

Включен в наукометрические базы данных Science Index и Google Scholar

p-ISSN 2307-1257
e-ISSN 2307-1265

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ НИРКИ

www.mif-ua.com

3 ⑨ 2014



Будь уверен в своих знаниях

ЗАСЛАВСКИЙ[®]
Издательский дом

3(9)·2014

ПОЧКИ. НИРКИ



Кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика
Українська національна діалізна асоціація

За підтримки генерального партнера - Wörwag Pharma



НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ*

«Клінічний випадок: як індивідуалізувати сучасні клінічні настанови до конкретного пацієнта»

До участі запрошуються лікарі та наукові співробітники таких спеціальностей: нефрологія, урологія, ендокринологія, кардіологія, педіатрія, загальна практика – сімейна медицина.

П'ятниця, 12.09.2014
м. Київ, бул. Шевченка, 40,
конференц-зал готелю "Експрес"
Початок о 9:00

Участь для зареєстрованих лікарів БЕЗКОШТОВНА.

Реєстрація за телефоном (044) 587-87-50
або за електронною адресою mice@arena-cs.com.ua

З повагою,
доктор медичних наук, заслужений лікар України,

професор Д.Д. Іванов



**Згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводимуться у 2014 році.*



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

3 (9) • 2014

ПОЧКИ НИРКИ

Мультидисциплінарний спеціалізований
науково-практичний журнал

№ 3 (9), 2014

ISSN 2307-1257

Передплатний індекс 68277

Включений до наукометричних баз даних
Science Index та Google Scholar



Співзасновники:

Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Іванов Д.Д.
Заславський О.Ю.

Шеф-редактор *Заславський О.Ю.*
Завідуюча редакцією *Брандіс Т.Я.*
Заступник завідуючої редакцією *Купріненко Н.В.*

Адреси для звертань

З питань передплати

info@mif-ua.com
тел. +38 (044) 223-27-42

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
golubnichayan@gmail.com

На обкладинці: О.І. Дядик, д.м.н., професор, ЗДНТ України

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. Шупика 11.06.2014 р., протокол № 6

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 9,3.
Тираж 10 000 прим. Зам. № 473

Адреса редакції:
04107, м. Київ, а/с 74
E-mail: medredactor@i.ua
(Тема: До редакції журналу
«Нирки»)
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

Друк: ПРАТ «Поліграфсервіс»
61012, м. Харків, вул. Червоні ряди, 14

Головний редактор

Іванов Д.Д.

Редакційна колегія

Дядик О.О. (Донецьк)
Дядик О.І. (Донецьк)
Жарінов О.Й. (Київ)
Корж О.М. (Харків)
Маньковський Б.М. (Київ)
Мінцер О.П. (Київ)
Нетяженко В.З. (Київ)
Одинець Ю.В. (Харків)

Редакційна рада

Антипкін Ю.Г. (Київ)
Возіанов С.О. (Київ)
Вороненко Ю.В. (Київ)
Дзяк Г.В. (Дніпропетровськ)
Коваленко В.М. (Київ)
Никоненко О.С. (Запоріжжя)
Тронько М.Д. (Київ)
Пиріг Л.А. (Київ)
Cannata-Andia Jorge B. (Іспанія)
Rostaing L. (Франція)
Tsakiris D. (Греція)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації.
Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен
та іншої інформації, використаної в публікації, несе
автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь
формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або ін-
ших матеріалів дозволені тільки при попередній пись-
мовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на
джерело. Усі права захищені.

© НМАПО імені П.Л. Шупика, 2014
© Іванов Д.Д., 2014
© Заславський О.Ю., 2014

ЗМІСТ

CONTENTS

Сторінка редактора5

ЗАПРОШЕНІ СТАТТІ

Abellan J., Leal M., Hernandez-Menarguez F.,
Garcia-Galbis J.A., Martinez-Pastor A., De Vinuesa S.G., Luno J.
Эффективность моксонидина при лечении
артериальной гипертензии у пациентов
с неконтролируемой артериальной гипертензией
на фоне ожирения7

ДІАЛОГ ІЗ ЧИТАЧЕМ

Діалог із читачем 14

ТЕМА НОМЕРУ

Кушніренко С.В.
Чи необхідна дієтотерапія для хворих на хронічну
хворобу нирок в додіалізного періоду? 15

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Синяченко О.В., Брыжатая Ю.О., Синяченко П.О.
Адсорбционно-реологические свойства сыворотки
крови при подагрической нефропатии22

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ

Савустьяненко А.В.
Применение экстрактов золотарника обыкновенного
(Solidago virgaurea L.) для лечения заболеваний
мочевыводящих путей29

НАСТАНОВИ

C. Tark (chair), T. Knoll (vice-chair), A. Petrik, K. Sarica,
A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz
Европейская ассоциация урологов.
Руководство по мочекаменной болезни,
обновления 2014 г. (в сокращении)38

M. Grabe (chair), R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen,
H.M. Çek, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullf
Керівництво по урологічним інфекціям,
оновленні в 2014 році розділи.
Європейська асоціація урологів, 201447

Ритуксимаб в комбинации с глюкокортикоидами
для лечения васкулита, ассоциированного
с антинейтрофильными цитоплазматическими
антителами51

S. Tekgül (chair), H.S. Dogan, P. Hoesbeke, R. Kocvara,
J.M. Nijman, Chr. Radmayr, R. Stein
Європейська асоціація урологів, 2014.
Настанови з дитячої урології, оновлення 201452

Pannek J. (co-chair), Blok B. (co-chair), Castro-Diaz D.,
del Popolo G., Groen J., Karsenty G.,
Kessler T.M., Kramer G., Stöhler M.
Європейська асоціація урологів, 2014.
Настанови з нейроурології, оновлення 201453

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА

Іванов Д.Д., Іванова М.Д., Домбровський Я.А.
Симпозіум № 172 «Інфекції сечових шляхів»57

Таран О.І.
Симпозіум № 179 «Гепаторенальний синдром»64

Симпозіум № 180 «Інфекції сечових шляхів 2014:
оновлення згідно з настановами
Європейської асоціації урологів 2014»70

Editor's Page 5

GUEST ARTICLES

Abellan J., Leal M., Hernandez-Menarguez F.,
Garcia-Galbis J.A., Martinez-Pastor A., De Vinuesa S.G.,
Luno J.
Efficacy of moxonidine in the treatment
of hypertension in obese,
noncontrolled hypertensive patients7

DIALOGUE WITH READER

Dialogue with Reader 14

COVER STORY

Kushnirenko S.V.
Do We Need a Diet Therapy to Manage Patients
with Chronic Kidney Disease in the Predialysis Period? ... 15

ORIGINAL ARTICLES

Sinyachenko O.V., Bryzhataya Yu.O., Sinyachenko P.O.
Adsorptive-Rheological Properties of Blood Serum
in Gouty Nephropathy22

TO HELP THE PRACTITIONER

Savustyanenko A.V.
The Use of Extracts of Goldenrod
(Solidago Virgaurea L.) for the Treatment
of Diseases of the Urinary Tract29

GUIDELINES

C. Tark (chair), T. Knoll (vice-chair), A. Petrik, K. Sarica,
A. Skolarikos, M. Straub, C. Seitz
European Association of Urology.
Guidelines on Urolithiasis,
Updates 201438

M. Grabe (chair), R. Bartoletti, T.E. Bjerklund-Johansen,
H.M. Çek, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullf
Guidelines on Urological Infections,
Updates 2014.
European Urology Association, 201447

Rituximab in Combination
with Glucocorticoids
for Treating Anti-Neutrophil Cytoplasmic
Antibody-Associated Vasculitis51

S. Tekgül (chair), H.S. Dogan, P. Hoesbeke, R. Kocvara,
J.M. Nijman, Chr. Radmayr, R. Stein
European Urology Association, 2014.
Guidelines on Paediatric Urology, Updates 201452

Pannek J. (co-chair), Blok B. (co-chair), Castro-Diaz D.,
del Popolo G., Groen J., Karsenty G.,
Kessler T.M., Kramer G., Stöhler M.
European Urology Association, 2014.
Guidelines on Neuro-Urology, Updates 201453

POSTGRADUATE EDUCATION

Ivanov D.D., Ivanova M.D., Dombrovsky Ya.A.
Symposium № 172 «Urinary Tract Infections»57

Taran O.I.
Symposium № 179 «Hepatorenal Syndrome»64

Symposium № 180 «Urinary Tract Infections 2014:
Updated According to the Guidelines
of European Association of Urology 2014»70

ДАЙДЖЕСТ

Інгібітори HMG-CoA-редуктази (статири) для пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які не потребують діалізу.....	72
Тестостерон и рак предстательной железы: правда и вымысел о простатической безопасности андрогенотерапии.....	72
Анализ всех руководств: дорожная карта для скрининга, диагностики и лечения сахарного диабета.....	74
Частота призначення еритропоезстимулюючих агентів при анемії у пацієнтів із кінцевою стадією захворювання нирок.....	76
Антимікробна профілактика у дітей із міхурово-сечовідним рефлюксом.....	77
Ефективність та безпечність дулаглутиду проти ситагліптину в лікуванні діабету 2-го типу протягом 52 тижнів: рандомізоване контрольоване дослідження.....	77
10 найпоширеніших помилок у лікуванні люпус-нефриту.....	78

ДЛЯ НАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Памятка пациенту: что надо знать о рисках, если у вас хроническая болезнь почек.....	79
---	----

DIGEST

HMG-CoA-Reductase Inhibitors (Statins) for Patients with Chronic Kidney Disease, Who Do not Require Dialysis.....	72
Testosterone and Prostate Cancer: Truth and Fiction about Prostatic Safety of Androgen Therapy.....	72
Analysis of All the Guidelines: A Road Map for the Screening, Diagnosis and Treatment of Diabetes Mellitus.....	74
Frequency of Administration of Erythropoiesis Stimulating Agents for Anemia in Patients with End-Stage Renal Disease.....	76
Antimicrobial Prophylaxis in Children with Vesicoureteral Reflux.....	77
Efficacy and Safety of Dulaglutide against Sitagliptin in the Treatment of Diabetes Mellitus Type 2 for 52 Weeks: a Randomized Controlled Trial.....	77
10 Most Common Mistakes in the Treatment of Lupus Nephritis.....	78

FOR OUR PATIENTS

Memo to the Patient: What You Need to Know About the Risks, if You Have Chronic Kidney Disease.....	79
--	----

Вниманию авторов	80
-------------------------------	----

Information for Authors	80
--------------------------------------	----

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Слоган этого номера — «Будь уверен в своих знаниях, но не самоуверен».

Вот к нему притча Лао-цзы из «Трактата о пути и доблести»:

«Умелый возничий не нуждается в проложенной колее. Умелый оратор не нуждается в риторических фигурах. Умелому счетчику не нужны счетные палочки. Умелый привратник запрет ворота и без засовов так, что никому не открыть. Умеющий связывать сделает это и без веревки так, что никому не развязать.

Поэтому мудрец неизменно искусен в спасении людей, и для него нет пропащих; неизменно искусен в спасении вещей, и потому для него нет ничего ненужного. Это называется «просвещенный ум. Ибо умелые в обращении с людьми ценят в людях воспитание; неумелые в обращении с людьми ценят их способности. Если же не ценят из-за воспитания, не любят из-за способностей, то и при наличии знаний впадают в крайнее заблуждение. Это уже называется излишней самоуверенностью».

С уважением, Д. ИВАНОВ



Моксогама®

моксонідин 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг



ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ,
ОСОБЛИВО ПРИ ВИБОРІ ДОДАТКОВОГО ЗАСОБУ
ДЛЯ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ¹

♥ Позитивний вплив на вуглеводний та ліпідний обмін^{2,3}

♥ Зменшує вираженість мікроальбумінурії⁴

♥ Варіабельність дозування⁵



ЗРУЧНА
ДОЗА 0,3 мг

Фармакотерапевтична група. Антиадренергічні засоби з центральним механізмом дії.

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. Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. Moxonidine: a review of indications for use in essential hypertension. Adis International Limited, Auckland, New Zealand 2007.

2. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // J Hypertens Suppl 1999; 17.

3. Sanjuliani A.F., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J., et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients // J Clin Basic Cardiol 2004; 7: 19-25.

4. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc Drugs Ther 1998 Oct; 12: 463-7.

5. Інструкція для медичного застосування препарату.

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

УДК 615.035.1-616.6-616.16

ABELLAN J., LEAL M., HERNANDEZ-MENARGUEZ F., GARCIA-GALBIS J.A., MARTINEZ-PASTOR A.,

De VINUESA S.G., LUNO J.

Catedra de Riesgo Cardiovascular, Universidad Catolica de Murcia,

Hospital General Universitario Gregorio Maranon, Madrid, Spain

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОКСОНИДИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Резюме. Предпосылки. В последние годы ожирение — заболевание, которое способствует развитию метаболического синдрома, диабета 2-го типа, гипертензии и сердечно-сосудистой патологии, — стало рассматриваться как эпидемия. В популяции пациентов, страдающих ожирением, чрезвычайно трудно достичь адекватного контроля артериального давления, и в большинстве случаев необходимо применять различные комбинации лекарственных препаратов. Перспективной является фармакотерапия моксонидином — центральным агонистом I_1 -имидазолиновых рецепторов, который воздействует на механизмы развития артериальной гипертензии. Кроме того, препарат положительно влияет на периферическую инсулинорезистентность, часто встречающуюся у пациентов, страдающих ожирением, что способствует поддержанию высокого артериального давления.

Методы. Было принято решение провести интервенционное исследование, в котором пациентам, страдающим ожирением и неконтролируемой артериальной гипертензией и находящимся на гипокалорийной диете, добавлялся моксонидин. Для возможного участия в исследовании были отобраны 135 пациентов из 25 центров первичной медицинской помощи.

Результаты. Исследование завершили 112 пациентов, 25 из них страдали сахарным диабетом 2-го типа. Среднее снижение систолического и диастолического артериального давления после 6 месяцев терапии моксонидином составляло 23,0 и 12,9 мм рт.ст. соответственно. Среднее систолическое и диастолическое давление в начале исследования составляло $158,5 \pm 10,6$ мм рт.ст. и $95,1 \pm 9,0$ мм рт.ст. соответственно, по завершении терапии — $135,5 \pm 11,6$ мм рт.ст. и $82,2 \pm 5,8$ мм рт.ст. Клиренс креатинина у пациентов, страдающих ожирением с гиперфилтрацией, значительно снизился (с $143,6 \pm 31$ до $128,2 \pm 27,9$, $P < 0,0001$), при этом у пациентов с нормальной или слегка сниженной функцией почек существенного изменения не наблюдалось ($81,9 \pm 18,9$ по сравнению с $80,9 \pm 17,5$). Во время исследования лишь у 7 пациентов отмечались 8 умеренных побочных реакций.

Заключение. Моксонидин может применяться для лечения артериальной гипертензии у пациентов, страдающих ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, моксонидин.

Ожирение является фактором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку оно связано с развитием сахарного диабета 2-го типа и дислипидемией [1, 2]. Среди различных антропоморфных типов наиболее опасным с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является ожирение по мужскому типу. Этот тип ожирения характеризуется увеличением количества висцерального жира с индексом соотношения талии к бедру выше 0,95 у мужчин и 0,85 у женщин. Ожирение увеличивает как затраты, связанные с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, так и затраты на здравоохранение.

Было подсчитано, что увеличение массы тела на 1 кг влечет за собой рост общего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 3,1 %.

Увеличение индекса массы тела (ИМТ) коррелирует с повышенной резистентностью к инсулину и является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа [3–5]. Комбинация ожирения, диабета и гипертензии усугубляется с возрастом и часто встречается у пациентов после 50 лет.

Ожирение в дополнение к возникновению гипертензии влияет и на почечную функцию [6, 7]. Среди различных взаимосвязанных механизмов следует отметить инсулинорезистентность

и выработанный гиперинсулинизм, активацию ренин-ангиотензиновой системы и симпатической нервной системы, а также внутривисцеральные изменения. Различные данные показали, что блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является преимущественным фактором для пациентов с данным типом ожирения, страдающих артериальной гипертензией, аналогично альфа- и бета-адренергической селективной блокаде. Многочисленные исследования проанализировали роль лептина в активации симпатической нервной системы у таких пациентов. Известно, что ожирение способствует увеличению внутривисцерального давления, приводящего к гиперфилтрации, повреждению клубочков, задержке натрия и повышению артериального давления.

Среди массы различных факторов, которые связывают артериальную гипертензию и ожирение, следует отметить периферическую инсулинорезистентность и гиперинсулинизм, которые часто встречаются при ожирении. Было высказано предположение о том, что инсулинорезистентность и гиперинсулинизм являются этиопатогенетически взаимосвязанными факторами между ожирением и артериальной гипертензией. Оба этих фактора приводят к метаболическим нарушениям, которые, в свою очередь, увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. С точки зрения патогенеза развитие артериальной гипертензии у пациентов, страдающих ожирением, вероятно, обусловлено другими механизмами, влияющими на почечную функцию, что связано с увеличением канальцевой реабсорбции натрия и смещением кривой натрийуреза/давления, среди прочих явлений происходит также усиление активности симпатической и ренин-ангиотензиновой системы.

Препаратом выбора является моксонидин, центральный агонист I_1 -имидазолиновых рецепторов, поскольку препарат действует на механизмы, участвующие в развитии артериальной гипертензии [1, 2, 8], а также уменьшает периферическую инсулинорезистентность, которая часто встречается у пациентов, страдающих ожирением, и способствует поддержанию высокого артериального давления [9, 10].

Методы

С целью оценки эффектов моксонидина на субпопуляцию пациентов, страдающих ожирением и артериальной гипертензией, которая должным образом не купировалась стандартной антигипертензивной терапией, в учреждениях первичной медицинской помощи было разработано открытое многоцентровое наблюдательное исследование. Оценка проводилась путем анализа уровня артериального давления, достигнутого после применения моксонидина, в сравнении с

ранее проводимой терапией. Считалось, что пациенты имели контролируемое АД, если в конце исследования у больных без диабета цифры АД были $< 140/90$ мм рт.ст., а у больных, страдавших сахарным диабетом, цифры АД были $< 130/85$ мм рт.ст. [12]. Также оценивалась переносимость препарата и возможные влияния на функцию почек.

В исследование были включены пациенты, страдавшие ожирением и артериальной гипертензией, в возрасте от 18 до 80 лет, которые дали информированное согласие на участие и отвечали следующим критериям включения: 1) после ранее полученной антигипертензивной терапии, хотя и без надлежащего контроля, систолическое АД (САД) составляло 140–179 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) составляло 90–109 мм рт.ст.; в случае наличия сахарного диабета цифры САД после ранее полученной антигипертензивной терапии были в пределах 130–179 мм рт.ст. и/или ДАД — 85–109 мм рт.ст.; и 2) ИМТ $\geq 27,5$ и < 40 кг/м².

Были установлены следующие критерии исключения: наличие у пациентов вторичной артериальной гипертензии, острого инфаркта миокарда в течение предшествующих 6 месяцев, аритмий, нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности (фракция выброса левого желудочка < 40 %), цереброваскулярных осложнений в течение предыдущего года, печеночной недостаточности (уровень печеночных трансаминаз более чем в 2 раза превышал базовые значения), невозможность принимать адекватные меры контрацепции для женщин фертильного возраста, а также лежачие больные или инвалиды.

Артериальное давление измерялось в соответствии с принятыми международными принципами [11, 12]. Артериальное давление определялось на доминирующей руке пациента, в положении сидя и после 5-минутного периода покоя рано утром. Выполнялось три измерения с интервалами не менее 3 минут. Бралось среднее арифметическое между цифрами САД и ДАД. Пациентов взвешивали без обуви и только в легкой одежде, после чего рассчитывался ИМТ [(масса тела, кг)/(рост, м)²].

Во всех случаях для контроля артериального давления к привычным антигипертензивным препаратам добавлялся моксонидин в дозе 0,4 мг. Препарат назначался рано утром на протяжении 6 месяцев, совместно с предписанной гипокалорийной диетой (1200 калорий/сут) и регулярными ежедневными тренировками (ходьбой в течение получаса). Ежемесячно проводился клинический контроль. Также с целью контроля выполнялись два биохимических исследования, включающие оценку функции почек: одно перед активным периодом терапии, а второе в конце испытания. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оцени-

вали по формуле Кокрофта — Голта. Пациенты, у которых СКФ была выше 125 мл/мин для мужчин и выше 100 мл/мин для женщин, были отнесены в группу пациентов с гиперфилтратацией. Безопасность оценивалась путем регистрации побочных реакций. Непрерывные переменные были описаны с использованием центральной тенденции (среднее значение, медиана) и меры дисперсии (стандартное отклонение, минимум и максимум). На основе абсолютных и относительных частотных таблиц были описаны категориальные переменные. Используемые контрастные и статистические тесты принимали значение $P < 0,05$.

Результаты

Полученные результаты были разделены на 4 категории: параметры выборки, анализ гипотензивной эффективности, исследование функции почек и анализ безопасности.

Параметры выборки

Исследование завершили 112 пациентов (61 мужчина и 51 женщина) из 135 участвовавших. Средний возраст пациентов составлял

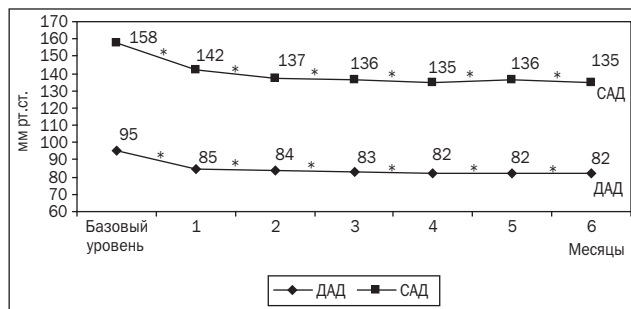


Рисунок 1. Динамика артериального давления после лечения моксонидином

Примечание: базовые цифры АД по сравнению с финальными цифрами, $P < 0,01$.

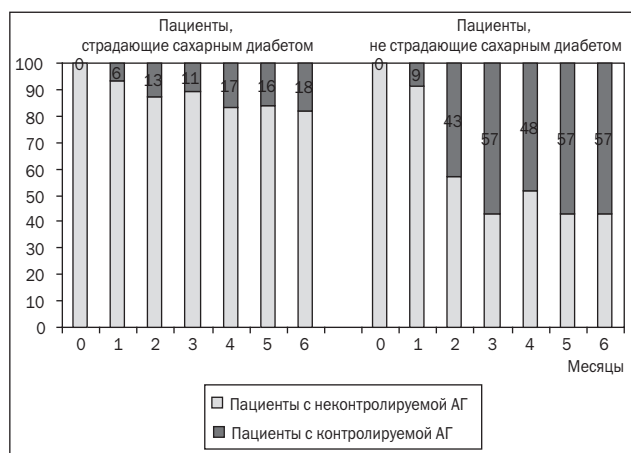


Рисунок 2. Процент пациентов, достигших контролируемых цифр АД в процессе исследования, в сравнении с пациентами, страдающими сахарным диабетом ($< 130/85$ мм рт.ст.) и не имеющими его ($< 140/90$ мм рт.ст.)

61,2 ± 10,6 года, средний рост — 161,6 ± 8,6 см. Двадцать пять из них имели сахарный диабет 2-го типа. Масса тела пациентов снизилась с 88,19 ± 12,09 кг (базовый уровень) до 84,9 ± 11,5 кг (спустя 6 месяцев исследования) ($P < 0,01$). ИМТ снизился с 33,6 ± 3,3 кг/м² (базовый уровень) до 32,3 ± 3,2 кг/м² (спустя 6 месяцев исследования) ($P < 0,01$). Первоначальные параметры были следующими: объем талии составлял 111,7 ± 14,1 см, объем бедра — 110,3 ± 13,3 см, а индекс отношения талии к бедру — 1,0 ± 0,1.

Факторами риска, присутствующими в анамнезе, были определены гиперхолестеринемия (у 47,7 % пациентов), гипертриглицеридемия (у 17,4 %), сахарный диабет (у 22,3 %) и курение (у 27,5 %).

Анализ гипотензивной эффективности

Поскольку пациенты страдали как ожирением, так и гипертензией, оценка прежде всего сосредоточивалась на динамике артериального давления. Среднее снижение САД после лечения моксонидином и во время 6-месячного исследования составило 23,01 мм рт.ст. (14 % от исходного уровня). Снижение ДАД составило 12,9 мм рт.ст. (13,5 % от исходного уровня). Для всей группы пациентов среднее систолическое и диастолическое давление составило 158,5 ± 10,6 мм рт.ст. и 95,1 ± 9,0 мм рт.ст. соответственно в начале исследования и 135,5 ± 11,6 мм рт.ст. и 82,2 ± 5,8 мм рт.ст. в конце исследования (рис. 1). При сравнении пациентов, страдавших сахарным диабетом и не страдавших им, снижение среднего артериального давления в конце исследования было значительно более выраженным в группе пациентов без СД (159 ± 12/95 ± 10 против 135 ± 10/82 ± 6), нежели у пациентов с сахарным диабетом (157 ± 11/95 ± 7 против 137,6 ± 12/83 ± 6), $P < 0,01$.

Что касается контроля артериального давления: у 96 пациентов (86 %) в конце исследования был достигнут контроль диастолического АД; у 70 (63 %) пациентов — адекватный контроль систолического АД, и у 54 (48 %) пациентов по истечении 6 месяцев адекватно контролировались цифры как САД, так и ДАД. Значительно большая доля пациентов, достигших контролируемых цифр АД, отмечалась среди не страдавших СД (57 % по срав-

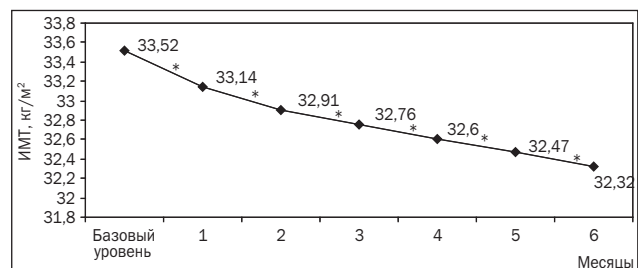


Рисунок 3. Динамика индекса массы тела во время исследования. Базовый индекс массы тела по сравнению с финальным, $P < 0,01$

нению с 18 %, $P < 0,001$) (рис. 2), хотя контроль АД, требуемый в отношении пациентов, страдавших СД, был более строгим ($< 130/85$ мм рт.ст.), чем для пациентов без СД ($140/90$ мм рт.ст.). В отношении ИМТ также наблюдалось уменьшение с 33,6 до 32,3 кг/м² ($P < 0,01$) (рис. 3).

Сопутствующие факторы для контроля артериального давления сведены в табл. 1. Только наиболее низкие базовые уровни глюкозы показывают значительную связь с контролем артериального давления. Это говорит о том, что у больных сахарным диабетом контроль АД был хуже, тем не менее процент снижения ИМТ существенно не связан с контролем АД (табл. 1).

Динамика биохимических показателей приведена в табл. 2.

Исследование функции почек

Средний начальный и конечный уровень креатинина плазмы не изменился ($0,96 \pm 0,20$), однако при сравнении 23 пациентов из группы ги-

перфильтрации (с СКФ > 125 мл/мин у мужчин и > 100 мл/мин у женщин) с пациентами, у которых изначально наблюдалась нормальная функция почек, были выявлены следующие результаты: пациенты с гиперфильтрацией имели значительно более низкие значения среднего уровня креатинина в плазме ($0,81 \pm 0,20$ мг/дл по сравнению с $1,01 \pm 1,80$ мг/дл, $P < 0,001$), которые увеличились в конце исследования до $0,85 \pm 0,2$ мг/дл. При изучении пациентов с ожирением и нормальной функцией почек уровень креатинина плазмы не изменился ($1,01 \pm 1,80$ мг/дл по сравнению с $0,99 \pm 1,90$ мг/дл). В то же время через 6 месяцев лечения клиренс креатинина (формула Кокрофта — Голта) в целом по группе значительно снизился (с $97,3 \pm 35,2$ до $92,8 \pm 30,1$, $P < 0,001$). Тем не менее при сравнении 2 групп пациентов в зависимости от СКФ данное уменьшение средней СКФ было лишь значимым в группе пациентов, страдающих ожирением и гиперфильтрацией ($n = 23$) ($143,6 \pm 31,0$ по сравнению с $128,2 \pm 27,9$;

Таблица 1. Сопутствующие факторы в отношении контроля АД

Показатель	Пациенты с неконтролируемой АГ		Пациенты с контролируемой АГ		Все пациенты		Значение P*
	Средний	СО	Средний	СО	Средний	СО	
Возраст, лет	61,69	10,97	60,14	9,99	61,28	10,69	0,4357
Масса тела исходная, кг	88,81	12,82	86,45	9,77	88,19	12,09	0,3664
ИМТ исходный, кг/м ²	33,67	3,42	33,35	2,82	33,59	3,26	0,6171
Снижение ИМТ спустя 6 месяцев, %	3,32	3,63	4,26	2,49	3,58	3,36	0,0908
Уровень глюкозы, мг/дл	123,16	35,73	106,3	24,99	110,85	29,09	0,0403
Уровень глюкозы спустя 6 мес., мг/дл	112,53	19,38	99,4	28,60	103,17	23,04	0,0799

Примечание: * — согласно U-критерию Манна — Уитни.

Таблица 2. Биохимические данные в начале и в конце исследования, мг/дл

Показатель	Среднее значение	Медиана	СО	Минимум	Максимум	Значение P*
Уровень глюкозы исходный	109,48	101,00	27,67	70,00	215,00	0,0001
Уровень глюкозы спустя 6 мес.	103,17	99,00	23,04	68,00	187,00	
Уровень холестерина исходный	225,49	223,00	36,63	130,00	305,00	$< 0,0001$
Уровень холестерина спустя 6 мес.	210,14	207,50	25,58	151,00	293,00	
Уровень триглицеридов исходный	159,77	145,50	75,92	32,00	459,00	0,0016
Уровень триглицеридов спустя 6 мес.	147,62	136,50	88,09	47,00	842,00	
Уровень ЛПВП исходный	50,22	48,00	11,60	28,40	90,00	0,1093
Уровень ЛПВП спустя 6 мес.	50,72	48,00	10,33	31,60	77,00	
Уровень креатинина исходный	0,96	0,93	0,20	0,50	1,87	0,5053
Уровень креатинина спустя 6 мес.	0,96	0,90	0,19	0,60	1,82	

Примечание: * — согласно критерию Уилкоксона.

$P < 0,0001$), при этом у пациентов, страдавших ожирением и нормальной или слегка пониженной функцией почек, отсутствовало какое-либо выраженное изменение уровня креатинина ($81,9 \pm 18,9$ по сравнению с $80,9 \pm 17,5$), несмотря на то, что пациенты имели более выраженную степень ожирения ($98,8 \pm 14,0$ по сравнению с $85,1 \pm 11,0$ кг, $P < 0,001$). Между пациентами с гиперфилтацией и отсутствием таковой процент снижения массы тела в конце исследования существенно не отличался (снижение МТ на $3,7\%$ по сравнению с $3,3\%$ соответственно).

Анализ безопасности

У 7 пациентов было зарегистрировано только 8 побочных реакций (боли в коленном суставе, головкружение, сонливость (3 случая), сухость во рту, незначительное обострение хронического obstructивного заболевания легких).

