сравнении с плацебо, так и с дру-

гими препаратами, в частности с диуретиками,  $\beta$ -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, антагонистами кальция и др., в составе комбинированной терапии.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании (M. Frei et al., 1998) производилось сравнение моксонидина (Моксогамма®) (0,4 мг/сут) и гидрохлортиазида (25 мг/сут) в виде монотерапии и комбинации между собой и плацебо в течение 8 нед. При применении в качестве монотерапии и моксонидин (Моксогамма®), и гидрохлортиазид были одинаково эффективны в плане снижения АД, при этом число ответивших на лечение в группе моксонидина (Моксогамма®) и гидрохлортиазида было сходным (70,0 и 70,3 % соответственно), а при комбинации количество пациентов с ответом достигало 87,8 % — достаточный хороший результат.

Сходные результаты эффективности получены в 4-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании моксонидина (Моксогамма®) в дозе 0,2–0,4 мг/сут (G. Lotti, 1993) и каптоприла в дозе 25–50 мг/сут. Была продемонстрирована идентичная антигипертензивная активность исследуемых препаратов и хорошая переносимость лечения.

Интересно другое исследование моксонидина (Моксогамма®) и ингибитора АПФ эналаприла (B.N. Prichard et al., 2002), применяемых в довольно больших дозах — 0,6 и 20 мг соответственно, по сравнению с плацебо. Было показано, что оба препарата хорошо переносились и эффективно снижали АД по данным суточного АД-мониторирования.

Сравнение моксонидина (Моксогамма®) с  $\beta$ -блокаторами атенололом и клонидином (J.L. Reid et al., 1993) показало практическое отсутствие у него синдрома отмены, в отличие от используемых препаратов сравнения. При этом, несмотря на то что моксонидин (Моксогамма®) не влиял на ЧСС в покое, он способствовал предотвращению избыточной тахикардии при нагрузке.

Применение моксонидина (Моксогамма®) у пожилых пациентов с устойчивой АГ (N.Y. Ann., 2006) привело не только к мягкому постепенному снижению АД, но и хорошо переносилось. Интересно то, что существенных различий в эффективности и числе побочных эффектов с более молодыми пациентами не отмечено.

Подобных исследований эффективности моксонидина (Моксогамма®) как гипотензивного средства различной продолжительности можно привести множество. Все они демонстрируют его сопоставимую с препаратами сравнения активность в отношении снижения АД, высокий процент эффективности (responsible), который увеличивается при комбинированной терапии, хорошую переносимость с малым количеством отказов от лечения и отсутствием синдрома от-

мены. Однако главная цель гипотензивной терапии — это не просто снижение АД, а влияние на конечные точки (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность), возможность предотвращать поражение органов-мишеней.

Несколько исследований продолжительностью 6–12 мес. показали, что моксонидин (Моксогамма®) значительно снижал гипертрофию левого желудочка по данным эхокардиографического исследования, при этом отмечено возрастание конечно-диастолического объема (и, следовательно, улучшалась диастолическая функция), фракция выброса практически не менялась. Степень изменений зависела от выраженности гипотензивного эффекта, продолжительности курса лечения.

Нефропротективный эффект демонстрируют несколько исследований. В первом из них у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа было показано, что моксонидин (Моксогамма®) вызывает достоверное снижение микроальбуминурии. Во втором (P. Krespi et al., 1998) применение моксонидина (Моксогамма®) в течение полугодия у пациентов с АГ и нефропатией способствовало снижению уровня микроальбуминурии, концентраций свободного тромбомодулина и ингибитора активатора плазминогена в крови.

Недавно опубликовано интересное экспериментальное исследование моксонидина (Моксогамма®), одного и в сочетании с симвастатином, у крыс, подвергшихся воздействию никотина как имитации курения (M.A. Nasr et al., 2010). Было установлено, что сочетанное применение привело к нивелированию никотин-индуцированного поражения почек, уменьшению оксидативного стресса.

Как уже упоминалось, важный аспект применения моксонидина (Моксогамма®) — это его назначение при сочетании артериальной гипертензии и метаболического синдрома.

С каждым годом растет количество пациентов, у которых повышение АД сочетается с ожирением, гиперлипидемиями, нарушением толерантности к углеводам или сахарным диабетом. В связи с этим возрастают требования к используемому лечению, которое как минимум должно быть метаболически нейтральным, а в идеале должно оказывать эффект на сопутствующие факторы риска.

Множество экспериментальных работ показали, что лечение моксонидином (Моксогамма®) вызвало улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину (P. Ernsberger et al., 1999). A. Naenni et al. (1999) в клинике также продемонстрировали повышение чувствительности тканей к инсулину у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам.

В другое клиническое исследование (H. Lithell, 1998) были включены пациенты с мягкой АГ и ожирением. После «отмывочного» периода пациенты были рандомизированы для получения плацебо или моксонидина (Моксогамма®) (0,2 мг

2 раза/сут). Среди методов исследования использовалось определение чувствительности к инсулину, суточное АД-мониторирование, глюкозотолерантный тест. Лечение хорошо переносилось, отказов от приема препарата не отмечено. Помимо достоверного гипотензивного эффекта моксонидин (Моксогамма®) повышал индекс инсулиновой чувствительности в среднем на 11 %. В группе плацебо эти показатели оставались неизменными.

Имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют, что посредством воздействия на имидазолиновые I1-рецепторы в печени моксонидин (Моксогамма®) тормозит синтез и секрецию триглицеридов печени более чем на 75 % от исходного (R.A. Velliquette et al., 2006). Хотя столь выраженное воздействие на липидный обмен в клинических исследованиях пока не подтверждено, потенциально моксонидин (Моксогамма®) может быть полезен пациентам с ожирением и гиперлипидемией.

Таким образом, благоприятное влияние моксонидина (Моксогамма®) на компоненты нарушенного метаболизма у пациентов с АГ может, объединив различные эффекты, предоставить дополнительную выгоду при лечении.

Действие моксонидина (Моксогамма®) на ОПСС, повышенный симпатический тонус предполагает его положительное влияние при сердечной недостаточности. Существуют несколько небольших исследований у пациентов с СН, в которых моксонидин (Моксогамма®) назначался в дополнение к стандартной терапии. При этом моксонидин (Моксогамма®) урежал ЧСС, снижал АД и ОПСС и уменьшал клинические проявления СН. Однако в специально запланированном многоцентровом международном исследовании MOXCON, включавшем около 2000 пациентов с СН, моксонидин (Моксогамма®) не только не улучшал общий прогноз, но и ассоциировался с возрастанием риска внезапной смерти и прогрессированием сердечной недостаточности, что послужило основанием для досрочного прекращения исследования. Неудача данного исследования может быть связана с особенностью дизайна (использование высокой дозы, особая пролонгированная форма, подбор пациентов). Тем не менее дальнейшие исследования, возможно, смогут дать объективную оценку действия моксонидина (Моксогамма®) при СН.

Итак, моксонидин, находящийся в клинической практике более 20 лет, представленный на украинском рынке в том числе препаратом Моксогамма®, обладает целым спектром качеств, позволяющих использовать его по разнообразным показаниям. К нему не утрачивается интерес как в эксперименте, так и в клинике, что свидетельствует о дальнейших перспективах его применения.

## Список литературы

1. Ann N.Y. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension // *J. Clin. Pharm. Ther.* — 2005 Oct. — 30(5). — 433-7.
2. Frei M., Kuster L., Gardosch von Krosigk P.P., Koch H.F., Kuppers H. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1994. — 24 Suppl. 1. — S25-8.
3. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // *J. Hypertens. Suppl.* — 1999 Aug. — 17(3). — S29-35.
4. Hausberg M., Tokmak F., Pavenstadt H., Kramer B.K., Rump L.C. Effects of moxonidine on sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease // *J. Hypertens.* — 2010 Jul 14.
5. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., Triposkiadis P., Tsoukala C., Kyriaki D., Votteas V., Kyriakidis M. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1998 Oct. — 12(5). — 463-7.
6. Lithell H.O. Insulin resistance and diabetes in the context of treatment of hypertension // *Blood Press.* — 1998. — Suppl 3. — 28-31.
7. Lotti G., Gianrossi R. Moxonidine vs. captopril in minor to intermediate hypertension. Double-blind study of effectiveness and tolerance // *Fortschr. Med.* — 1993 Sep 30. — 111(27). — 429-32.
8. Masajtis-Zagajewska A., Majer J., Nowicki M. Effect of moxonidine and amlodipine on serum YKL-40, plasma lipids and insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive patients — a randomized, crossover trial // *Hypertension Research.* — 2010 April. — 33. — 348-353. doi:10.1038/hr.2010.6
9. Nasr M.A., El-Gowilly S.M., El-Mas M.M. Comparable renovascular protective effects of moxonidine and simvastatin in rats exposed to cigarette smoke // *Vascul. Pharmacol.* — 2010 Jul-Aug. — 53(1-2). — 53-60. Epub 2010 Mar 27.
10. Prichard B.N., Jager B.A., Luszick J.H., Kuster L.J., Verboom C.N., Hughes P.R., Sauer mann W., Kuppers H.E. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension // *Blood Press.* — 2002. — 11(3). — 166-72.
11. Reid J.L., Panfilov V., MacPhee G., Elliott H.L. Clinical pharmacology of drugs acting on imidazoline and adrenergic receptors. Studies with clonidine, moxonidine, rilmenidine, and atenolol // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1995 Jul 12. — 763. — 673-8.
12. Velliquette R.A., Kossover R., Previs S.F., Ernsberger P. Lipid-lowering actions of imidazoline antihypertensive agents in metabolic syndrome X // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* — 2006 Jan. — 372(4). — 300-12. Epub 2006 Jan 17.
13. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Агонисты имидазолиновых рецепторов: применение в клинической практике // *Фарматека.* — 2002. — № 7/8. — С. 42-47.
14. Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Имидазолиновые рецепторы центральной нервной системы и регуляция кровообращения // *Consilium Medicum.* — 2002. — Т. 8, № 4.
15. Чазова И.Е. Агонисты имидазолиновых рецепторов — препараты первого ряда в лечении артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия.* — 2002. — Т. 8, № 4.
16. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Жукова В.А. Метаболический синдром у женщин в постменопаузе: сравнительная оценка влияния моксонидина и метопролола на уровень артериального давления и инсулинорезистентность // *Обзоры клинической кардиологии: международный медицинский бюллетень.* — 2006. — 4. — 30-37.

Впервые опубликовано  
в «Русском медицинском журнале», № 18, 2010

Получено 13.02.13 □

**Симпозіуми представлені для підготовки перед їх проходженням в он-лайн режимі на сайтах: [www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com) або [www.nephrology.kiev.ua](http://www.nephrology.kiev.ua).**

Зареєструвавшись на вибраному вами сайті в режимі он-лайн, ви відповідаєте на запитання семінару. Вам надаються можливі спроби для того, щоб набрати 90 % правильних відповідей. Після проходження семінару ви отримуєте 0,4 бала, що підтверджується відповідним сертифікатом ([www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com) — для ДонМУ ім. М. Горького, [www.nephrology.kiev.ua](http://www.nephrology.kiev.ua) для НМАПО ім. П.Л. Шупика). Сертифікат можна самостійно безкоштовно роздрукувати з сайту або замовити через сайт у магазинах медкниги «Буквамед».