Обсуждение

Настоящее исследование демонстрирует эффективность моксонидина для контроля артериальной гипертензии в комбинации с ожирением даже у больных сахарным диабетом. Адекватного контроля артериального давления в данной популяции пациентов, страдающих ожирением, в частности диабетиков, чрезвычайно трудно достичь, и в большинстве случаев требуется применение терапевтических комбинаций. Специальный механизм действия моксонидина [13–16], направленный на снижение симпатической активности [17–19] и повышение чувствительности к инсулину [20], объясняет увеличение антигипертензивной эффективности в данной группе пациентов [21–23]. Таким образом, моксонидин особенно полезен в тех случаях, когда артериальная гипертензия связана с метаболическими синдромами [24–30]. С другой стороны, результаты, полученные в этом исследовании, показывают, что у пациентов с гиперфилтацией в результате комбинированной терапии, включающей низкокалорийную диету, терапию моксонидином и контроль АД, уменьшилась скорость клубочковой фильтрации до нормальных значений, тем не менее данный показатель не изменился у пациентов с нормальной или слегка сниженной СКФ [31–36]. Данные изменения заметны и в отношении клиренса креатинина, что также можно объяснить, по крайней мере частично, за счет снижения массы тела. СКФ оценивалась по формуле Кокрофта — Голта. Однако снижение массы тела было одинаковым в обеих группах пациентов — как с высокой, так и с нормальной СКФ.

Мы сравнили наши результаты с данными других авторов. Наенни и соавт. [3] исследовали, модифицируется ли чувствительность к инсулину и ответ на терапию моксонидином у пациен-

тов, страдающих ожирением и первичной артериальной гипертензией. Они проанализировали состояние 74 пациентов с артериальной гипертензией с ИМТ > 27 и обнаружили увеличение чувствительности к инсулину по сравнению с группой, принимавшей плацебо, на 21% . Кроме того, не наблюдалось никаких существенных побочных эффектов. Ernsberger и соавт. [37] также проанализировали влияние симпатического ингибирования моксонидина на углеводный обмен у крыс с генетически обусловленным ожирением и артериальной гипертензией; данные продемонстрировали снижение гиперинсулинемии на 71% и снижение содержания свободных жирных кислот на 25% . С другой стороны, было отмечено увеличение экспрессии бета-субъединиц инсулиновых рецепторов на 19% . Rosen и соавт. [38] пришли к выводу о том, что действие моксонидина на имидазолиновые рецепторы снижает активность симпатической системы и предполагает благоприятное воздействие на различные звенья, в том числе на артериальное давление, инсулинорезистентность, липидный обмен и другие. Что касается функции почек, Wiesek и соавт. [39] обнаружили, что моксонидин оказывает благоприятное воздействие на почечную экскрецию электролитов и на почечную гемодинамику.

Еще одним важным фактором является безопасность препарата, поскольку в нашем исследовании были обнаружены несколько побочных эффектов, которые согласуются с наблюдениями других авторов. В целом моксонидин очень хорошо переносится в сочетании с другими препаратами, вызывая лишь незначительное количество побочных реакций.

Заключение

Настоящее исследование показывает, что моксонидин в комплексе с низкокалорийной диетой, добавленный в привычный комплекс антигипертензивной терапии, является эффективным и безопасным препаратом для контроля артериальной гипертензии у пациентов, страдающих ожирением. Эта антигипертензивная терапия корректирует гиперфилтацию у пациентов с ожирением и в то же время не оказывает никаких изменений на функции почек у пациентов, страдающих ожирением и гипертензией и имеющих нормальную или слегка пониженную СКФ. Таким образом, моксонидин следует применять для лечения пациентов, страдающих ожирением и метаболическим синдромом.

Список литературы

1. Hans T.S., Feskens E.J., Lean M.E. Association of body composition with type 2 diabetes mellitus // *Diab. Med.* 15: 129–135, 1998.

2. Folsom A.R., Rasmussen M.L., Chambless L.E. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke // *Diabetes Care* 22: 1077-1083, 1999.
3. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // *J. Hypertens.* 17(Suppl. 3): S29-S35, 1999.
4. Lithell H. Insulin resistance and diabetes in the context of treatment of hypertension // *Blood Press (Suppl. 3)*: 28-31, 1998.
5. Izzo P., Beck-Nielsen H., Laakso M. Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans // *J. Clin. Endocrinol. Met.* 84: 863-868, 1999.
6. Kambham N., Markowitz G., Valeri A.M. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic // *Kidney Int.* 59: 1498-1509, 2001.
7. Chagnac A., Weinstein T., Kurtz A. Glomerular hemodynamics in severe obesity // *Am. J. Physiol.* 278: F817-F822, 2000.
8. Ziegler D., Haxhiu M.A., Kaan E.C. Pharmacology of moxonidine, an I1-imidazoline receptor antagonist // *J. Cardiovascular Pharmacol.* 27(Suppl. 3): S26-S37, 1996.
9. Rupp H., Dhalla K.S., Dhalla N.S. Mechanisms of cardiac cell damage due to catecholamines: Significance of drugs regulating central sympathetic outflow // *J. Cardiovascular Pharmacol.* 24(Suppl. 1): S16-S24, 1994.
10. Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine: An I1-imidazoline receptor agonist // *J. Cardiovascular Pharmacol.* 35(Suppl 4): S27-S41, 2000.
11. Control de la hipertension arterial en Espana, 1996. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sociedad Espanola de Hipertension. Liga Espanola para la Lucha contra la Hipertension Arterial.
12. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) // *Arch. Int. Med.* 157: 2413-2446, 1997.
13. Velliquette R.A., Ernsberger P. The role of I(1)-imidazoline and alpha(2)-adrenergic receptors in the modulation of glucose metabolism in the spontaneously hypertensive obese rat model of metabolic syndrome X // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 306: 646-657, 2003.
14. Ernsberger P., Friedman J.E., Koletsky R.J. The I1-imidazoline receptor: From binding site to therapeutic target in cardiovascular disease // *J. Hypertens.* 15(Suppl): S9-S23, 1997.
15. Rupp H., Jacob R. Excess catecholamines and the metabolic syndrome: Should central imidazoline receptors be a therapeutic target? // *Med. Hypotheses.* 44: 217-225, 1995.
16. Ernsberger P., Graves M.E., Graff L.M. I1-imidazoline receptors: Definition, characterization, distribution and transmembrane signalling // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 763: 22-42, 1995.
17. Esler M., Kaye D. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease // *J. Cardiovascular Pharmacol.* 35(Suppl 4): S1-S7, 2000.
18. Ernsberger P., Koletsky R.J., Collins L.A., Bedol D. Sympathetic nervous system in salt-sensitive and obese hypertension: Amelioration of multiple abnormalities by a central sympatholytic agent // *Cardiovascular Drugs Ther.* 10 (Suppl. 1): 275-282, 1996.
19. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W. et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans // *J. Clin. Invest.* 87: 2246-2252, 1991.
20. Maheux P., Jeppesen J., Sheu W.H.H., et al. Additive effects of obesity, hypertension, and type 2 diabetes on insulin resistance // *Hypertension* 24: 695-698, 1994.
21. Scholze J., Sharma A.M. Treatment of hypertension in obesity // *Herz* 26: 209-221, 2001.
22. Hansson L. Therapy of hypertension and metabolic syndrome: Today's standard and tomorrow's perspectives // *Blood Press (Suppl 3)*: 20-22, 1998.
23. Johnston C.I. Future management of high blood pressure // *J. Cardiovascular Pharmacol.* 27 (Suppl. 3): S55-S60, 1996.
24. Jacob S., Klimm H.J., Rett K. et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 112: 315-322, 2004.
25. Koletsky R.J., Velliquette R.A., Ernsberger P. The role of I(1)-imidazoline receptors and alpha(2)-adrenergic receptors in the modulation of glucose and lipid metabolism in the SHROB model of metabolic syndrome X // *Ann. NY Acad. Sci.* 1009: 251-261, 2003.
26. Mukaddam-Daher S., Menaouar A., El-Ayoubi R. et al. Cardiac effects of moxonidine in spontaneously hypertensive obese rats // *Ann. NY Acad. Sci.* 1009: 244-250, 2003.
27. Ernsberger P., Koletsky R.J., Friedman J.E. Molecular pathology in the obese spontaneous hypertensive Koletsky rat: A model of syndrome X // *Ann. NY Acad. Sci.* 892: 272-288, 1999.
28. Friedman J.E., Ishizuka T., Liu S. et al. Anti-hyperglycemic activity of moxonidine: Metabolic and molecular effects in obese spontaneously hypertensive rats // *Blood Press (Suppl. 3)*: 32-39, 1998.
29. Henriksen E.J., Jacob S., Fogt D.L. et al. Antihypertensive agent moxonidine enhances muscle glucose transport in insulin resistant rats // *Hypertension* 30: 1560-1565, 1997.
30. Kaan E.C., Bruckner R., Frohly P. et al. Effects of agmatine, and moxonidine on glucose metabolism: An integrated approach towards pathophysiological mechanisms in cardiovascular metabolic disorders // *Cardiovascular Risk Factors* 5 (Suppl. 1): 19-27, 1995.
31. Strojek K., Grzeszczak W., Gorska J. et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by sympathoplegic agent: Novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? // *J. Am. Soc. Nephrol.* 12: 602-605, 2001.
32. Amann K., Rump L.C., Simonaviciene A. et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats // *J. Am. Soc. Nephrol.* 11: 1469-1478, 2000.
33. Ritz E., Amann K., Fliser D. The sympathetic nervous system and the kidney: Its importance in renal diseases // *Blood Press (Suppl 3)*: 14-19, 1998.
34. Amann K., Nichols C., Tornig J. et al. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 11: 1003-1011, 1996.
35. Tornig J., Amann K., Ritz E. et al. Arteriolar wall thickening, capillary rarefaction and interstitial fibrosis in the heart of rats with renal failure: The effects of ramipril, nifedipine and moxonidine // *J. Am. Soc. Nephrol.* 7: 667-675, 1996.
36. Irzyniec T., Mall G., Greber D., Ritz E. Beneficial effect of nifedipine and moxonidine on glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats. A micromorphometric study // *Am. J. Hypertens.* 5: 437-443, 1992.
37. Ernsberger P., Ishizuka T., Liu S. et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the spontaneously hypertensive Koletsky rat (SHROB) // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 288: 139-147, 1999.
38. Rosen P., Ohly P., Gleichmann H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin secretion in the fructose-fed rat // *J. Hypertens (Suppl. 15)*: S31-S38, 1997.
39. Wiecek A., Fliser D., Nowicki M., Ritz E. Effect of moxonidine on urinary electrolyte excretion and renal haemodynamics in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 48: 203-208, 1995.

Перевод с англ. П. Огилько

Оригинал статьи опубликован в *Kidney International*, Vol. 67, Supplement 93 (2005), pp. S20-S24

Получено 20.05.14 ■

Abellan J., Leal M., Hernandez-Menarguez F.,
Garcia-Galbis J.A., Martinez-Pastor A., De Vinuesa S.G.,
Luno J.

Catedra de Riesgo Cardiovascular, Universidad Catolica de
Murcia, Hospital General Universitario Gregorio Maranon,
Madrid, Spain

ЕФЕКТИВНІСТЬ МОКСОНІДИНУ ПРИ ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕКОНТРОЛЬОВАНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Резюме. *Передумови.* В останні роки ожиріння — захворювання, що спричинює розвиток метаболічного синдрому, діабету 2-го типу, гіпертензії та серцево-судинної патології, — стало розглядатися як епідемія. У популяції пацієнтів, які страждають від ожиріння, надзвичайно складно досягти адекватного контролю артеріального тиску, і в більшості випадків необхідно застосовувати різні комбінації лікарських препаратів. Перспективною є фармакотерапія моксонідіном — центральним агоністом I_1 -імідазолінових рецепторів, що впливає на механізми розвитку артеріальної гіпертензії. Крім того, препарат позитивно впливає на периферичну інсулінорезистентність, що часто трапляється в пацієнтів, які страждають від ожиріння, що сприяє підтримці високого артеріального тиску.

Методи. Було ухвалене рішення провести інтервенційне дослідження, у якому пацієнтам, які страждають від ожиріння і неконтрольованої артеріальної гіпертензії і перебувають на гіпокалорійній дієті, додавався моксонідин. Для можливої участі в дослідженні були відібрані 135 пацієнтів із 25 центрів первинної медичної допомоги.

Результати. Дослідження завершили 112 пацієнтів, 25 із них страждали від цукрового діабету 2-го типу. Середнє зниження систолічного й діастолічного артеріального тиску після 6 місяців терапії моксонідіном становило 23,0 і 12,9 мм рт.ст. відповідно. Середній систолічний та діастолічний тиск на початку дослідження становив $158,5 \pm 10,6$ мм рт.ст. і $95,1 \pm 9,0$ мм рт.ст. відповідно, після завершення терапії — $135,5 \pm 11,6$ мм рт.ст. і $82,2 \pm 5,8$ мм рт.ст. Кліренс креатиніну в пацієнтів, які страждають від ожиріння з гіперфільтрацією, значно знизився (з $143,6 \pm 31$ до $128,2 \pm 27,9$, $P < 0,0001$), при цьому в пацієнтів із нормальною або злегка зниженою функцією нирок істотної зміни не спостерігалось ($81,9 \pm 18,9$ порівняно з $80,9 \pm 17,5$). Під час дослідження лише в 7 пацієнтів відзначалися 8 помірних побічних реакцій.

Висновок. Моксонідин може застосовуватися для лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів, які страждають від ожиріння.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, моксонідин.

Abellan J., Leal M., Hernandez-Menarguez F.,
Garcia-Galbis J.A., Martinez-Pastor A., De Vinuesa S.G.,
Luno J.

Catedra de Riesgo Cardiovascular, Universidad Catolica de
Murcia, Hospital General Universitario Gregorio Maranon,
Madrid, Spain

EFFICACY OF MOXONIDINE IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION IN OBESE, NONCONTROLLED HYPERTENSIVE PATIENTS

Summary. *Background.* Obesity has become an epidemic problem, contributing to metabolic syndrome, type 2 diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. An adequate blood pressure control in this population of obese individuals is extremely difficult to achieve, and in most cases, therapeutic combinations are required. Pharmacologic treatment with moxonidine, a central I_1 -imidazole receptor agonist, is a very interesting option because it acts upon the mechanisms implicated in the development of arterial hypertension in these patients. In addition, the drug improves the peripheral insulin resistance often found in obese patients, which contributes to maintain high blood pressure.

Methods. An interventional study has been designed, adding moxonidine to noncontrolled hypertensive, obese subjects in whom a hypocaloric diet was previously recommended. A total of 25 primary care centers participated in the study, with a total of 135 patients recruited.

Results. One hundred twelve patients were included in the study; 25 of them had type 2 diabetes. The mean reduction in systolic and diastolic blood pressure after 6 months treatment with moxonidine was 23.0 and 12.9 mm Hg, respectively. The mean systolic and diastolic pressures were 158.5 ± 10.6 and 95.1 ± 9.0 mm Hg, respectively, at baseline, versus 135.5 ± 11.6 and 82.2 ± 5.8 mm Hg at the end of the study. Creatinine clearance was significantly decreased in hyperfiltrating obese patients (143.6 ± 31.0 vs. 128.2 ± 27.9 , $P < 0.0001$), without any significant change in patients with normal or slightly decreased renal function (81.9 ± 18.9 vs. 80.9 ± 17.5). Only 8 mild adverse reactions in 7 patients were recorded during the study.

Conclusion. Moxonidine is useful and safe for controlling arterial hypertension in obese patients.

Key words: hypertension, obesity, moxonidine.

ДІАЛОГ ІЗ ЧИТАЧЕМ

Шановні читачі!

Ми продовжуємо отримувати анкети читача з оцінкою нашої роботи й висловлюємо щирі подяки фахівцям, які мають бажання поділитися з нами своїми думками.

Шкутько Тетяну Миколаївну, дитячого нефролога вищої кваліфікаційної категорії із 35-річним стажем із Кіровоградської обласної дитячої лікарні, зацікавила стаття щодо застосування кандесартану («Почки», № 1, 2014). Вона висловила побажання, щоб більше уваги приділялося дитячій нефрології. І в цьому номері ми наводимо оновлений алгоритм Європейської асоціації урологів (2014) із тактики ведення дітей з інфекцією сечових шляхів. Сподіваємося, що ця інформація буде також цікавою для Гаврюшенко Людмили Анатоліївни, обласного дитячого нефролога м. Луганська, лікаря вищої кваліфікаційної категорії з 24-річним стажем.

Коростень Наталія Миколаївна, дитячий нефролог Чернігівської обласної дитячої лікарні, лікар вищої кваліфікаційної категорії із 15-річним стажем, та Марків Наталія Богданівна, лікар-нефролог відділення гемодіалізу м. Тернополя, дали високу оцінку журналу. Будемо радувати вас новими матеріалами.

Абрамова Тетяна Олександрівна, завідувача медико-відновлювального центром, лікар вищої категорії із 34-річним стажем, також дала найвищу оцінку матеріалам журналу й висловила побажання щодо публікації нових матеріалів із лікування гломерулонефриту й пієлонефриту. Думаємо, що оновлення Європейських рекомендацій асоціації урологів (2014) із лікування інфекцій сечової системи будуть вам цікаві.

Ще раз дякуємо нашим читачам і вам, дорогі лікарі, що пишете нам! Бажаємо професійних успіхів!

УДК 616.61-008.64

КУШНІРЕНКО С.В.

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

ЧИ НЕОБХІДНА ДІЄТОТЕРАПІЯ ДЛЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК В ДОДІАЛІЗНОМУ ПЕРІОДІ?

Резюме. У статті розглядаються критерії діагностики хронічної хвороби нирок і доцільність застосування дієтотерапії в поєднанні з кетоаналогами незамінних амінокислот на додіалізному етапі. Доведено, що додаткове призначення хворим із додіалізною хронічною хворобою нирок кетоаналогів незамінних амінокислот посилює метаболічно сприятливі ефекти малобілкової дієти, сприяє нормалізації амінокислотного складу крові й корекції метаболічного ацидозу, підтримує в умовах зменшеного вживання білка показники вуглеводного й ліпідного обміну на оптимальному рівні, обумовлюючи подальше сповільнення прогресування хронічної хвороби нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, Кетостерил.

На межі XX і XXI століть світове співтовариство зіткнулося з глобальною проблемою, що має медичне й величезне соціально-економічне значення, — пандемією хронічних неінфекційних хвороб. Серед них патологія нирок, у тому числі хронічна хвороба нирок (ХХН), займає важливе місце внаслідок значної поширеності в популяції, високої смертності пацієнтів та значних витрат, пов'язаних із необхідністю застосування методів замісної ниркової терапії (ЗНТ).

Поширеність ХХН (табл. 1) можна порівняти з такими соціально значущими хворобами, як гіпертонічна хвороба і цукровий діабет, а також ожиріння та метаболічний синдром. У 2002 р. у США було презентоване поняття хронічної хвороби нирок із класифікацією її стадій.

Швидке зростання в популяції числа хворих зі зниженою функцією нирок не вузькоспеціальна, а загальномедична міждисциплінарна проблема, що має серйозні соціально-економічні наслідки (Remuzzi G. et al.). За даними Національного реєстру, у 2012 році в Україні на обліку з приводу хронічної хвороби нирок перебували 490 234 хворі, причому значною мірою від ХХН страждає молода, працездатна частина населення. Можливості нефропротекторної терапії, що дозволяє загальмувати прогресування ХХН і стабілізувати функцію нирок, використовуються неефективно. Зазначимо, що витрати на нефропротекторну терапію у 100 разів нижчі, ніж на ЗНТ.

Під ХХН слід розуміти наявність будь-яких маркерів пошкодження нирок (табл. 2), що існують більше ніж три місяці незалежно від нозологічного

діагнозу та негативно впливають на здоров'я. Алгоритм діагностики ХХН наведений на рис. 1.

Сучасна класифікація ХХН (табл. 3) заснована на показниках швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та ознаках ушкодження нирок (протеїнурія, альбумінурія).

Для розрахунку ШКФ застосовується декілька формул.

Широке застосування в нефрології отримала формула Кокрофта — Гоулта (Cockcroft D.W., Gault M.H., 1976):

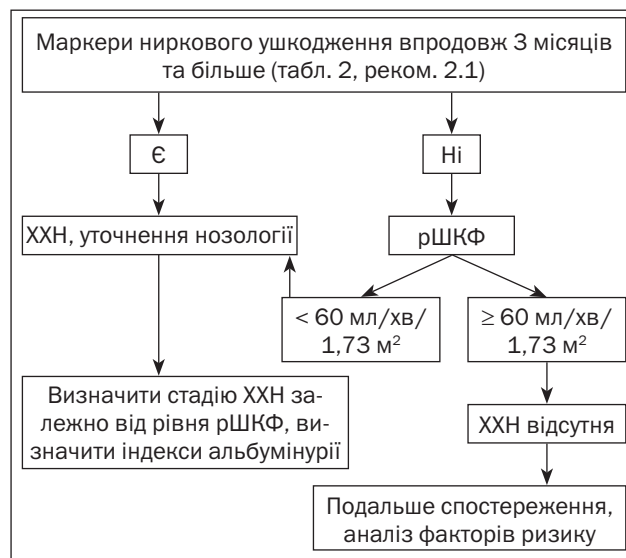


Рисунок 1. Алгоритм діагностики ХХН

© Кушніренко С.В., 2014

© «Нирки», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

ШКФ = (140 – вік (роки)) • маса тіла (кг) • 0,85 (для жінок) / 0,814 • креатинін сироватки (мкмоль/л).

Пізніше для дорослих була розроблена формула MDRD:

$$\text{ШКФ} = 170 \cdot (\text{Cr сир.} \cdot 0,0113)^{-0,999} \cdot \text{вік (роки)}^{-0,176} \times (\text{Ur сир.} \cdot 2,8)^{-0,17} \cdot \text{Alb сир.} \cdot 0,762 \text{ (для жінок),}$$

де Cr сир. — рівень креатиніну сироватки крові, мкмоль/л; Ur сир. — рівень сечовини сироватки крові, ммоль/л; Alb сир. — рівень альбуміну сироватки, г/дл.

У 2009–2011 рр. було розроблено найбільш універсальний і точний метод розрахунку ШКФ, що працює на будь-якій стадії ХХН і у представників усіх трьох рас, — рівняння СКД-ЕРІ (табл. 4). Це найбільш універсальна й точна формула з тих, що використовуються сьогодні.

Прогноз перебігу ХХН

Окрім стадії ХХН, за показниками ШКФ та рівнем альбумінурії можна визначити прогноз перебігу захворювання (табл. 5).

Деякі питання профілактики

Основою первинної профілактики ХХН є усунення або мінімізація факторів ризику. Вторинна профілактика ХХН повинна бути одночасно направлена на уповільнення темпів прогресування ХХН (ренопротекція) і запобігання розвитку серцево-судинної патології (кардіпротекція), оскільки прогресує зниження функції нирок та розвиток серцево-судинних ускладнень тісно пов'язані, кожен із цих факторів впливає на спільний прогноз.

Одним із серйозних модифікованих факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань є паління. Епідеміологічні дослідження свідчать,

Таблиця 1. Поширеність ХХН у світі, за даними популяційних досліджень

Країна	Дослідження	Поширеність ХХН, %	
		1-ша — 5-та стадія	3-тя — 5-та стадія
США	NHANES, 1999–2006	15	8,1
Китай	Beijing study, 2008	14	6,5
Японія	Imai та співавт., 2007	–	18,7
Австралія	AusDiab, 2008	13,4	7,7
Конго	Kinshasa study, 2009	12,4	8

Таблиця 2. Основні ознаки, що дозволяють припускати наявність ХХН

Маркер	Примітки
Підвищена альбумінурія/протеїнурія	Альбумінурія — рівень екскреції альбуміну ≥ 30 мг/добу; співвідношення альбумін/креатинін ≥ 30 мг/г; ≥ 3 мг/ммоль
Стійкі зміни в осаді сечі	Еритроцитурія (гематурія), циліндрурія, лейкоцитурія (піурія)
Зміни електролітного складу крові й сечі, зумовлені тубулярними розладами	Зміни концентрації електролітів у сироватці та сечі, порушення кислотно-лужної рівноваги тощо (у тому числі характерні для синдрому дисфункції каналців, синдрому Фанконі, ниркового тубулярного ацидозу, синдромів Барттера і Гітельман, нефрогенного нецукрового діабету тощо)
Зміни нирок за даними променевих методів дослідження та інших методів візуалізації	Аномалії розвитку нирок, кісти, гідронефроз, зміна розмірів нирок тощо
Патоморфологічні зміни у тканині нирок, виявлені при прижиттєвій нефробиопсії	Ознаки активного необоротного пошкодження ниркових структур, специфічні для кожного хронічного захворювання нирок, і універсальні маркери нефросклерозу, що вказують на хронізацію процесу
Стійке зниження швидкості клубочкової фільтрації менше ніж 60 мл/хв/1,73 м ²	Вказує на наявність ХХН 3–5-ї стадій навіть за відсутності підвищення альбумінурії/протеїнурії та інших маркерів ушкодження нирок

Таблиця 3. Стадії ХХН

Стадія	Визначення	ШКФ, мл/хв
1	Ознаки нефропатії, нормальна ШКФ	> 90
2	Ознаки нефропатії, легке зниження ШКФ	60–89
3А	Помірне зниження ШКФ	45–59
3Б	Виразене зниження ШКФ	30–44
4	Тяжке зниження ШКФ	15–29
5	Термінальна хронічна ниркова недостатність	< 15

що паління є й дозозалежним фактором ризику зниження ШКФ і появи мікроальбумінурії (Pinto-Siersma S.J. і співавт., 2000), причому негативний вплив паління на стан нирок має місце як у чоловіків, так і у жінок (Hagoun N.K. і співавт., 2003). Найбільш яскраво цей ефект проявляється у курців-гіпертоніків (Warmoth L. і співавт., 2005). Не менш значущими в профілактиці ХХН є обмеження споживання алкоголю.

Ефективна антигіпертензивна терапія є важливим засобом кардіопротекції, а також вірогідно віддає час настання ХХН (Maki D.D. і співавт., 1995; He J., Whelton P.K., 1999; Jafar T.H. і співавт., 2003; Casas J.P. і співавт., 2005; Ritz E., 2010; Segura J., Ruilore L.M., 2011).

Спільність причин та механізмів прогресування ХХН та серцево-судинних захворювань визначає необхідність єдиних методів лікування. До них

відносять низькосольову дієту, малобілкову дієту (МБД) та кетоамінокислоти, боротьбу з ожирінням і палінням, корекцію порушень вуглеводного та білкового обміну, лікування препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (інгібітори АПФ, блокатори ангіотензинових рецепторів, інгібітори реніну).

Важливим напрямком профілактики й лікування ХХН є корекція способу життя й характеру харчування з метою найбільш повного впливу на фактори ризику розвитку та прогресування ХХН, що модифікуються. Дієтотерапія є найважливішим патогенетичним методом лікування ХХН. Основними цілями розробки та застосування дієтотерапії для хворих на ХХН є зменшення вираженості уремічних симптомів і метаболічних порушень, пов'язаних із нирковою недостатністю, та уповільнення втрати функції нирок.

Таблиця 4. Рівняння СКД-EPI, 2009 р. (модифікація 2011 р.)

Раса	Стать	SCr, мг/100 мл*	Формула
Темношкірі	Жіноча	≤ 0,7	$167 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,7)^{-0,328}$
Темношкірі	Жіноча	> 0,7	$167 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,7)^{-1,21}$
Темношкірі	Чоловіча	≤ 0,9	$164 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,9)^{-0,412}$
Темношкірі	Чоловіча	> 0,9	$164 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,9)^{-1,21}$
Азіати	Жіноча	≤ 0,7	$151 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,7)^{-0,328}$
Азіати	Жіноча	> 0,7	$151 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,7)^{-1,21}$
Азіати	Чоловіча	≤ 0,9	$149 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,9)^{-0,412}$
Азіати	Чоловіча	> 0,9	$149 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,9)^{-1,21}$
Іспаноамериканці та індіанці	Жіноча	≤ 0,7	$145 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,7)^{-0,328}$
Іспаноамериканці та індіанці	Жіноча	> 0,7	$145 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,7)^{-1,21}$
Іспаноамериканці та індіанці	Чоловіча	≤ 0,9	$143 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,9)^{-0,412}$
Іспаноамериканці та індіанці	Чоловіча	> 0,9	$143 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,7)^{-1,21}$
Білі та інші	Жіноча	≤ 0,7	$144 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,7)^{-0,328}$
Білі та інші	Жіноча	> 0,7	$144 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,7)^{-1,21}$
Білі та інші	Чоловіча	≤ 0,9	$141 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,9)^{-0,412}$
Білі та інші	Чоловіча	> 0,9	$141 \cdot (0,993)^{\text{Вік}} \cdot \text{Cr}/0,9)^{-1,21}$

Примітка: SCr — концентрація креатиніну в сироватці крові; $\text{SCr, мг/100 мл} = \text{SCr (мкмоль/л)} \cdot 0,0113$.

Таблиця 5. Прогноз ХХН з урахуванням ШКФ та альбумінурії

Стадії ХХН, визначення, ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)			Рівні альбумінурії		
			A1	A2	A3
			Нормальна або незначно підвищена	Помірно підвищена	Виразено підвищена
			< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	> 300 мг/г > 30 мг/ммоль
1-ша	Нормальна або висока	≥ 90			
2-га	Незначно знижена	60–89			
3-тя	Помірно знижена	30–59			
4-та	Виразено знижена	15–29			
5-та	Ниркова недостатність	< 15			

Примітки: □ — низький ризик (якщо немає ні ХХН, ні інших маркерів хвороб нирок), ■ — помірно підвищений ризик; ■ — високий ризик; □ — дуже високий ризик.

Таблиця 6. Цільовий рівень АТ і препарати вибору для корекції АГ у хворих із ХХН

Альбумінурія, мг/добу	Цільовий АТ, мм рт.ст.	Препарати вибору
< 30	120–139/< 90	Немає
30–300	120–129/< 80	Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА)
> 300	120–129/< 80	ІАПФ або БРА

До можливих патогенетичних механізмів позитивного впливу малобілкової дієти на прогресування ниркової недостатності можна віднести гемодинамічні й негемодинамічні (зменшення протеїнурії, гемосидерозу каналців, тубулярного гіперметаболізму, продукції цитокінів, рівня системних гормонів, переважання ниркових клітин кальцієм і фосфором, протидія ацидозу і зменшення продукції амонію, нормалізація балансу між синтезом і деградацією білка за рахунок протеїназ). Концентрація кінцевих продуктів азотистого обміну в сироватці залежить від кількості білка, що надходить із їжею, рівня білкового катаболізму та ступеня ниркової недостатності. Білки харчових продуктів являють собою дуже складні високомолекулярні сполуки з різних амінокислот, яких налічують до 80. Однак у більшості продуктів міститься близько 20 амінокислот. Різноманітність білків визначається первинною, вторинною та третинною структурою білка. Певна частина амінокислот розщеплюється до органічних кетокислот, із яких в організмі знову синтезуються нові амінокислоти і потім білки. Ці амінокислоти назвали замінами. Однак 9 амінокислот (ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, фенілаланін, триптофан, треонін, валін і гістидин) не можуть утворюватися в організмі дорослої людини з інших амінокислот і повинні надходити з їжею. Найбільш близькі до ідеального білка тваринні білки. Більшість рослинних білків має недостатній уміст однієї або навіть двох-трьох незамінних амінокислот. Слід також враховувати, що рослинні білки засвоюються організмом гірше, ніж тваринні: білки яєць і молока — на 96 %, білки риби та м'яса — на 95 %, білки бобових — на 70 %.

Добре відомо, що високе споживання білка асоціюється зі своєрідними гемодинамічними зрушеннями в нирках, які виражаються в зниженні ниркового судинного опору, наростанні ниркового кровотоку і гломерулярної ультрафільтрації. На цьому тлі зменшується коефіцієнт гломерулярної ультрафільтрації (Kf). Зниження Kf у даних умовах розглядається як реакція, покликана обмежити неконтрольоване зростання ШКФ в окремому нефроні. Зрозуміло, що в такій ситуації зменшення величини Kf повинно призводити до збільшення інтрагломерулярної гіпертензії. Такі зміни можуть сприяти акцелерації ниркових ушкоджень за гемодинамічним механізмом (Кучер А.Г. та співавт., 2004; Кучер А.Г. та співавт., 2007). Однак вплив значної кількості протеїнів у раціоні на стан нирок не вичерпується тільки гемодинамічними ефектами.

Наприклад, на тлі підвищеного споживання білка спостерігається наростання кінцевих продуктів глікозування, які запускають складний каскад реакцій, що включає генерацію активних форм кисню. Останні, у свою чергу, активують сигнальні шляхи мітогенактивуючої протеїнкінази, протеїнкінази С і активаторів транскрипції. Це супроводжується наростанням експресії прозапальних (NF-κB, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, фактора некрозу пухлини α) та профібротичних (трансформуючого фактора росту β, фактора росту сполучної тканини, фактора росту тромбоцитарного походження) субстанцій. У такій ситуації відбувається трансформація каналцевих клітин у міофібробласти, що врешті-решт призводить до тубулярної атрофії та фіброзу інтерстицію. Свій внесок у формування ниркових ушкоджень в умовах високого споживання білка робить посилення ацидозу й активація ендотеліну-1 (Uribarri і співавт.).

Певне значення у прогресуванні ХХН має не тільки кількість, а й якість харчового білка. У 1964 р. S. Giovanetti і Q. Maggiore довели, що дієта з умістом 24–25 г білка в добовому раціоні з додаванням есенціальних амінокислот здатна збільшити виживання хворих із вираженою хронічною нирковою недостатністю (ХНН), а С. Giordano (1981) і G. Masshino показали, що у хворих із початковою стадією ХНН малобілкова дієта запобігає прогресуванню уремії.

Сьогодні дієтичне лікування ХХН у додіалічному періоді ґрунтується на таких основних принципах:

— **знижити споживання білка до 0,8 г/кг/добу хворим на ХХН як із цукровим діабетом (2С), так і без нього (2В) і зі ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² із додаванням кето/амінокислот 0,1 г/кг маси тіла на добу;**

— **не допускати високого споживання білка (> 1,3 г/кг/добу) дорослим пацієнтам із ХХН, які мають ризики прогресування (2С);**

— забезпечити достатню калорійність раціону відповідно до енерготрат організму за рахунок жирів і вуглеводів і повну компенсацію потреб організму у вітамінах та мікроелементах;

— обмежити надходження в організм іонів натрію до тих мінімальних меж, при яких вдається забезпечити підтримання нормального водного та електролітного складу внутрішнього середовища організму, особливо за наявності гіпертензивного синдрому;

— забезпечити добрими смаковими якостями страви за рахунок використання кислих фруктових і овочевих соків, лимонів, зелені петрушки, кропу,

цибулі, селери, лаврового листа, гвоздики і в невеликій кількості — гіркого перцю, хрону, гірчиці;

— широко застосовувати в дієті свіжі фрукти, овочі й баштанні культури;

— подрібнене 5–6-разове харчування з обов'язковим прийомом невеликої кількості їжі за 2 години перед сном.

Включення до МБД комбінації кетоаналогів амінокислот сприяє уповільненню прогресування ХХН (Teschan P.E. і співавт., 1998; Prakash S. і співавт., 2004; Mitch W.E., 2005). При використанні препаратів кетоаналогів есенціальних амінокислот тривале застосування малобілкової дієти в додіалізованому періоді не викликає порушення білкового обміну, що сприятливо позначається на результатах подальшої замісної терапії (Chaudeau P. і співавт., 2009). **Малобілкова дієта в поєднанні з препаратами кето/амінокислот є одним з методів ренопротекції, застосування якого вірогідно уповільнює темпи прогресування ХХН та подовжує додіалізічний період.** Окрім того, висока вартість діалізічної терапії та великі ризики можливих ускладнень у пацієнтів після початку діалізу надають переваги в призначенні МБД у поєднанні з препаратами кето/амінокислот.

При формуванні раціонів у пацієнтів із ХХН можна керуватись пірамідою харчування (рис. 2). Ця схема принципів здорового харчування розроблена Гарвардською школою громадського здоров'я під керівництвом американського дієтолога Уолтера Віллетте. Продукти, розташовані знизу, потрібно вживати в їжу якомога частіше, розташовані вгорі — виключити з раціону або вживати в обмеженій кількості. У піраміді всі продукти розподілені на 6 груп: 1-ша — зернові; 2-га — овочі; 3-тя — фрукти; 4-та — молочні продукти; 5-та — м'ясо, риба, горіхи, 6-та — жири, солодощі та алкоголь.

За умови обмеження квоти білка калорійність раціону збільшується за рахунок простих і складних вуглеводів, тваринних і рослинних жирів.

Одним з ускладнень малобілкової дієти може бути розвиток білково-енергетичної недостатності.

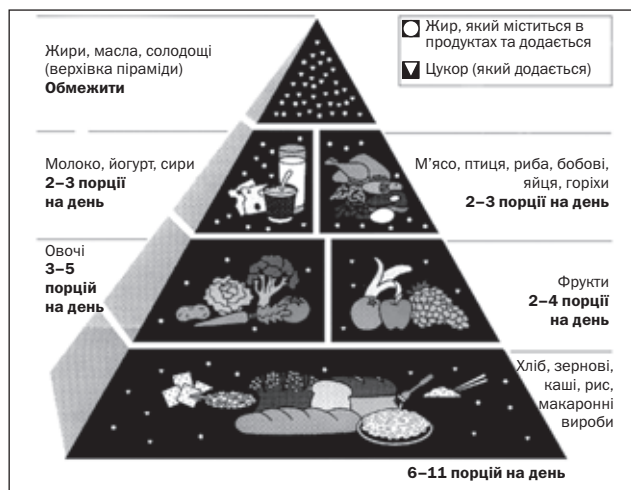


Рисунок 2. Піраміда харчування

Доведено, що з прогресуванням ниркової недостатності у хворих із захворюваннями нирок збільшуються порушення нутритивного статусу. Для визначення ступеня порушень нутритивного статусу у хворих із ХНН можна використовувати метод, запропонований G.L. Bilbrey, T.L. Cohen, що включає декілька параметрів: індекс маси тіла, товщину шкірно-жирової складки над трицепсом, вимірювану каліпером, окружність плеча ($OP = 0,314 \cdot$ товщина жирової складки над трицепсом), концентрацію альбуміну в плазмі, абсолютне число лімфоцитів периферичної крові, рівень трансферину крові і С-реактивного білка. Кожен з отриманих показників порівнюється з нормальним його значенням. Наявні дані підтверджують, що МБД і застосування кетоаналогів незамінних амінокислот ефективні для лікування затримки азотистих шлаків, порушень кислотно-лужної рівноваги та фосфорно-кальцієвого обміну, інсулінорезистентності та для відстрочки початку ЗНТ, не впливає негативно на нутритивний статус хворих на ХНН.

Міжнародною консультативною радою із застосування кетоаналогів (Кетостерилу) розроблені рекомендації щодо раціональної дієтотерапії (Рим, 23–24.09.2003, Падуя, 22–24.06.2004). При цьому окремо визначені правила для пацієнтів на додіалізованому етапі ХНН та для тих, хто отримує діаліз.

Основні положення рекомендацій такі:

— у додіалізованому періоді добове споживання білка при МБД становить 0,6 г/кг (0,4 г/кг) у поєднанні із кетоаналогів 0,1 г/кг/добу (1 таблетка на 5 кг маси тіла на добу) з енергетичною цінністю дієти 35 ккал/кг/добу. Білкові калорії повинні замінюватися вуглеводами;

— у пацієнтів із діабетичною нефропатією коректно призначена терапія кетоаналогів може гальмувати прогресування ниркової недостатності та подовжувати додіалізічний період;

— при проведенні гемодіалізу, що чинить потужний катаболічний ефект, призначення кетоаналогів дозволяє корегувати розлади харчування, збільшує сироватковий альбумін, знижує рівень паратгормону та сприяє зниженню дози еритропоєтину.

При цьому КДОQI рекомендує для гемодіалізованих пацієнтів вживання білка 1,2 г/кг/добу з енергетичним умістом 30–35 ккал/кг/добу.

Абсолютним показанням для призначення кетоаналогів у пацієнтів, які отримують гемодіаліз, є ознаки мальнутриції (сироватковий альбумін менше ніж 35 г/л). Це пов'язано з тим, що смертність пацієнтів із гіпоальбумінемією (менше ніж 35 г/л) майже у два рази більша, ніж при нормоальбумінемії.

Слід відзначити, що пацієнти похилого віку, які отримують МБД у поєднанні з кето/амінокислотами, порівняно з пацієнтами, які отримують гемодіаліз, мають такі ж показники виживаності, але значно нижчий рівень госпіталізацій та низький ризик порушення статусу харчування (Brunori et al., 2004).

Таким чином, збалансована малобілкова дієта в поєднанні з кетоаналогів незамінних амінокислот

сприяє підтриманню білкового балансу, регуляції показників фосфорно-кальцієвого обміну і кислотно-лужної рівноваги, запобігає розвитку білково-енергетичної недостатності, сповільнюючи темпи прогресування ниркової недостатності у хворих на хронічну хворобу нирок на додіалізному етапі.

Список літератури

1. Иванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря. — 3-тє вид., переробл. і доповн. — Донецьк: Видавець Закарпатський О.Ю., 2014. — 464 с.
2. 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».
3. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. — М.: Медицинское информационное агентство, 2011. — 592 с.

4. Ромаданова О.И., Семидоцкая Ж.Д., Власенко Е.М., Бутикова Е.А. Ренопротективные эффекты малобелковой диеты с применением кетоаналогов незаменимых аминокислот // О.И. Ромаданова, Ж.Д. Семидоцкая, Е.М. Власенко, Е.А. Бутикова // Почка. — 2013. — № 4. — С. 11-17.

5. 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, suppl. — P. 33-35.

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

7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney inter. — 2013. — Suppl., № 3. — P. 1-150.

8. The Renal Association «Nutrition in CKD», 2010. [http://www.renal.org/clinical/guidelines/section/Nutrition in CKD.aspx](http://www.renal.org/clinical/guidelines/section/Nutrition%20in%20CKD.aspx)

Отримано 19.05.14 ■

Кушниренко С.В.

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

НЕОБХОДИМА ЛИ ДИЕТОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫМ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В ДОДИАЛИЗНОМ ПЕРИОДЕ?

Резюме. В статье рассматриваются критерии диагностики хронической болезни почек и целесообразность применения диетотерапии в сочетании с кетоаналогами незаменимых аминокислот на додиализном этапе. Дополнительное назначение больным с додиализной хронической болезнью почек кетоаналогов незаменимых аминокислот усиливает метаболически благоприятные эффекты малобелковой диеты, способствует нормализации аминокислотного состава крови и коррекции метаболического ацидоза, поддерживает в условиях уменьшенного употребления белка показатели углеводного и липидного обмена на оптимальном уровне, замедляя дальнейшее прогрессирование хронической болезни почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, Кетостерил.

Kushnirenko S.V.

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

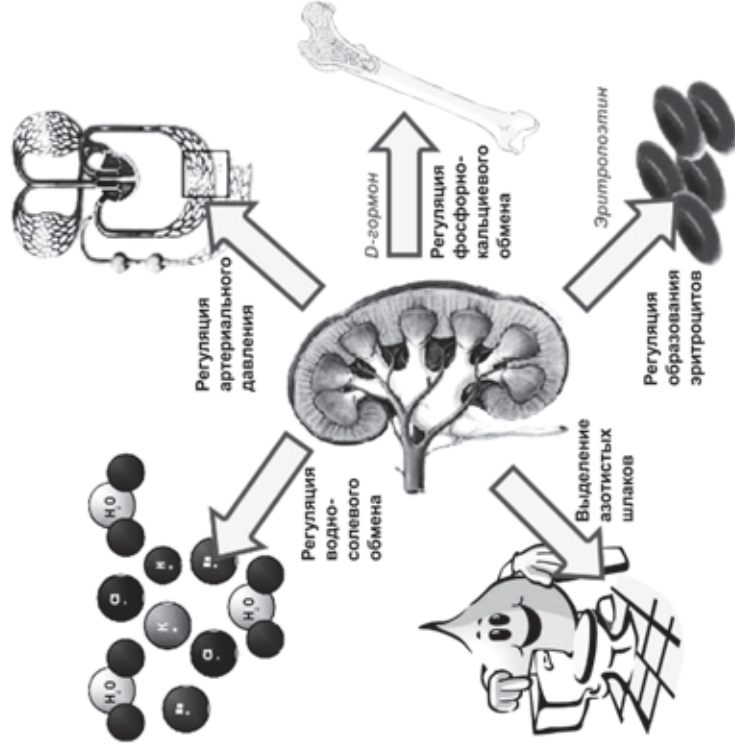
DO WE NEED A DIET THERAPY TO MANAGE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN THE PREDIALYSIS PERIOD?

Summary. The article examines the criteria for diagnosis of chronic kidney disease and the feasibility of diet therapy in combination with keto-analogues of essential amino acids at predialysis stage. It is proved that additional administration to the patients with predialysis chronic kidney disease of keto-analogues of essential amino acids enhances the metabolic beneficial effects of low-protein diet, promotes normalization of the amino acid composition of the blood and correction of metabolic acidosis, supports the parameters of carbohydrate and lipid metabolism at an optimum level under reduced protein intake, slowing further progression of chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, Ketosteril.



ФУНКЦИИ ПОЧЕК



ДЕСЯТЬ ЗОЛОТЫХ ПРАВИЛ, Позволяющих СОХРАНИТЬ ВАШИ ПОЧКИ

1. **Не злоупотреблять солью и мясной пищей.**
2. **Контролировать вес:** не допускать избыточного веса и не сбрасывать его резко. Больше употреблять овощей и фруктов, ограничивать высококалорийные продукты и исключать консервы, соленья.
3. **Пить больше жидкости,** 2-3 литра, особенно в жаркое время года: пресную воду, зеленый чай, почечные фиточаи, натуральные морсы, компоты.
4. **Не курить, не злоупотреблять алкоголем.**
5. **Регулярно заниматься физкультурой** (для почек это не менее важно, чем для сердца!) - по возможности, 15-30 минут в день или по 1 часу 3 раза в неделю. Больше двигаться (ходить пешком, по возможности - не пользоваться лифтом и т.д.).
6. **Не злоупотреблять обезболяющими средствами** (если невозможно полностью от них отказаться, ограничить прием до 1-2 таблеток в месяц), не принимать самостоятельно, без назначения врача мочегонных, **не заниматься самолечением, не увлекаться пищевыми добавками,** не экспериментировать над собой, употребляя «тайские травы» с неизвестным составом, «сжигатели жиров», позволяющие «похудеть раз и навсегда без всяких усилий с Вашей стороны».
7. **Защищать себя от контактов с органическими растворителями и тяжелыми металлами,** инсектицидами и фунгицидами на производстве и в быту (при ремонте, обслуживании машины, работе на приусадебном участке и т.д.), пользоваться защитными средствами.
8. **Не злоупотреблять пребыванием на солнце, не допускать переохлаждения** поясничной области и органов таза, ног.
9. **Регулярно проходить медицинские обследования,** позволяющие оценить состояние почек (общий анализ мочи, креатинин крови, УЗИ - 1 раз в год).
10. **Контролировать артериальное давление, уровень глюкозы и холестерина крови.**

УДК 616.72+616.61-003:616.15-073.462.9+532.135



СИНЯЧЕНКО О.В., БРЫЖАТАЯ Ю.О., СИНЯЧЕНКО П.О.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

АДСОРБЦИОННО-РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Резюме. Цель и задачи исследования — провести оценку клинко-патогенетической значимости изменений адсорбционно-реологических свойств сыворотки крови (АРСК) у больных с разными формами течения подагрической нефропатии. **Материал и методы.** С помощью межфазной тензиореометрии крови обследованы 89 больных и 30 практически здоровых людей контрольной группы (преимущественно мужчин). Использовали компьютерные аппараты MPT2-Lauda, ADSA-Toronto и PAT2-Sinterface. Уролитиазный тип нефропатии диагностирован в 39 % случаев, латентный — в 61 %. Снижение функции почек установлено у 54 % обследованных больных. **Результаты и их обсуждение.** Вариант подагрической нефропатии оказывает достоверное влияние на интегральные параметры мочи, определяя уровни протеинурии, лейкоцитурии, оксалатурии, урикурии, фибронектинурии, β_2 -микроглобулинурии и нитридурии, клиренс креатинина, мочевой кислоты, оксипуринола и кальция, а уролитиазный тип поражения почек проявляется большим по сравнению с латентным типом поверхностным натяжением сыворотки крови, что связано с параметрами функции почек, имеет прогностическую значимость, влияет на межфазную поверхностную активность и вязкоэластичные свойства мочи. **Выводы.** Изменения АРСК отражают характер течения подагрической нефропатии, отдельные показатели участвуют в патогенетических построениях заболевания и могут иметь прогностическую значимость.

Ключевые слова: подагра, нефропатия, кровь, адсорбция, реология.

Введение

Повсеместно наблюдается увеличение численности больных подагрой [9], распространенность которой среди всего населения достигает 5 % [19, 24]. Высказывается мысль о существовании некой «новой эпидемии» подагры в начале XXI столетия [11], наносящей большой медико-социальный и экономический урон государствам в связи с частой временной и стойкой нетрудоспособностью больных [25].

Поражение почек — практически обязательное висцеральное проявление подагры [10, 22], а нарушения почечного транспорта уратов считаются одним из основных механизмов развития подагрической нефропатии [7, 15]. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) регистрируется у 20–30 %

таких больных [26], а у женщин с первичной подагрой в постменопаузальном периоде — в 70 % случаев [13]. В более чем 1/4 наблюдений заболевания скорость клубочковой фильтрации составляет менее 60 мл/мин [12], причем в последующем ХПН является ведущей причиной смерти больных подагрой [20].

Было установлено [1, 2], что у пациентов ревматологического профиля (ревматоидный, реактивный и псориатический артриты, системная красная волчанка и системная склеродермия) происходят изменения физико-химических адсорбционно-рео-

© Сняченко О.В., Брыжатая Ю.О., Сняченко П.О., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

логических свойств сыворотки крови (АРСК), тесно связанных с клинико-морфологическими признаками поражения почек и их функциональным состоянием. При подагре отмечаются нарушения сывороточного звена вязкозных свойств крови, а адсорбционные характеристики этой биологической жидкости вообще не изучены [23]. Клинико-патогенетическая значимость нарушений АРСК при разных типах подагрической нефропатии, связь с азото- и электролитовывделительной функцией почек стали целью и задачами данной работы.

Материал и методы

Под наблюдением находились 89 больных первичной подагрой в возрасте от 26 до 76 лет (в среднем $51,60 \pm 1,17$ года), среди которых 91 % мужчин и 9 % женщин. Длительность заболевания составила $12,60 \pm 0,89$ года, причем первым признаком патологического процесса у 89 % пациентов был суставной криз, а у 11 % — почечная колика. Интермиттирующий артрит констатирован в 63 % наблюдений, хронический — в 37 %, легкое течение болезни имело место в 19 % случаев, средней тяжести — в 51 %, тяжелое — в 30 %. Периферические тофусы обнаружены у 51 % больных, костные — у 67 %, уролитиазный тип нефропатии диагностирован в 39 % случаев, латентный — в 61 %. Снижение функции почек установлено у 54 % больных, из них I стадия — у 21 % от общего числа пациентов и 40 % от числа больных ХПН, II — соответственно у 17 и 31 %, III — у 12 и 23 %, IV — у 3 и 6 %. Метаболический синдром имел место в 74 % наблюдений, артериальная гипертензия ($> 140/90$ мм рт.ст.) — в 49 %, гиперурикемия (> 420 мкмоль/л у мужчин и > 360 мкмоль/л у женщин) — в 71 %, гиперурикозурия (> 600 мг/сут) — в 64 %, метаболический тип гиперурикемии — в 43 %, почечный — в 12 %, смешанный — в 45 %. Параметры среднего артериального давления составили $117,80 \pm 1,73$ мм рт.ст., общего периферического сосудистого сопротивления — $2348,30 \pm 63,42$ дин·с·см⁻⁵.

Межфазную тензиореометрию сыворотки крови выполняли с использованием компьютерных аппаратов MPT2-Lauda (Германия), ADSA-Toronto (Германия — Канада) и PAT2-Sinterface (Германия). Изучали поверхностные вязкость (ПВ), упругость (ПУ), натяжение при времени существования поверхности, равном $0,01$ с ($ПН_{0,01}$), и равновесное (статическое) поверхностное натяжение (ПН) сыворотки крови, модуль ее вязкоупругости (ВУ). Компьютер подсчитывал угол наклона (УН), фазовый угол (ФУ), угол реальной вязкоупругости (УРВУ) и интегральный угол вязкоупругости (ИУВУ) тензиограмм. В наших исследованиях применялась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности при времени 1200 с [1, 2]. После расширения капли ПН медленно релаксировало, возвращаясь к своему первоначальному значению. Время релаксации (ВР) характеризовало способ-

ность монослоя восстанавливать исходное состояние. Кроме того, определяли адсорбционный урикемический коэффициент (АУК) по формуле: $АУК = (ПН : ПН_{0,01}) \times \text{мочевая кислота (ммоль/л)}$, а также реологический урикемический коэффициент (РУК) по формуле: $РУК = (ПВ + ПУ) : ВУ \times \text{мочевая кислота (ммоль/л)}$. Параметры ПН, ВУ и ВР с помощью перечисленных методов оценивали не только в крови, но и в моче.

С помощью биоанализаторов BS-200 (Китай) и Olympus AU-640 (Япония) изучали параметры мочевой кислоты, креатинина, мочевины, фибриногена, β_2 -микроглобулина и электролитов (К, Na, Ca, Mg, Cl, P) в сыворотке крови и моче. Подсчитывали почечный клиренс (С) мочевой кислоты (C_{UA}), креатинина (C_{Cr}), К (C_K), Na (C_{Na}), Ca (C_{Ca}), Mg (C_{Mg}), Cl (C_{Cl}), P (C_P). Параметры оксипуринола в сыворотке крови и C_{Op} определяли расчетным методом [8]. В качестве контроля обследованы 30 практически здоровых людей, среди которых было 20 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 63 лет (в среднем $35,70 \pm 1,84$ года).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica StatSoft, США). Оценивали средние значения, их стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона — Рао, Макнемара — Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и обсуждение

У больных подагрой показатели ПВ сыворотки крови составляют $14,70 \pm 0,37$ мН/м, ПУ — $39,80 \pm 0,90$ мН/м, ВУ — $17,40 \pm 0,83$ мН/м, ВР — $141,90 \pm 4,47$ с, ПН — $41,40 \pm 0,34$ мН/м, УН — $19,70 \pm 0,68$ мН/м⁻¹·с^{1/2}, ФУ — $133,20 \pm 6,59$ мН/м⁻¹·с^{1/2}, УРВУ — $18,60 \pm 0,60$ град., ИУВУ — $5,80 \pm 1,02$ отн.ед. По сравнению со здоровыми людьми наблюдается достоверное увеличение ВР на 26 % и ИУВУ вдвое при уменьшении ПУ на 8 %, ВУ на 26 %, ПН на 4 % и УРВУ на 11 %, что отмечено (более или менее $M \pm SD$ здоровых) в 45, 39, 36, 48, 44 и 38 % случаев соответственно. Отрицательные значения угла мнимой ВУ обнаружены у 13 % здоровых людей и 19 % больных подагрой (различия недостоверны).

По данным многофакторного анализа Уилкоксона — Рао, на интегральные АРСК при подагре оказывают влияние пол больных, форма артрита, тяжесть его течения, тип нефропатии, стадия ХПН, наличие метаболического синдрома, гиперурикемии и гиперурикозурии, а также тип нарушений пуринового обмена. Однофакторный анализ ANOVA демонстрирует зависимость показателя ВУ от уровня артериального давления, ВР — от параметров периферического сосудистого сопротивления, ПН —

от длительности заболевания, ФУ — от возраста больных.

По сравнению с латентным уролитиазным тип подагрической нефропатии сопровождается статистически большими показателями ПН (табл. 1). По данным однофакторного дисперсионного анализа, функциональное состояние почек влияет на параметры ПВ, ВР, УН, ФУ, УРВУ и ИУВУ, а согласно корреляционному анализу, стадия ХПН обратно коррелирует с уровнями ПУ, УН и УРВУ, но прямо соотносится с ИУВУ.

Как видно из табл. 1, снижение функции почек при подагрической нефропатии характеризуется достоверным повышением ПН сыворотки крови и ИУВУ на фоне уменьшения ПУ, УН и ФУ. С учетом выполненного вариационного, дисперсионного и корреляционного анализа установлено, что показатели ИУВУ > 15 отн.ед. (> M + SD больных подагрой) являются прогнознегативными в отношении функции почек, а ИУВУ > 20 отн.ед. (> M + SD пациентов со снижением функции почек) свидетельствуют о наличии ХПН.

У больных подагрической нефропатией с сохраненной функцией почек параметры ИУВУ не отличаются от таковых у здоровых людей, тогда как при ХПН I стадии регистрируется увеличение этого показателя АРСК на 79 %, при II стадии — в 2,9 раза, при III — в 3,6 раза, а при IV — в 4,3 раза, что представлено на рис. 1.

Средние значения отдельных показателей мочи у обследованных пациентов оказались следующими: уровень фибронектина — $525,90 \pm 13,17$ мкг/л, β_2 -микроглобулина — $51,00 \pm 2,06$ мкг/л, мочевой кислоты — $2,90 \pm 0,20$ ммоль/л, креатинина — $7,60 \pm 0,31$ ммоль/л, мочевины — $294,30 \pm 13,70$ ммоль/л, нитритов — $5,60 \pm 0,14$ мкмоль/л, ПН — $51,30 \pm 0,14$ мН/м, ВУ — $16,60 \pm 0,61$ мН/м, ВР — $169,50 \pm 5,20$ с. По результатам ANOVA/MANOVA, на инте-

гральные показатели мочи оказывает воздействие тип нефропатии, но не стадия ХПН. В свою очередь, тип нефропатии и степень снижения функции почек высокодостоверно ($p < 0,001$) влияют на интегральные клиренсовые тесты.

Как показывает однофакторный дисперсионный анализ, от типа нефропатии и стадии ХПН достоверно зависят показатели протеинурии, лейкоцитурии и урикурии. Протеинурия (> 100 мг/сут)

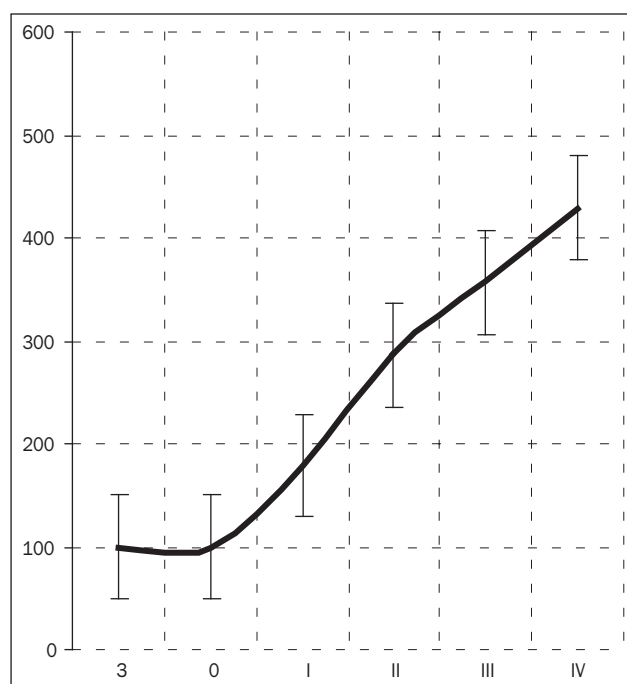


Рисунок 1. Показатели ИУВУ сыворотки крови у больных подагрической нефропатией с разной функцией почек и у здоровых людей, которые приняты за 100 %: 3 — здоровые люди контрольной группы, 0 — больные без ХПН, I — ХПН I стадии, II — ХПН II стадии, III — ХПН III стадии, IV — ХПН IV стадии

Таблица 1. Показатели АРСК при разных вариантах течения подагрической нефропатии (M ± m)

Показатели АРСК	Тип нефропатии		Функция почек	
	Латентный (n = 54)	Уролитиазный (n = 35)	Сохранена (n = 41)	Снижена (n = 48)
ПВ, мН/м	14,20 ± 0,48	15,50 ± 0,56	14,90 ± 0,52	14,60 ± 0,53
ПУ, мН/м	40,40 ± 1,21	38,90 ± 1,34	42,20 ± 1,21	37,80 ± 1,26**
ВУ, мН/м	17,40 ± 1,18	17,20 ± 1,09	18,70 ± 1,26	16,20 ± 1,08
ВР, с	148,00 ± 6,21	132,50 ± 5,88	138,10 ± 5,97	145,20 ± 0,37
ПН, мН/м	40,90 ± 0,52	42,20 ± 0,28*	40,50 ± 0,57	42,10 ± 0,37**
УН, мН/м ⁻¹ ·с ^{1/2}	19,30 ± 0,87	20,20 ± 1,08	21,90 ± 1,12	18,00 ± 0,75**
ФУ, мН/м ⁻¹ ·с ^{1/2}	138,60 ± 9,80	124,80 ± 7,17	153,40 ± 10,57	115,90 ± 7,46**
УРВУ, град.	18,40 ± 0,78	18,90 ± 0,94	19,80 ± 0,74	17,60 ± 0,89
ИУВУ, отн.ед.	6,30 ± 1,65	5,00 ± 0,43	2,80 ± 0,35	8,40 ± 1,78**
АУК, усл.ед.	29,00 ± 1,23	32,30 ± 1,38	30,40 ± 1,63	30,20 ± 1,08
РУК, усл.ед.	1,80 ± 0,09	1,80 ± 0,09	1,80 ± 0,10	1,90 ± 0,09

Примечания: * — различия между аналогичными показателями у больных с разными типами подагрической нефропатии статистически достоверны ($p < 0,05$); ** — различия между аналогичными показателями у больных с сохраненной и сниженной функцией почек статистически достоверны ($p < 0,05$).

обнаружена у 29 % больных, лейкоцитурия (> 2000 в 1 мл мочи) — у 16 %, уратурия — у 23 %, оксалурия — у 10 %. Латентный и уролитиазный типы подагрической нефропатии не отличаются между собой по частоте выявления протеинурии, лейкоцитурии и оксалурии, но в случаях мочекаменной болезни кристаллы мононатриевого урата в моче присутствовали в 2,9 раза чаще ($p = 0,008$).

При уролитиазном типе подагрической нефропатии по сравнению с латентным оказались достоверно большими (на 17 %) показатели фибронектинурии, на 37 % — β_2 -микроглобулинурии и на 15 % — нитритурии при уменьшении на 27 % урикурии, что представлено на рис. 2. Биохимические параметры мочи (фибронектин, β_2 -микроглобулин, мочевая кислота, креатинин, мочевины, нитриты) не коррелируют с физико-химическими показателями мочи (ПН, ВУ, ВР).