## СИМПОЗІУМ «АНЕМІЯ ТА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ НИРОК У ДІТЕЙ»

**Проводять:** кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

### **Шановні колеги!**

Для того, щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з текстами Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок та Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН (хронічній хворобі нирок).

### **Питання до симпозіуму № 101 «Анемія та артеріальна гіпертензія при хронічному захворюванні нирок у дітей»**

#### **1. Антигіпертензивне лікування у дітей із недіалізною стадією ХХН треба починати, коли АТ:**

- стабільно вищий за 90-й перцентиль для даного віку, статі та зросту;
- стабільно вищий за 95-й перцентиль для даного віку, статі та зросту;
- стабільно вищий за 99-й перцентиль для даного віку, статі та зросту;
- стабільно вищий за 80-й перцентиль для даного віку, статі та зросту;
- більший за 10/5 мм рт.ст.

*При неправильній відповіді див. п. 6.1 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

#### **2. Який тиск слід вважати цільовим у дітей з недіалізною ХХН (зокрема, з протейнурією)?**

— АТ знижується послідовно для досягнення систолічного і діастолічного меншого або рівного 95-му перцентилю для даного віку, статі та зросту, якщо досягнення цих цілей не обмежене ознаками або симптомами гіпотонії;

— АТ знижується послідовно для досягнення систолічного і діастолічного меншого або рівного 75-му перцентилю для даного віку, статі та зросту, якщо досягнення цих цілей не обмежене ознаками або симптомами гіпотонії;

— АТ знижується послідовно для досягнення систолічного і діастолічного меншого або рівного 50-му перцентилю для даного віку, статі та зросту, якщо досягнення цих цілей не обмежене ознаками або симптомами гіпотонії;

— АТ знижується послідовно для досягнення систолічного і діастолічного меншого або рівного 25-му перцентилю для даного віку, статі та зросту,

якщо досягнення цих цілей не обмежене ознаками або симптомами гіпотонії;

— менший за початково встановлений на 10/5 мм рт.ст.

*При неправильній відповіді див. п. 6.2 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**3. У дітей із недіалізною ХХН (зокрема, з протей-нурією) АТ знижується послідовно для досягнення систолічного і діастолічного меншого або рівного 50-му перцентилю для даного віку, статі та зросту, якщо:**

— досягнення цих цілей не обмежене ознаками або симптомами гіпотонії;

— досягнення цих цілей можливе при використанні не більше трьох антигіпертензивних препаратів;

— досягнення цих цілей можливе протягом не більше трьох місяців;

— досягнення цих цілей показано для дітей віком понад три роки;

— усі відповіді правильні.

*При неправильній відповіді див. п. 6.2 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**4. Які препарати є першим рядом вибору в лікуванні артеріальної гіпертензії у дітей із недіалізною ХХН незалежно від рівня протейнурії?**

— БРА або ІАПФ;

— тільки ІАПФ;

— тільки БРА;

— ІАПФ або блокатори кальцієвих каналів;

— тільки петльові діуретики.

*При неправильній відповіді див. п. 6.3 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**5. Анемія діагностується у дітей із ХХН віком 15–18 років при рівні гемоглобіну крові:**

— < 135 г/л у чоловічої статі та < 120 г/л у жіночої;

— < 130 г/л у чоловічої статі та < 120 г/л у жіночої;

— < 120 г/л незалежно від статі;

— < 110 г/л незалежно від статі;

— індивідуально, залежно від віку, статі та маси тіла.

*При неправильній відповіді див. п. 1.2.1 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**6. Залежно від віку анемія у дітей із ХХН діагностується:**

— якщо концентрація гемоглобіну < 110 г/л у дітей 0,5–5 років, 115 г/л у дітей 5–12 років, 120 г/л у дітей 12–15 років;

— якщо концентрація гемоглобіну < 100 г/л у дітей 0,5–5 років, 110 г/л у дітей 5–12 років, 120 г/л у дітей 12–15 років;

— якщо концентрація гемоглобіну < 110 г/л у дітей 0,5–5 років, 120 г/л у дітей 5–15 років;

— < 135 г/л у чоловічої статі і < 120 г/л у жіночої;

— немає залежності від віку.

*При неправильній відповіді див. п. 1.2.2 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**7. У дітей із ХХН та анемією (незалежно від віку і стадії ХХН) наступні тести слід використовувати для первинної оцінки анемії:**

— загальний клінічний аналіз крові, абсолютна кількість ретикулоцитів, сироватковий рівень феритину, сироваткове насичення трансферином (TSAT), сироватковий вміст вітаміну В<sub>12</sub> і рівень фолієвої кислоти;

— загальний клінічний аналіз крові, абсолютна кількість ретикулоцитів, сироватковий рівень феритину, сироваткове насичення трансферином (TSAT);

— загальний клінічний аналіз крові, сироватковий рівень феритину, сироваткове насичення трансферином (TSAT), рівень фолієвої кислоти;

— загальний аналіз крові, вміст заліза та ретикулоцитів;

— визначається залежно від рівня анемії.

*При неправильній відповіді див. п. 1.3 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**8. У дітей із ХХН без анемії слід вимірювати концентрацію гемоглобіну за клінічними показаннями та:**

— мінімум раз на рік у пацієнтів із ХХН 3;

— принаймні двічі на рік у пацієнтів із ХХН 4–5НД;

— принаймні кожні 3 місяці у пацієнтів із ХХН 5ГД і ХХН 5ПД;

— усі відповіді правильні;

— усі відповіді неправильні.

*При неправильній відповіді див. п. 1.1.1 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**9. У дітей із ХХН і анемією, які не лікуються з ЕСА, слід вимірювати концентрацію гемоглобіну за клінічними показаннями та:**

— принаймні кожні 3 місяці у пацієнтів із ХХН 3–5НД і ХХН 5ПД;

— принаймні щомісяця у пацієнтів із ХХН 5ГД;

— обидві відповіді правильні;

— усі відповіді неправильні.

*При неправильній відповіді див. п. 1.1.2 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**10. Терапію еритропоетин-стимулюючими агентами (еритропоетинами) слід призначати дітям із ХХН:**

— із рівнем гемоглобіну, меншим за 110 г/л;

— із рівнем гемоглобіну, меншим за 100 г/л;

— із рівнем гемоглобіну, меншим за 90 г/л;

— із рівнем гемоглобіну, меншим за 100 г/л, при неефективності попередньої корекції препаратами заліза щонайменше 1 місяць;

— вибір концентрації гемоглобіну, при якому починається терапія ЕСА у кожного окремого пацієнта, повинен включати аналіз потенційних переваг і потенційної шкоди.

При неправильній відповіді див. п. 3.1–3.3 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.

**11. У всіх дітей із ХХН, які отримують терапію ЕСА, цільова концентрація гемоглобіну знаходиться у діапазоні:**

— 120–130 г/л;

— 110–120 г/л;

— 100–110 г/л;

— 115–125 г/л;

— визначається індивідуально залежно від стану хворого.

При неправильній відповіді див. п. 3.7 клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.

**12. Клінічні практичні настанові KDIGO (2012) з анемії при ХХН покликани забезпечити керівництво з діагностики, оцінки, ведення і лікування для всіх пацієнтів із ХХН:**

— без діалізу, на діалізі, з пересадженою ниркою, дітей тощо, які мають ризик або наявну анемію;

— без діалізу для дорослих і дітей тощо, які мають ризик або наявну анемію;

— на діалізі і з пересадженою ниркою для дорослих і дітей тощо, які мають ризик або наявну анемію;

— усі відповіді правильні;

— усі відповіді неправильні.

При неправильній відповіді див. резюме Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.

**13. У пацієнтів зі зниженням відповіді на ЕСА ми пропонуємо уникати повторного підвищення дози ЕСА відповідно до маси тіла:**

— більше ніж удвічі;

— більше ніж утричі;

— більше ніж удвічі протягом найближчих трьох місяців;

— більше ніж утричі протягом найближчих трьох місяців;

— не слід застосовувати обмеження дози ЕСА.

При неправильній відповіді див. п. 3.13.1 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.

**14. Як допоміжний засіб при лікуванні ЕСА рекомендується використовувати:**

— андрогени;

— вітаміни С, D і Е;

— фолієву кислоту;

— L-карнітин та пентоксифілін;

— не використовувати жодний засіб.

При неправильній відповіді див. п. 3.16.1, 2 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.

**15. Рішення переливати еритроцити пацієнту з ХХН без гострої анемії:**

— не базується на будь-якому визначеному рівні гемоглобіну, а повинно бути обумовлене появою симптомів, викликаних анемією;

— базується на рівні гемоглобіну, меншому за 60 г/л;

— базується на рівні гемоглобіну, меншому за 60 г/л і повинно бути обумовлене появою симптомів, викликаних анемією;

— базується на рівні гемоглобіну, меншому за 40 г/л.

При неправильній відповіді див. п. 4.1.4 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.

## СИМПОЗИУМ «АНЕМІЯ У ПРАКТИЦІ НЕФРОЛОГА»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

### Шановні колеги!

Для того, щоб правильно відповісти на запитання до цього семінару, уважно ознайомтеся з текстом Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.

## Питання до симпозиуму № 102 «Анемія у практиці нефролога»

**1. Анемія діагностується у пацієнтів із ХХН віком понад 15 років при рівні гемоглобіну крові:**

- < 135 г/л у чоловічої статі і < 120 г/л у жіночої;
- < 130 г/л у чоловічої статі і < 120 г/л у жіночої;
- < 120 г/л незалежно від статі;
- < 110 г/л незалежно від статі;

— усі відповіді правильні залежно від клінічної ситуації.

При неправильній відповіді див. п. 1.2.1 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.

**2. У пацієнтів із ХХН та анемією (незалежно від віку і стадії ХХН) наступні тести слід використовувати для первинної оцінки анемії:**

— загальний клінічний аналіз крові, абсолютна кількість ретикулоцитів, сироватковий рівень феритину, сироваткове насичення трансферином (TSAT), сироватковий вміст вітаміну В<sub>12</sub> і рівень фолієвої кислоти;

— загальний клінічний аналіз крові, абсолютна кількість ретикулоцитів, сироватковий рівень феритину, сироваткове насичення трансферином (TSAT);

— загальний клінічний аналіз крові, сироватковий рівень феритину, сироваткове насичення трансферином (TSAT), рівень фолієвої кислоти;

— загальний аналіз крові, абсолютна кількість ретикулоцитів та вміст заліза сироватки крові;

— усі відповіді правильні залежно від клінічної ситуації.

При неправильній відповіді див. п. 1.3 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.

**3. У пацієнтів із ХХН без анемії слід вимірювати концентрацію гемоглобіну за клінічними показаннями та:**

- мінімум раз на рік у пацієнтів із ХХН 3;

— принаймні двічі на рік у пацієнтів із ХХН 4–5НД;

— принаймні кожні 3 місяці у пацієнтів з ХХН 5ГД і ХХН 5ПД;

— усі відповіді правильні;

— усі відповіді неправильні.