В настоящее время постоянно накапливаются данные по оценке влияния различных белковых и небелковых азотистых сурфактантов на адсорбционную межфазную активность модельных растворов с учетом их гидрофобных свойств [17, 27]. Изучаются процессы кинетики адсорбции/десорбции растворов протеиновых сурфактантов [3, 6], начаты исследования по изучению их прикладной значимости для медицинской практики [18], а также характера вязкоупругих реологических свойств модельных растворов под действием различных поверхностно-активных веществ, имеющих непосредственное отношение к медицине [6, 21].

Добавление фибронектина в растворы *in vitro* изменяет их АРСК [4, 5], а небелковые азотистые

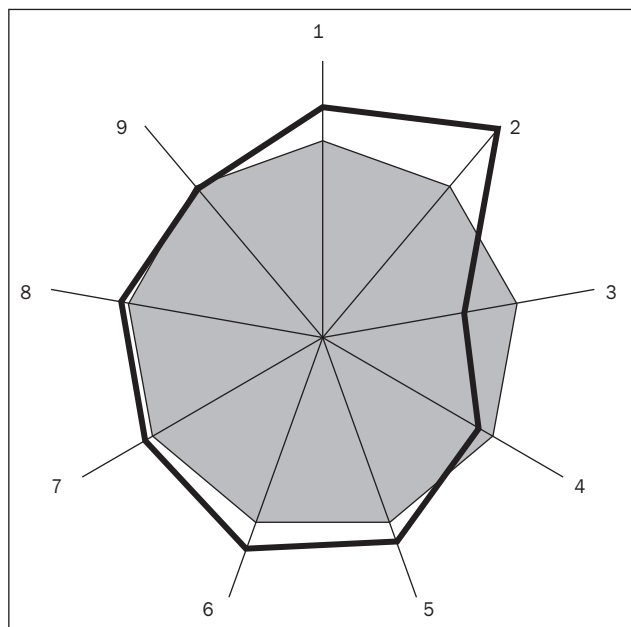


Рисунок 2. Отличия показателей мочи при уролитиазном и латентном типе подагрической нефропатии, которые приняты за 100 %: 1 — фибронектин, 2 — β_2 -микроглобулин, 3 — мочевая кислота, 4 — креатинин, 5 — мочевины, 6 — нитриты, 7 — ПН, 8 — ВУ, 9 — ВР

продукты разрушают структуру содержащихся протеинов, что, естественно, существенно сказывается на адсорбционной активности поверхностно-активных веществ [1]. β_2 -микроглобулин с увеличением концентрации в растворе обуславливает наличие нескольких максимумов упругости, и в этом случае параметры ВУ могут как увеличиваться, так и уменьшаться [14]. Добавки *in vitro* мочевины и нитратов повышают ПН растворов, причем присутствие их больших концентраций приводит к денатурации альбумина в объеме и поверхностном слое, вследствие чего ПН раствора существенно снижается [6].

Средние показатели почечных клиренсовых тестов при обследовании больных подагрической нефропатией были следующими (в мл/мин): C_{Cr} — $90,20 \pm 3,34$, C_{UA} — $6,70 \pm 0,35$, C_{OP} — $16,50 \pm 0,70$, C_K — $22,00 \pm 0,45$, C_{Na} — $2,40 \pm 0,03$, C_{Ca} — $3,90 \pm 0,05$, C_{Mg} — $3,00 \pm 0,03$, C_{Cl} — $3,50 \pm 0,06$, C_p — $28,10 \pm 0,41$. Результаты выполненного дисперсионного анализа ANOVA продемонстрировали достоверное влияние типа нефропатии на параметры C_{Cr} , C_{UA} , C_{OP} , C_K . Уролитиазный тип нефропатии протекает с достоверно меньшими (на 30 %) показателями C_{Cr} , на 31 % — C_{OP} и на 5 % — C_{Ca} . По результатам выполненного однофакторного дисперсионного анализа, на уровень фибронектинурии оказывают достоверное воздействие параметры АУК, а на значения урикурии — показатели ПН, УН и ИУВУ.

ПУ и УРВУ сыворотки крови оказывают дисперсионное влияние на поверхностную межфазную активность мочи, а от релаксационных свойств крови зависит вязкоэластичность мочи. Необходимо отметить, что между РУК крови и ПН мочи существует прямая корреляция.

Характер статической (равновесной) поверхностной активности сыворотки крови (а значит, уровень в ней сурфактантов и поверхностно-неактивных веществ) достоверно воздействует на формирование уролитиазного типа подагрической нефропатии. Кроме того, функция почек зависит от параметров ПВ, ПУ, ПН, УН, ФУ и ИУВУ, стадия ХПН обратно коррелирует с показателями ПУ, УН и УРВУ, а прямо соотносится с ИУВУ. Нами сделано заключение, имеющее определенную практическую значимость: прогнозными критериями в отношении развития и прогрессирования ХПН при подагрической нефропатии являются показатели $ПУ < 31$ мН/м и $УН < 13$ мН/м⁻¹ · с^{1/2} ($< M - SD$ больных).

Скорость клубочковой фильтрации (величина C_{Cr}) дисперсионно тесно связана с показателями ПВ, ПУ, ВУ, ИУВУ и РУК, C_{UA} — с ПН, ИУВУ и РУК, C_{OP} — с ПВ, ПУ, ВУ, ПН, УН, ФУ и ИУВУ. Кроме того, C_{Cr} прямо коррелирует с параметрами ПУ, УН и ФУ, а обратно соотносится с ИУВУ, C_{UA} — только с ИУВУ, C_{OP} — с ПУ, ПН, ФУ и ИУВУ. Таким образом, клиренсовые тесты пуринового обмена никак не связаны с ВР, УРВУ и АУК сыво-

ротки крови, а имеют тесные взаимоотношения с ИУВУ. Параметры ПУ сыворотки крови у больных подагрической нефропатией достоверно влияют на показатели C_{Na} и C_{Mg} , причем последний показатель электролитовывделительной функции почек зависит также от УРВУ. Установлена обратная корреляция между СР и ВУ.

Необходимо отметить, что неорганические электролиты (К, Na, Ca, Mg, Cl, P) являются ин-сурфактантами (поверхностно-неактивными веществами), способными *in vitro* повышать поверхностную межфазную активность растворов [16]. Указанные дополнительные неорганические компоненты влияют на свойства самого раствора, но главным образом на структуру белка, связывая или ионизируя аминокислотные группы, взаимодействуя с полипептидной цепью, нарушая конформацию молекулы в объеме и поверхностном слое [1, 6].

Выводы

1. Подагра сопровождается повышением параметров ВР сыворотки крови и ИУВУ на фоне уменьшения ПУ, ВУ, ПН и УРВУ, что наблюдается соответственно у 45, 39, 36, 48, 44 и 38 % больных, а сдвиги АРСК участвуют в патогенетических построениях поражения почек.

2. Вариант подагрической нефропатии (латентный, уролитиазный) оказывает достоверное влияние на интегральные параметры мочи, определяя уровни протеинурии, лейкоцитурии, оксалатурии, урикурии, фибронектинурии, β_2 -микроглобулинурии и нитритурии, а также на C_{Cr} , C_{UA} , C_{OP} и C_{Ca} .

3. Уролитиазный тип поражения почек по сравнению с латентным проявляется большим ПН сыворотки крови, что связано с параметрами функции почек, имеет прогностическую значимость, влияет на межфазную поверхностную активность и вязко-эластичные свойства мочи.

Конфликт интересов: при подготовке материалов к публикации авторы не получали гонораров и не имели иной материальной заинтересованности.

Список литературы

1. Думанский Ю.В. Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине / Ю.В. Думанский. — Донецк: Донецчина, 2011. — 276 с.
2. Синяченко О.В. Диагностика и лечение болезней суставов / О.В. Синяченко. — Донецк; Санкт-Петербург: Издатель Заславский А.Ю.: ЭЛБИ, 2012. — 560 с.
3. Banno T. Mode changes associated with oil droplet movement in solutions of gemini cationic surfactants / T. Banno, S. Miura, R. Kuroha, T. Toyota // *Langmuir*. — 2013. — Vol. 29, № 25. — P. 7689-7696.
4. Bujtijn I.I. Preliminary study showing the relationship between platelet fibronectin, sialic acid, and ADP-induced aggregation levels in coronary heart disease / I.I. Bujtijn, H. Ekmekayi, H. Sanmez, C. Gajrel // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2007. — Vol. 13, № 3. — P. 308-312.
5. Dunor P. Immune responses against fibronectin modified by lipoprotein oxidation and their association with cardiovascular

disease / P. Dunor, F. To, R. Alm, I. Gonyalves // *J. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 265, № 5. — P. 593-603.

6. Fainerman V.B. Adsorption layer characteristics of mixed oxyethylated surfactant solutions / V.B. Fainerman, E.V. Aksenenko, J.T. Petkov, R. Miller // *J. Phys. Chem. B*. — 2010. — Vol. 114, № 13. — P. 4503-4508.

7. George R.L. Genetics of hyperuricemia and gout: implications for the present and future / R.L. George, R.T. Keenan // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2013. — Vol. 15, № 2. — P. 309-312.

8. Hande K.R. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency / K.R. Hande, S.M. Noone, W.J. Stone // *Am. J. Med.* — 1994. — Vol. 76. — P. 47-51.

9. Hayward R.A. The association of gout with socioeconomic status in primary care: a cross-sectional observational study / R.A. Hayward, T. Rathod, E. Roddy [et al.] // *Rheumatology*. — 2013. — Vol. 52, № 11. — P. 2004-2008.

10. Juraschek S.P. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010 / S.P. Juraschek, E.R. Miller, A.C. Gelber // *Arthritis Care Res.* — 2013. — Vol. 65, № 1. — P. 127-132.

11. Kedar E., Simkin P.A. A perspective on diet and gout // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* — 2012. — Vol. 19, № 6. — P. 392-397.

12. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10 // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, № 11. — E. 50046.

13. Kumar S. Gout in women: differences in risk factors in young and older women / S. Kumar, R. Gupta, R. Suppiah // *NZ Med. J.* — 2012. — Vol. 125, № 1363. — P. 39-45.

14. Lucassen-Reynders E.H. Dilational rheology of protein films adsorbed at fluid interfaces / E.H. Lucassen-Reynders, J. Benjamins, V.B. Fainerman // *Curr. Opin. Coll. Interf. Sci.* — 2010. — Vol. 15. — P. 264-270.

15. Mount D.B. The kidney in hyperuricemia and gout // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2013. — Vol. 22, № 2. — P. 216-223.

16. Noskov B.A. Bovine serum albumin unfolding at the air/water interface as studied by dilational surface rheology / B.A. Noskov, A.A. Mikhailovskaya, S.Y. Lin, G. Loglio // *Langmuir*. — 2010. — Vol. 26, № 22. — P. 17225-17231.

17. Pradines V. Adsorption of protein-surfactant complexes at the water/oil interface / V. Pradines, V.B. Fainerman, E.V. Aksenenko, J. Krogel // *Langmuir*. — 2011. — Vol. 27, № 3. — P. 965-971.

18. Pulido-Companys A. Measurement of a structured backflow in an open small channel induced by surface-tension gradients / A. Pulido-Companys, J. Claret, J. Ignés-Mullol, F. Sagues // *Phys. Rev. Lett.* — 2013. — Vol. 110, № 21. — E. 214506.

19. Richette P., Clerson P., Perissin L., Flipo R.M., Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 9, № 10. — P. 130-135.

20. Robinson P.C. Systematic review of the prevalence of gout and hyperuricaemia in Australia / P.C. Robinson, W.J. Taylor, T.R. Merriman // *Intern. Med. J.* — 2012. — Vol. 42, № 9. — P. 997-1007.

21. Rojewska M. Adsorption properties of biologically active derivatives of quaternary ammonium surfactants and their mixtures at aqueous/air interface. I. Equilibrium surface tension, surfactant aggregation and wettability / M. Rojewska, A. Biazas, M. Kotkowiak [et al.] // *Colloids Surf. B. Biointerfaces*. — 2013. — Vol. 110, № 1. — P. 387-394.

22. Ruilope L.M. Serum uric acid and cardio-renal diseases / L.M. Ruilope, R. Pontremoli // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2013. — Vol. 29, suppl. 3. — P. 25-31.

23. Shao P. Research on relationship of syndrome type and parameters of hemorheology and platelet activation in patients with acute gout arthritis of dampness-heat blockage type and stasis-heat accumulate type / P. Shao, X.T. Huang, F. Zjang // *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. — 2011. — Vol. 26, № 11. — P. 992-994.

24. Singh J.A. Racial and gender disparities among patients with gout // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2013. — Vol. 15, № 2. — P. 307-311.

25. Trieste L. *The economic impact of gout: a systematic literature review* / L. Trieste, I. Palla, F. Fusco [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 30, № 4, suppl. 73. — P. 145-148.

26. Zarowitz B.J. *Demographic and clinical profile of nursing facility residents with gout* / B.J. Zarowitz, T.E. O'Shea // *Consult. Pharm.* — 2013. — Vol. 28, № 6. — P. 370—382.

27. Zdziennicka A. *Behavior of cationic surfactants and short chain alcohols in mixed surface layers at water-air and polymer-water interfaces with regard to polymer wettability I. Adsorption at water-air*

interface / A. Zdziennicka, B. Jaczuk // *J. Coll. Interf. Sci.* — 2010. — Vol. 349, № 1. — P. 374-383.

Получено 29.05.14

Получено в исправленном виде 16.06.14 ■

Рецензент: Дядык А.И., зав. кафедрой внутренних болезней и общей практики — семейной медицины ДонНМУ им. М. Горького, д.м.н., профессор

Синяченко О.В., Брижата Ю.О., Синяченко П.О.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

Sinyachenko O.V., Bryzhataya Yu.O., Sinyachenko P.O.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

АДСОРБЦІЙНО-РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ ПОДАГРИЧНІЙ НЕФРОПАТІЇ

Резюме. Мета і задачі дослідження — провести оцінку клініко-патогенетичної значущості змін адсорбційно-реологічних властивостей сироватки крові (АРВК) у хворих із різними формами перебігу подагричної нефропатії. **Матеріал і методи.** За допомогою міжфазної тензіореометрії крові обстежено 89 хворих та 30 практично здорових людей контрольної групи (переважно чоловіків). Використовували комп'ютерні апарати MPT2-Lauda, ADSA-Toronto і PAT2-Sinterface. Уролітіазний тип нефропатії діагностовано в 39 % випадків, латентний — в 61 %. Зниження функції нирок встановлено у 54 % обстежених хворих. **Результати і їх обговорення.** Варіант подагричної нефропатії вірогідно впливає на інтегральні параметри сечі, визначаючи рівні протеїнурії, лейкоцитурії, оксалуриї, урикурії, фібронектинурії, β_2 -мікроглобулінурії та нітритуриї, кліренс креатиніну, сечової кислоти, оксипуринолу й кальцію, а уролітіазний тип ураження нирок виявляється більшим порівняно з латентним типом поверхневим натягом сироватки крові, що пов'язано з параметрами функції нирок, має прогностичну значущість, впливає на міжфазну поверхневу активність і в'язкоеластичні властивості сечі. **Висновки.** Зміни АРВК відображають характер перебігу подагричної нефропатії, окремі показники беруть участь у патогенетичних побудовах захворювання та можуть мати прогностичну значущість.

Ключові слова: подагра, нефропатія, кров, адсорбція, реологія.

ADSORPTIVE-RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD SERUM IN GOUTY NEPHROPATHY

Summary. The aim and tasks of the study — to evaluate clinical-pathogenetic significance of changes in adsorptive rheological properties of blood serum (ARPB) in patients with different clinical courses of gouty nephropathy. **Material and methods.** With the help of interfacial tensorheometry of blood there have been examined 89 patients and 30 apparently healthy people of control group (mainly males). We have used computer devices MPT2-Lauda, ADSA-Toronto and PAT2-Sinterface. Urolithic type of nephropathy has been diagnosed in 39 % of cases, latent one — in 61 %. Reduced kidney function was in 54 % of the examined patients. **Results and their discussion.** Type of gouty nephropathy has a significant impact on the integral parameters of urine determining the levels of proteinuria, leukocyturia, oxalaturia, uricuria, fibronectinuria, β_2 -microglobulinuria and nitrituria, clearance of creatinine, uric acid, oxypurinol and calcium, and urolithic type of kidney lesion is evident with higher, in comparison with latent type, surface tension of blood serum that is connected with parameters of kidneys function, has prognostic significance, influences the interfacial surface activity and viscoelastic urine properties. **Conclusions.** ARPB changes reflect the character of gouty nephropathy course, single indices take part in pathogenesis of the disease and might have prognostic significance.

Key words: gout, nephropathy, blood, adsorption, rheology.

ЦИСТО-АУРИН

ЕКСТРАКТ ЗОЛОТАРНИКА 300 мг



- Антибактеріальна та протигрибкова активність
- Знімає біль та полегшує сечовипускання
- 1 упаковка на курс лікування



Натуральна
АЛЬТЕРНАТИВА
антибіотикам!

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Склад: 1 таблетка містить сухого екстракту трави золотарника звичайного 300 мг. Лікарська форма: таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби, що використовуються в урології. Код АТС G04BX50. Показання. Санация сечовивідних шляхів при інфекційних та запальних процесах у складі комплексної терапії (цистит, пієлонефрит та ін.), при сечокам'яній хворобі та за наявності піску у нирках; профілактика утворення каменів та піску у нирках. Протипоказання. Підвищена чутливість до золотарника звичайного або до інших складових лікарського засобу. Не рекомендується застосовувати при набряках, обумовлених серцевою або нирковою недостатністю. Побічні ефекти. Рідко спостерігались алергічні реакції (свербіж, висипання) та порушення з боку травного тракту (нудота, блювання, діарея). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво в Україні: вул. Райси Окільної, 117, м. Київ, 02002.

esparma

www.esparma.com.ua

УДК 616-085-615.035
САВУСТЬЯНЕНКО А.В.

Кафедра фармакологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТОВ ЗОЛОТАРНИКА ОБЫКНОВЕННОГО (*SOLIDAGO VIRGAUREA L.*) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Резюме. В обзоре рассматриваются фармакологические и клинические данные о применении экстрактов золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea L.*) для лечения заболеваний мочевыводящей системы. Экстракты золотарника проявляют 6 основных фармакологических эффектов: антибактериальный, противовоспалительный, иммуномодулирующий, спазмолитический, обезболивающий и мочегонный. Результаты открытых нерандомизированных исследований свидетельствуют о возможности применения экстрактов золотарника обыкновенного для лечения инфекционных (цистита) и функциональных (синдром раздраженного мочевого пузыря) заболеваний мочевыводящих путей. Оценка эффективности лечения как «хорошая» и «очень хорошая», которую давали врачи и пациенты по окончании курса терапии, достигала 90–100% уровня. Для проявления лечебного эффекта было достаточно принимать препарат 2–4 недели. Побочные эффекты встречались редко — в крупных исследованиях их частота не превышала 0,3 %, носили легкий характер и сводились в основном к желудочно-кишечным расстройствам и аллергическим реакциям. В целом лечение хорошо переносилось.

Выводы. Экстракты золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea L.*) могут применяться в комплексной терапии заболеваний мочевыводящих путей для повышения эффективности терапии, ускорения выздоровления пациентов и уменьшения вероятности развития рецидивов.

Традиционно для лечения заболеваний мочевыводящих путей применяют комплексные режимы терапии, включающие фитопрепараты. Назначение препаратов на основе лекарственных растений повышает эффективность терапии, ускоряет выздоровление пациентов и уменьшает вероятность рецидивирования болезни.

В настоящем обзоре мы представляем вниманию врачей результаты фармакологических и клинических исследований экстрактов золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea L.*) при лечении инфекционных (цистита) и функциональных (синдром раздраженного мочевого пузыря) заболеваний мочевыводящих путей. Выбор данного растения не был случайным, поскольку вот уже в течение многих лет оно используется в практике традиционной (народной) и официальной медицины по данным показаниям [1].

Поскольку из золотарника обыкновенного не удалось выделить один активный компонент, который был бы ответственен за все наблюдаемые лечебные эффекты растения, в качестве препарата необходимо рассматривать цельное растение или

цельные экстракты, представляющие собой сумму активных веществ [2].

Фармакологические свойства золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea L.*)

Для достижения комплексного лечебного эффекта при заболеваниях мочевыводящих путей необходимо проявление 3-направленного фармакологического действия: уменьшение воспаления (за счет антибактериального действия, собственно противовоспалительного действия и стимуляции работы иммунной системы), обезболивание (за счет снятия спазмов гладкой мускулатуры и проявления собственно обезболивающего действия) и усиление диуреза (что способствует санации мочевого тракта благодаря удалению бактерий). Все эти свойства присущи экстрактам золотарника обыкновенного (рис. 1). Ниже мы детально рассмотрим каждое из них, опираясь на

© Савустьяненко А.В., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

материалы Европейского медицинского агентства, касающиеся данного растения [3].

Антибактериальный эффект

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в 75–95 % случаев острый цистит вызывается *Escherichia coli*. Значительно реже заболевание вызывают другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *Proteus mirabilis* и *Klebsiella pneumoniae*, некоторые грамположительные бактерии (например, *Staphylococcus saprophyticus*). Другие грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы рода *Candida* встречаются крайне редко [4].

Уже в ранних исследованиях экстрактов золотарника обыкновенного приятной находкой стал тот факт, что растение проявляет антибактериальное действие. В первой из подобных работ было продемонстрировано, что экстракты золотарника умеренно активны в отношении грамположительных бактерий и слабо активны в отношении грамотрицательных бактерий [5]. В другом исследовании была выявлена умеренная активность экстрактов золотарника в отношении значительного количества грамположительных и грамотрицательных бактерий (табл. 1) [6]. Авторы квалифицировали активность как умеренную, поскольку минимальная бактерицидная концентрация (МБК) не превышала 75 мг/мл. Из основных патогенов, вызывающих цистит, была обнаружена активность в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

Таким образом, выполненные исследования антибактериальной активности экстрактов золотарника обыкновенного свидетельствуют о том, что растение обладает умеренной активностью в отношении грамположительных бактерий, хотя они в целом реже вызывают острый цистит, и слабой/умеренной активностью в отношении грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*), являющихся основными патогенами при данном заболевании.

Экстракты золотарника проявляют бактериостатический или бактерицидный эффект, однако

Экстракты золотарника проявляют бактериостатический или бактерицидный эффект, однако

Таблица 1. Противомикробная активность (выраженная в виде МБК) экстрактов золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea* L.) в культурах *in vitro* [3, 6, с изм.]

Микроорганизм	Жидкие экстракты растения	
	Этаноловые	Метаноловые
<i>Bacillus subtilis</i>	1,8	3,9
<i>Bacillus pumilis</i>	15,6	31,2
<i>Proteus mirabilis</i>	3,9	7,8
<i>Proteus vulgaris</i>	31,2	62,5
<i>Micrococcus luteus</i>	7,8	15,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	31,2	62,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	62,5	12,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	31,2	31,2
<i>Escherichia coli</i>	31,2	62,5
<i>Aspergillus niger</i>	62,5	62,5

Таблица 2. Противомикробная активность (выраженная в виде МИК) экстрактов золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea* L.) в культурах *in vitro* [7, с изм.]

Микроорганизм	Этаноловые экстракты растения	
	Жидкие	Сухие
<i>Staphylococcus aureus</i>	25	2,95
<i>Staphylococcus faecalis</i>	50	5,9
<i>Bacillus subtilis</i>	50	5,9
<i>Escherichia coli</i>	100	11,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100	11,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	75	8,85

точные механизмы этого процесса продолжают выясняться [3]. В частности, была обнаружена их способность ингибировать фермент дигидрофолатредуктазу [8], что нарушает деление клеток, а также выдвинуто предположение о способности повреждать клеточную или внутриклеточные мембраны с последующим лизисом клеток [9].

Выше упоминалось, что грибы рода *Candida* крайне редко вызывают острый цистит. Тем не менее важно отметить, что экстракты золотарника обладают слабой активностью в отношении *Candida albicans* [10, 11].

Противовоспалительное действие

В современной науке разработан ряд стандартизированных проб для оценки способности лекарственных средств подавлять развитие воспаления. Например, одной из таких проб является проба с каррагинаном, при которой крысе подкожно в лапу вводят данное вещество, являющееся мощным индуктором воспаления. Через время лапа сильно отекает и увеличивается в объеме. Если же предварительно крысе дать тестируемое лекарственное средство, то в случае проявления им противовоспалительных свойств лапа будет менее отечной и ее объем не будет столь сильно увеличен [12]. При проведении подобной пробы с экстрактами золотарника обыкновенного было обнаружено, что они обладают противовоспалительными свойствами [13].

Кроме того, противовоспалительные свойства экстрактов золотарника были изучены в модели кожного воспаления, индуцированного рентгеновским излучением у морских свинок. Было обнаружено, что эти экстракты обладают противовоспалительным действием, поскольку они уменьшали выраженность кожного воспаления [14].

В работе немецких исследователей было отмечено, что компоненты, входящие в состав экстрактов золотарника, ингибируют лейкоцитарную эластазу — протеазу, вовлеченную в развитие воспаления, а также стимулируют выработку в надпочечниках глюкокортикоидов — гормонов, тормозящих воспаление [15].

Известно, что значительный вклад в развитие воспаления вносит индуцируемое при этом процессе перекисное окисление липидов (ПОЛ). В связи с этим *in vitro* было оценено влияние экстрактов золотарника на модельные биохимические системы, генерирующие активные формы кислорода, необходимые для поддержания ПОЛ. Эти системы включали ксантиноксидазу, диафоруазу, липоксигеназу, фотодинамические реакции, протекающие в присутствии рибофлавина и бенгальского розового. В результате было обнаружено, что экстракты золотарника угнетали работу всех перечисленных биохимических систем, что подтверждает наличие у данного растения антиоксидантных свойств. Ингибируя процессы ПОЛ,

золотарник более эффективно подавляет протекающие воспалительные реакции [16].

Иммуномодулирующее действие

В ряде работ было отмечено, что компоненты, входящие в состав экстрактов золотарника, стимулируют функцию макрофагов и вызывают активацию натуральных киллеров (НК-клетки). Авторы считают, что это дает дополнительные преимущества для использования экстрактов золотарника при лечении инфекционных заболеваний [17–19].

Спазмолитический эффект

В формировании боли при заболеваниях мочевыводящих путей вносит вклад спазм гладкой мускулатуры мочевых органов. Соответственно, весьма желательно, чтобы эффективное лекарственное средство оказывало влияние и на этот компонент патогенеза заболеваний.

В экспериментах *in vitro*, выполненных на изолированной гладкой мускулатуре кишечника морских свинок, было продемонстрировано, что экстракты золотарника обладают спазмолитической активностью на уровне 14,7 % от таковой папаверина [20]. При исследовании *in vitro* участков мочевого пузыря крыс и людей было выяснено, что способность золотарника расслаблять гладкую мускулатуру связана с неконкурентной блокадой M_2 - и M_3 -мускариновых рецепторов [21].

Обезболивающая активность

Помимо снятия спазмов гладкой мускулатуры экстракты золотарника обладают собственной обезболивающей активностью.

Этот факт получил подтверждение после того, как были изучены обезболивающие свойства лейокарпозида — одного из компонентов, содержащихся в экстрактах золотарника. Были использованы стандартные пробы, в которых животное должно было отдернуть лапу или отпрыгнуть в ответ на тепловые раздражители. В результате было выяснено, что лейокарпозид увеличивал время реакции в этих тестах, причем его активность была сравнима с таковой у аминофеназона [22]. Это подтверждает наличие у экстрактов золотарника собственной обезболивающей активности.

В попытке выяснить механизм анальгетического действия экстрактов золотарника *in vitro* была оценена их аффинность к трем типам нейропептидных рецепторов, вовлеченных в передачу острой боли у млекопитающих: брадикининовым, нейрокининовым I-го типа и пептидам, связанным с геном кальцитонина. В результате было выяснено, что экстракты золотарника тормозили связывание брадикинина с брадикининовыми рецепторами, что в организме, по-видимому, имеет значение для торможения передачи ноцицептивных (болевого) импульсов [23].

Мочегонное действие

По состоянию на сегодняшний день установлено, что экстракты золотарника обладают акваретическим действием — они увеличивают объем мочи, не увеличивая выделение с мочой натрия, калия, хлора и других ионов. Механизмы подобного эффекта продолжают выясняться [24]. Наличие акваретического эффекта позволяет принимать золотарник длительное время без риска развития электролитных нарушений.

Мочегонное действие, проявляемое золотарником, способствует санации мочевыводящих путей за счет «вымывания» находящихся там бактерий.

Результаты клинических исследований золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea* L.)

Эффективность терапии

В связи с тем, что в последние 50 лет основное внимание исследователей и врачей было приковано к изучению свойств новых синтетических препаратов, сегодня мы столкнулись с тем, что свойства растений исследованы мало. Подавляющее число фитопрепаратов сопровождается ремаркой о том, что отсутствуют рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования хорошего качества. Не стал исключением и золотарник обыкновенный. Тем не менее тот ряд работ, которые нам удалось найти, позволяет составить представление о спектре клинического применения золотарника, его эффективности и профиле побочных эффектов [25–30]. Подробное описание большей части исследований приведено в табл. 3.

В открытое перекрестное нерандомизированное исследование было включено 22 здоровых волонтера, которым в течение 2 дней назначали этаноловый экстракт золотарника обыкновенного (64 об%) в дозе 20 капель 5 раз в день. В результате было выяснено, что экстракт золотарника увеличивал объем мочи на 1,3 дл (27 %) по сравнению с плацебо ($p < 0,01$). Препарат хорошо переносился. Таким образом, были верифицированы диуретические свойства препарата [25].

В открытое проспективное нерандомизированное исследование было включено 53 пациента с воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей. У больных были отмечены такие симптомы, как дизурия, поллакиурия, тенезмы, повышение температуры, бактериурия. Длительность исследования составила 1 год, однако время лечения каждого отдельного пациента было разным и зависело от решения врача. Все взрослые пациенты получали этаноловый экстракт золотарника обыкновенного (64 об%) в дозе 20 капель 5 раз в день. По окончании иссле-

дования врачи отметили, что выраженность дизурии, поллакиурии и тенезмов была уменьшена у 75,5 % пациентов (у 64,2 % хороший эффект и у 11,3 % — умеренный эффект). Побочные эффекты были зафиксированы у 2 % пациентов, носили легкий характер и сводились в основном к гастроэзофагеальному рефлюксу. В целом препарат хорошо переносился. Таким образом, в данном исследовании была зафиксирована выраженная противовоспалительная активность золотарника обыкновенного у пациентов с воспалением мочевыводящих путей [26].

В следующем открытом проспективном нерандомизированном исследовании приняли участие 745 пациентов с синдромом раздраженного мочевого пузыря. Длительность наблюдения за пациентами составила 14 дней, каждый из них получал сухой экстракт золотарника обыкновенного (5,4 : 1) в дозе 380 мг 3 раза в день. В результате исследования удалось установить, что по окончании лечения у 69,2 % больных частота мочеиспускания была достоверно снижена. Когда врачей и пациентов попросили оценить эффективность проведенной терапии, врачи сообщили, что, по их мнению, терапия была «хорошей» или «очень хорошей» у 98,5 % пациентов, а сами пациенты такую оценку дали в 97,5 % случаев. Побочные эффекты были отмечены у 12 пациентов (0,3 %) и представляли собой расстройства желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции. Следовательно, в данной работе была выявлена клиническая эффективность золотарника обыкновенного при синдроме раздраженного мочевого пузыря [27].

В открытое проспективное нерандомизированное исследование было включено 1487 пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, синдромом раздраженного мочевого пузыря. Исследование длилось 4 недели, всем пациентам назначали сухой экстракт золотарника обыкновенного (5,0–7,1 : 1) в дозе 424,8 мг 3 раза в день. Итогом исследования стал тот факт, что улучшение наблюдалось у 71 % пациентов. Таким образом, в ходе выполнения цитируемого исследования была обнаружена выраженная терапевтическая эффективность золотарника обыкновенного при инфекциях мочевыводящих путей и синдроме раздраженного мочевого пузыря [28].

В ходе еще одного открытого проспективного нерандомизированного исследования курс лечения прошла группа пациентов из 1487 человек с инфекциями мочевыводящих путей и синдромом раздраженного мочевого пузыря. Длительность исследования составила 5 недель, все пациенты получали сухой экстракт золотарника обыкновенного (5,0–7,1 : 1) в дозе 424,8 мг 3 раза в день. После окончания терапии врачи отметили улучшение у 96 % пациентов с синдромом раздраженного мочевого пузыря ($p < 0,0001$). При этом сами

Таблица 3. Нерандомизированные открытые клинические исследования экстрактов золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea L.*) [3, с изм.]

Источник	2	3	4	5	6	7	8	9
Качество исследования	Характеристика пациентов	Препарат, доза, длительность лечения	Количество пациентов, возраст, пол	Статистический критерий	Побочные эффекты, токсичность	Результаты	Комментарий	
1 Klinisch-Experimentelle Studie Nr 23223. P 1, 1992 [25]	Открытое постмаркетинговое перекрестное нерандомизированное с плацебо-группой	Здоровые волонтеры	Этаноловый экстракт <i>Solidago virgaurea L.</i> (64 об%) 20 капель 5 раз в день Длительность приема: 2 дня	N = 22 Возраст: 17 — 61 лет Мужчины: 8 Женщины: 14	t-критерий Стьюдента	Хорошая переносимость лечения	Увеличение объема мочи во время приема экстракта по сравнению с плацебо (1,3 децилитра — 27%), $p < 0,01$. Время между 20:00 и первым эпизодом мочеиспускания было достоверно укорочено по сравнению с плацебо	Выраженная диуретическая активность у здоровых волонтеров
2 Klinisch-Experimentelle Studie Nr 23223. P 2, 1992 [26]	Открытое проспективное многоцентровое исследование (16 врачей), постмаркетинговое, нерандомизированное с плацебо-группой	Воспаление мочевыводящих путей. Симптомы: дизурия, поллакиурия, тенезмы, повышение температуры, бактериурия. Критерии исключения: камни мочевого пузыря, бактериурия $\geq 10^4$ и др.	Этаноловый экстракт <i>Solidago virgaurea L.</i> (64 об%) 20 капель 5 раз в день Длительность лечения: 1 год	N = 53 (8 пациентов исключено из исследования) Возраст: 6–83 (45,5 ± 20,1) года Дети < 12 лет: 3 Мужчины: 8 Женщины: 45	Данные не приведены	Легкие побочные эффекты у 2 % пациентов. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса В целом хорошая переносимость лечения	Клинически значимое улучшение по мнению врачей: дизурия, поллакиурия и тенезмы были уменьшены у 75,5 % пациентов (у 64,2 % — хороший и у 11,3 % — умеренный эффект). Выраженное снижение частоты входящей инфекции мочевыводящих путей у 90 % пациентов	Выраженная противовоспалительная активность у пациентов с воспалением мочевыводящих путей
3 Schmitt; 1996 [27]	Открытое проспективное многоцентровое исследование (289 врачей), постмаркетинговое, нерандомизированное	Дизурия различного происхождения: раздраженный мочевой пузырь с недержанием мочи.	Сухой экстракт <i>Solidago virgaurea L.</i> (5,4 : 1) 380 мг 3 раза в день Длительность лечения: 14 дней	N = 745 Возраст: 12–94 года (средний возраст 47 лет) Женщины: 745	Данные не приведены	Побочные эффекты были отмечены у 12 пациентов (0,3 %): расстройства желудочно-кишечного тракта и аллергические реакции	Служа 14 дней лечения у 69,2 % пациентов частота мочеиспускания была достоверно снижена. По мнению врачей, у 98,5 % пациентов эффективность лечения была «очень хорошей» или «хорошей».	Успешная терапия симптомов раздраженного мочевого пузыря

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Laszig et al., 1999 [28]	Открытое проспективное многоцентровое исследование (289 врачей), постмаркетинговое, нерандомизированное	Критерии исключения: бактериурия и др. 1-я группа: инфекции мочевого пузыря; 2-я группа: раздраженный мочевой пузырь; 3-я группа: уrolитиаз (камни в почках, песок в почках и мочевом пузыре)	Сухой экскрект Solidago virgaurea L. (5,0–7,1:1, экстрагент — этанол 30%) 424,8 мг 3 раза в день Длительность лечения: 4 недели	N = 1487 1-я группа: n = 552. 2-я группа: n = 510. 3-я группа: n = 425 Средний возраст 54 года	Данные не приведены	Данные не приведены	Аналогичные отзывы у самих пациентов наблюдались в 97,5 % случаев 1-я группа: улучшение отмечено у 71 % пациентов. 2-я группа: улучшение отмечено у 71 % пациентов. 3-я группа: выраженное улучшение было отмечено спустя 4 недели лечения у 79 % пациентов (оценка врачей по шкале CGI).	Выраженная терапевтическая эффективность при инфекциях мочевыводящих путей, раздраженном мочевом пузыре и уrolитиазе
Pfannkuch and Stammwitz, 2002 [29]	Открытое проспективное многоцентровое исследование (308 врачей), постмаркетинговое, нерандомизированное	1-я группа: раздраженный мочевой пузырь с недержанием мочи. 2-я группа: уrolитиаз (камни в почках, песок в почках и мочевом пузыре). 3-я группа: инфекции мочевого пузыря	Сухой экскрект Solidago virgaurea L. (5,0–7,1:1, экстрагент — этанол 30%) 424,8 мг 3 раза в день Длительность лечения: 5 недель	N = 1487 Женщины: 77 % 1-я группа: 512. 2-я группа: 548. 3-я группа: 427 Возраст: 13–96 лет	Критерий Вилкоксона	Побочные эффекты наблюдались у 0,07 % пациентов. В целом хорошая переносимость лечения	В результате 5 недель терапии у 96 % пациентов 1-й группы было отмечено улучшение (оценка врачей по шкале CGI; p < 0,0001). 95 % пациентов оценили результаты лечения как «очень хорошие»	Успешная терапия симптомов раздраженного мочевого пузыря

Примечание: шкала CGI — шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression).

пациенты этой же группы оценили результаты лечения как «очень хорошие» в 95 % случаев. Побочные эффекты наблюдались у 0,07 % пациентов. В целом лечение хорошо переносилось. Следовательно, в данном исследовании была выявлена терапевтическая эффективность золотарника обыкновенного при синдроме раздраженного мочевого пузыря [29].

Ниже представлены данные об эффективности и безопасности золотарника обыкновенного, которые не были включены в табл. 3.

В своем докладе Dietmar Schakau [30] сообщил о результатах своего исследования 2001 г., в которое было включено 780 пациентов с острым цисти-

том или его рецидивом, хроническим циститом и синдромом раздраженного мочевого пузыря. Все пациенты получали сухой экстракт золотарника обыкновенного (5–7 : 1) в дозе 300 мг 3 или 5 раз в день. Основные результаты исследования представлены на рис. 1, 2. Видно, что при оценке эффективности врачи расценили лечебный эффект как «хороший» и «очень хороший» у 88,8 % пациентов, в то время как сами пациенты дали такую оценку в 93,4 % случаев. При оценке переносимости соответствующие цифры составили 98,8 и 99,5 % (рис. 2). Интересно, что оценка эффективности, даваемая врачами, была одинаковой при назначении экстракта золотарника как 3, так и 5 раз в день, что говорит о высокой эффективности препарата при назначении даже в низких дозах (рис. 2). На том же рисунке видно, что эффективность препарата не зависела от объема выпитой воды и была одинаковой при ее потреблении до 1, до 2 и до 3 л.

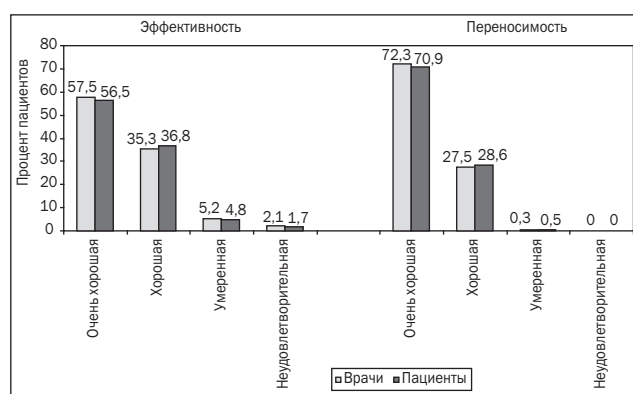


Рисунок 1. Результаты оценки эффективности и переносимости лечения сухим экстрактом золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea* L.; экстракт 5–7 : 1; доза 300 мг 3 или 5 раз в день), даваемой врачами и пациентами в исследовании Dietmar Schakau (2001 г.)

Безопасность терапии

Результаты выполненных исследований [25–30] свидетельствуют о том, что побочные эффекты при лечении экстрактами золотарника обыкновенного встречаются крайне редко (в крупных исследованиях их частота не превышала 0,3 %), носят легкий характер и сводятся в основном к желудочно-кишечным расстройствам и аллергическим реакциям. Препарат не назначают пациентам с известной аллергией на растения, относящиеся к семейству астровых (к которому относится и золотарник).

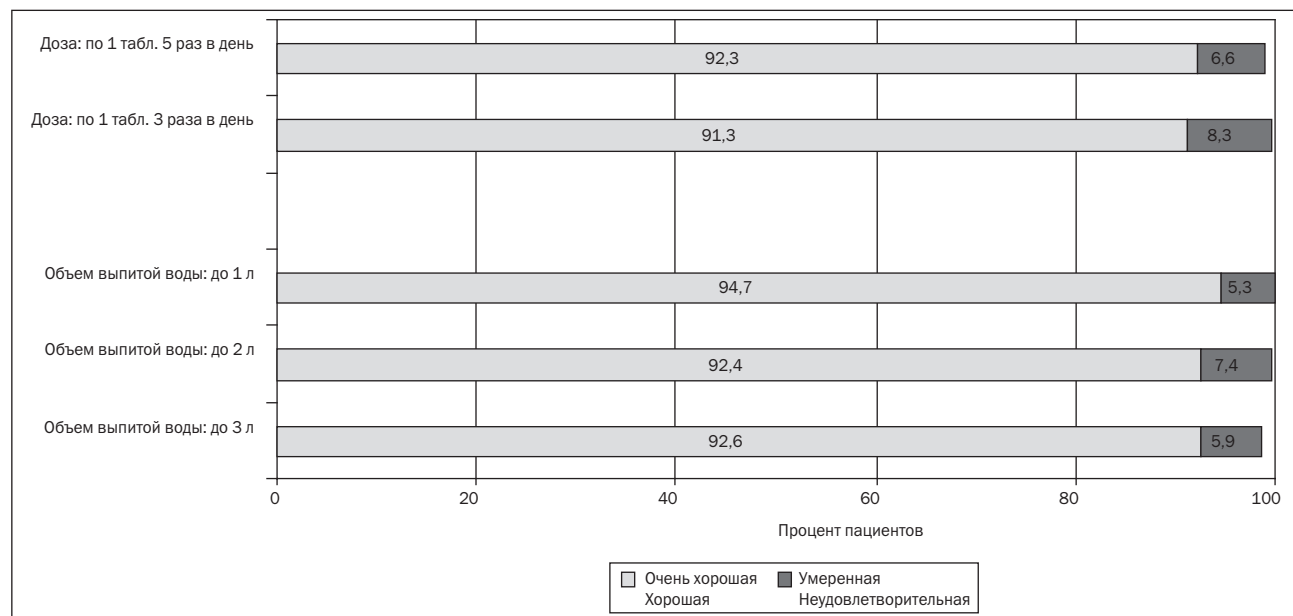


Рисунок 2. Результаты оценки эффективности лечения сухим экстрактом золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea* L.; экстракт 5–7 : 1; доза 300 мг 3 или 5 раз в день), даваемой врачами в исследовании Dietmar Schakau (2001 г.) применительно к специфическим подгруппам пациентов. На верхней части рисунка подгруппы пациентов различаются количеством принимаемого препарата: по 1 табл. (300 мг) 3 раза в день или 5 раз в день. На нижней части рисунка показаны подгруппы пациентов в соответствии с количеством потребляемой воды: до 1, до 2 и до 3 л

Поскольку недостаточно данных о применении экстрактов золотарника у детей, они не должны назначаться детям младше 12 лет. По этой же причине препарат не назначают во время беременности и кормления грудью [3].

В литературе нет сообщений о случаях передозировки экстрактов золотарника, взаимодействия их с другими препаратами или влияния на способность управлять автомобилем или работать с другими механизмами [3].

Выводы

Результаты открытых нерандомизированных исследований свидетельствуют об эффективности применения экстрактов золотарника обыкновенного (*Solidago virgaurea* L.) для лечения инфекционных (цистита) и функциональных (синдром раздраженного мочевого пузыря) заболеваний мочевыводящих путей. Экстракты данного растения целесообразно применять в комплексной терапии заболеваний мочевыводящих путей для повышения эффективности терапии, ускорения выздоровления пациентов и уменьшения вероятности развития рецидивов.

В настоящее время на фармацевтический рынок Украины выходит новый препарат Цисто-аурин, в 1 таблетке которого содержится 300 мг сухого экстракта травы золотарника обыкновенного. Цисто-аурин выпускается немецкой фармацевтической компанией Esparma GmbH, что является гарантией качества, кроме того, доступность по цене является одним из факторов, позволяющих широко назначать качественный препарат пациентам.

Список литературы

1. Goldenrod // *Herbalpedia*. — www.herbworld.com
2. *European Goldenrod // Herbal Medicines*. — 4th edition. — 2013. — 928 p.
3. *Assessment report on Soidago virgaurea L. herba // European Medicines Agency*. — 2008.
4. *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society / Gupta K., Hooton T.M., Naber K.G. et al. // Clin. Infect. Dis.* — 2011. — V. 52, № 5. — P. e103 — e120; doi: 10.1093/cid/ciq257.
5. *Brantner A. The antimicrobial activity of Solidago-containing phytourologica // Drogen-report*. — 1999. — V. 12. — P. 27-28.
6. *Thiem B., Goślińska O. Antimicrobial activity of Solidago virgaurea L. from in vitro cultures // Fitoterapia*. — 2002. — V. 73, № 6. — P. 514-516.
7. *Kolodziej B., Kowalski K., Kędzia B. Antibacterial and antimutagenic activity of extracts aboveground parts of three Solidago species: Solidago virgaurea L., Solidago canadensis L. and Solidago gigantea Ait. // Journal of Medicinal Plants Research*. — 2011. — V. 5, № 31. — P. 6770-6779.
8. *Strehl E., Schneider W., Elstner E.F. Inhibition of dihydrofolate reductase activity by alcoholic extracts from Fraxinus excelsior, Populus tremula and Solidago virgaurea // Arzneimittelforschung*. — 1995. — V. 45, № 2. — P. 172-173.
9. *Kalembe D. Constituents and biological activity of the essential oils of some Solidago and Artemisia species // Scientific Papers Technical University of Lodz*. — 2000. — V. 857. — P. 1-118.

10. *Pepeljnjak S., Kustrak D., Vukusic I. Investigation of the antimycotic activity of Solidago virgaurea and Solidago gigantea extracts // Pharm. Pharmacol. Lett*. — 1998. — V. 8. — P. 85-86.
11. *Triterpenoid saponins from the aerial parts of Solidago virgaurea alpestris with inhibiting activity of Candida albicans yeast-hyphal conversion / Laurençon L., Sarrazin E., Chevalier M. et al. // Phytochemistry*. — 2013. — V. 86. — P. 103-111.
12. *Morris C.J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse // Methods Mol. Biol*. — 2003. — V. 225. — P. 115-121.
13. *Study of the anti-inflammatory activity of Populus tremula, Solidago virgaurea and Fraxinus excelsior / El-Ghazaly M., Khayyal M.T., Okpanyi S.N., Arens-Corell M. // Arzneim-Forsch/Drug Res*. — 1992. — V. 42. — P. 333-336.
14. *Wagener H.H. Zur Pharmakologie eines Solidago-Extrakt-haltigen Venenmittels // Arzneimittelforschung*. — 1966. — V. 16. — P. 859-866.
15. *Echtes Goldenrutenkraut als entzündungshemmende Droge / Melzig M.F., Löser B., Bader G., Papsdorf G. // Z. Phytother*. — 2000. — V. 21. — P. 67-70.
16. *Meyer B., Schneider W., Elstner E.F. Antioxidative properties of alcoholic extracts from Fraxinus excelsior, Populus tremula and Solidago virgaurea // Arzneimittelforschung*. — 1995. — V. 45, № 2. — P. 174-176.
17. *Immunomodulatory and antitumoral effects of triterpenoid saponins / Plohmann B., Bader G.T., Hiller K., Franz G. // Pharmazie*. — 1997. — V. 12. — P. 953-957.
18. *Immunomodulatorische und antitumorale Aktivität von Triterpensaponinen aus Solidago virgaurea L. / Plohmann B., Franz G., Bader G., Hiller K. // Drogenreport*. — 1999. — V. 12. — P. 29-30.
19. *Immunobiological activity of a new benzyl benzoate from the aerial part of Solidago virgaurea var. gigantea / Choi S.Z., Choi S.U., Bae S.Y. et al. // Arch. Pharm. Res*. — 2005. — V. 28. — P. 49-54.
20. *Westendorf J., Vahlensieck W. Spasmolytische und kontraktile Einflüsse eines pflanzlichen Kombinationspräparates auf die glatte Muskulatur des isolierten Meerschweinchendarms // Arzneimittelforsch/Drug Res*. — 1981. — V. 31. — P. 40-43.
21. *Extracts from Rhois aromatica and Solidaginis virgaurea inhibit rat and human bladder contraction / Borchert V.E., Czyborra P., Fetscher C. et al. // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. — 2004. — V. 369, № 3. — P. 281-286.
22. *Metzner J., Hirschelmann R., Hiller K. Antiphlogistische und analgetische Wirkungen von Leiocarposid, einem phenolischen Bisglucosid aus Solidago virgaurea L. // Pharmazie*. — 1984. — V. 39. — P. 869-870.
23. *Ethnomedicinally selected plants as sources of potential analgesic compounds: indication of in vitro biological activity in receptor binding assays / Sampson J.H., Phillipson J.D., Bowery N.G. et al. // Phytother Res*. — 2000. — V. 14, № 1. — P. 24-9.
24. *Melzig, M.F. New aspects for understanding the mechanism of the aquaretic effects of birch leaves and goldenrod // Zeitschrift für Phytotherapie*. — 2000. — V. 21, № 4. — P. 193-196.
25. *Klinisch-Experimentelle Studie Nr 23223. P.1. 1992. Bioforce AG*.
26. *Klinisch-Experimentelle Studie Nr 23223. P.2. 1992. Bioforce AG*.
27. *Schmitt M. Echte Goldrute normalisiert die Reizblase. Effektiv und nebenwirkungsarme Behandlung abakterieller Cystiden // TW Urologie Nephrologie*. — 1996. — V. 8. — P. 133-135.
28. *Klinische Anwendungsbeobachtungen zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Monographie-konformem Einsatz eines Goldrutenextrakt-Präparates / Laszig R., Smiszek R., Stammwitz U. et al. // Drogenreport*. — 1999. — V. 12. — P. 38-40.
29. *Pfannkuch A., Stammwitz U. Wirksamkeit und Verträglichkeit eines monographiekonformen Goldrutenkraut-Extraktes bei Patienten mit Reizblase // Ztschr. Phytother*. — 2002. — V. 23. — P. 20-25.
30. *Schakau D. Solidago Steiner® Tabletten. Solidago Steiner® Lösung und Harntee Steiner® // Portfolio-Schulung*. — Januar, 2014.

Получено 05.06.14 ■

Савустьяненко А.В.
Кафедра фармакології Донецького національного
медичного університету ім. М. Горького

ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТІВ ЗОЛОТУШНИКА ЗВИЧАЙНОГО (*SOLIDAGO VIRGAUREA L.*) ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Резюме. В огляді розглядаються фармакологічні і клінічні дані про застосування екстрактів золотушника звичайного (*Solidago virgaurea L.*) для лікування захворювань сечовивідної системи. Екстракти золотушника проявляють 6 основних фармакологічних ефектів: антибактеріальний, протизапальний, імуномодуючий, спазмолітичний, знеболюючий і сечогінний. Результати відкритих нерандомізованих досліджень свідчать про можливість застосування екстрактів золотушника звичайного для лікування інфекційних (цистит) і функціональних (синдром подразненого сечового міхура) захворювань сечовивідних шляхів. Оцінка ефективності лікування як «хороша» і «дуже хороша», яку давали лікарі та пацієнти після закінчення курсу терапії, досягала 90–100% рівня. Для прояви лікувального ефекту було достатньо приймати препарат 2–4 тижні. Побічні ефекти зустрічалися рідко — у великих дослідженнях їх частота не перевищувала 0,3 %, носили легкий характер і зводилися в основному до шлунково-кишкових розладів і алергічних реакцій. У цілому лікування добре переносилося.

Висновки. Екстракти золотушника звичайного (*Solidago virgaurea L.*) можуть застосовуватися в комплексній терапії захворювань сечовивідних шляхів для підвищення ефективності терапії, прискорення одужання пацієнтів і зменшення ймовірності розвитку рецидивів.

Ключові слова: золотушник звичайний, цистит, синдром подразненого сечового міхура.

Savustyanenko A. V.
Department of Pharmacology
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

THE USE OF EXTRACTS OF GOLDENROD (*SOLIDAGO VIRGAUREA L.*) FOR THE TREATMENT OF DISEASES OF THE URINARY TRACT

Summary. This review examines the pharmacological and clinical data on the use of extracts of goldenrod (*Solidago virgaurea L.*) for the treatment of diseases of the urinary system. Goldenrod extracts exhibit 6 major pharmacological effects: anti-bacterial, anti-inflammatory, immunomodulatory, antispasmodic, analgesic and diuretic. Results of open non-randomized studies have shown the possibility of using extracts of goldenrod for the treatment of infectious (cystitis) and functional (irritable bladder) urinary tract diseases. Evaluating the effectiveness of the treatment as «good» and «very good», which gave doctors and patients at the end of therapy, reached 90–100% level. For the manifestation of the therapeutic effect of the drug it was enough to take it 2–4 weeks. Side effects were rare — in larger studies, their frequency did not exceed 0.3% and they were of mild severity and were limited mainly to gastrointestinal disorders and allergic reactions. Overall, treatment was well tolerated.

Conclusions. Extracts of goldenrod (*Solidago virgaurea L.*) can be used in the complex therapy of diseases of the urinary tract to increase the effectiveness of therapy, to accelerate the recovery of patients and to reduce the likelihood of relapses.

Key words: goldenrod, cystitis, irritable bladder.

УДК 616-035-616-008.6

C. TARK (chair), T. KNOLL (vice-chair), A. PETRIK, K. SARICA, A. SKOLARIKOS, M. STRAUB, C. SEITZ

Европейская ассоциация урологов РУКОВОДСТВО ПО МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ, ОБНОВЛЕНИЯ 2014 г. (В СОКРАЩЕНИИ)

European Association of Urology GUIDELINES ON UROLITHIASIS, UPDATES 2014

3. Диагностика

3.1. Диагностическая визуализация

У пациентов с камнями в мочевой системе обычно присутствуют боль в пояснице, рвота, иногда лихорадка, однако симптомы также могут отсутствовать. Стандартное обследование включает в себя тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр. Клинический диагноз должен быть подкреплён соответствующими изображениями (конкрементов).

Если есть возможность, ультразвуковое исследование (УЗИ) должно использоваться в качестве основного диагностического инструмента визуализации, и его проведение не следует откладывать из-за купирования боли или любых других неотложных мероприятий. УЗИ является безопасным (нет риска облучения), выполнимым и недорогим. С его помощью можно определить расположение камней в чашечках, лоханке, пиелoureтральном и пузырно-мочеточниковом сегментах, а также у пациентов с дилатацией верхних мочевых путей. В отношении всех камней УЗИ имеет чувствительность 19–93 % и специфичность 84–100 % [1].

Чувствительность и специфичность экскреторной (ПММП — почка, мочеточник, мочевой пузырь) рентгенографии составляют 44–77 и 80–87 % соответственно [2]. ПММП-рентгенографию не следует выполнять, если рассматривается необходимость проведения бесконтрастной компьютерной томографии (БККТ) [3], однако она может помочь в дифференциации рентгенонегативных и рентгеноконтрастных камней и для последующего сравнения в динамике наблюдения.

Рекомендация	LE	GR
При лихорадке или единственной почке, а также когда диагноз сомнителен, показано немедленное проведение визуализации (возможно наличие конкремента)	4	A*

Примечания: LE — уровень доказательности; GR — класс рекомендаций; * — обновленный консенсус.

3. Diagnosis

3.1. Diagnostic imaging

Patients with urinary stones usually present with loin pain, vomiting, and sometimes fever, but may also be asymptomatic. Standard evaluation includes a detailed medical history and physical examination. The clinical diagnosis should be supported by appropriate imaging.

If available, ultrasound (US) should be used as the primary diagnostic imaging tool, although pain relief, or any other emergency measures should not be delayed by imaging assessments. US is safe (no risk of radiation), reproducible and inexpensive. It can identify stones located in the calices, pelvis, and pyeloureteric and vesicoureteric junctions, as well as in patients with upper urinary tract dilatation. For all stones, US has a sensitivity of 19–93 % and specificity of 84–100 % [1].

The sensitivity and specificity of KUB radiography is 44–77 and 80–87 %, respectively [2]. KUB radiography should not be performed if NCCT is considered [3], however, it is helpful in differentiating between radiolucent and radiopaque stones and for comparison during follow-up.

Recommendation	LE	GR
With fever or solitary kidney, and when diagnosis is doubtful, immediate imaging is indicated	4	A*

Note: * — Upgraded following panel consensus.

3.1.1. Evaluation of patients with acute flank pain

NCCT has become the standard for diagnosing acute flank pain, and has replaced intravenous urography (IVU), which was the gold standard for many years. NCCT can determine stone diameter and density. When stones are absent, the cause of abdominal pain should be identified.

3.1.1. Оценка пациентов с острой болью в боку

БККТ стала стандартом для диагностики острой боли в боку и заменила внутривенную урографию (ВВУ), которая была золотым стандартом в течение многих лет. С помощью БККТ можно определить диаметр камня и его плотность. Если камни отсутствуют, должны быть определены иные причины болей в животе.

Рекомендация	LE	GR
БККТ должна использоваться для подтверждения диагноза (наличия камня) у пациентов с острой болью в боку, поскольку она превосходит по диагностической значимости ВВУ [10]	1a	A

БККТ дает возможность обнаружить камни мочевой кислоты и ксантиновые камни, которые рентгенонегативны и не видны на простых снимках, но не являются невидимыми по сути [11].

С помощью БККТ можно определить плотность камня, его внутреннюю структуру и расстояние от кожи до камня, т.е. все характеристики, которые влияют на эффективность экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (УВЛ) [12–15]. Преимущество бесконтрастного изображения должно быть соотнесено с потерей информации о функции почек и анатомии собирательной системы почек, а также более высокой дозой облучения.

Рекомендация	LE	GR
Если БККТ показана пациентам с индексом массы тела < 30, используйте низкодозовый режим ее проведения	1b	A

3.1.2. Обследование пациентов, которым планируется дальнейшее лечение почечных камней

Рекомендация	LE	GR
Исследование с контрастом рекомендуется, если планируется удаление камня и необходима оценка анатомии выводящей системы почек	3	3 A*
КТ с усилением является предпочтительной, поскольку она позволяет провести 3D-реконструкцию собирательной системы, а также определить плотность камня и расстояние от поверхности кожи до камня. Также может быть использована ВВУ		

Примечание: * – обновленный консенсус.

5.5. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия

Внедрение УВЛ в начале 1980-х гг. резко изменило тактику ведения пациентов с камнями в мочевыводящих путях. Разработка новых литотрипторов, модификация показаний и принципов лечения также полностью изменили лечение мочекаменной болезни. Современные литотрипторы меньше и, как правило, имеются в наличии в урологических рентгенологических отделениях. Они обеспечивают возможность про-

Recommendation	LE	GR
NCCT should be used to confirm stone diagnosis in patients with acute flank pain, because it is superior to IVU [10]	1a	A

NCCT can detect uric acid and xanthine stones, which are radiolucent on plain films, but not indinavir stones [11].

NCCT can determine stone density, inner structure of the stone and skin-to-stone distance; all of which affect extracorporeal shock wave lithotripsy (SWL) outcome [12–15]. The advantage of non-contrast imaging must be balanced against loss of information about renal function and urinary collecting system anatomy, as well as higher radiation dose.

Recommendation	LE	GR
If NCCT is indicated in patients with BMI < 30, use a low-dose technique	1b	A

3.1.2. Evaluation of patients for whom further treatment of renal stones is planned

Recommendation	LE	GR
A contrast study is recommended if stone removal is planned and the anatomy of the renal collecting system needs to be assessed	3	3A*
Enhanced CT is preferable because it enables 3D reconstruction of the collecting system, as well as measurement of stone density and skin-to-stone distance. IVU may also be used		

Note: * – Upgraded based on panel consensus.

5.5. Extracorporeal shock wave lithotripsy (SWL)

Introduction of SWL in the early 1980s dramatically changed the management of urinary tract stones. The development of new lithotripters, modified indications, and treatment principles has also completely changed urolithiasis treatment. Modern lithotripters are smaller and usually included in uro-radiological tables. They ensure application of SWL and other associated diagnostic and ancillary procedures.

More than 90 % of stones in adults might be suitable for SWL treatment [1–3]. However, success depends on the efficacy of the lithotripter and the following factors:

- size, location (ureteral, pelvic or calyceal), and composition (hardness) of the stones (Chapter 6);
- patient’s habitus (Chapter 6);
- performance of SWL (best practice, see below).

ведения УВЛ и других диагностических и вспомогательных процедур.

Более 90 % камней у взрослых можно лечить с помощью УВЛ [1–3]. Тем не менее успех зависит от возможностей литотриптора и следующих факторов:

- размер, местоположение (мочеточник, лоханка или почечная чашечка) и состав (твердость) камней (глава 6);
- состояние больного (глава 6);
- выполнение УВЛ (передовые практики, см. ниже).

Каждый из этих факторов оказывает существенное влияние на необходимость повторного лечения и окончательные результаты УВЛ.

5.5.1. Противопоказания к экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии

Есть несколько противопоказаний к применению экстракорпоральной УВЛ, в том числе:

- беременность, в связи с возможным воздействием на плод [4];
- геморрагические диатезы, которые должны компенсироваться по крайней мере за 24 часа до и в течение 48 часов после лечения [5];
- неконтролируемые инфекции мочеполовых путей (ИМП);
- тяжелые пороки развития скелета и выраженное ожирение, которые препятствуют нацеливанию на камень;
- артериальная аневризма в непосредственной близости от камня [6];
- анатомическое препятствие дистальнее камня.