При неправильній відповіді див. п. 1.1.1 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.

**4. У пацієнтів із ХХН і анемією, які не лікуються з ЕСА, слід вимірювати концентрацію гемоглобіну за клінічними показаннями та:**

— принаймні кожні 3 місяці у пацієнтів із ХХН 3–5НД і ХХН 5ПД;

— принаймні щомісяця у пацієнтів із ХХН 5ГД;

— обидві відповіді правильні;

— обидві відповіді неправильні.

При неправильній відповіді див. п. 1.1.2 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.

**5. Призначення внутрішньовенного заліза пацієнтам із ХХН НД як альтернативи пероральної терапії залізом протягом 1–3 місяців доцільне, якщо:**

— бажаним є збільшення концентрації гемоглобіну без застосування лікування еритропоетином і TSAT ≤ 30 %, феритин ≤ 500 нг/мл (≤ 500 мкг/л);

— бажаним є збільшення концентрації гемоглобіну без застосування лікування еритропоетином і TSAT ≤ 20 %, феритин ≤ 250 нг/мл (≤ 500 мкг/л);

— бажаним є швидкий приріст гемоглобіну на тлі застосування еритропоетину;

— усі відповіді неправильні;

— усі відповіді правильні залежно від клінічної ситуації.

При неправильній відповіді див. п. 2.1.2 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.

**6. Коли призначається початкова доза внутрішньовенного декстрану/недекстрану заліза, рекомендується:**

— щоб пацієнти були під контролем протягом 60 хвилин після інфузії, а реанімаційні засоби були доступні в разі необхідності;

— щоб пацієнти були під контролем протягом 3 годин після інфузії, а реанімаційні засоби були доступні в разі необхідності;

— щоб пацієнти були під контролем протягом 6 годин після інфузії, а реанімаційні засоби були доступні в разі необхідності:

— усі відповіді неправильні;

— усі відповіді правильні залежно від клінічної ситуації.

*При неправильній відповіді див. п. 2.3 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**7. Для пацієнтів із ХХН НД та концентрацією гемоглобіну < 100 г/л рішення про початок терапії еритропоетином:**

— має бути індивідуалізованим та заснованим на швидкості зменшення концентрації гемоглобіну та попередній відповіді на терапію залізом:

— проводиться на підставі рівня гемоглобіну, незважаючи на швидкості зменшення концентрації гемоглобіну та попередній відповіді на терапію залізом;

— призначення еритропоетину є безумовним;

— призначення еритропоетину показано лише за умов попереднього використання препаратів заліза протягом щонайменше одного місяця;

— усі відповіді правильні залежно від клінічної ситуації.

*При неправильній відповіді див. п. 3.4.2 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**8. Для пацієнтів із ХХН 5Д еритропоетин-терапія призначається, коли рівень гемоглобіну становить:**

— 90–100 г/л;

— 100–110 г/л;

— 80–90 г/л;

— 80–100 г/л;

— усі відповіді правильні залежно від клінічної ситуації.

*При неправильній відповіді див. п. 3.4.3 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**9. Для пацієнтів із ХХН НД і ХХН 5ПД пропонується:**

— підшкірне введення еритропоетин-стимулюючих агентів (еритропоетинів);

— внутрішньовенне або підшкірне введення еритропоетин-стимулюючих агентів (еритропоетинів);

— внутрішньовенне введення еритропоетин-стимулюючих агентів (еритропоетинів);

— внутрішньом'язове введення еритропоетин-стимулюючих агентів (еритропоетинів);

— усі відповіді неправильні.

*При неправильній відповіді див. п. 3.9.1, 3.9.2 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**10. Як допоміжний засіб лікування анемії у пацієнтів із ХХН, які отримують еритропоетин-стимулюючу терапію, рекомендовано використовувати:**

— андрогени;

— вітаміни С, D і Е;

— фолієву кислоту;

— L-карнітин та пентоксифілін;

— жодний з перелічених;

*При неправильній відповіді див. п. 3.16.1, 3.16.2 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**11. Клінічні практичні настанові KDIGO (2012) з анемії при ХХН покликані забезпечити керівництво з діагностики, оцінки, ведення й лікування для всіх пацієнтів із ХХН:**

— без діалізу, на діалізі, з пересадженою ниркою, дітей тощо, які мають ризик або наявну анемію;

— без діалізу для дорослих і дітей тощо, які мають ризик або наявну анемію;

— на діалізі та з пересадженою ниркою для дорослих і дітей тощо, які мають ризик або наявну анемію;

— усі відповіді правильні;

— усі відповіді неправильні.

*При неправильній відповіді див. резюме Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**12. У пацієнтів зі зниженням відповіді на ЕСА ми пропонуємо уникати повторного підвищення дози ЕСА відповідно до маси тіла:**

— більше ніж удвічі;

— більше ніж утричі;

— більше ніж удвічі протягом найближчих трьох місяців;

— більше ніж утричі протягом найближчих трьох місяців;

— не слід застосовувати обмеження дози ЕСА.

*При неправильній відповіді див. п. 3.13.1 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**13. Рішення переливати еритроцити пацієнту з ХХН без гострої анемії:**

— не базується на будь-якому визначеному рівні гемоглобіну, а повинно бути обумовлено появою симптомів, викликаних анемією;

— базується на рівні гемоглобіну, меншому за 60 г/л;

— базується на рівні гемоглобіну, меншому за 60 г/л, і повинно бути обумовлено появою симптомів, викликаних анемією;

— базується на рівні гемоглобіну, меншому за 40 г/л.

*При неправильній відповіді див. п. 4.1.4 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**14. Для антитіло-опосередкованої червоноклітинної анемії характерно:**

— розвиток симптомів при застосуванні терапії ЕСА понад 8 тижнів;

— раптове швидке зниження концентрації гемоглобіну в межах від 0,5 до 1,0 г/дл (від 5 до 10 г/л) за тиждень;

— або потреба в гемотрансфузії приблизно 1–2 рази на тиждень;

— нормальний рівень тромбоцитів і лейкоцитів та абсолютна кількість ретикулоцитів менше 10 000/мл;

— усі відповіді правильні.

*При неправильній відповіді див. п. 3.17.1 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

**15. Для лікування пацієнтів із антитіло-опосередкованою ЧКА доцільно використовувати:**

— пегінесатид;

— ритуксимаб;

— надвисокі дози еритропоетинів;

— пульс-терапію метилпреднізолоном і надвисокі дози еритропоетинів;

— усі відповіді правильні.

*При неправильній відповіді див. п. 3.17.3 Клінічних практичних настанов KDIGO (2012) з анемії при ХХН.*

## СИМПОЗІУМ «ТЕРАПЕВТИЧНА ТАКТИКА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ»

**Проводять:** кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

### Шановні колеги!

Для того, щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з текстом Настанови KDIGO для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.

### Питання до симпозиуму № 103 «Терапевтична тактика у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та супутньою артеріальною гіпертензією»

**1. Заохочення до змін способу життя пацієнтів з ХХН з метою зниження артеріального тиску і поліпшення довгострокових серцево-судинних та інших наслідків включає:**

— досягнення або підтримку здорової маси тіла (ІМТ від 20 до 25), зниження споживання солі до 5 г хлориду натрію, виконання програми фізичних вправ 30 хвилин 5 разів на тиждень, обмеження споживання алкоголю;

— досягнення або підтримку здорової маси тіла (ІМТ від 25 до 30), зниження споживання солі до 3 г хлориду натрію, виконання програми фізичних вправ 30 хвилин 7 разів на тиждень, обмеження споживання алкоголю;

— індивідуальний вибір заходів, що сприятимуть комфортному стану пацієнта;

— усі підходи правильні залежно від клінічної ситуації;

— усі підходи правильні залежно від віку хворого.

*При неправильній відповіді див. п. 2.3 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**2. Пацієнти без діабету з недіалізною ХХН і екскрецією альбуміну з сечею від 30 мг до 300 мг/добу і систолічним АТ > 130 мм рт.ст. або діастолічним > 80 мм рт.ст. отримують ІАПФ або БРА для підтримки:**

— цільового систолічного АТ ≤ 130 мм рт.ст. і діастолічного ≤ 80 мм рт.ст.;

— цільового систолічного АТ ≤ 140 мм рт.ст. і діастолічного ≤ 90 мм рт.ст.;

— цільового систолічного АТ ≤ 150 мм рт.ст. і діастолічного ≤ 90 мм рт.ст.;

— цільового систолічного АТ ≤ 140 мм рт.ст. і діастолічного ≤ 80 мм рт.ст.;

— цільового систолічного АТ ≤ 140 мм рт.ст. і діастолічного ≤ 100 мм рт.ст.;

*При неправильній відповіді див. п. 3.2 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**3. Пацієнти з діабетом і недіалізною ХХН і екскрецією альбуміну сечею від 30 мг на добу і систолічним АТ > 130 мм рт.ст. або діастолічним > 80 мм рт.ст. отримують ІАПФ або БРА для підтримки:**

— цільового систолічного АТ ≤ 130 мм рт.ст. і діастолічного ≤ 80 мм рт.ст.;

— цільового систолічного АТ ≤ 140 мм рт.ст. і діастолічного ≤ 90 мм рт.ст.;

— цільового систолічного АТ ≤ 150 мм рт.ст. і діастолічного ≤ 90 мм рт.ст.;

— цільового систолічного АТ ≤ 140 мм рт.ст. і діастолічного ≤ 100 мм рт.ст.;

— цільового систолічного АТ ≤ 130 мм рт.ст. і діастолічного ≤ 90 мм рт.ст.

*При неправильній відповіді див. п. 4.2 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**4. Реципієнти з нирковим трансплантатом, офісний систолічний АТ яких стабільно перевищує 130 мм рт.ст. або діастолічний стабільно > 80 мм рт.ст., повинні лікуватись для досягнення:**

— цільового систолічного АТ  $\leq 130$  мм рт.ст. і діастолічного  $\leq 80$  мм рт.ст. незалежно від рівня екскреції альбуміну з сечею;

— цільового систолічного АТ  $\leq 130$  мм рт.ст. і діастолічного  $\leq 80$  мм рт.ст. за наявності екскреції альбуміну з сечею понад 30 мг/добу;

— цільового систолічного АТ  $\leq 130$  мм рт.ст. і діастолічного  $\leq 80$  мм рт.ст. за наявності екскреції альбуміну з сечею понад 300 мг/добу;

— цільового систолічного АТ  $\leq 140$  мм рт.ст. і діастолічного  $\leq 80$  мм рт.ст. за наявності екскреції альбуміну з сечею понад 30 мг/добу;

— цільового систолічного АТ  $\leq 130$  мм рт.ст. і діастолічного  $\leq 90$  мм рт.ст. за наявності екскреції альбуміну з сечею понад 30 мг/добу.