5.5.2. Стентирование перед проведением экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии

5.5.2.1. Стентирование при почечных камнях

Рутинное использование внутренних стентов перед УВЛ не улучшает результаты по показателю SFR (stone free rate) [7] (LE 1b). JJ стент снижает риск почечной колики и обструкции, но не уменьшает частоту возникновения «каменной дорожки» или инфекционных осложнений [8].

Тем не менее частички камня могут пройти по стентам, в то время как моча течет вокруг стента. Это обычно предотвращает обструкцию и утрату (физиологических) сокращений мочеточника. Иногда стенты препятствуют эффективному дренажу гнойного или слизистого материала, увеличивая риск обструктивного пиелонефрита. Если возникает лихорадка, которая длится несколько дней, несмотря на проверенное правильное положение стента, его следует удалить и заменить новым JJ стентом или установить чрескожную нефростомическую трубку даже в тех случаях, когда УЗИ не показывает наличие дилатации (рекомендация согласно консенсусу).

5.5.2.2. Стентирование при камнях мочеточника

В руководстве AUA/EAU (2007) по тактике ведения больных с камнями мочеточника утверждается, что процедура стентирования не рекомендуется как часть УВЛ [9]. После постановки стента пациенты нередко

Each of these factors has an important influence on retreatment rate and final outcome of SWL.

5.5.1. Contraindications of extracorporeal shock wave lithotripsy

There are several contraindications to the use of extracorporeal SWL, including:

- pregnancy, due to the potential effects on the foetus [4];
- bleeding diatheses, which should be compensated for at least 24 h before and 48 h after treatment [5];
- uncontrolled UTIs;
- severe skeletal malformations and severe obesity, which prevent targeting of the stone;
- arterial aneurysm in the vicinity of the stone [6];
- anatomical obstruction distal to the stone.

5.5.2. Stenting before carrying out extracorporeal shock wave lithotripsy

5.5.2.1. Stenting in kidney stones

Routine use of internal stents before SWL does not improve SFR [7] (LE: 1b). A JJ stent reduces the risk of renal colic and obstruction, but does not reduce formation of steinstrasse or infective complications [8].

However, stone particles may pass along stents while urine flows in and around the stent. This usually prevents obstruction and loss of ureteral contractions. Occasionally, stents do not efficiently drain purulent or mucoid material, increasing the risk of obstructive pyelonephritis. If fever occurs and lasts for a few days despite proven correct stent position, the stent must be removed and replaced by a new JJ stent or a percutaneous nephrostomy tube, even when US does not reveal any dilatation (panel consensus).

5.5.2.2. Stenting in ureteral stones

The 2007 AUA/EAU Guidelines on the management of ureteral calculi state that routine stenting is not recommended as part of SWL [9]. When the stent is inserted, patients often suffer from frequency, dysuria, urgency, and suprapubic pain [10].

Recommendation	LE	GR
Routine stenting is not recommended as part of SWL treatment of ureteral stones	1b	A

5.5.3. Best clinical practice

5.5.3.1. Pacemaker

Patients with a pacemaker can be treated with SWL, provided that appropriate technical precautions are taken; patients with implanted cardioverter defibrillators must be managed with special care (firing mode temporarily reprogrammed during SWL

страдают от частых мочеиспусканий, дизурии, императивных позывов к мочеиспусканию и надлобковой боли [10].

Рекомендация	LE	GR
Рутинное стентирование не рекомендуется как часть УВЛ при лечении камней мочеточника	1b	A

5.5.3. Передовая клиническая практика

5.5.3.1. Кардиостимулятор

Пациенты с кардиостимулятором могут лечиться с помощью УВЛ при условии, что предприняты соответствующие технические меры предосторожности; у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибрилятором процедура должна осуществляться с особой осторожностью (ударный режим должен быть временно перепрограммирован во время лечения УВЛ). Однако это может не понадобиться при использовании литотрипторов нового поколения [11].

5.5.3.2 Скорость ударной волны

Снижение частоты ударной волны со 120 до 60–90 ударных волн/мин повышает SFR [12–17]. Повреждение тканей возрастает с увеличением частоты ударной волны [18–21].

Рекомендация	LE	GR
Оптимальная частота ударной волны составляет 1,0–1,5 Гц [16]	1a	A

5.5.3.3. Количество ударных волн, настройка мощности и повторные сеансы лечения

Количество ударных волн во время каждой сессии зависит от типа литотриптора и ударноволновой энергии. Нет единого мнения о максимальном количестве ударных волн.

Когда УВЛ начинают с более низкого уровня энергии с пошаговым увеличением мощности (и последовательности УВЛ), линейное изменение может привести к сужению сосудов во время лечения [22], что предотвращает повреждение почек [23, 24]. В испытаниях на животных [25] и проспективном рандомизированном исследовании [26] получены лучшие показатели SFR (96 против 72 %) при пошаговом наращивании мощности. При этом не выявлено отличий в дроблении или доказательств прироста осложнений после УВЛ, независимо от того, какое наращивание было использовано [27].

Нет убедительных данных о необходимых интервалах между проведением повторных сессий УВЛ. Однако клинический опыт показывает, что повторные сеансы возможны (в течение 1 дня при лечении камней мочеточника).

Утверждение	LE
Клинический опыт показал, что повторные сеансы возможны (в течение 1 дня при лечении камней мочеточника)	4

treatment). However, this might not be necessary with new-generation lithotripters [11].

5.5.3.2. Shock wave rate

Lowering shock wave frequency from 120 to 60–90 shock waves/min improves SFR [12–17]. Tissue damage increases with shock wave frequency [18–21].

Recommendation	LE	GR
The optimal shock wave frequency is 1.0–1.5 Hz [16]	1a	A

5.5.3.3. Number of shock waves, energy setting and repeat treatment sessions

The number of shock waves that can be delivered at each session depends on the type of lithotripter and shock wave power. There is no consensus on the maximum number of shock waves.

Starting SWL on a lower energy setting with stepwise power (and SWL sequence) ramping can achieve vasoconstriction during treatment [22], which prevents renal injury [23, 24]. Animal studies [25] and a prospective randomised study [26] have shown better SFRS (96 % vs. 72 %) using stepwise power ramping, but no difference has been found for fragmentation or evidence of complications after SWL, irrespective of whether ramping was used [27].

There are no conclusive data on the intervals required between repeated SWL sessions. However, clinical experience indicates that repeat sessions are feasible (within 1 day for ureteral stones).

Statement	LE
Clinical experience has shown that repeat sessions are feasible (within 1 day for ureteral stones)	4

5.5.3.4. Improvement of acoustic coupling

Proper acoustic coupling between the cushion of the treatment head and the patient's skin is important.

Defects (air pockets) in the coupling gel reflect 99 % of shock waves. A defect of only 2 % in the gel layer covering the cushion reduces stone fragmentation by 20–40 % [28]. US gel is probably the optimum agent available for use as a lithotripsy coupling agent [29]. To reduce air pockets, the gel should be applied to the water cushion straight from the container, rather than by hand [30].

Recommendation	LE	GR
Ensure correct use of the coupling gel because this is crucial for effective shock wave transportation [28]	2a	B

5.5.3.4. Улучшение акустической связи

Правильная акустическая связь между подушкой аппарата и кожей пациента имеет важное значение.

При дефектах (воздушные карманы) в геле отражается 99 % ударных волн. Дефект только в 2 % в слое геля, охватывающего подушку, уменьшает фрагментацию камня на 20–40 % [28]. Гель для УЗИ, вероятно, является оптимальным доступным средством, используемым в качестве связующего агента при литотрипсии [29]. Для уменьшения воздушных карманов гель следует наносить на подушку прямо из контейнера, а не вручную [30].

Рекомендация	LE	GR
Убедитесь в правильном использовании контактного геля, так как это имеет решающее значение для эффективного проведения ударно-волновой терапии [25]	2a	B

5.5.3.5. Контроль процедуры

Результаты лечения зависят от квалификации врача, лучших результатов удается достичь опытным урологам. Тщательный визуальный контроль локализации во время процедуры способствует повышению итогового качества лечения [31].

Рекомендация	LE	GR
Тщательно контролируйте рентгеноскопический и/или ультразвуковой мониторинг в ходе процедуры		A*

Примечание: * – обновленный консенсус.

5.5.3.6. Обезболивание

Тщательный контроль боли во время лечения необходим для ограничения движений, индуцированных болью, и чрезмерных экскурсий грудной клетки [32–34].

Рекомендация	LE	GR
Используйте соответствующее обезболивание, поскольку оно улучшает результаты лечения за счет ограничения (ненужных) движений и чрезмерных дыхательных экскурсий	4	C

5.5.3.7. Антибиотикопрофилактика

Не существует рекомендаций по стандартной антибиотикопрофилактике до проведения УВЛ. Тем не менее профилактика рекомендуется в случае размещения внутреннего стента до ожидаемого лечения и при повышенной бактериальной нагрузке (например, постоянный катетер, нефростомическая трубка или инфицированные камни) [35–38].

Рекомендация	LE	GR
В случае инфицированных камней или бактериурии антибиотики следует назначать до проведения УВЛ	4	C

5.5.3.5. Procedural control

Results of treatment are operator dependent, and better results are obtained by experienced urologists. During the procedure, careful imaging control of localization contributes to outcome quality [31].

Recommendation	LE	GR
Maintain careful fluoroscopic and/or ultrasonographic monitoring during the procedure		A*

Note: * – Upgraded based on panel consensus.

5.5.3.6. Pain control

Careful control of pain during treatment is necessary to limit pain-induced movements and excessive respiratory excursions [32–34].

Recommendation	LE	GR
Use proper analgesia because it improves treatment results by limiting induced movements and excessive respiratory excursions	4	C

5.5.3.7. Antibiotic prophylaxis

No standard antibiotic prophylaxis before SWL is recommended. However, prophylaxis is recommended in case of internal stent placement ahead of anticipated treatments and in the presence of increased bacterial burden (e.g., indwelling catheter, nephrostomy tube, or infectious stones) [35–38].

Recommendation	LE	GR
In case of infected stones or bacteriuria, antibiotics should be given prior to SWL	4	C

5.5.3.8. Medical expulsive therapy after extracorporeal shock wave lithotripsy

MET after SWL for ureteral or renal stones can expedite expulsion and increase SFRs, as well as reduce additional analgesic requirements [39–47] (Section 5.3.2.3).

5.5.4. Complications of extracorporeal shock wave lithotripsy

Compared to PNL and ureteroscopy, there are fewer overall complications with SWL [48, 49] (Table 5.3).

The relationship between SWL and hypertension or diabetes is unclear. Published data are contradictory and no conclusion can be reached [9, 65–67].

5.5.3.8. Медикаментозная терапия изгнания (МТИ) камня после дистанционной ударной литотрипсии

МТИ после УВЛ камней мочеточника или почек может ускорить их выход и увеличить SFR, а также снизить необходимость дополнительных обезболивающих мероприятий [39–47] (раздел 5.3.2.3).

5.5.4. Осложнения экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии

По сравнению с перкутанной нефролитотомией и уретероскопией при УВЛ отмечается меньшее количество выраженных осложнений [48, 49] (табл. 5.3).

Таблица 5.3. Осложнения, связанные с процедурой УВЛ [1, 50–64]

Осложнения			%
Связанные с наличием фрагментов камня	«Каменная дорожка»		4–7
		Повторный рост остаточных фрагментов	21–59
		Почечная колика	2–4
Инфекционные	Бактериурия при неинфицированных камнях		7,7–23
		Сепсис	1–2,7
Тканевые эффекты	Почечные	Гематома симптомная	< 1
		Гематома бессимптомная	4–19
	Кардиоваскулярные	Нарушения ритма	11–59
		Смертельные случаи	Единичные случаи
	Гастроинтестинальные	Перфорация желчного пузыря	Единичные случаи
		Гематома печени, селезенки	Единичные случаи

Связь между УВЛ и гипертензией или диабетом остается неясной. Опубликованные данные противоречивы и не позволяют прийти к какому-то определенному выводу [9, 65–67].

6.3.2. Анти тромботическая терапия и лечение МКБ

Пациентам с геморрагическим диатезом или тем, кто получает анти тромботическую терапию, следует обращаться к терапевту по поводу соответствующих терапевтических процедур до принятия решения и во время удаления камней [1–5]. Пациенты с некорригированным геморрагическим диатезом имеют повышенный риск кровотечения или паранефральной гематомы.

Table 5.3. SWL-related complications [1, 50–64]

Complications			%
Related to stone fragments	Steinstrasse		4–7
		Regrowth of residual fragments	21–59
		Renal colic	2–4
Infectious	Bacteriuria in non-infection stones		7,7–23
		Sepsis	1–2,7
Tissue effect	Renal	Haematoma, symptomatic	< 1
		Haematoma, asymptomatic	4–19
	Cardiovascular	Dysrhythmia	11–59
		Morbid cardiac events	Case reports
	Gastrointestinal	Bowel perforation	Case reports
		Liver, spleen haematoma	Case reports

6.3.2. Antithrombotic therapy and stone treatment

Patients with a bleeding diathesis, or receiving antithrombotic therapy, should be referred to an internist for appropriate therapeutic measures be-

Recommendations	LE	GR
In patient at high risk for complications (due to antithrombotic therapy) in the presence of an asymptomatic caliceal stone, active surveillance should be offered		C
Temporary discontinuation, or bridging of antithrombotic therapy in high-risk patients, should be decided in consultation with the internist	3	B
Antithrombotic therapy should be stopped before stone removal after weighting the thrombotic risk	3	B
If stone removal is essential and antithrombotic therapy cannot be discontinued, retrograde (flexible) ureterorenoscopy is the preferred approach since it is associated with less morbidity	2a	A*

Note: * — Upgraded based on panel consensus.

Рекомендации	LE	GR
Пациенту с высоким риском развития осложнений (в связи с антитромботической терапией) при наличии бессимптомного камня в почечной чашечке должно быть предложено активное наблюдение		C
Решение о временном прекращении или изменении антитромботической терапии у пациентов с высокой степенью риска должно приниматься по согласованию с терапевтом	3	B
Антитромботическая терапия должна быть прекращена до удаления камней после оценки тромботического риска	3	B
Если удаление камней необходимо и анти-тромботическая терапия не может быть прекращена, ретроградная (гибкий уретероскоп) уретерореноскопия является предпочтительной, поскольку она связана с меньшим количеством осложнений	2a	A*

Примечание: * — обновленный консенсус.

6.3.6. «Каменная дорожка»

«Каменная дорожка» — накопление фрагментов камней или каменных осколков в мочеточнике, которые не отходят в течение приемлемого срока и препятствуют прохождению мочи [19, 20]. «Каменная дорожка» наблюдается в 4–7 % случаев после УВЛ [21], и основным фактором ее образования является размер камня [22].

Введение мочеточникового стента до УВЛ предотвращает образование «каменной дорожки» при камнях > 15 мм в диаметре [23].

Ее симптомы включают боли в боку, лихорадку, тошноту и рвоту, раздражение мочевого пузыря, но это явление может протекать и бессимптомно. Одной из основных проблем при «каменной дорожке» является непроходимость мочеточника, которая может быть бессимптомной в 23 % случаев [24].

Когда «каменная дорожка» бессимптомна, консервативное лечение является терапией первой линии, что также зависит от предпочтений пациента и его готовности находиться под пристальным наблюдением. Медикаментозная терапия изгнания значительно увеличивает вероятность отхождения камня и уменьшает потребность в эндоскопическом вмешательстве [25, 26].

Таблица 6.1. Лечение «каменной дорожки»

Бессимптомная	LE	Симптомная	LE	Симптомная + лихорадка	LE
1. Медикаментозная терапия изгнания	1	1. Уретероскопическое лечение	3	1. Чрескожная нефростома	1
2. УВЛ	3	1. Чрескожная нефростома	3	2. Стент	2
3. Уретероскопическое лечение	3	1. УВЛ	3		
		2. Стент	3		

Примечание: числа 1, 2 и 3 показывают первый, второй и третий выбор (обновленный консенсус) [27].

fore deciding on and during stone removal [1–5]. In patients with an uncorrected bleeding diathesis, the following are at elevated risk of haemorrhage or perinephritic hematoma.

6.3.6. Steinstrasse

Steinstrasse is an accumulation of stone fragments or stone gravel in the ureter, which does not pass within a reasonable period of time, and interferes with the passage of urine [19, 20]. Steinstrasse occurs in 4–7 % cases of SWL [21], and the major factor in steinstrasse formation is stone size [22].

Insertion of a ureteral stent before SWL prevents formation of steinstrasse in stones > 15 mm in diameter [23].

Symptoms include flank pain, fever, nausea and vomiting, bladder irritation, or it may asymptomatic. A major problem of steinstrasse is ureter obstruction, which can be silent in 23 % of cases [24].

When steinstrasse is asymptomatic, conservative treatment is an initial option, depending on patient preference and willingness to comply with close surveillance. Medical expulsion therapy significantly increases stone expulsion and reduces the need for endoscopic intervention [25, 26].

Table 6.1. Treatment of steinstrasse

Asymptomatic	LE	Symptomatic	LE	Symptomatic + fever	LE
1. MET	1	1. URS	3	1. PCN	1
2. SWL	3	1. PCN	3	2. Stent	2
3. URS	3	1. SWL	3		
		2. Stent	3		

Note: Numbers 1, 2, and 3 indicate first, second and third choice (Panel consensus) [27].

Statements	LE
Medical expulsion therapy increases the stone expulsion rate of steinstrasse [25]	1b
When spontaneous passage is unlikely, further treatment of steinstrasse is indicated	4
SWL is indicated in asymptomatic and symptomatic cases, with no evidence of UTI, when large stone fragments are present	4
Ureterscopy is equally effective as SWL for treatment of steinstrasse [27, 28]	3
Placement of a percutaneous nephrostomy tube or ureteral stent is indicated for symptomatic ureteric obstruction with/without UTI	4



Утверждение	LE
Медикаментозная терапия изгнания увеличивает скорость элиминации «каменной дорожки» [25]	1b
Когда спонтанное прохождение маловероятно, показано дальнейшее лечение «каменной дорожки»	4
УВЛ показана при бессимптомных и симптоматических случаях («каменной дорожки») при отсутствии признаков ИМП, когда имеются большие каменные фрагменты	4
Уретероскопия так же эффективна, как УВЛ, для лечения «каменной дорожки» [27, 28]	3
Установка чрескожной нефростомы или мочеточникового стента показана при симптоматической обструкции мочеточника с/без ИМП	4

Recommendations	LE	GR
Percutaneous nephrostomy is indicated for steinstrasse associated with urinary tract infection/fever	4	C
Shockwave lithotripsy is indicated for steinstrasse when large stone fragments are present	4	C
Ureterscopy is indicated for symptomatic steinstrasse and treatment failure	4	C

Рекомендации	LE	GR
Чрескожная нефростомия показана для (лечения) «каменной дорожки», сопровождающейся инфекцией мочевых путей/лихорадкой	4	C
УВЛ показана для (лечения) «каменной дорожки», когда присутствуют большие фрагменты камня	4	C
Уретероскопия показана для (лечения) симптоматической «каменной дорожки» и при неэффективности (иного) лечения	4	C

Перевод проф. Д. Иванова ■

Цефіікс

Вчасно в потрібному місці



- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції^{1,2}.
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамами сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, які стійкі до дії антибіотиків, що традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступінчастої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації³.

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

2. Коровина Н.А., Мумладзе З.Б., Захарова И.Н., Осипенкова Е.М., Савицкая В.И. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефікс

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. Фармакотерапевтична 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 цефалоспоринів 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 ruodellii*, 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, незначні і виникають рідко. Можливі такі порушення: головний біль, запаморочення, втомированість, слабкість, еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, пліопротромбінемія (кровотечі і синці без видимих причин), тромбофлібіт, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз, слізна кишеня, помірна діарея, нудота, блювання, кандидози слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, анорексія, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, атеричність шкіри, у поодиноких випадках — стоматит, глосит, транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, білірубину, плейбілірубемія, холестатична жовтяниця, атеричність склер, 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, макулопапульозні та везикулопульозні висипання, грибовий дерматит, злущення епітелію, сухість шкіри, випадіння волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз, вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення), підвищення азоту в сечовині 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 хібнопозитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, до змін показників печінкових та ниркових проб.

Рл. № UA/4151/01/01, UA/4151/02/01

 **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.

M. GRABE (chair), R. BARTOLETTI, T.E. BJERKLUND-JOHANSEN, H.M. ÇEK, R.S. PICKARD,
P. TENKE, F. WAGENLEHNER, B. WULLT

КЕРІВНИЦТВО ПО УРОЛОГІЧНИМ ІНФЕКЦІЯМ, ОНОВЛЕННІ В 2014 РОЦІ РОЗДІЛИ Європейська асоціація урологів, 2014

GUIDELINES ON UROLOGICAL INFECTIONS, UPDATES 2014 European Urology Association, 2014

3. Неускладнені ІСШ у дорослих

3.3.2. Терапія

Антибактеріальна терапія рекомендується тому, що клінічний успіх спостерігається значно частіше в жінок, які отримували антибіотики, порівняно з плацебо [10] (LE: 1a, GR: A).

У виборі антибіотика для терапії слід керуватися:

- спектром і чутливістю культур етіологічних уропатогенів;
- ефективністю призначуваного в клінічних дослідженнях;
- переносимістю та небажаними реакціями;
- несприятливими екологічними наслідками (вплив на оточуюче середовище);
- вартістю;
- наявністю (доступністю).

Відповідно до принципів і доступних даних щодо чутливості в Європі фосфоміцину триметамол 3 г разова доза, півмецилінам 400 мг два рази протягом 3 днів і нітрофурантоїн макрокрістали 100 мг два рази протягом 5 днів вважаються препаратами першого вибору в багатьох країнах, якщо вони є доступними [11–13] (LE: 1a, GR: A) (табл. 3.1).

Альтернативні антибіотики включають триметоприм або його поєднання з сульфонамідом та клас фторхінолонів. Ко-тримоксазол (160/800 мг два рази протягом 3 днів) або триметоприм (200 мг протягом 5 днів) слід розглядати тільки як лікарські засоби першого вибору в районах із відомим рівнем резистентності до кишкової палички < 20 % [14, 15] (LE: 1b, GR: B). Проте побічні ефекти, у тому числі небажані екологічні ефекти й формування резистентності, слід взяти до уваги (табл. 3.1).

Амінопеніциліни більше не підходять для емпіричної терапії через високу резистентність *E.coli* до них у всьому світі. Амінопеніциліни в поєднанні з інгібіто-

3. Uncomplicated UTIS in Adults

3.3.2. Therapy

Antibiotic therapy is recommended because clinical success is significantly more likely in women treated with antibiotics compared with placebo [10] (LE: 1a, GR: A).

The choice of an antibiotic for therapy should be guided by:

- spectrum and susceptibility patterns of the aetiological uropathogens;
- efficacy for the particular indication in clinical studies;
- tolerability and adverse reactions;
- adverse ecological effects;
- cost;
- availability.

According to these principles and the available susceptibility patterns in Europe, fosfomycin trometamol 3 g single dose, pivmecillinam 400 mg bid for 3 days, and nitrofurantoin macrocrystal 100 mg bid for 5 days, are considered as drugs of first choice in many countries, when available [11–13] (LE: 1a, GR: A) (Table 3.1).

Alternative antibiotics include trimethoprim alone or combined with a sulphonamide, and the fluoroquinolone class. Co-trimoxazole (160/800 mg bid for 3 days) or trimethoprim (200 mg for 5 days) should only be considered as drugs of first choice in areas with known resistance rates for *E. coli* of < 20 % [14, 15] (LE: 1b, GR: B). However, adverse effects including the negative ecological effects and selection of resistance have to be considered (Table 3.1).

Aminopenicillins are no more suitable for empirical therapy because of the worldwide high *E.coli* resistance. Aminopenicillins in combination with a betalactamase inhibitor such as ampicillin/sulbactam

ром беталактамаз, такі як ампіцилін/сульбактам або амоксицилін/клавуланова кислота, та оральні цефалоспорины загалом не так ефективні, як короткострокова терапія, і не рекомендуються для емпіричної терапії через екологічні побічні дії, проте можуть бути використані в окремих випадках [16, 17].

Таблиця 3.1. Рекомендована антимікробна терапія гострого неускладненого циститу у здорових жінок у пременопаузі

Антибіотики	Добова доза	Тривалість терапії
Фосфоміцину трометамол	3 г одноразово	1 день
Нітрофурантоїн	50 мг кожні 6 годин	7 днів
Нітрофурантоїн мікрокристалічний	100 мг двічі на добу	5–7 днів
Півмецилінам	400 мг двічі на добу	3 дні
Півмецилінам	200 мг двічі на добу	5 днів
<i>Альтернативні</i>		
Ципрофлоксацин	250 мг двічі на добу	3 дні
Левовфлоксацин	250 мг щодня	3 днів
Норфлоксацин	400 мг двічі на добу	3 дні
Офлоксацин	200 мг двічі на добу	3 дні
<i>Якщо локальна резистентність відома (для E.coli < 20 %)</i>		
Триметоприм-сульфаметоксазол	160/800 мг двічі на добу	3 дні
Триметоприм	200 мг двічі добу	5 днів

3.5. Повторні неускладнені ІСШ у жінок в пременопаузі

3.5.1. Діагностика

Повторні ІСШ поширені серед молодих здорових жінок, незважаючи на те що вони загалом мають анатомічно й фізіологічно нормальні сечовивідні шляхи [34] (LE: 2a).

Повторні ІСШ потрібно діагностувати за культурою сечі (LE: 4, GR: A). Візуалізація верхніх сечових шляхів і цистоскопія рутинно не рекомендуються в обстеженні жінок із повторними ІСШ [35] (LE: 1b, GR: B), але вони повинні бути виконані без зволікання в атипових випадках. Крім того, слід виключити наявність залишкової сечі (LE: 4, GR: B).

3.5.2. Антибактеріальна терапія і профілактика

Перед початком антибіотикопрофілактики ерадикація збудника попередньої ІСШ повинна бути підтверджена негативною культурою сечі через 1–2 тижні після лікування (LE: 4, GR: A). Призначення безперервної або посткоїтальної антимікробної профілактики [36] для запобігання рецидивуючій ІСШ слід розглядати тільки після консультації та корекції поведінки та коли неантимікробні заходи не були успішними (LE: 4, GR: B). Стан, при якому відзначається значна кількість залишкової сечі, слід оптимально лікувати, що також включає в себе «чисту» періодичну катетеризацію, коли це необхідно. У період постменопаузи слід розглянути

or amoxicillin/slavulanic acid and oral cephalosporins are in general not so effective as short-term therapy and are not recommended for empirical therapy because of ecological collateral effects, but can be used in selected cases [16, 17].

Table 3.1. Recommended antimicrobial therapy in acute uncomplicated cystitis in otherwise healthy premenopausal women

Antibiotics	Daily dose	Duration of therapy
Fosfomycin trometamol	3 g SD	1 day
Nitrofurantoin	50 mg q6h	7 days
Nitrofurantoin macrocrystal	100 mg bid	5–7 days
Pivmecillinam	400 mg bid	3 days
Pivmecillinam	200 mg bid	5 days
<i>Alternatives</i>		
Ciprofloxacin	250 mg bid	3 days
Levofloxacin	250 mg qd	3 days
Norfloxacin	400 mg bid	3 days
Ofloxacin	200 mg bid	3 days
<i>If local resistance pattern is known (E.coli resistance < 20 %)</i>		
Trimethoprim-sulfamethoxazole	160/800 mg bid	3 days
Trimethoprim	200 mg bid	5 days

3.5. Recurrent uncomplicated UTIs in premenopausal women

3.5.1. Diagnosis

Recurrent UTIs are common among young, healthy women, even though they generally have anatomically and physiologically normal urinary tracts [34] (LE: 2a).

Recurrent UTIs need to be diagnosed by urine culture (LE: 4, GR: A). Imaging of the upper urinary tract and cystoscopy are not routinely recommended for evaluation of women with recurrent UTIs [35] (LE: 1b, GR: B) but should be performed without delay in atypical cases. Also, residual urine should be excluded (LE: 4, GR: B).

3.5.2. Antimicrobial treatment and prevention

Before any antimicrobial prophylaxis is initiated, eradication of a previous UTI should be confirmed by a negative urine culture 1–2 weeks after treatment (LE: 4, GR: A). Continuous or post-coital antimicrobial prophylaxis [36] for prevention of recurrent UTI should be considered only after counselling and behavioural modification has been attempted, and when non-antimicrobial measures have been unsuccessful (LE: 4, GR: B). Significant residual urine should be treated optimally, which also includes Clean Intermittent Catheterisation (CIC) when valued necessary. In post-menopausal women,

доцільність призначення замісної гормональної терапії (див. главу 3.7).

В окремих жінок із повторним неускладненим циститом слід розглядати можливість самодіагностики й самолікування коротким курсом антибактеріального агента [37] (LE: 2b, GR: A). Вибір антибіотиків такий же, як для спорадичної неускладненої ІСШ (табл. 3.1).

3.5.2.1. Антибіотикопрофілактика

Антимікробна профілактика може проводитися безперервно (щодня, щотижня) протягом тривалих періодів часу (3–6 місяців) або у вигляді єдиної посткоїтальної дози. Схеми призначення препаратів, що використовувалися в клінічних дослідженнях, наведені в табл. 3.3 і 3.4.

Загалом вибір антибіотиків повинен ґрунтуватися на ідентифікації й чутливості збудника, що викликає ІСШ, історії хвороби пацієнта, алергії на препарат та небажаних екологічних ефектах, включаючи можливу резистентність флори до обраного препарату. З огляду на ці принципи слід розглянути кілька питань:

- з огляду на небажані екологічні ефекти пероральні фторхінолони та цефалоспорины більше не рекомендуються для використання в рутинній практиці за винятком особливих клінічних ситуацій;

- зростання в усьому світі резистентності *E.coli* до триметоприму ставить під сумнів його застосування з сульфаніламідом або без нього як ефективного профілактичного засобу, як це було раніше;

- є нещодавні попередження державних органів щодо обмеження довгострокового профілактичного застосування нітрофурантоїну з причини рідкісних, але тяжких легеневих і печінкових побічних ефектів [38].

У цілому це показує, що антимікробна профілактика при рецидивуючій ІСШ має бути ретельно оцінена в кожному окремому випадку, а ефективні альтернативні заходи будуть вітатися.

Таблиця 3.3. Безперервні режими антимікробної профілактики для жінок із рецидивуючою ІСШ [34]

Режим	Очікувана кількість ІСШ на рік
Триметоприм/сульфаметоксазол 40/200 мг один раз на день	0–0,2
Триметоприм/сульфаметоксазол 40/200 мг тричі на тиждень	0,1
Триметоприм 100 мг щодня	0–1,5
Нітрофурантоїн 50 мг щодня	0–0,6
Нітрофурантоїн 100 мг щодня	0–0,7
Цефаклор 250 мг щодня	0,0
Цефалексин 125 мг щодня	0,1
Цефалексин 250 мг щодня	0,2
Норфлоксацин 200 мг щодня	0,0
Ципрофлоксацин 125 мг щодня	0,0
Фосфоміцин 3 г щодня протягом 10 діб	0,14

* **Висока частота рецидивів при застосуванні триметоприму пов'язана з резистентністю до нього.**

hormonal replacement therapy should be considered (see chapter 3.7).

In appropriate women with recurrent uncomplicated cystitis, self-diagnosis and self-treatment with a short course regimen of an antimicrobial agent should be considered [37] (LE: 2b, GR: A). The choice of antibiotics is the same as for sporadic uncomplicated UTI (Table 3.1).

3.5.2.1. Antimicrobial prophylaxis

Antimicrobial prophylaxis can be given continuously (daily, weekly) for longer periods of time (3–6 months), or as a single post-coital dose. Drug regimens used in clinical trials are shown in Tables 3.3 and 3.4.

In general, the choice of antibiotics should be based upon the identification and susceptibility pattern of the organism causing the UTI, the patient's history of drug allergies and the ecological collateral effects including bacterial selection of resistance by the chosen antimicrobial. Using these principles, several issues need to be considered:

- Because of ecological collateral effects, oral fluoroquinolones and cephalosporins are no longer recommended routinely, except in specific clinical situations;

- The worldwide increase of *E.coli* resistance against trimethoprim casts doubts on trimethoprim with or without a sulphonamide to be an effective prophylactic agent still;

- There are recent warnings by governmental agencies for the long-term prophylactic use of nitrofurantoin because of the rare but severe pulmonary and hepatic adverse effects [38].

Altogether it demonstrates that antimicrobial prophylaxis of a recurrent UTI needs to be reconsidered in each individual case and effective alternative measures would be highly appreciated.

Table 3.3. Continuous antimicrobial prophylaxis regimens for women with recurrent UTIs [34]

Regimens	Expected UTIs per year
TMP-SMX* 40/200 mg once daily	0–0.2
TMP-SMX 40/200 mg thrice weekly	0.1
Trimethoprim 100 mg once daily	0–1.5
Nitrofurantoin 50 mg once daily	0–0.6
Nitrofurantoin 100 mg once daily	0–0.7
Cefaclor 250 mg once daily	0.0
Cephalexin 125 mg once daily	0.1
Cephalexin 250 mg once daily	0.2
Norfloxacin 200 mg once daily	0.0
Ciprofloxacin 125 mg once daily	0.0
Fosfomycin 3 g every 10 days	0.14

* **Trimethoprim-sulfamethoxazole.**

** **High recurrence rates observed with trimethoprim use associated with trimethoprim resistance.**

Таблиця 3.4. Режими посткоїтальної антимікробної профілактики для жінок із рецидивуючою ІСШ [34]

Режими	Очікувана кількість ІСШ на рік
Триметоприм/сульфаметоксазол 40/200 мг	0,30
Триметоприм/сульфаметоксазол 80/400 мг	0,00
Нітрофурантоїн 50 або 100 мг	0,10
Цефалексин 250 мг	0,03
Ципрофлоксацин 125 мг	0,00
Норфлоксацин 200 мг	0,00
Офлоксацин 100 мг	0,06

Table 3.4. Postcoital antimicrobial prophylaxis regimens for women with recurrent UTIs [34]

Regimens	Expected UTIs per year
TMP-SMX* 40/200 mg	0.30
TMP-SMX 80/400 mg	0.00
Nitrofurantoin 50 or 100 mg	0.10
Cephalexin 250 mg	0.03
Ciprofloxacin 125 mg	0.00
Norfloxacin 200 mg	0.00
Ofloxacin 100 mg	0.06

* **Trimethoprim-sulfamethoxazole.**

Переклад: Д. Іванов, М. Іванова ■



РИТУКСИМАБ В КОМБИНАЦИИ С ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАСКУЛИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С АНТИНЕЙТРОФИЛЬНЫМИ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ АНТИТЕЛАМИ

RITUXIMAB IN COMBINATION WITH GLUCOCORTICOIDS FOR TREATING ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-ASSOCIATED VASCULITIS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Mar. 69 p. (Technology appraisal guidance; no. 308).

Основные рекомендации

Ритуксимаб в сочетании с глюкокортикоидами рекомендуется в качестве опции для индукции ремиссии у взрослых с васкулитом, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, — ANCA-ассоциированным васкулитом (высокоактивный гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и микроскопический полиангиит), только если:

— дальнейшее лечение циклофосфамидом будет превышать максимальную суммарную дозу циклофосфамида, или

— циклофосфамид противопоказан или плохо переносится, или

— пациент не создал семью и лечение циклофосфамидом может существенно повлиять на его способность к деторождению, или болезнь остается активной или прогрессирует, несмотря на продолжающийся курс лечения циклофосфамидом на протяжении 3–6 месяцев, или

— у пациента отмечался злокачественный уроэпителиальный процесс.

Major Recommendations

Rituximab, in combination with glucocorticoids, is recommended as an option for inducing remission in adults with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (severely active granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis), only if:

— Further cyclophosphamide treatment would exceed the maximum cumulative cyclophosphamide dose or

— Cyclophosphamide is contraindicated or not tolerated or

— The person has not completed their family and treatment with cyclophosphamide may materially affect their fertility or the disease has remained active or progressed despite a course of cyclophosphamide lasting 3–6 months or

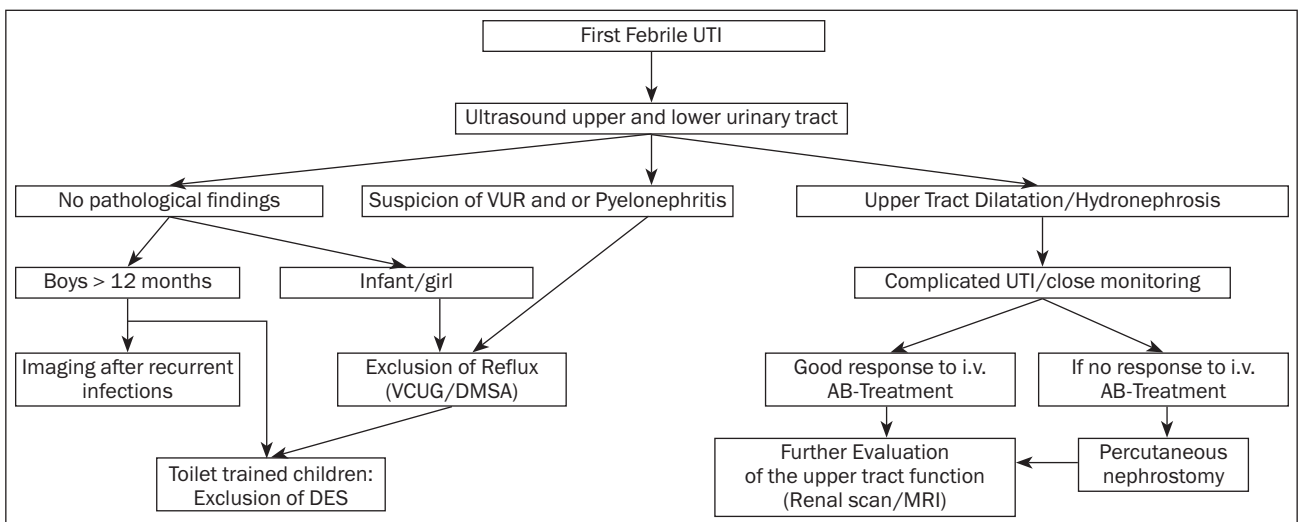
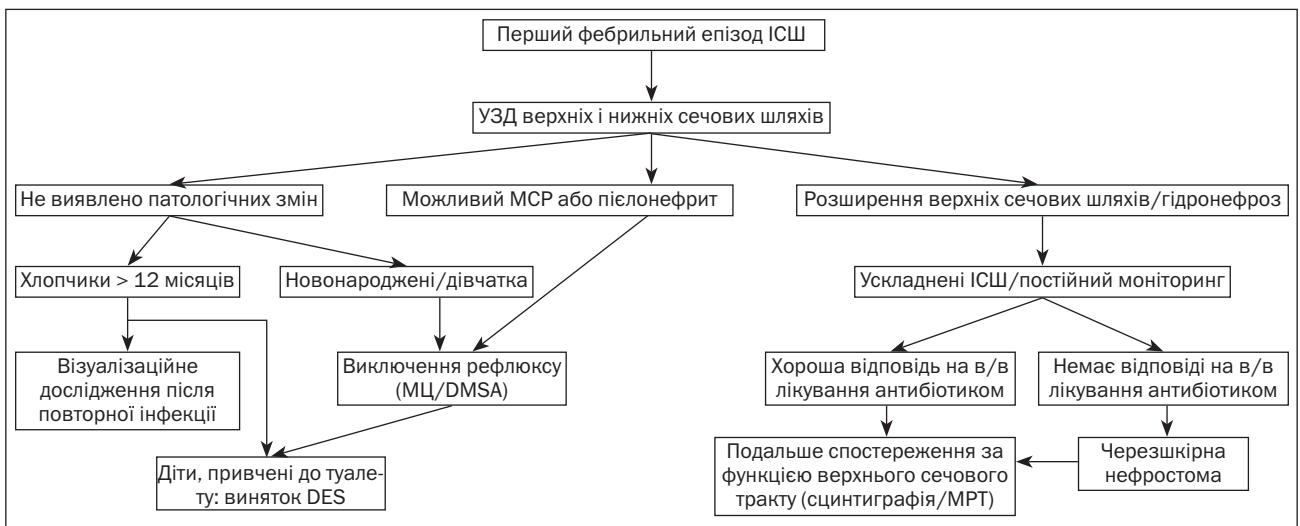
— The person has had uroepithelial malignancy.

S. TEKĞÜL (CHAIR), H.S. DOGAN, P. HOEBEKE, R. KOCVARA, J.M. NIJMAN, CHR. RADMAYR, R. STEIN

Європейська асоціація урологів, 2014
НАСТАНОВИ З ДИТЯЧОЇ УРОЛОГІЇ, ОНОВЛЕННЯ 2014

European Urology Association, 2014
GUIDELINES ON PAEDIATRIC UROLOGY, UPDATES 2014

9.5.2



PANNEK J. (co-chair), BLOK B. (co-chair), CASTRO-DIAZ D., DEL POPOLO G., GROEN J., KARSENTY G., KESSLER T.M., KRAMER G., STÖHRER M.

Європейська асоціація урологів, 2014 НАСТАНОВИ З НЕЙРОУРОЛОГІЇ, ОНОВЛЕННЯ 2014

European Urology Association, 2014 GUIDELINES ON NEURO-UROLOGY, UPDATES 2014

5. Інфекції сечовивідних шляхів у нейроурологічних пацієнтів

5.1. Вступ

Інфекцією сечовивідних шляхів (ІСШ) є новий розвиток ознаки/симптому(-ів), що супроводжується лабораторними даними ІСШ (бактеріурії, лейкоцитурії і позитивної культури сечі) [1]. Немає науково обґрунтованих критеріальних значень для кількісної оцінки цих показників. Опублікований консенсус стверджує, що значуща бактеріурія в осіб, які знаходяться на інтермітуючій катетеризації, починається з $> 10^2$ колонієутворюючих одиниць (КУО)/мл, $> 10^4$ КУО/мл у зразках чистих сечовипускань і будь-яка визначувана концентрація з надлобкових аспіратів. Що стосується лейкоцитурії, 10 або більше лейкоцитів у полі зору мікроскопа (збільшення у 400 разів) у зразках центрифугованої сечі вважається суттєвим [1].

Особи з нейроурологічними симптомами, особливо з пошкодженням спинного мозку (ПСМ), можуть мати й інші ознаки й симптоми на додаток або замість традиційних ознак і симптомів ІСШ у працездатних осіб. Інші проблеми, такі як вегетативна дизрефлексія, можуть розвинутиися або погіршитися у зв'язку з ІСШ [2]. Найбільш поширеними ознаками й симптомами, підозрілими з погляду ІСШ в людини з нейроурологічними розладами, є лихоманка, початок або збільшення нетримання сечі, у тому числі підтікання навколо постійного катетера, збільшення спастичності, нездужання, млявість або почуття занепокоєння, каламутна сеча з підвищеним запахом, дискомфорт або біль у місці нирки або сечового міхура, дизурія або вегетативна дизрефлексія [2, 3].

5.2. Діагностика

Золотим стандартом діагностики є посів сечі і аналіз сечі. Тест-смужка може бути більш корисною для виключення, ніж доведення наявності ІСШ [4, 5]. Бактеріальні штами та чутливість збудників (до антибіотиків) в осіб із нейроурологічними розладами можуть відрізнятися від таких у працездатних пацієнтів, тому мікробіологічне тестування є обов'язковим [6].

5. Urinary Tract Infection in Neuro-Urological Patients

5.1. Introduction

Urinary tract infection (UTI) is the new onset of sign(s)/symptom(s) accompanied by laboratory findings of a UTI, (bacteriuria, leukocyturia and positive urine culture) [1]. There are no evidence-based cutoff values for the quantification of these findings. The published consensus is that a significant bacteriuria in persons performing intermittent catheterization is present with $> 10^2$ colony-forming units (cfu)/mL, $> 10^4$ cfu/mL in clean-void specimens and any detectable concentration in suprapubic aspirates. Regarding leukocyturia, 10 or more leukocytes in centrifuged urine samples per microscopic field (400x) are regarded as significant [1].

Individuals with a neuro-urological symptoms, especially those with SCI, may have other signs and symptoms in addition to or instead of traditional signs and symptoms of a UTI in able-bodied individuals. Other problems, such as autonomic dysreflexia, may develop or worsen due to a UTI [2]. The most common signs and symptoms suspicious for a UTI in a person with neuro-urological disorders are fever, new onset or increase in incontinence, including leaking around an indwelling catheter, increased spasticity, malaise, lethargy or sense of unease, cloudy urine with increased urine odor, discomfort or pain over the kidney or bladder, dysuria, or autonomic dysreflexia [2, 3].

5.2. Diagnosis

Gold standard for the diagnosis is urine culture and urinalysis. A dipstick test may be more useful to exclude than to prove UTI [4, 5]. As bacterial strains and resistance patterns in persons with neuro-urological disorders may differ from those of able-bodied patients, microbiologic testing is mandatory [6].

5.3. Лікування

Бактеріурія в пацієнтів із нейроурологічними розладами не повинна лікуватись. Лікування безсимптомної бактеріурії призводить до формування значно стійкіших бактеріальних штамів без поліпшення результатів [7]. ІСШ в осіб із нейроурологічними розладами визначаються як ускладнені ІСШ. Таким чином, лікування однієї дозою не рекомендується. У літературі немає єдиної думки щодо тривалості лікування. Це залежить від тяжкості ІСШ і залучення нирок і передміхурової залози. Як правило, рекомендується 5–7-денний курс лікування антибіотиками, що може бути продовжений до 14 днів залежно від вираженості інфекції [7]. Вибір антибактеріальної терапії повинен ґрунтуватися на результатах мікробіологічного тестування. Якщо негайне лікування є обов'язковим (наприклад, лихоманка, сепсис, нестерпні клінічні симптоми, виражена автономна дизрефлексія), вибір методу лікування повинен ґрунтуватися на місцевих та індивідуальних профілях антибіотикограми [8].

5.4. Рецидивуючі ІСШ

Рецидивуюча ІСШ у пацієнтів з нейроурологічними розладами може вказувати на субоптимальне ведення основної функціональної проблеми, наприклад, високого тиску сечового міхура під час його наповнення і сечовипускання, неповне випорожнення або наявність каменів сечового міхура. Поліпшення функції сечового міхура, наприклад, лікування гіперактивності детрузора ботулінічним токсином типу А шляхом ін'єкції в детрузор [9], видалення каменів сечового міхура або інших прямих підтримуючих факторів, особливо постійних катетерів, якомога раніше, є обов'язковими [6].

5.5. Профілактика

Якщо поліпшення функції сечового міхура і видалення сторонніх тіл/каменів не вдалося, повинні бути використані додаткові стратегії профілактики ІСШ. У чоловіків, яким виконують інтермітуючу катетеризацію, використання гідрофільних катетерів пов'язано з більш низькою частотою ІСШ; у жінок цей ефект не має місця [10]. Зрошення сечового міхура не довело свою ефективність [11].

Різні медичні підходи були протестовані для профілактики ІСШ у пацієнтів із нейроурологічними розладами. Переваги журавлинного соку для профілактики ІСШ не можуть бути продемонстровані в рандомізованих контрольованих дослідженнях [12]. Метенаміну гіпурат не є ефективним у пацієнтів із нейроурологічними симптомами [13].

Існує недостатньо доказів, щоб підтримати використання L-метіоніну для підкислення сечі для запобігання рецидиву ІСШ [14]. Існує тільки один слабкий доказ, що оральна імунотерапія зменшує бактеріурію в пацієнтів із ПСМ, і немає доказів того, що рецидивуючі ІСШ зменшуються [15]. Низькодозова довготривала антибіотикопрфілактика не може знизити частоти ІСШ, проте збільшується стійкість бактерій, і тому не рекомендується [7]. Нещодавно запропонована схема

5.3. Treatment

Bacteriuria in patients with neuro-urological disorders should not be treated. Treatment of asymptomatic bacteriuria results in significantly more resistant bacterial strains without improving the outcome [7]. UTI in persons with neuro-urological disorders are by definition complicated UTI. Therefore, single-dose treatment is not advised. There is no consensus in the literature about the duration of treatment. It depends on the severity of the UTI and the involvement of kidneys and the prostate. Generally, a 5–7 day course of antibiotic treatment is advised, that can be extended up to 14 days according to the extent of the infection [7]. The choice of the antibiotic therapy should be based on the results of the microbiologic testing. If immediate treatment is mandatory (e.g. fever, septicemia, intolerable clinical symptoms, extensive autonomic dysreflexia), the choice of treatment should be based on local and individual resistance profiles [8].

5.4. Recurrent UTI

Recurrent UTI in patients with neuro-urological disorders may indicate a suboptimal management of the underlying functional problem, e.g. high bladder pressure during storage and voiding, incomplete voiding or bladder stones. The improvement of bladder function, e.g. by treating detrusor overactivity by botulinum toxin type A injection in the detrusor [9], and the removal of bladder stones or other direct supporting factors, especially indwelling catheters, as early as possible, are mandatory [6].

5.5. Prevention

If the improvement of bladder function and removal of foreign bodies/stones is not successful, additional UTI prevention strategies should be utilized. In men performing intermittent catheterization, the use of hydrophilic catheters is associated with a lower rate of UTI; in women this effect could not be demonstrated [10]. Bladder irrigation has not been proven effective [11].

Various medical approaches have been tested as UTI prophylaxis in patients with neuro-urological disorders. The benefit of cranberry juice for the prevention of UTI could not be demonstrated in randomized controlled trials [12]. Methenamine hippurate is not effective in individuals with neuro-urological symptoms [13].

There is not sufficient evidence to support the use of L-methionine for urine acidification to prevent recurrent UTI [14]. There is only weak evidence that oral immunotherapy reduces bacteriuria in patients with SCI, and no evidence that recurrent UTI are reduced [15]. Low-dose, long-term, antibiotic prophylaxis cannot reduce UTI frequency, but increases bacterial resistance and is therefore not recommended [7]. A newly proposed application scheme of antibiotic substances for antibiotic pro-

застосування антибіотичних речовин для антибіотико-профілактики показала позитивні результати, але дані цього дослідження мають бути підтвержені в подальших випробуваннях [16]. Інший можливий майбутній варіант — введення непатогенних штамів *E.coli* в сечовий міхур, надав позитивні результати в початкових дослідженнях, але через нестачу даних [17] не може бути рекомендований як варіант лікування. Таким чином, на основі критеріїв доказової медицини в даний час немає превентивних заходів для рецидивуючої ІСШ у пацієнтів із нейроурологічними порушеннями, що можуть бути рекомендовані без обмежень. Таким чином, повинні бути взяті до уваги індивідуальні концепції, у тому числі імуностимуляції, фітотерапії та комплементарної медицини [18].

Профілактику в пацієнтів із нейроурологічними розладами важливо продовжувати, але оскільки немає жодних даних на користь одного підходу перед іншим, профілактика, по суті, є методом проб і помилок.

5.6. Рекомендації з лікування ІСШ

Рекомендації з лікування ІСШ	LE	GR
Безсимптомна бактеріурія в пацієнтів із нейроурологічними розладами не повинна лікуватися	4	A
Довгострокових призначень антибіотиків при рецидивуючій ІСШ слід уникати	2a	A
У пацієнтів із рецидивуючою ІСШ лікування нейроурологічних симптомів повинно бути оптимізовано та сторонні тіла (наприклад, камені, постійні катетери) повинні бути видалені з сечовивідних шляхів	3	A
У пацієнтів із нейроурологічними розладами профілактика ІСШ повинна бути індивідуалізована, оскільки немає оптимальних доступних профілактичних заходів	4	C

prophylaxis provided positive results, but the results of this trial need to be confirmed in further studies [16]. Another possible future option, the inoculation of apathogenic *E.coli* strains into the bladder, has provided positive results in initial studies, but because of the paucity of data [17], cannot be recommended as a treatment option. In summary, based on the criteria of evidence-based medicine, there is currently no preventive measure for recurrent UTI in patients with neurourological disorders that can be recommended without limitations. Therefore, individualized concepts should be taken into consideration, including immunostimulation, phytotherapy and complementary medicine [18].

Prophylaxis in patients with neuro-urological disorders is important to pursue, but since there are no data favouring one approach over another, prophylaxis is essentially a trial and error approach.

5.6. Recommendations for the treatment of UTI

Recommendations for the treatment of UTI	LE	GR
Asymptomatic bacteriuria in patients with neuro-urological disorders should not be treated	4	A
The use of long-term antibiotics in recurrent UTIs should be avoided	2a	A
In patients with recurrent UTI, treatment of neuro-urological symptoms should be optimised and foreign bodies (e.g. stones, indwelling catheters) should be removed from the urinary tract	3	A
In patients with neuro-urological disorders, UTI prophylaxis must be individualized since there is no optimal prophylactic measure available	4	C

Переклад: проф. Д. Іванов ■

Запалення нирок? Сечового міхура?

Канефрон® Н



- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- потенціювання протизапальної терапії⁴

Розкриваючи силу рослин



ПАНАЦІЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2012

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

Канефрон® Н

Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Кралі оральні: 100 г кралель 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. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Кралі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепта.

Р.Л. № U A/4708/01 /01; UA/4708/02/01.

Джерела: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Краченко Н.Ф. 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

Виробник: ТОВ «Біонорика», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9.
Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: office@bionorica.com

Спонсор проведення симпозиуму — компанія «Біонорика»

Симпозиуми подані для підготовки перед їх проходженням
в он-лайн режимі на сайтах: www.mif-ua.com або www.nephrology.kiev.ua.

Зареєструвавшись на вибраному вами сайті в режимі он-лайн, ви відповідаєте на запитання симпозиуму. Вам надаються можливі спроби для того, щоб набрати 90 % правильних відповідей. Після проходження симпозиуму ви отримуєте 0,4 бала, що підтверджується відповідним сертифікатом (www.mif-ua.com — для ДонНМУ ім. М. Горького, 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».

СИМПОЗИУМ № 172 «ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика,
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.
Рекомендовано: нефрологам, урологам, сімейним лікарям.

ІВАНОВ Д.Д., зав. кафедри нефрології і НЗТ НМАПО імені П.Л. Шупика
ІВАНОВА М.Д., к.м.н., асистент кафедри патологічної анатомії НМУ ім. О.О. Богомольця
ДОМБРОВСЬКИЙ Я.А., зав. відділенням КЛ № 18, м. Київ

ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) є однією з найчисленніших груп серед нефрологічних захворювань. Вони займають провідне місце серед інфекцій організму людини загалом. Існують маніфестні та малосимптомні (приховані) варіанти із латентним перебігом, здатні до маніфестації на тлі інших інфекційних захворювань.

У репродуктивному віці інфекції сечових шляхів переважно документуються у вигляді хронічних циститів (переважно в жінок) та простатоциститів у чоловіків.

Тривалий перебіг даних захворювань може призводити до зниження функцій нирок за рахунок тубулоінтерстиціального процесу та порушень уродинаміки, що трактується як хронічна хвороба нирок. Як наслідок, розвивається вторинно-зморщена нирка та хронічна ниркова недостатність. Таким чином, актуальність проблеми інфекційного ураження сечових шляхів і нирок обумовлена значною поширеністю та високим ризиком хронізації процесів.

ІСШ розглядається як мікробно-запальне ураження органів сечових шляхів без уточнення топічного рівня ураження. Пієлонефрит (ПН) — неспецифічне мікробне запалення нирки з переважним вогнищевим ушкодженням тубулоінтерстиціальної тканини, чашок та миски. Цистит — неспецифічне

мікробне запалення слизової оболонки сечового міхура.

До ІСШ відносять інфекції нижніх (уретральний синдром/уретрит, цистит, простатоцистит) та верхніх сечових шляхів (уретрит, пієлонефрит первинний та вторинний, карбункул нирки, апостематоз нирки, паранефрит).

Класифікація ІСШ (EAU, 2013) за рівнем інфекції:

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

У 2013 році EAU (Європейська асоціація урологів) запропонувала, щоб класифікація ІСШ базувалась:

- на анатомічному рівні інфекції (уретрит, цистит, пієлонефрит, сепсис);
- рівні тяжкості інфекції (цистит — 1-й, пієлонефрит — 2–3-й, уросепсис — 4–6-й);
- наявності ризик-факторів (немає ризик-факторів, ризик-фактори рецидивуючих ІСШ, екстраурогенітальні ризик-фактори, нефрологічні захворювання, урологічні ризик-фактори);

© Іванов Д.Д., Іванова М.Д., Домбровський Я.А., 2014

© «Нирки», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

- наявності катетера (ORENUC — ОРЕНУК);
- мікробіологічних чинниках.

Категоризація ризик-факторів більш детально наведена в табл. 1.

Збудники

Найбільш поширеними збудниками інфекції сечових шляхів є представники грамнегативної флори (80 %), такі як кишкова паличка, протей, клебсієла, ентерокок, рідше — грампозитивна, а саме стафілококи, що характерні для хронічних латентних процесів. Етіологічним чинником можуть також бути віруси (аденовіруси, ентеровіруси, віруси герпетичної групи — з 1-ї по 5-ту, парагрипу), найпростіші (*Trichomonas vaginalis*), гельмінти, гриби, внутрішньоклітинні збудники (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*) та зоонозні інфекції.

Діагностичні критерії інфекції сечових шляхів

Уретральний синдром (в осіб жіночої статі) та уретрит (в осіб чоловічої статі) документується на підставі частих болючих сечовипускань (особливо на початку сечовипускання), дизурії, імперативних позивів до сечовипускання, бактеріурії 10^4 – 10^5 КУО/мл та нейтрофільної (понад 50 % нейтрофілів) лейкоцитурії.

У хлопчиків уретральний синдром найчастіше виникає за наявності фімозу, у підлітковому віці —

із початком статевого життя, у похилому віці — на тлі зменшення вмісту статевих гормонів (крауроз препуціальної тканини, зниження бар'єрних функцій епітелію).

У дівчаток найчастіше уретральний синдром зустрічається при вульвовагініті, із початком статевого життя, а у жінок похилого віку — за наявності краурузу вульви при зниженому вмісті естрогенів. На відміну від чоловіків, у жінок уретральний синдром упродовж годин переходить у цистит. Слід відзначити, що аналіз сечі, у тому числі використання методу тест-смужки, з оцінкою наявності лейкоцитів, еритроцитів та визначення нітритів рекомендується як рутинний для встановлення діагнозу (ступінь рекомендацій С). Кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) $> 10^4$ /мл є ознакою діагностично значущої бактеріурії (ступінь рекомендацій С).

Цистит діагностується на підставі частих болючих сечовипускань (особливо наприкінці сечовипускання), дизурії, імперативних позивів до сечовипускання, болю внизу живота та бактеріурії понад 10^3 МТ/мл у середній порції сечі або будь-якої бактеріурії, визначеної методом надлобкової пункції. Нерідко при циститі спостерігається термінальна еритроцитурія. Наявність клінічних проявів при меншій бактеріурії може свідчити про латентну інфекцію сечових шляхів.

Критерії встановлення діагнозу ІСШ відповідно до протоколів IDSA/ESCMID подані в табл. 2.

Таблиця 1. Найбільш поширені ризик-фактори ІСШ

Категорія ризик-факторів	Приклад ризик-фактора
Невідомий/асоційований ризик-фактор	Здорові жінки в пременопаузі
Ризик-фактори рецидиву, що не пов'язані з несприятливим прогнозом	Сексуальна активність та методи контрацепції, гормональний дефіцит в постменопаузі, секреторний тип деяких груп крові, контрольований ЦД
Екстраурогенітальні ризик-фактори із ризиком або більш несприятливим наслідком	Вагітність, чоловіча стать, погано контрольований ЦД, імносупресія, захворювання сполучної тканини, передчасні пологи
Хронічні хвороби нирок із ризиком несприятливого наслідку	Ниркова недостатність, полікістоз нирок
Урологічні ризик-фактори 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 неусувні урологічні ризик-фактори із ризиком більш несприятливого наслідку	Тривала терапія за допомогою катетера, неусувна обструкція, погано контрольований нейрогенний сечовий міхур

Таблиця 2. Критерії встановлення діагнозу ІСШ відповідно до протоколів IDSA/ESCMID

Нозологія	Клінічні симптоми	Лабораторні дані
Гострий цистит	Дизурія, часті болючі сечовипускання, відсутність клінічних симптомів упродовж останнього місяця	Лейкоцитурія ≥ 10 /мм ³ КУО $\geq 10^3$ /мл
Гострий неускладнений пієлонефрит	Гарячка, озноб, біль у животі або попереку за відсутності інших діагнозів та вад розвитку	Лейкоцитурія ≥ 10 /мм ³ КУО $\geq 10^4$ /мл
Ускладнені інфекції сечових шляхів	Різноманітні комбінації вищенаведених симптомів за наявності факторів ризику	Лейкоцитурія ≥ 10 /мм ³ КУО $\geq 10^{4-5}$ /мл

Лікування інфекції сечових шляхів

Основним методом лікування ІСШ є антимікробна терапія. На сьогодні немає доказових даних про ефективність інших методів для одужання від ІСШ.

Терапію уретриту/уретрального синдрому проводять одноразовою добовою дозою фосфоміцину (монурал) або 3-денним курсом фторхінолону чи цефалоспорину 3-ї генерації.

Доцільність вибору терапевтичного підходу визначається трьома головними факторами. Перший — наявність в анамнезі ознак, що вказують на зменшення захисних властивостей сечових шляхів; другий — наявність елементів обструкції та відокремлених вогнищ бактеріовиділення; третій — виявлення окремих мікроорганізмів — анаеробів, мікроаерофілів, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium i hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, найпростіших.

Для лікування гострого циститу використовують 3-денний курс фторхінолону (ципро-, левофлоксацин) або цефалоспорину 3-ї генерації (цефікс) або 5-денний курс уроантисептика (фурамаг, триметоприм/сульфаметоксазол, фурадонін). При рецидиві циститу проводиться зміна препарату, збільшення лікування на 2 дні (5 діб фторхінолон або цефалоспорин, 7 діб — уроантисептик), діагностика захворювань, що передаються статевим шляхом, та призначається профілактичне тривале лікування.

У випадку виявлення найпростіших, мікроаерофілів, анаеробів або збудників з невизначеним положенням у таксономічному ряду раціональним є такий підхід: лікування в першу чергу найпростіших (наприклад, *Trichomonas vaginalis*) або кліщів, які можуть бути факультативними господарями для інших збудників, потім (або одночасно) лікування гарднерел, анаеробів або бактерій і в останню чергу — ліквідація хламідій, уреаплазм, мікоплазм. Таким чином, тривалість лікування циститу збільшується до 3 тижнів; необхідне призначення похід-

них імідазолу та хінолінів (метронідазол, орнідазол, ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) чи азаліду (азитроміцин). Після ліквідації проявів циститу в пацієнтів жіночої статі доцільно застосування для профілактики дози уроантисептика, що становить 1/3–1/4 від терапевтичної, на ніч протягом 1–6 місяців.