*При неправильній відповіді див. п. 5.1 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**5. У пацієнтів будь-якого віку (в тому числі у дітей) з недіалізною ХХН, яким показано лікування антигіпертензивними препаратами, незалежно від рівня протеїнурії слід використовувати:**

— БРА або ІАПФ;

— починати терапію з ІАПФ;

— починати терапію з БРА;

— блокатори кальцієвих каналів для пацієнтів старше 50 років, ІАПФ — для пацієнтів молодше 50 років;

— будь-який препарат, що ефективно знижує АТ.

*При неправильній відповіді див. п. 3.4 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**6. Режими лікування гіпертензії для літніх пацієнтів із недіалізною ХХН встановлюються:**

— до досягнення цільового систолічного АТ < 140 мм рт.ст., діастолічного — < 80 мм рт.ст.;

— індивідуально, з урахуванням віку, супутніх захворювань та інших методів лікування, більшої частоти електролітних розладів, гострого погіршення функції нирок, ортостатичної гіпотензії і побічних ефектів лікарських засобів;

— до досягнення цільового систолічного АТ < 130 мм рт.ст., діастолічного — < 80 мм рт.ст.;

— до досягнення цільового систолічного АТ < 140 мм рт.ст., діастолічного — < 90 мм рт.ст.;

— до досягнення цільового систолічного АТ < 150 мм рт.ст., діастолічного — < 90 мм рт.ст.

*При неправильній відповіді див. п. 7.1 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**7. Пацієнти без діабету з недіалізною ХХН і екскрецією альбуміну з сечею понад 300 мг/добу і систолічним АТ > 130 мм рт.ст. або діастолічним > 80 мм рт.ст. отримують ІАПФ або БРА для підтримки:**

— цільового систолічного АТ  $\leq 130$  мм рт.ст. і діастолічного  $\leq 80$  мм рт.ст.;

— цільового систолічного АТ  $\leq 140$  мм рт.ст. і діастолічного  $\leq 90$  мм рт.ст.;

— цільового систолічного АТ  $\leq 150$  мм рт.ст. і діастолічного  $\leq 90$  мм рт.ст.;

— цільового систолічного АТ  $\leq 150$  мм рт.ст. і діастолічного  $\leq 100$  мм рт.ст.;

— цільового систолічного АТ  $\leq 140$  мм рт.ст. і діастолічного  $\leq 100$  мм рт.ст.

*При неправильній відповіді див. п. 3.3 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**8. Індивідуалізація цільового АТ і засобів його досягнення у пацієнтів із ХХН проводиться відповідно:**

— до віку, наявних серцево-судинних та інших супутніх захворювань, ризику прогресування ХХН, наявності або відсутності ретинопатії (у пацієнтів із ХБП і цукровим діабетом) і переносимості лікування;

— класу препарату, який найефективніше знижує АТ до цільових значень;

— віку хворого;

— функціонального стану нирок;

— усі відповіді правильні.

*При неправильній відповіді див. п. 2.1 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**9. Наявність постуральної гіпотензії при лікуванні пацієнтів БРА або ІАПФ із ХХН:**

— є нерідким симптомом, який слід контролювати регулярно під час лікування;

— не є актуальною для пацієнтів, які страждають від ХХН;

— виникає лише при призначенні симпатолітиків;

— виникає лише при тривалому перебігу ХХН;

— усі відповіді правильні.

*При неправильній відповіді див. п. 2.2 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**10. Призначення ІАПФ або БРА у пацієнтів із ХХН:**

— потребує корекції дози залежно від ШКФ;

— потребує корекції дози залежно від рівня креатиніну сироватки крові;

— потребує корекції дози залежно від водовидільної функції нирок;

- не потребує корекції при ХХН;
- усі відповіді правильні.

**11. У дорослих реципієнтів нирок антигіпертензивний засіб вибирається:**

— з урахуванням часу після трансплантації, використання інгібіторів кальциневрину, наявності або відсутності стійкої альбумінурії та інших супутніх захворювань;

- серед ІАПФ;
- серед БРА;
- серед блокаторів кальцієвих каналів;
- усі відповіді неправильні.

*При неправильній відповіді див. п. 5.2 Настанови KDIGO (2012) для клінічної практики з регулювання артеріального тиску при хронічному захворюванні нирок.*

**12. Які з препаратів належать до групи ІАПФ:**

- лізиноприл, еналаприл;
- раміприл, зофеноприл;
- моноприл, трандолаприл;
- моксонідин, ебрантил;
- усі, крім моксонідину та ебрантилу.

**13. Які з препаратів належать до групи БРА:**

- лозартан, кандесартан;
- ірбесартан, олмесартан;
- телмісартан, валсартан;
- товаптан;
- усі, крім товаптану.

**14. Який із перелічених блокаторів кальцієвих каналів має переваги при призначенні у пацієнтів із ХХН:**

- лерканідипін;
- амлодипін;
- фелодипін;
- ніфедипін;
- усі перелічені.

**15. Які з перелічених комбінацій мають доказову базу при ХХН:**

- еналаприл + лерканідипін (корипрен);
- трандолаприл + верапаміл (тарка);
- периндоприл + індапамід (ноліпрел-форте);
- усі відповіді правильні;
- усі відповіді неправильні.

# ПОСЛЕДИПЛОМНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ОН-ЛАЙН



Участие  
в симпозиумах, проводимых  
при содействии АМО Украины,  
осуществляется он-лайн  
на сайте

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



## Преимущества участия в он-лайн тестировании:

- В настоящее время на сайте Ассоциации доступны к прохождению более 120 симпозиумов для врачей разных специальностей. С печатной версией новых симпозиумов и вопросов тестовых заданий можно ознакомиться в периодических изданиях, выпускаемых при поддержке АМО Украины, по мере их планового выхода в печать в 2013 году. Пройти тестовые задания и получить сертификаты участника симпозиума можно он-лайн на сайте Ассоциации.

- 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.

## 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 (ПДО), проверяют уровень своих знаний и получают дополнительные баллы к аттестации.

## РЕКВИЗИТЫ

### ДЛЯ ПЕРЕЧИСЛЕНИЯ ВСТУПИТЕЛЬНОГО И ГОДОВОГО ЧЛЕНСКИХ ВЗНОСОВ В АМО УКРАИНЫ

Оплату можно произвести, используя любую платежную систему или кассу любого банка.

Поточный рахунок — 26000210152047.

ЄДРПОУ — 36695026.

Одержувач платежу — Асоціація «Медична освіта України».

Код установи банку (МФО) — 320984.

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

Призначення платежу — членський внесок на 2013 р. \*, прізвище, ім'я, по батькові (укажіть повністю Ваши фамилию, имя, отчество).

Адреса — укажіть Ваш полный адрес.

Сума — укажіть сумму вступительного и членского взноса.

\* Просьба не менять формулировку в графе «Призначення платежу». Платежи с другой формулировкой будут возвращены. При оплате вступительного взноса формулировка не меняется.

## 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)

## Совместный анализ кинетики креатинина и объема циркулирующей крови выявляет пропущенные случаи острого повреждения почек после остановки сердца

Pickering J.W., Ralib A.M., Endre Z.H. Combining creatinine and volume kinetics identifies missed cases of Acute Kidney Injury following Cardiac Arrest // *Critical Care*. — 2013. — 17. — R7. Free online at: <http://ccforum.com/content/17/1/R7/abstract>

Материалы работы демонстрируют, как наличие нормального уровня креатинина крови может быть обманчивым в установлении острого повреждения почек (ОПП). Цель исследования: изучить диагностическую значимость разведения креатинина во время реанимационного внутривенного восстановления объема жидкости, а также оценить, является ли эта дилуция диагностически значимой в установлении ОПП, как это было описано ранее (Macedo E., Bouchard J., Soroko S.H. et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients // *Crit Care*. — 2010. — 14(3). — R82). Была разработана математическая модель, сочетающая оценку кинетики креатинина и объема циркулирующей крови. Все модели кинетики креатинина, которые применяются для диагностики ОПП на сегодняшний день, предполагают постоянный объем его распределения. В предлагаемой модели кинетика креатинина зависит от скорости вводимой жидкости, ее объема и типа (коллоидная или кристаллоидная), а также от скорости выведения жидкости с мочой.

Модель показала, что даже при агрессивной инфузионной терапии потенциальная отсрочка диагностики ОПП составляет всего несколько часов, но не дней. Введение инфузионных растворов приводит к недооценке тяжести ОПП. Модель также продемонстрировала, что разведение креатинина может быть значимым к концу болюсной инфузии. Это позволило предположить, что взятие образца крови для исследования креатинина и, возможно, для других тестов, не должно проводиться в течение первого часа после инфузии.

Для оценки достоверности модели исследовали 49 кардиологических больных с остановкой сердца и получили неожиданный результат. У 39 пациентов наблюдалось снижение концентрации креатинина в плазме в течение первых 24 часов, как и можно было бы ожидать после введения жидкостей. Однако у многих пациентов снижение концентрации креатинина было на 40 % и более, что гораздо больше, чем может быть только за счет разбавления инфузией.

Другое предположение о кинетике креатинина обычно базируется на том, что скорость продукции креатинина является постоянной величиной. Если смоделировать выраженное снижение темпов продукции креатинина в момент остановки сердца, то, возможно, это восстановление до нормальных уровней происходило в течение 24 часов, что объяснило бы «лишнее» снижение концентрации креатинина. Физиологи подтверждают, что при таких состояниях у пациентов может наблюдаться временная приостановка различных метаболических процессов, в том числе и синтеза креатинина. Этот постулат, конечно, требует дальнейшего исследования для подтверждения его подлинности.

Отдельно были проанализированы 10 пациентов, у которых не было снижения концентрации креатинина в сыворотке крови. За 24 часа у четырех из них наблюдали увеличение уровня креатинина, характеризующее развитие ОПП. Остальные шесть имели небольшие изменения в концентрации креатинина крови. У всех пациентов были изучены концентрации в плазме и моче нейтрофильной желатиназы липокаина и цистатина С. Все 10 пациентов имели повышенные уровни этих биомаркеров, что указывало на определенные структурные повреждения почек. Все 10 пациентов умерли (по сравнению с 13 из группы 39 пациентов). Авторы пришли к выводу, что если не наблюдается значительное (> 15 %) снижение концентрации креатинина вскоре после остановки сердца, то диагноз ОПП является наиболее вероятным.

## Одновременное использование диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и риск острого повреждения почек: исследование «случай-контроль»

Lapi F., Azoulay L., Yin H., Nessim S.J., Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study // *BMJ*. — 2013. — 346. — e8525. Published online 2013 January 8. doi: 10.1136/bmj.e8525

Авторы проанализировали данные пациентов из исследований клинической практики Datalink

(CPRD) — крупнейшей в мире компьютеризированной базы данных записей первичной медицинской помощи. В результате они смогли изучить очень большое число пациентов (487 372 больных) с относительно длинным периодом наблюдения, составившим 5,9 года, что позволило сгенерировать 3 047 813 человеко-лет наблюдения. В настоящем докладе установлено 2215 случаев остро повреждения почек (ОПП), что составило общий показатель заболеваемости 7/10 000 (95% доверительный интервал от 7/10 000 до 8/10 000) человеко-лет. Авторы подтвердили, что комбинация диуретиков, ИАПФ и БРА вместе с одновременным применением НПВП — важный фактор в возникновении ОПП.

Наиболее важным является то, что врачи должны быть готовы прекратить использование потенциально нефротоксичных агентов, в том числе ингибиторов АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II, а также НПВП и/или ингибиторов ЦОГ-2 в любое время, когда предполагается необъяснимое развитие ОПП.

### Вариабельность артериального давления и исходы хронической болезни почек

*Biagio Di Iorio, Andrea Pota, Maria Luisa Sirico, Serena Torraca, Lucia Di Micco, Roberto Rubino, Pasquale Guastafarro and Antonio Bellasi // Blood pressure variability and outcomes in chronic kidney disease. First published online: September 7, 2012 Source Link: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/early/2012/09/07/ndt.gfs328.full>*

Авторы исследовали вариабельность изменения артериального давления (АД) от визита к визиту на показатели смертности и необходимость начала диализа у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), не требующих диализной терапии на момент исследования. Также изучено влияние вариабельности АД на смертность пациентов после начала диализа.

**Методы.** Ретроспективное обсервационное многоцентровое исследование было проведено в трех нефрологических амбулаторных клиниках с отбором пациентов в период с 1 января 2004 года по 31 декабря 2005 года. В исследование были включены пациенты старше 18 лет со средней скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/м<sup>2</sup> без сердечно-сосудистых заболеваний. Вариабельность АД оценивалась как отношение SD к пяти значениям среднего систолического АД, записанных в течение 4–5 месяцев. Данные о начале диализа и смертности регистрировались до 31 декабря 2010 года.

**Результаты.** В целом была отобрана когорта из 374 пожилых пациентов (средний возраст — 79 лет). 232 (62 %) мужчины, у 103 (29 %) был диабет. Значимая связь между вариабельностью АД

и риском смерти, но не прогрессированием ХБП в диализную стадию была получена при одно- и многомерных корректировках (отношение риска для смертности от всех причин на 1 % увеличения вариабельности АД — 1,05, 95% доверительный интервал — 1,02–1,09, P = 0,001). Примечательно, что после начала диализа не было зарегистрировано ни одного летального исхода.

**Выводы.** Полученные результаты показывают, что оценка вариабельности АД может быть использована для стратификации риска у больных ХБП.

### Презеклампсия или хроническое заболевание почек? Формирование гипотезы

*Giorgina B. Piccoli, Pietro Gaglioti, Rossella Attini, Silvia Parisi, Carlotta Bossotti, Elena Olearo, Manuela Oberto, Martina Ferraresi, Alessandro Rolfo, Elisabetta Versino, Marilisa Biolcati and Tullia Todros // January 12, 2013 / <http://ndt.oxfordjournals.org/content/early/2013/01/11/ndt.gfs573.full.pdf+html>*

**Обоснование.** Хроническое заболевание почек (ХБП) и презеклампсия (ПЭ) встречаются у 3–5 % беременных. Они часто представлены гипертензией и протеинурией, а дифференциальная диагностика вызывает большие затруднения. Однако при ПЭ патогенез связан с ненормальным развитием плаценты, что может быть установлено по патологическим маточным и пупочным скоростям доплеровского потока, в то время как при ХБП присутствует собственно болезнь почек. Гипотеза авторов состоит в том, что доплеровские исследования могут помочь дифференцировать ПЭ с ХБП, так как скорости потока изменяются при ПЭ и нормальны при ХБП.

**Методы.** Ретроспективно отобраны пациенты, которые наблюдались в Materno-Foetal Unit (2005–2010 гг.) и имели по крайней мере одно исследование кровотока в условиях отделения. Пациенты с ХБП были включены в исследование при наличии протеинурии ( $\geq 300$  мг/сут) и гипертензии, имитируя тем самым ПЭ. Клинические данные оценивались одними и теми же людьми, клинические диагнозы были взяты в качестве ссылки. Были рассмотрены три варианта течения: изменение обеих скоростей потока сигналов (FVWs) (маточной и пупочной артерии), на основании чего предлагали прогнозировать ПЭ; нормальные FVWs в обеих артериях — предлагали прогнозировать ХБП; изменение FVW в любой артерии считали «смешанным» нарушением. Маточный кровоток считали патологическим по классическому уровню отсечения (RI > 0,58). Пупочный поток был оценен в соответствии со стандартами для гестационного возраста. Статистический анализ был проведен в SPSS.

**Результаты.** В анализ был включен 61 случай. Наличие нормального FVWs было в значительной степени связано с диагнозом ХБП ( $P = 0,0018$ ). Наоборот, присутствие обоих измененных потоков было достоверно связано с ПЭ ( $P = 0,0233$ ).

**Выводы.** При наличии протеинурии и гипертензии нормальные потоки предполагают наличие ХБП, измененные потоки — ПЭ. Проспективные исследования необходимы для того, чтобы уточнить эту гипотезу, базирующуюся на основе значимости критерия доплеровского исследования для дифференциальной диагностики между ХБП и ПЭ.

### Влияние омега-3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот на биомаркеры повреждения почек у взрослых с сахарным диабетом: результаты исследования GO-FISH

Miller E.R. 3<sup>rd</sup>, Juraschek S.P., Anderson C.A. et al. *The Effects of n-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Biomarkers of Kidney Injury in Adults With Diabetes: Results of the GO-FISH trial // Diabetes Care.* — 2012, Dec 28. (Original) PMID: 23275364

Назначение длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ -3 ПНЖК) в виде биодобавок может оказывать ренопротекторные эффекты у пациентов с сахарным диабетом, однако все предыдущие исследования были достаточно противоречивыми. Авторы провели рандомизированное контролируемое исследование по оценке влияния добавок омега-3 ПНЖК на экскрецию альбумина с мочой и маркеров поражения почек у взрослых с диабетом 2-го типа.

**Дизайн и методы.** Мы провели рандомизированное плацебо-контролируемое в двух периодах перекрестное исследование с целью проверки эффективности влияния назначения 4 г/день омега-3 ПНЖК в виде добавок на маркеры клубочковой фильтрации и повреждения почек у взрослых с дебютом диабета во взрослом возрасте и наличием белка в следовых количествах или при больших значениях протеинурии. Каждый этап длился 6 недель и начинался после 2-недельного «чистого» периода. Главным исходом было значение экскреции альбумина с мочой, второстепенным — наличие маркеров почечного повреждения (молекула повреждения почек (KIM-1), N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы (NAG), нейтрофильной желатиназы липокалин (NGAL) и печеночный белок, связывающий жирные кислоты (LFABP)), сывороточные маркеры функции почек (цистатин С, бета-2-микроглобулина и креатинин) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

**Результаты.** Из 31 человека 29 закончили оба периода. В общей сложности 55 % составили муж-

чины, 61 % — афроамериканцы, средний возраст — 67 лет. В начале исследования средний индекс массы тела (ИМТ) был 31,6 кг/м<sup>2</sup>, средняя рСКФ — 76,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а медиана 24-часовой экскреции альбумина с мочой составляла 161 мг/сут. По сравнению с плацебо  $\omega$ -3 ПНЖК проявили недостоверное влияние на экскрецию альбумина с мочой (–7,2 %, 95% ДИ от –20,6 до 8,5,  $p = 0,35$ ) и оказали значительное влияние на выделение с мочой NGAL (–16 %, 95% ДИ от –29,1 до –0,5,  $p = 0,04$ ). Не было установлено никакого влияния на сывороточные маркеры функции почек или рСКФ. В анализе подгрупп отмечали значительное снижение в 24-часовой экскреции альбумина с мочой, NGAL, LFABP и NAG среди участников, принимавших лекарства, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

**Выводы.** Эти результаты свидетельствуют о потенциальном воздействии добавок омега-3 ПНЖК на маркеры поражения почек у пациентов с сахарным диабетом, имеющих первые признаки заболевания почек. В рамках предварительного исследования эти результаты дают веские основания для долгосрочных испытаний влияния омега-3 ПНЖК на развитие прогрессирования хронического заболевания почек.

### Удлинение сроков приема преднизолона не снижает рецидивы нефротического синдрома у детей

Teeninga N., Kist-van Holthe J.E., van Rijswijk N. et al. *Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome // J. Am. Soc. Nephrol.* — 2013 Jan; 24(1). — 149-59. doi: 10.1681/ASN.2012070646. (Original) PMID: 23274956

Длительное лечение преднизолоном начальных эпизодов детского нефротического синдрома может снизить частоту рецидивов, но остается неясным, является ли это результатом увеличения длительности лечения или формированием кумулятивной дозы. Авторы провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в 69 больницах в Нидерландах. Было рандомизировано 150 детей (от 9 месяцев до 17 лет) с нефротическим синдромом, получавших 3 месяца преднизолон, затем 3 месяца плацебо ( $n = 74$ ) или 6 месяцев преднизолон ( $n = 76$ ), медиана наблюдения составила 47 месяцев. Обе группы получили равные кумулятивные дозы преднизолона (примерно 3360 мг/м<sup>2</sup>). Среди 126 детей, которые вошли в исследование, рецидивы произошли у 48 (77 %) из 62 пациентов, получавших 3 месяца преднизолон, и у 51 (80 %) из 64 пациентов, которые получали 6 месяцев преднизолон. Частые рецидивы, документируемые в соответствии с международными критериями,

наблюдались с одинаковой частотой между группами (45 и 50 % соответственно). Кроме того, не было статистически значимых различий между группами в отношении возможного начала приема поддерживающей дозы преднизолона и/или другой иммуносупрессивной терапии (50 против 59 %), гормонозависимостью или наблюдаемыми побочными эффектами. В заключение сказано, что в данном исследовании расширение начальной длительности лечения преднизолоном с 3 до 6 месяцев без увеличения кумулятивной дозы не влияло на клинические исходы у детей с нефротическим синдромом. Предыдущие выводы о том, что длительные схемы лечения приводят к снижению рецидивов, скорее всего, являлись результатом повышения суммарной дозы, а не продолжительности лечения.

### Блокада ангиотензина II у реципиентов почечного трансплантата

*Ibrahim H.N., Jackson S., Connaire J. et al. Angiotensin II Blockade in Kidney Transplant Recipients // J. Am. Soc. Nephrol. — 2013 Jan 10. (Original) PMID: 23308016*

Интерстициальный фиброз/канальцевая атрофия (IF/ТА) способствует потере почечных аллотрансплантатов, а лечение или профилактические меры этого поражения на сегодня практически отсутствуют. Было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с целью выяснения, каким образом блокада ангиотензина II препятствует интерстициальной экспансии — предшественнику фиброза. Авторы рандомизировали 153 реципиентов трансплантата на 2 группы: получавших лозартан 100 мг ( $n = 77$ ) или плацебо ( $n = 76$ ) в течение 3 месяцев после трансплантации продолжительностью лечения в течение 5 лет. Первичной конечной точкой была выбрана комбинация удвоения части коркового объема почки, занимаемого интерстицием от исходного уровня за 5 лет или ХПН. В отборе для конечного анализа использовали результаты только пациентов с адекватной оценкой структурных данных. Первичная конечная точка была достигнута у 6 из 47 пациентов, получавших лозартан, и у 12 из 44 в группе плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,39; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,13–1,15,  $p = 0,08$ ). Авторы не установили существенного влияния лозартана на сроки развития ХПН, сочетание «ХПН — смерть» пациента или удвоение уровня креатинина сыворотки крови. При вторичном анализе лозартан, вероятно, мог снизить риск комбинированной точки удвоение объема интерстициальной ткани или развитие ХПН от всех причин (ОШ 0,36, 95% ДИ 0,13–0,99,  $p = 0,05$ ), но этот вывод требует

проверки. В заключение авторами отмечено, что лечение лозартаном не привело к статистически значимому снижению комбинации расширения интерстиция или ХПН у реципиентов почечного трансплантата.

### Использование эверолимуса для лечения ангиомиолипомы, обусловленной туберозным склерозом или спорадическим лимфангиолейомиоматозом: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (EXIST-2)

*Bissler J.J., Kingswood J.C., Radzikowska E. et al. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. — 2013 Jan 10. pii: S0140-6736(12)61767-X. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X. (Original) PMID: 23312829*

**Обоснование.** Ангиомиолипомы — медленно растущие опухоли, обусловленные активацией mTOR, являются частым проявлением туберозного склероза и спорадического лимфангиолейомиоматоза. Коварный рост этих опухолей предрасполагает к развитию серьезных осложнений, включая забрюшинные кровоизлияния и нарушение функции почек. Эверолимус, дериват рапамицина, тормозит mTOR, воздействуя на активность комплекса-1 mTOR. Авторы сравнили ответ роста ангиомиолипомы при назначении эверолимуса с плацебо у пациентов с туберозным склерозом или спорадической лимфангиолейомиоматозобусловленной ангиомиолипомой.

**Методы.** В этом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании третьей фазы пациенты в возрасте 18 лет и старше, имеющие по крайней мере одну ангиомиолипому размером 3 см или больше в диаметре и установленный диагноз туберозного склероза или спорадического лимфангиолейомиоматоза, были рандомизированы в соотношении 2 : 1 с использованием интерактивной системы ответов через Интернет для перорального назначения 10 мг/сут эверолимуса или плацебо. Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов с подтвержденным ответом ангиомиолипомы — по крайней мере 50% снижением ее объема по сравнению с исходным. Это исследование зарегистрировано ClinicalTrials.gov под номером NCT00790400.

**Результаты.** 118 пациентов (средний возраст 31 год; IQR 18,0–61,0) из 24 центров в 11 странах были рандомизированы для назначения эвероли-

муса ( $n = 79$ ) или плацебо ( $n = 39$ ). По данным отчета, двойное слепое лечение получили 98 пациентов. Были зафиксированы две основные причины прекращения лечения: прогрессирование заболевания (девять пациентов, принимавших плацебо) и развитие неблагоприятных событий (два у пациентов, принимавших эверолимус, четыре — у пациентов, принимавших плацебо). Ответ ангиомиолипомы на терапию составил 42% (33 из 79, 95% ДИ 31–53%) для эверолимуса и 0% (0 из 39, 0–9%) в группе плацебо (разница ответов 42%, 24–58%; односторонний Cochran-Mantel-Haenszel тест  $p < 0,0001$ ). Наиболее частыми нежелательными явлениями в терапии эверолимусом и плацебо были стоматит (48% (38 из 79) и 8% (3 из 39) соответственно), назофарингит (24% (19 из 79) и 31% (12 из 39)) и акнеподобные поражения кожи (22% (17 из 79) и 5% (2 из 39)).

**Заключение.** Эверолимус уменьшил объем ангиомиолипом с приемлемым профилем безопасности, что может быть предложено как потенциальное лечение ангиомиолипом, ассоциированных с туберозным склерозом.

**Финансирование:** Novartis Pharmaceuticals.

## Лечение люпус-нефрита

Henderson L., Masson P., Craig J.C. et al. *Treatment for lupus nephritis // Cochrane Database Syst Rev.* — 2012 Dec 12. — 12: CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub3. (Review) PMID: 23235592

**Обоснование.** Циклофосфамид (ЦФ) в комбинации с кортикостероидами давно используется для индукции ремиссии пролиферативного волчаночного нефрита — наиболее распространенного поражения почек при системной красной волчанке. Терапия циклофосфамидом позволила снизить смертность с более 70% в 1950–1960-х годах до менее чем 10% в последние годы. Циклофосфамид в сочетании с кортикостероидами сохраняет функцию почек, но имеет ограниченную эффективность, может вызвать угасание функции яичников, инфекции и проявляет токсичное действие на мочевой пузырь. Несколько новых агентов, в том числе микофенолата мофетил (ММФ), имеют меньшую токсичность с эквивалентным темпом достижения ремиссии. Представленный материал является обновлением Кокрановского обзора, впервые опубликованного в 2004 году.

**Цель:** оценить преимущества и недостатки различных иммуносупрессивных режимов лечения при морфологически подтвержденном пролиферативном волчаночном нефрите.

**Методы.** Для этого обновления авторы провели поиск в Кокрановском регистре почечных заболеваний (до 15 апреля 2012 года), используя ссылки на исследования и поисковые термины, относящиеся к этому обзору.

**Критерии отбора:** рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и квази-РКИ-сравнения любого лечения у взрослых пациентов и детей с доказанным биопсией нефритом III, IV, V + III и V + IV классами. Все иммуносупрессивные варианты лечения были приняты к рассмотрению.

**Сбор и анализ данных.** Отобранные для анализа данные и их качественные характеристики были оценены независимо двумя авторами. Дихотомические исходы были представлены как отношение рисков (ОР) и измерений шкал с оценкой средних различий (MD) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

**Основные результаты.** Мы отобрали 50 РКИ с участием 2846 человек. Из них 45 исследований (2559 участников) анализировали индукционную терапию и шесть исследований (514 участников) — поддерживающую. В сравнении с внутривенным (IV) циклофосфамидом ММФ был так же эффективен в достижении стабильной функции почек (5 исследований, 523 участника: RR 1,05, 95% ДИ от 0,94 до 1,18) и полной ремиссии протеинурии (6 исследований, 686 участников: ОР 1,16, 95% ДИ от 0,85 до 1,58). Никаких различий в смертности (7 исследований, 710 участников: RR 1,02, 95% ДИ от 0,52 до 1,98) или манифестных инфекциях (6 исследований, 683 участника: RR 1,11, 95% ДИ от 0,74 до 1,68) не наблюдалось. Значительное снижение функции яичников (2 исследования, 498 участников: RR 0,15, 95% ДИ от 0,03 до 0,80) и алоpecia (2 исследования, 522 участника: RR 0,22, 95% ДИ от 0,06 до 0,86) наблюдалось при терапии ЦФ. В поддерживающей терапии риск рецидивов (3 исследования, 371 участник: RR 1,83, 95% ДИ от 1,24 до 2,71) был значительно выше при использовании азатиоприна по сравнению с ММФ. Несколько других назначений были сопоставлены по своим результатам, но данных было недостаточно. Общее качество исследований было разным. Особенности дизайна, проведения и анализа отобранных РКИ было трудно оценить в некоторых исследованиях из-за опущенных важных методологических деталей. Также в полной мере не были представлены статистические данные.

**Выводы.** ММФ так же эффективно, как и циклофосфамид, приводит к развитию ремиссии люпус-нефрита, но является более безопасным и несет меньшие риски потери функции яичников. ММФ более эффективен, чем азатиоприн, в поддерживающей терапии для предотвращения рецидива без увеличения клинически значимых побочных эффектов. Адекватные исследования с длительным сроком наблюдения необходимы для более точного определения рисков и возможных осложнений при использовании конкретных схем лечения. □

**Редакция журнала «Почки» выражает искреннюю признательность рецензентам оригинальных статей и экспертам клинических случаев за их профессиональную и безвозмездную работу.**

**Рецензенты:**

Василенко И.В. (№ 1),  
Марушко Т.В. (№ 2),  
Петербургский В.Ф. (№ 1, 2),  
Сиренко Ю.Н. (№ 1),  
Шевченко Т.И. (№ 1),  
Шейман Б.С. (№ 2).

**Эксперты:**

Багдасарова И.В. (№ 1),  
Дядык А.И. (№ 2).

---

## **Анонсы следующего номера:**

Комитет CME ERA-EDTA утвердил проведение 7-й академии REENA, посвященной имплементации руководств KDIGO (2012) в нефрологическую практику—7<sup>th</sup>REENA:KDIGOguidelinesapplicationinpractice. 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 журнале «Почки» № 2 (4) за 2013 год в разделе «Руководства» будет представлен перевод на украинский язык новых руководств KDIGO, 2012 (официально опубликовано в январе 2013 года).

## ПАМ'ЯТКА ДЛЯ ПАЦІЄНТА С САХАРНИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПА

Исследование КЕЕР (Kidney Early Evaluation-Programby NKF), которое включало 24 000 обследованных, установило, что у людей с недиагностированным сахарным диабетом в 64 % выявляется поражение почек, а пациенты с незначительным повышением сахара в крови в 62 % имели изменения со стороны почек. Фактически каждый второй с сахарным диабетом на момент установления диагноза уже страдает диабетической нефропатией.

### **Диабетическая нефропатия — это:**

- альбумин в моче (выявляется тестом на микроальбуминурию в разовой порции мочи);
- сниженная скорость клубочковой фильтрации (выявляется в анализе крови на креатинин);
- повышенное артериальное давление (более 130/80 мм рт.ст.);
- ночное вставание в туалет и жажда;
- повышение уровня мочевой кислоты (выявляется в анализе крови на мочевую кислоту).

### **Почему важно знать, есть ли у вас диабетическое поражение почек?**

Диабетическая нефропатия относится к группе микроангиопатий, которые вызывают повышение

артериального давления, снижение зрения, сухость кожи (в первую очередь на ногах), запоры. Однако диабетическое поражение почек является самым инвалидизирующим осложнением диабета, так как приводит к почечной недостаточности и необходимости лечения диализом (искусственной почкой) или трансплантации почки. Поэтому **для своевременного выявления поражения почек и профилактики почечной недостаточности выполняйте:**

- анализ мочи на микроальбуминурию (микроальбумин/креатинин) — 1 раз в год;
- анализ крови на креатинин и мочевую кислоту — 1 раз в год;
- измерение артериального давления — 1 раз в неделю.

Помощь в контроле состояния вам окажут эндокринолог, кардиолог или нефролог.

### **Если у вас уже есть диабетическое поражение почек, важно контролировать:**

- артериальное давление до целевого < 130/80 мм рт.ст.;
- уровень сахара на возможно более близком к нормальному уровню.

## 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

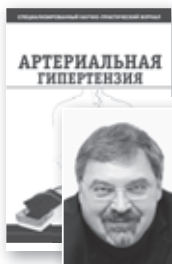
### ТЕМАТИЧЕСКИЕ НОМЕРА ГАЗЕТЫ «НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ»

- Антимикробная и противовирусная терапия
- Аллергология и пульмонология
- Гастроэнтерология
- Кардиология и ревматология
- Неврология
- Офтальмология



## Журнал «Артериальная гипертензия»

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС  
**99320**



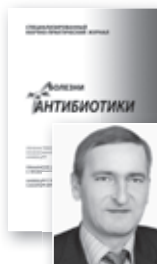
*В журнале освещаются современные подходы к диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии и ее осложнений.*

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 (ЮФ), 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**



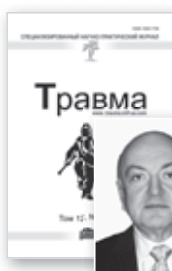
Научно-практический журнал для врачей, занимающихся лечением заболеваний почек и их осложнений.

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 подарки,  
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 сберкассу любого банка.**

**Для оплаты редакционной подписки необходимо взять стандартный бланк извещения (повідомлення) в сберкассе 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** — укажіть повністю вашу фамилию, имя, отчество.

**Адреса** — укажіть 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** — укажіть общую сумму согласно стоимости выбранных позиций.

**Пеня** — не нужно заполнять эту графу.

**Усього** — укажіть 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**

<b>H04004</b>	Актуальные проблемы нефрологии: учебно-метод. пособие/В.В.Скворцов, А.В.Тумаренко. — 160 с.	<b>31,00</b>
<b>H04019</b>	Анализы при болезнях почек и мочевыводящих путей: расшифровываем сами (2-е изд.) / Е.Н. Панкова. — 64 с.	<b>25,00</b>
<b>H04047</b>	Анемия при хронической болезни почек. : руководство / Давыдкин И.Л., Шутов А.М., Ромашева Е.П. и др. — 64 с.	<b>66,00</b>
<b>H04020</b>	Берегите почки!: рекомендации нефролога / Л.Г. Узунян. — 128 с.	<b>32,00</b>
<b>H04023</b>	Воспалительные заболевания почек / Б.И. Шулуток. — 256 с.	<b>61,00</b>
<b>H04029</b>	Все тайны энуреза / И.М. Османов, Е.И. Черноуцкая. — 192 с.	<b>32,00</b>
<b>H04039</b>	Гидронефроз: руководство / Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — 208 с.	<b>176,00</b>
<b>H04017</b>	Детская нефрология / Под ред. Н. Сигела.	<b>280,00</b>
<b>H04010</b>	Детская нефрология. Синдромный подход / Э.К. Петросян. — 192 с.	<b>146,00</b>
<b>H04046</b>	Детская нефрология: практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — 400 с.	<b>253,00</b>
<b>H04035</b>	Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. — 384 с.	<b>248,00</b>
<b>H04024</b>	Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей / М.С. Игнатова, О.В.Шатохина. — 288 с.	<b>168,00</b>
<b>H04025</b>	Диализный альманах / Е.А. Стецюк. — 340 с.	<b>91,00</b>
<b>H04031</b>	Дизурический синдром у женщин. Диагностика и лечение: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Кондратьева Ю.С. — 256 с.	<b>175,00</b>
<b>H04028</b>	Клиническая нефрология. Руководство / М.М. Батюшин, П.Е. Повилайтите. — 656 с.	<b>364,00</b>
<b>H04045</b>	Клинический диализ / Ахмад Сугейл.	<b>307,00</b>
<b>H04027</b>	Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д.Д. Иванов. — 200 с.	<b>80,00</b>
<b>H04021</b>	Лечение болезней почек. Новейший справочник / И.И. Зиберман. — 208 с.	<b>43,00</b>
<b>H04022</b>	Лечение почек диетами и травами (5-е изд.) / Л.В. Николайчук, Е.С.Козюк, И.В.Ревина. — 256 с.	<b>46,00</b>

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ [WWW.BOOKVAMED.COM.UA](http://WWW.BOOKVAMED.COM.UA)

<b>H04041</b>	Лечение почечной недостаточности / Николаев А.Ю.	<b>336,00</b>
<b>H04042</b>	Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Каблова И.В. — 224 с.	<b>193,00</b>
<b>H04032</b>	Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения: руководство / Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Руденко В.И. и др. — 224 с.	<b>160,00</b>
<b>H04013</b>	Наглядная нефрология: учебное пособие для вузов / Крис А.О'Каллагхан. Перевод с англ. Под ред. Е.М. Шилова. — 128 с.	<b>175,00</b>
<b>H04026</b>	Нефрология и урология: Учеб.пособие / А.С. Чиж, В.С. Пилотович, В.Г. Колб. — 464 с.	<b>49,00</b>
<b>H04007</b>	Нефрология. Ключи к трудному диагнозу / М.М. Батюшин.	<b>56,00</b>
<b>H04003</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>25,00</b>
<b>H04037</b>	Нефрология. Ревматология: учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. — 240 с.	<b>330,00</b>
<b>H04018</b>	Нефрология: главные аспекты. - 2-е изд., перераб. / В.М. Мавродий. — 64 с.	<b>25,00</b>
<b>H04016</b>	Нефрология: национальное руководство (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина. — 720 с.	<b>825,00</b>
<b>H04030</b>	Нефрология: учебное пособие / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук. — 168 с.	<b>105,00</b>
<b>H04036</b>	Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Е.М. Шилова. — 696 с.	<b>352,00</b>
<b>H04011</b>	Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования.- 2 изд., испр. и доп. (книга + CD-диск) / Под ред. Е.М. Шилова. — 696 с.	<b>321,00</b>
<b>H04043</b>	Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (2-ге вид., переробл.) / Іванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с.	<b>180,00</b>
<b>H04034</b>	Основи нефрології / За ред. М.О. Колесника. — 380 с.	<b>45,00</b>
<b>H04012</b>	Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с.	<b>140,00</b>
<b>H04008</b>	Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский.	<b>168,00</b>
<b>H04005</b>	Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык. — 176 с.	<b>111,00</b>
<b>H04006</b>	Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с.	<b>125,00</b>
<b>H04014</b>	Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Compendium / Под общ. ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шилова. — 640 с.	<b>204,00</b>
<b>H04015</b>	Рациональная фармакотерапия в нефрологии: Руководство для практикующих врачей / Н.А. Мухин, Л.В.Козловская, Е.М.Шилов. — 896 с.	<b>292,00</b>
<b>H04038</b>	Руководство по нефрологии (6-е изд.) / Под ред. Роберта В. Шрайера. — 560 с.	<b>275,00</b>
<b>H04040</b>	Руководство по нефрологии / Под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. — 600 с.	<b>200,00</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>99,00</b>
<b>H04048</b>	Трансплантация почки: руководство / Под ред. Я.Г. Мойсюка. — 848 с.	<b>495,00</b>
<b>H04009</b>	Хроническая болезнь почек. Место нестероидных противовоспалительных препаратов / М.М. Батюшин.	<b>101,00</b>
<b>H04033</b>	Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии / В.С.Пилотович, О.В. Калачик. — 276 с.	<b>339,00</b>
<b>H04001</b>	Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите /О.В.Синяченко, С.В.Зяблицев, П.А. Чернобривцев. — 152 с.	<b>25,00</b>
<b>Урология</b>		
<b>У01005</b>	Амбулаторно-поликлиническая андрология / А.В. Сагалов.	<b>77,00</b>
<b>У01043</b>	Андрология / Тиктинский О.Л., Калинина С.Н.	<b>300,00</b>
<b>У01055</b>	Атлас лапароскопических реконструктивных операций в урологии + DVD-5 / М. Рамалингам. — 552 с.	<b>739,00</b>
<b>У01023</b>	Атлас по детской урологии / Т.Н. Куликова. — 160 с.	<b>292,00</b>
<b>У01051</b>	Биопсия предстательной железы: руководство / Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. — 208 с.	<b>165,00</b>
<b>У01024</b>	Болезни предстательной железы / Под ред. Ю.Г. Аляева. — 240 с.	<b>175,00</b>
<b>У01019</b>	Важнейшие проблемы урологии (учебное пособие) / В.М. Мирошников.	<b>73,00</b>
<b>У01025</b>	Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция: монография / А.Л. Вёрткин. — 176 с.	<b>105,00</b>
<b>У01018</b>	Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калинченко.	<b>392,00</b>
<b>У01006</b>	Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы: учебное пособие для врачей / О.Б. Лоран. — 88 с.	<b>61,00</b>
<b>У01007</b>	Гиперактивный мочевой пузырь у женщин репродуктивного, пери- и менопаузального периода / Л.В. Аккер. — 176 с.	<b>70,00</b>

<b>У01026</b>	Детская урология: руководство для врачей / А.Г. Пугачев. — 832 с.	<b>438,00</b>
<b>У01020</b>	Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь.	<b>308,00</b>
<b>У01044</b>	Диагностика эректильной дисфункции / Б.Е.Шахов.	<b>149,00</b>
<b>У01030</b>	Диагностика эректильной дисфункции. Клиническое руководство / О.Б. Жуков. — 184 с.	<b>182,00</b>
<b>У01052</b>	Дистанционная литотрипсия в лечении мочекаменной болезни: Монография / М.К.Терещенко. — 96 с.	<b>70,00</b>
<b>У01027</b>	Заболевания мочеполовых органов / Под общ. ред. Ю.Г. Аляева. — 120 с.	<b>88,00</b>
<b>У01008</b>	Избранные лекции по урологии / Н.А. Лопаткин. — 576 с.	<b>970,00</b>
<b>У01050</b>	Клиническая андрология: руководство / Под ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива. — 800 с.	<b>924,00</b>
<b>У01009</b>	Консервативное лечение мочекаменной болезни. Пособие для врачей / И.С. Колпаков. — 148 с.	<b>77,00</b>
<b>У01059</b>	Лапароскопические ретроперитонеальные операции в урологии / Кадыров. — 184 с.	<b>205,00</b>
<b>У01031</b>	Малоинвазивная хирургия мужских половых органов / Д.Г. Курбатов, В.В.Щетинин. — 92 с.	<b>50,00</b>
<b>У01010</b>	Множественные обструкции мочевых путей у детей / С.Н. Зоркин. — 144 с.	<b>103,00</b>
<b>У01011</b>	Мочевой синдром: дифференциальная диагностика и лечение: Учебное пособие / И.Н. Бокарев. — 208 с.	<b>103,00</b>
<b>У01012</b>	Мужские болезни, книга 1 / А.А. Камалов. — 320 с.	<b>203,00</b>
<b>У01038</b>	Нарушения мочеиспускания: руководство / Гаджиева З.К. — 176 с.	<b>121,00</b>
<b>У01058</b>	Недержание мочи у женщин: руководство / Неймарк А.И., Раздорская М.В. — 128 с.	<b>105,00</b>
<b>У01048</b>	Неотложная урология / Белый Л.Е.	<b>188,00</b>
<b>У01013</b>	Осложнения в лапароскопической урологии и их профилактика: Руководство для урологов и эндохирургов / В.Е. Шульц. — 112 с.	<b>53,00</b>
<b>У01040</b>	Практическая андрология / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков.	<b>450,00</b>
<b>У01021</b>	Простатит / П.А. Щеплев.	<b>112,00</b>
<b>У01039</b>	Простатит. Диагностика и лечение: руководство / Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. — 256 с.	<b>140,00</b>
<b>У01032</b>	Простатическая интраэпителиальная неоплазия / Е.Б. Мазо.	<b>25,00</b>
<b>У01037</b>	Радикальная простатэктомия (3-е изд. без изменений) / Д.Ю.Пушкарь. — 280 с.	<b>308,00</b>
<b>У01057</b>	Радикальная простатэктомия / Д.Ю.Пушкарь. — 280 с.	<b>508,00</b>
<b>У01028</b>	Расстройства мочеиспускания / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, З.К. Гаджиева. — 208 с.	<b>58,00</b>
<b>У01029</b>	Рациональная фармакотерапия в урологии: Compendium / Под общ. ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. — 464 с.	<b>117,00</b>
<b>У01022</b>	Реография органов мочеполовой системы / Ю.М. Есилевский.	<b>112,00</b>
<b>У01004</b>	Решение урологических проблем у пожилых людей. — 112 с.	<b>25,00</b>
<b>У01002</b>	Руководство по детской и подростковой андрологии / В.Е. Мирский, С.В. Рищук.	<b>167,00</b>
<b>У01041</b>	Стриктуры уретры у мужчин. Реконструктивно-восстановительная хирургия / М.И. Коган.	<b>339,00</b>
<b>У01060</b>	Травма органов мочеполовой системы / Довлатян А. — 280 с.	<b>89,00</b>
<b>У01033</b>	Травма органов мочеполовой системы / З.С. Вайнберг. — 236 с.	<b>245,00</b>
<b>У01003</b>	Туберкулез мочеполовой системы / В.Н. Ткачук, Р.К. Ягафарова, С.Х. Аль-Шукри.	<b>25,00</b>
<b>У01034</b>	Урогинекология / Н.А. Нечипоренко, М.В.Кажина, В.В.Спас. — 208 с.	<b>53,00</b>
<b>У01035</b>	Уродинамические аспекты недержания мочи при перенапряжении у женщин / Г.А. Савицкий, А.Г.Савицкий, В.Ф.Беженарь. — 240 с.	<b>96,00</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>77,00</b>
<b>У01015</b>	Урология. Учебник для студентов медицинских вузов / Ю.Г. Аляев. — 640 с.	<b>277,00</b>
<b>У01016</b>	Урология. Учебник. Гриф УМО для среднего проф. обр. / А.Г. Пугачев. — 248 с.	<b>107,00</b>
<b>У01045</b>	Урология: клинические рекомендации / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 368 с.	<b>154,00</b>
<b>У01046</b>	Урология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 1024 с.	<b>825,00</b>
<b>У01054</b>	Урология: национальное руководство, краткое издание / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 608 с.	<b>208,00</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>520,00</b>
<b>У01056</b>	Урология: учебник / Комяков Б.К. — 464 с.	<b>491,00</b>
<b>У01047</b>	Урологія. Діючі протоколи надання медичної допомоги / За ред. С.П. Пасечнікова. — 626 с.	<b>99,00</b>
<b>У01053</b>	Урологія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. Затверджено МОЗ / Возіанов О.Ф. та ін. — 664 с.	<b>360,00</b>
<b>У01017</b>	Эректильная дисфункция (2-е изд., перераб. и доп.) / Е.Б.Мазо. — 240 с.	<b>148,00</b>
<b>У01036</b>	Эфферентная и квантовая терапия в урологии / А.И. Неймарк, Б.А.Неймарк. — 232 с.	<b>36,00</b>

**Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД  
на сайте: <http://bookvamed.com.ua>**

## ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

Мы планируем дальнейшее освещение разносторонней информации на страницах журнала «Почки» при вашем непосредственном участии. Чтобы журнал был более полезным, профессиональным, интересным и касался различных вопросов кардиологии и смежных дисциплин, просим заполнить предлагаемую анкету и отправить в редакцию по адресу: 83030, г. Донецк, а/я 1347, редакция журнала «Почки». Тел./факс: +380(62)338-21-11. E-mail: medredactor@bk.ru. Постараемся учесть все ваши предложения, замечания и пожелания.

**ПОЧКИ**  
НИРКИ

№ 1 (3), 2013

### 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?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



1(3)-2013

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ПОЧКИ

ISSN 2307-1257



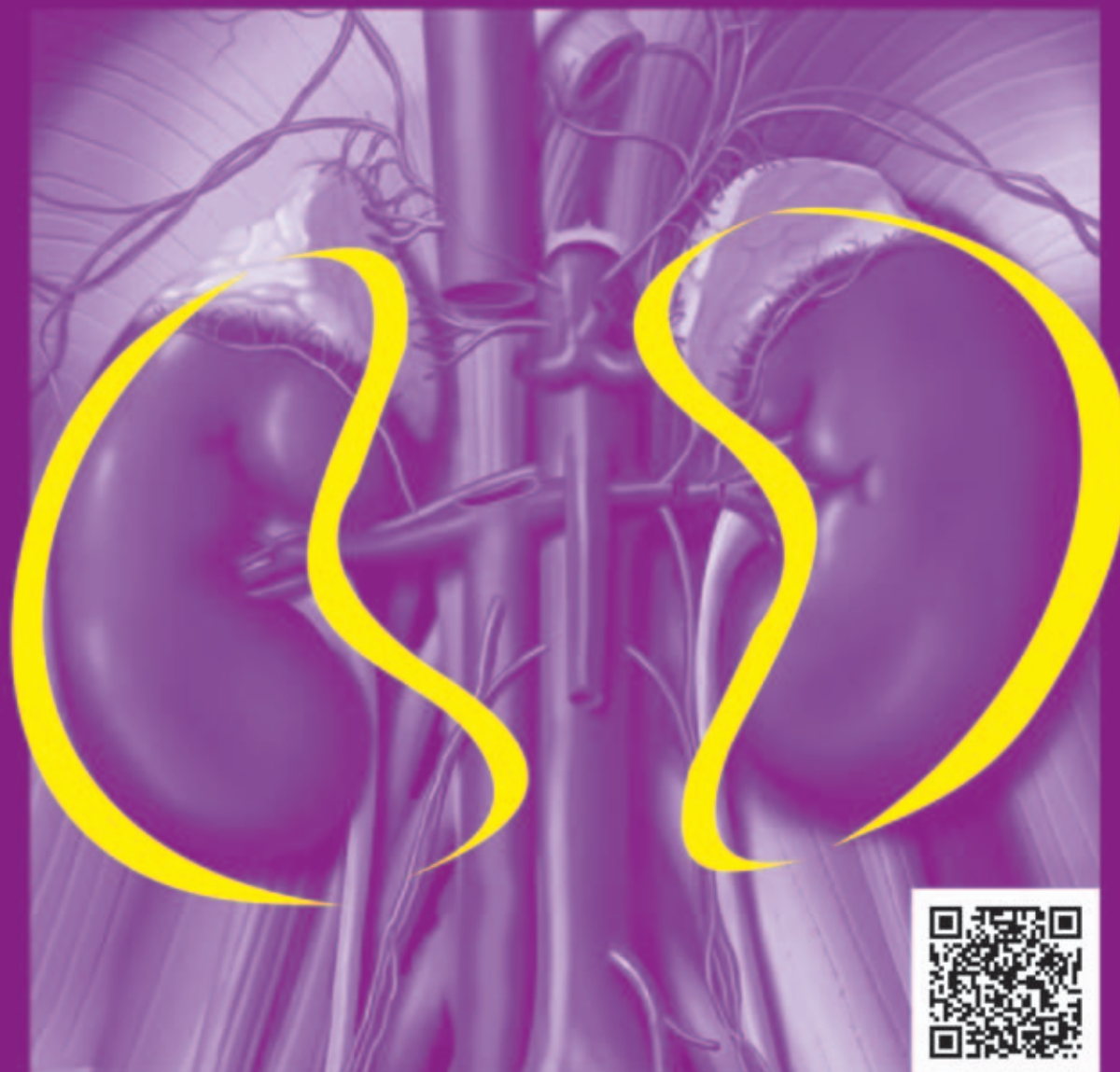
## НИРКИ

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

*С нами любые цели  
достижимы*

# 1(3) 2013

ПОЧКИ. НИРКИ



# Aflazin™

**– ПРИРОДНА ПЕРЕМОГА  
ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ  
ШЛЯХІВ**



**Для комплексного  
лікування циститу,  
пієлонефриту, а також  
безсимптомної бактеріурії.  
Дозволений до застосування  
у вагітних жінок.**

Препарат Афлазин™, компанії «ПРО-ФАРМА» — ексклюзивний представник екстракту Utirose в Україні.

Патентований екстракт гібіскусу Utirose (Burgundy botanical extracts, Франція), є джерелом органічних кислот, вітамінів, полісахаридів, біофлавоноїдів, що обумовлюють бактериостатичний ефект препарату Афлазин™ проти більшості збудників інфекцій сечовивідних шляхів. Має протизапальні, протинабрякові властивості, проявляє антиадгезивний ефект, що унеможливає адгезію (прилипання) мікроорганізмів до стінок сечовивідних шляхів, їх розвиток та розмноження. Запобігає розвитку дизуричних явищ. Побічна дія. Можливі алергічні реакції на складові компоненти препарату. Реєстраційне посвідчення: UA/11171/01/01. Наказ МОЗ № 700 від 26.10.2011. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 08.11.2010 по 08.11.2015. Заявник: ТОВ «Універсальне агентство «ПРО-ФАРМА», м. Київ, Україна.

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

**PRO PHARMA**

# Кетостерил®

Кетоаналоги незаменимых аминокислот  
Незаменимое превращение



- ① Уменьшение симптомов уремии
- ① Сохранение и коррекция нутритивного статуса
- ① Уменьшение степени метаболических нарушений при ХПН
- ① Замедление прогрессирования ХПН
- ① 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



# Bionorica®

Запалення нирок? Сечового міхура?

## Канефрон® Н



- ✓ німецька якість фітопрепарату
- ✓ значний позитивний досвід застосування у вагітних та дітей<sup>1-3</sup>
- ✓ потенціювання протизапальної терапії<sup>4</sup>

### Розкриваючи силу рослин



**ПАНАЦІЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2012**

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

**Канефрон® Н**

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1 : 16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

**Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Побічні дії.** Дуже рідко у разі підвищеної чутливості — алергічні реакції (висипання, кропив'янка, свербіж, гіперемія шкіри), а також порушення з боку травного тракту (нудота, блювання, пронос).

**Умови відпуску.** Без рецепта.

Р.П. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

Виробник: ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.

Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: office@bionorica.com

1. Медіда В.І., Ісханова Е.В. Безпечність Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам // Мед. аспекти здоровья женщины. — 2009. — 3(20). — 2-5.

2. Крайченко Н.Ф., Мурашко Л.Е. Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы // Репрод. здоровье женщины. — 2008. — 1(31). — 48-51.

3. Каладзе Н.Н., Слободан Е.И. Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом // Современ. педиатрия. — 2012. — 2(42). — 124-129.

4. Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи // Здоров'я чоловіка. — 2009. — 3(30). — 83-90.