Для терапії статевих інфекцій препаратами першого вибору в лікуванні *Ureapl.urealiticum* є рокситроміцин, кларитроміцин — 7–10 діб, *Chlamid. trachomatis* — азитроміцин, левофлоксацин — 7 діб, *Mycoplasma genitalium (hominis)* — рокситроміцин, кларитроміцин, моксифлоксацин — 7 діб, *Trichom. vaginalis* — орнідазол 5 діб.

У жінок із початком клімаксу окрім вищеперахованих препаратів доцільно використовувати замісну місцевою або системну гормональну терапію (овестин, менорест, естрожель, клімадинон та ін.) після консультації гінеколога (табл. 3).

Критерієм одужання при циститі вважається відсутність скарг та нормальні аналізи сечі протягом одного року диспансерного спостереження.

Принципи лікування пієлонефриту

Етіотропна терапія — призначення антибіотиків; патогенетична терапія — дезінтоксикація; симптоматичне лікування — жарознижуючі та профілактичне лікування після досягнення ремісії.

Лікування ПН передбачає можливість як амбулаторного, так і стаціонарного лікування. Показанням для стаціонарного лікування є необхідність парентеральної (внутрішньовенної) терапії антибіотиком, жарознижуючим препаратом та дезінтоксикації. Слід відзначити, що внутрішньом'язове введення антибіотиків сьогодні не практикується.

Внутрішньовенна дезінтоксикація проводиться реосорбілактом (200–400 мл на добу), а в пацієнтів із кетоацидозом або цукровим діабетом — ксилатом 200–400 мл на добу. З метою зниження температури-

Таблиця 3. Емпірична антибактеріальна терапія гострого неускладненого циститу в жінок без інших патологій в перименопаузі

Назва препарату	Денна добова доза антибіотиків	Тривалість лікування
Фосфоміцину трометамол	3 г одноразово	1 день
Нітрофурантоїн	50 мг кожні 6 годин	7 днів
Нітрофурантоїн мікрокристалічний	100 мг	5–7 днів
Триметоприм/сульфаметоксазол (при рівні резистентності < 20 %)	960 мг два рази на добу	3 дні
<i>Альтернативні</i>		
Ципрофлоксацин	250 мг два рази на добу	3 дні
Левофлоксацин	250 мг щодня	3 дні
Норфлоксацин	400 мг два рази на добу	3 дні
Офлоксацин	200 мг два рази на добу	3 дні
Цефподоксиму проксетил	100 мг два рази на добу	3 дні
Цефіксим	400 мг один раз добу	3 дні

ри використовують парацетамол та німесулід. Існує внутрішньовенна форма парацетамолу — інфулган.

У легких і помірної активності випадках гострого неускладненого пієлонефриту (нетяжкий та середнього ступеня тяжкості гострий неускладнений пієлонефрит) зазвичай достатньо пероральної терапії протягом 10–14 днів (рівень доказовості 1b, ступінь рекомендацій В).

Фторхінолони впродовж 7–10 днів можуть бути рекомендовані як терапія першого ряду, якщо резистентність *E.coli* до них нижча за 10 % (рівень доказовості 1b, ступінь рекомендацій А). Із фторхінолонів найчастіше призначають ципрофлоксацин та левофлоксацин, гатифлоксацин.

Якщо використовувати підвищену дозу фторхінолону, лікування може бути скорочене до 5 днів. Наприклад, ципрофлоксацин 0,75 г двічі або левофлоксацин (лефлацин) 0,75 г/добу (рівень доказовості 1b, ступінь рекомендацій В). Проте існують відомості про зростання резистентності *E.coli* до фторхінолонів, що обмежує їх емпіричне використання.

Найчастіше як стартову терапію використовують цефалоспорин третьої генерації протягом 3 діб із переходом на цефіксим протягом 7 діб або фторхінолони. Курс лікування при неускладненому ПН триває 10 діб.

Ко-амоксиклав не рекомендується як препарат першого вибору для емпіричної пероральної терапії гострого пієлонефриту (рівень доказовості 4, ступінь рекомендацій В). Він призначається, коли підтверджена наявність чутливого до нього грампозитивного збудника (рівень доказовості: 4, ступінь рекомендацій С).

У регіонах із високою резистентністю до фторхінолонів і β-лактамазпродукуючими штамми *E.coli* (> 10 %) початкову емпіричну терапію аміноглікозидом або карбапенемом слід розглядати як пріоритетну, доки згідно з мікробіологічними дослідженнями не будуть рекомендовані до використання інші пероральні препарати (рівень доказовості 4, ступінь рекомендацій В).

Хворих на тяжкий пієлонефрит, які не можуть приймати препарати перорально за наявності системних симптомів, наприклад нудоти або блювоти, доводиться лікувати спочатку одним із парентеральних антибіотиків.

При рівні резистентності *E.coli*, меншому за 10 %, призначають фторхінолони (рівень доказовості 1b, ступінь рекомендацій В) або третю генерацію цефалоспоринов (рівень доказовості 1b, ступінь рекомендацій В). У разі резистентності *E.coli* понад 10 % до перелічених антибіотиків використовують аміноглікозидами або карбапенемами (рівень доказовості 1b, ступінь рекомендацій В). Амінопеніцилін/сульбактам призначають за наявності грампозитивних патогенів (рівень доказовості 4, ступінь рекомендацій В).

Показанням до госпіталізації є неможливість ліквідації ускладнень або наявність клінічних симптомів сепсису (рівень доказовості 4, ступінь рекомендацій В). Для його верифікації використовують тест на прокальцитонін. Після покращення пацієнт переводиться на пероральний прийом вищезазначених антибіотиків, якщо виявлений мікроорганізм чутливий до них, до завершення 1–2-тижневого курсу лікування (рівень доказовості 1b, ступінь рекомендацій В).

Рекомендовані препарати для емпіричної терапії гострого неускладненого пієлонефриту наведені в табл. 4.

У подальшому спостереженні після видужання пацієнта з ПН за відсутності скарг не доведена доцільність регулярного проведення аналізів сечі і культуральних досліджень сечі (рівень доказовості 4, ступінь рекомендацій С). У разі відсутності позитивної динаміки симптомів протягом 3 діб або при рецидиві захворювання протягом 2 тижнів необхідно провести культуральне дослідження сечі та УЗД нирок, комп'ютерну томографію або реносцинтиграфію (рівень доказовості 4, ступінь рекомендацій В). Якщо урологічна патологія не виявлена, слід призначити інший антибіотик за виявленою чутливістю культурального дослідження сечі (рівень доказовості 4, ступінь рекомендацій В). У разі реци-

Таблиця 4. Препарати для пероральної терапії

Антибіотик	Добова доза	Тривалість терапії
Ципрофлоксацин ¹	500–750 мг двічі	7–10 днів
Левовфлоксацин ¹	250–500 мг/добу	7–10 днів
Левовфлоксацин	750 мг/добу	5 днів
Альтернативно (клінічно, але нееквівалентно фторхінолонам за мікробіологічною активністю)		
Цефподоксиму проксетил	200 мг двічі	10 днів
Цефіксим	400 мг/добу	10 днів
Тільки при визначеній чутливості мікроба до цих препаратів (не для емпіричної терапії)		
Сульфаметоксазол + триметоприм	160/800 мг двічі	14 днів
Ко-амоксиклав ²	0,5/0,125 г/добу	14 днів

Примітка: ¹ — менші дози досліджені, але вищі рекомендуються спеціалістами; ² — застосовується переважно для грампозитивних мікроорганізмів, не вивчався в монотерапії.

диву піелонефриту із тим самим збудником інфекції слід провести додаткові дослідження для виявлення факторів, що ускладнюють перебіг захворювання (рівень доказовості 4, ступінь рекомендацій С).

Фітотерапія, окрім препаратів із вмістом проантоціанідину А 35 мг, на сьогодні не має надійної доказової бази. Проте в Україні вже традиційно використовується німецький рослинний препарат Канефрон Н, що створений за концепцією фітонірингу і має на сьогодні вже значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів. У складі — спеціальний екстракт ВНО 1040 (саме тому Канефрон Н не може мати генериків навіть із тих самих ботанічних видів рослин), стандартизований за вмістом біологічно активних речовин лікарських рослин: трави золототисячника, кореня любистку, листя розмарину. Крім стандартизованого складу, що обумовлює передбачуваний ефект лікування, важливою перевагою Канефрону Н є комплексний вплив на нирки й сечовивідні шляхи (протизапальна, спазмолітична, антибактеріальна, сечогінна та антипротейнурична дія), а також формування доказової бази. Так, у 2013 році в GSP-дослідженні отримані дані щодо успішного використання Канефрону Н замість уроантисептиків у лікуванні гострого неускладненого циститу. Канефрон Н як альтернативу антибактеріальній терапії призначали протягом 7 днів із спостереженням до 1 місяця. Результати показали, що повна ліквідація клінічних симптомів спостерігалась на 7-й день лікування у більшості (71,2 %) пацієнток. 97,6 % пацієнток не потребували лікування антибіотиками до 7-ї доби, у жодної не було зафіксовано рецидивів на 37-й день дослідження. Ці результати обґрунтовують думку,

що Канефрон Н може бути ефективним альтернативним препаратом для лікування неускладнених ІСШ та значущим доповненням до антибіотикотерапії, що актуально на тлі розвитку антибіотикорезистентності. Слід відзначити, що, на нашу думку, Канефрон Н у краплях виявляє більш виражений сечогінний ефект. Додатковою перевагою Канефрону Н є антипротейнуричний ефект у пацієнтів із діабетичною нефропатією (Іванов Д.Д. із співавт., 2005; Семідоцька Ж.Д., 2012).

Антимікробна профілактика

Антимікробна профілактика для запобігання рецидивуючій ІСШ може бути рекомендована після неефективності поведінкової модифікації життя (рівень доказовості 4, ступінь рекомендацій А). Перед тим як буде ініційований будь-який режим профілактики, слід підтвердити вилучення від ІСШ за результатами негативного культурального аналізу сечі через 1–2 тижні після лікування (рівень доказовості 4, ступінь рекомендацій А). Вибір антибіотика повинен спиратися на результати виділення збудника ІСШ та його чутливість до препарату і наявність алергічних реакцій пацієнта.

Особливості діагностики та лікування ІСШ у дітей

ІСШ у дітей — часта проблема, що поступається за своєю поширеністю тільки інфекціям дихальних шляхів та кишкового тракту. Частота ІСШ залежить від віку й статі. У перший рік життя, переважно в перші місяці, ІСШ частіше зустрічаються в хлопчиків (3,7 %), ніж у дівчаток (2 %), а потім спостерігається протилежне співвідношення: у 3 % дівчаток і

Таблиця 5. Початкова терапія при тяжкому перебігу піелонефриту

Антибіотик	Добова доза
Ципрофлоксацин	400 мг двічі
Левофлоксацин ¹	250–500 мг/добу
Левофлоксацин	750 мг/добу
Альтернативно	
Цефотаксим ²	2 г тричі
Цефтріаксон ^{1, 4}	1–2 г/добу
Цефтазидим ²	1–2 г тричі
Цефепім ^{1, 4}	1–2 г двічі
Ко-амоксиклав ^{2, 3}	1,5 г тричі
Піперацилін + тазобактам ^{1, 4}	2,5–4,5 г тричі
Гентаміцин ²	5 мг/кг/добу
Амікацин ²	15 мг/кг/добу
Ертапенем ⁴	1 г/добу
Іміпенем + циластатин ⁴	0,5/0,5 г тричі
Меропенем ⁴	1 г тричі
Дорипенем ⁴	0,5 г тричі

Примітки: ¹ — менші дози досліджені, але вищі рекомендуються спеціалістами; ² — не вивчалися як монотерапія при гострому неускладненому піелонефриті; ³ — переважно для грампозитивних патогенів; ⁴ — аналогічне призначення як для неускладненого, так і для ускладненого процесу.

в 1,1 % хлопчиків. Дитячі ІСШ — найчастіша причина гарячки невідомого походження у хлопчиків віком до 3 років. В етіології ІСШ *E.coli* становить 90 % серед усіх уропатогенів, грампозитивні мікроорганізми — 5–7 %. 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.

Клінічна картина ІСШ у немовлят і новонароджених може змінюватись від гарячки до ознак гастроінтестинального ураження, симптомів ураження нижніх або верхніх сечових шляхів. Дослі-

дження (мікційну цистограму) треба проводити після двох епізодів ІСШ у дівчаток і першого епізоду ІСШ у хлопчиків (ступінь рекомендацій В). Мета — виключити обструкцію, міхурово-сечовідний рефлюкс або нейрогенну дисфункцію сечового міхура. У дітей важливим фактором ризику є дисфункція сечового міхура та кишечника, і наявність такої дисфункції підлягає виявленню та окремому лікуванню.

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

Таблиця 6. Рівні доказовості (Sackett et al.)

Рівень	Тип доказовості
1a	Докази, отримані в результаті метааналізу рандомізованих досліджень
1b	Докази, отримані в результаті проведення хоча б одного рандомізованого дослідження
2a	Докази, отримані в результаті проведення хоча б одного добре розробленого й контрольованого дослідження без рандомізації
2b	Докази, отримані в результаті проведення хоча б одного іншого типу добре розробленого квазіекспериментального дослідження
3	Докази, отримані в результаті проведення добре розроблених неекспериментальних досліджень (порівняльних, кореляційних, ситуативних)
4	Докази, отримані зі звітів чи висновків експертних комітетів або на підставі клінічного досвіду авторитетних спеціалістів

Таблиця 7. Ступені рекомендацій (Sackett et al.)

Ступінь	Характер рекомендацій
А	На основі клінічних досліджень, що відзначаються належною якістю та логічною узгодженістю, обґрунтовують дані конкретні рекомендації та включають принаймні одне рандомізоване дослідження
В	На основі добре розроблених клінічних досліджень, проте без рандомізованих клінічних досліджень
С	Запропоновані попри відсутність клінічних досліджень належної якості, на які ці рекомендації безпосередньо впливали б

Питання до симпозиуму № 172 «Інфекції сечових шляхів»

1. ІСШ в репродуктивному віці найчастіше маніфестують у вигляді:

- А. Хронічного піелонефриту.
- Б. Нефролітіазу.
- В. Гострого піелонефриту.
- Г. Хронічного циститу.
- Д. Гострого гломерулонефриту.

2. Найпоширенішими збудниками ІСШ є:

- А. Стафілокок.
- Б. Кишкова паличка.
- В. Гельмінти.
- Г. Аденовіруси.
- Д. Найпростіші.

3. Цистит найчастіше діагностується на підставі:

- А. Макрогематурії.
- Б. Протеїнурії.
- В. Частих болючих сечовипускань.
- Г. Гіпертермії.
- Д. Підвищення питомої щільності сечі.

4. Основним методом лікування ІСШ є:

- А. Протизапальна терапія.
- Б. Антимікробна терапія.
- В. Імуномодуюча терапія.
- Г. Катетеризація.
- Д. Дієта.

5. Тривалість диспансерного спостереження після лікування циститу становить:

- А. 3 місяці.
- Б. 6 місяців.
- В. 9 місяців.
- Г. 1 рік.
- Д. 18 місяців.

6. Яку терапію доцільно проводити разом з антибактеріальною у жінок з інфекціями сечових шляхів?

- А. Канефроном Н.
- Б. Імуномодуючу.
- В. Орнідазолом.
- Г. Хіміотерапію.
- Д. Протигельмінтну.

7. Головною відмінністю перебігу ІСШ у жінок порівняно з чоловіками є:

- А. Більш тяжкий перебіг.
- Б. Нижча частота ускладнень.
- В. Більш швидке поширення інфекції.
- Г. Більш стійка до антибіотиків мікробна флора.
- Д. Більш чутлива до антибіотиків мікробна флора.

8. Препаратом першого вибору при лікуванні уреазоплазми є:

- А. Азитроміцин.
- Б. Левофлоксацин.
- В. Орнідазол.

- Г. Кларитроміцин.
- Д. Гатифлоксацин.

9. Курс лікування при неускладненому ПН зазвичай триває:

- А. 2 тижні.
- Б. 10 днів.
- В. 1 місяць.
- Г. 7 днів.
- Д. 1 тиждень.

10. Що має бути підтверджено перед ініціюванням нового режиму профілактики ІСШ?

- А. Видужання від ІСШ.
- Б. Рівні печінкових ферментів у межах норми.
- В. Відсутність анемії.
- Г. Відсутність гострої респіраторної інфекції.
- Д. Відсутність проявів ниркової недостатності.

11. Добова доза цефтріаксону при початковій терапії піелонефриту з тяжким перебігом становить:

- А. 0,5 г.
- Б. 0,5–1 г.
- В. 1–2 г.
- Г. 3 г.
- Д. 3–4 г.

12. Найчастіше уретральний синдром у жінок похилого віку спостерігається при наявності:

- А. Цукрового діабету.
- Б. Гіпертонічної хвороби.
- В. Краурозу вульви.
- Г. Ожиріння.
- Д. Доброякісних новоутворень матки (лейоміома).

13. Як стартову терапію при піелонефриті використовують:

- А. Макроліди.
- Б. Цефалоспорини.
- В. Пеніциліни.
- Г. Карбапенеми.
- Д. Аміноглікозиди.

14. Канефрон Н виявляє такі фармакологічні дії:

- А. Спазмолітичну, антибактеріальну, сечогінну та антипротейнуричну.
- Б. Протизапальну, спазмолітичну, антибактеріальну, сечогінну та антипротейнуричну.
- В. Протизапальну, спазмолітичну, сечогінну.
- Г. Лише спазмолітичну.
- Д. Лише сечогінну.

15. Додатковою перевагою Канефрону Н є:

- А. Антипротейнуричний ефект.
- Б. Жовчогінний.
- В. Антиазотемічний.
- Г. Жарознижуючий.
- Д. Мембраностабілізуючий.

Симпозіуми подані для підготовки перед їх проходженням в он-лайн режимі на сайтах: www.mif-ua.com або www.nephrology.kiev.ua.

Зареєструвавшись на вибраному вами сайті в режимі он-лайн, ви відповідаєте на запитання симпозіуму. Вам надаються можливі спроби для того, щоб набрати 90 % правильних відповідей. Після проходження симпозіуму ви отримуєте 0,4 бала, що підтверджується відповідним сертифікатом (www.mif-ua.com — для ДонНМУ ім. М. Горького, 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 № 179 «ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

ТАРАН О.І.

Кафедра нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика

ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ

Визначення поняття. Гепаторенальний синдром (ГРС) — гостре прогресуюче зниження ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) функціонального характеру, є формою ниркової недостатності, що розвивається на тлі гострої або хронічної (декомпенсованої) хвороби печінки за відсутності хвороби нирок.

Близько 120 років відомо про поєднання хвороб нирок та печінки. У 1932 році К. Helwig і С. Schutz ниркову недостатність, що розвинулась після операції на жовчних шляхах, описали як синдром «печінка — нирки».

Епідеміологія. ГРС однаково часто виникає в чоловіків і жінок віком 40–80 років. За епідеміологічними даними США частота ГРС становить 10 % серед усіх госпіталізованих хворих із цирозом печінки та асцитом. У цих пацієнтів щорічний ризик розвитку ГРС становить 8–20 %. Цей показник зростає до 40 % через 5 років. У пацієнтів із цирозом печінки та розвитком портальної гіпертензії ГРС може виникнути на першому році діагностованого ускладнення у 20 %, у 40 % — через 5 років.

Етіологія. ГРС частіше виникає як ускладнення хвороби печінки з вираженими порушеннями її

функціонального стану. До таких хвороб у дорослих пацієнтів зараховуються:

— цироз печінки (частіше алкогольний) з асцитом та портальною гіпертензією, особливо на тлі діуретичної терапії та надмірного діурезу, або видалення великої кількості рідини при парацентезах (без введення альбуміну);

— цироз печінки, ускладнений кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу або прямої кишки;

— 20–25 % випадків цирозу печінки, ускладненого спонтанним бактеріальним перитонітом;

— фульмінантна печінкова недостатність;

— гострі вірусні гепатити;

— гепатоцелюлярна карцинома;

— метастатичне ураження нирок;

— гемігепатоектомія;

— гостра жирова печінка вагітних.

У дітей у 50 % випадків основною причиною ГРС є гострий вірусний гепатит з печінковою недостат-

© Таран О.І., 2014

© «Нирки», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

ністю. Також ГРС у дитячому віці може розвинути при атрезії жовчних шляхів, хворобі Вільсона — Коновалова, автоімунному гепатиті, злоякісних новоутвореннях, дитячому автосомно-рецесивному полікістозі нирок, дефіциті оуантитрипсину, прийомі парацетамолу.

Окрім надмірного діурезу та крововтрат, факторами розвитку ГРС можуть стати: тривала діарея (у т.ч. індукована медикаментами); нестримна блювота, зменшення венозного повернення крові при асциті.

Патогенез. ГРС розвивається в декілька етапів, які включають такі патологічні процеси, як вазоконстрикція виносних ниркових артерій, шунтування крові з кіркової в мозкову речовину, зниження ниркового кровотоку та зниження ШКФ; вазодилатація судин органів черевної порожнини. Факторами, що призводять до змін судинного тону, є гемодинамічні порушення, системна вазодилатація та активація механізмів вазоконстрикції.

Розвиток портальної гіпертензії викликає розширення артерій черевної порожнини внаслідок надлишкової локальної продукції оксиду азоту та інших вазодилаторів. Після певного етапу компенсаторної реакції організму на вазодилатацію та викликаного нею зниження загального судинного спротиву у вигляді підвищення серцевого викиду та збільшення частоти серцевих скорочень настає період зниження серцевого викиду, обумовленого неадекватним посиленням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і симпатичної нервової системи (СНС) та частоти серцевих скорочень. Існують декілька поглядів на ці процеси. Деякі дослідники вважають, що циркуляторна дисфункція обумовлена серцевою недостатністю, що розвивається внаслідок специфічної кардіоміопатії. Є думка, що порушення інотропної функції серця при ГРС має функціональну природу за рахунок зниження венозного повернення до серця, а порушення хронотропної функції — шляхом пригнічення β -адренорецепторів. Гіпердинамічний тип кровообігу не в змозі довго підтримувати артеріальний тиск (АТ) на нормальному рівні. Його підвищення утримується за рахунок рефлекторної стимуляції РААС та СНС, але надлишкова продукція ангіотензину II, норадреналіну, вазопресину та інших вазоконстрикторів не має адекватної дії на артерії черевної порожнини, що в результаті надлишкової секреції локальних вазодилаторів (глюкагон) стають резистентними до цих вазоконстрикторів.

Вазодилатація судин органів черевної порожнини у пацієнтів із цирозом печінки й портальною гіпертензією обумовлена як підвищенням вмісту вазодилаторів (оксид азоту, простагландин, глюкагон), так і зменшенням проникності калієвих каналів.

Утримання АТ на нормальному або субнормальному рівні досягається за рахунок вазоконстрикції позачеревних судин, таких як артерії нирок, м'язів, шкіри, головного мозку і ін. Значна ренальна ва-

зоконстрикція призводить до зниження ниркової перфузії та ШКФ із наступним порушенням азотовидільної функції нирок. Ще одним механізмом формування ниркової недостатності є порушення балансу в нирковій продукції ендогенних вазоконстрикторів та вазодилаторів. При ГРС значно знижується виділення з сечею хворих таких вазодилаторів, як простагландин E2, метаболіт простагландину 6-простагландин F1 α , калікреїн. У той же час ішемія нирок призводить до посилення секреції речовин, що посилюють судинні ефекти ангіотензину II (вазопресин, ренін, ендотелін-1, аденозин, лейкотрієни, тромбоксан-2 тощо).

До факторів ризику розвитку ГРС зараховують гіпонатріємію (< 134 ммоль/л) і гіперренінемію (> 3,5 мг/мл/год), індекс резистентності кровотоку у внутрішньочасточкових артеріях понад 0,7 за даними доплерівського дослідження.

Морфологічних змін із боку нирок не виявляють. Функціональний характер ураження нирок підтверджує також відновлення їх функції після трансплантації печінки.

У разі розвитку ГРС спостерігається значне підвищення внутрішньопечінкового опору та посилення портальної гіпертензії. Ці процеси обумовлені гіперсекрецією вазоконстрикторів в умовах зниження печінкової продукції вазодилаторів. Тому при ГРС часто спостерігаються кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу.

Класифікація ГРС (1996). Залежно від тяжкості клінічних проявів та прогнозу виділяють два типи ГРС.

I тип — гострий ГРС зі швидкопрогресуючим перебігом. Виникає у людей із гострою печінковою недостатністю та при алкогольному цирозі печінки. Діагностика стану базується на визначенні дворазового підвищення концентрації креатиніну сироватки крові або зниження ШКФ до рівня менше ніж 20 мл/хв. У чверті пацієнтів ГРС I типу виникає при спонтанному бактеріальному перитоніті, у випадках видалення великої кількості рідини при парацентезі без введення альбуміну (15 %), у разі шлунково-кишкової кровотечі (10 %). Прогноз серйозний, летальність протягом 2 тижнів досягає 80 %.

II тип — ниркова недостатність розвивається повільно як наслідок рефрактерного асцити. Зниження функції нирок спостерігається протягом декількох місяців. Прогноз кращий, ніж при ГРС I типу (пацієнти живуть 3–6 місяців), але гірший, ніж у популяції хворих на цироз печінки з асцитом.

Ця класифікація є умовною й не має клінічного значення для вибору тактики консервативного лікування ГРС. Швидкість зростання рівня креатиніну є показником, що визначає прогноз виживання, але вона вкрай непостійна та не дає підстав для диференційованого підходу до терапії. Однак виділення типів ГРС має значення в трансплантології, оскільки дозволяє виділити кандидатів на термінову трансплантацію.

Клініка ГРС. ГРС розвивається у хворих на гостре та хронічне захворювання печінки, тому у хворих виявляються: асцит, жовтяниця, ознаки печінкової недостатності й енцефалопатія; виникають шлунково-кишкові кровотечі. Пацієнтів турбує слабкість, значна втомлюваність, спотворення смаку. Добовий діурез не перевищує 500 мл. При наявності асциту на передній поверхні черевної стінки виявляються пупкові кили, визначаються периферичні набряки. У разі огляду хворого можливе виявлення іктеричності склер, пальмарної еритеми, судинних зірочок, ксантелазм, деформації пальців рук та ніг за типом «барабаних паличок», нігтів — за типом «годинникових скелець». Печінка і селезінка збільшені. У чоловіків може з'явитись гінекомастія.

Діагностичні критерії ГРС. У 2005 році розроблені та опубліковані діагностичні критерії ГРС:

- 1) цироз печінки з асцитом;
- 2) рівень сироваткового креатиніну понад 133 ммоль/л (1,5 мг/дл);
- 3) відсутність збільшення ШКФ (досягнення рівня сироваткового креатиніну ≤ 133 ммоль/л після як мінімум дводенної відміни сечогінних і введення альбуміну — доза, що рекомендується, — 1 г на 1 кг маси тіла на день (до максимальної дози 100 г/день);
- 4) відсутність шоку;
- 5) відсутність даних про використання нефротоксичних препаратів;
- 6) відсутність будь-яких паренхіматозних хвороб нирок, які проявляються протеїнурією, макрогематурією і/або відповідними УЗ-ознаками.

До сьогодні не існує специфічних діагностичних маркерів ГРС. Діагноз встановлюється при виключенні всіх можливих причин ниркової недостатності (пре-, пост- та ренального гострого ушкодження нирок) або псевдогепаторенального синдрому у пацієнтів із гострою або хронічною хворобою печінки.

У клінічній практиці до лабораторних критеріїв діагностики ГРС зараховують також зниження концентрації натрію в крові < 130 ммоль/л і сечі < 10 ммоль/л, зниження систолічного артеріального тиску; швидке зростання рівня загального білірубіну зі зниженням протромбінового індексу.

ГРС фактично є преренальним гострим ушкодженням нирок. У клінічній практиці для визначення функціональної ниркової недостатності орієнтуються на показники добового діурезу та кліренсу креатиніну. Одним із неінвазивних методів, який дозволяє прогнозувати розвиток ГРС у хворих на цироз печінки, є УЗ-доплерівське дослідження з визначенням показника опору артеріального русла нирок. Значно підвищений показник (індекс опору понад 0,9) може бути раннім діагностичним маркером ГРС у хворих на цироз печінки з асцитом і нормальним рівнем креатиніну сироватки крові. За допомогою УЗ-дослідження при ГРС можливе виключення обструкції сечовивідних шляхів і хвороб нирок. Якщо концентрація креатиніну висока, а рі-

вень натрію в плазмі залишається в межах норми, то діагноз ГРС не виставляється.

Диференціальна діагностика. Хвороби печінки і жовчних шляхів за наявності жовтяниці або без неї можуть супроводжуватись вторинними нефропатіями, що ускладнює проведення диференціальної діагностики. При хронічних вірусних гепатитах В і С спостерігаються мембранозний гломерулонефрит (ГН), мезангіокапілярний ГН, IgA-нефропатія з розвитком гломерулосклерозу та хронічної ниркової недостатності. За умови хвороб гепатобіліарної системи може розвинути дистальний або дистально-проксимальний нирковий каналцевий ацидоз, гострий каналцевий некроз. При обстеженні хворих, окрім характерних для кожної з нозологічних форм хвороби печінки клініко-лабораторних ознак, виявляють також зміни в показниках аналізів сечі та порушення структури нирок при гістологічному дослідженні, що не характерні для ГРС. Але біопсія нирок, як правило, не проводиться.

Псевдогепаторенальний синдром — одночасне ураження печінки і нирок при різних захворюваннях (табл. 1).

Лікування. Терапія ГРС становить великі труднощі і часто залишається малоефективною. Метою лікування є корекція гемодинамічних порушень із досягненням системної вазоконстрикції та ниркової вазодилатації.

У харчовому раціоні хворого обмежують кількість солі (до 2 г), зменшують вживання продуктів, що містять натрій та калій. Хворим відмінюють нефротоксичні ліки та суттєво обмежують призначення сечогінних засобів. При ознаках печінкової енцефалопатії зменшують споживання білка та дотримуються рекомендацій щодо лікувального харчування при асциті та цирозі печінки.

Актуальним залишається лікування альбуміном. Одним із механізмів недостатнього діурезу й ниркової недостатності в пацієнтів із цирозом печінки є зниження онкотичного тиску крові внаслідок гіпоальбумінемії. Введення розчину альбуміну дозволяє попередити гіповолемію. Вводять його по 20–60 г/добу внутрішньовенно. Застосування альбуміну супроводжується збільшенням виживання хворих. З 2005 року альбумін застосовують тільки в комбінації з аналогами вазопресину (лізин-вазопресин, орніпресин, терліпресин) або в комбінації пероральним застосуванням мідодрину (α -агоніста) з внутрішньовенним або підшкірним введенням октреотиду (синтетичний аналог соматостатину) протягом 1–3 тижнів. Частіше застосовують терліпресин (реместил) в/в по 0,5–2 мг кожні 4 години. Окреотид (сандостатин) призначають в/в по 25–50 мкг/год або п/ш по 250 мкг протягом 3 місяців. Вважається, що лікування найефективніше, особливо при ГРС І типу, там, де застосовується комбінація альбуміну та терліпресину, оскільки альбумін не тільки здатен підвищувати об'єм циркулюючої крові, а й має пряму вазоконстрикторну дію. Що стосується доз

терліпресину, то вважається, що якщо пацієнт не відповів на прийом 12 мг/день, то подальше збільшення дози не має сенсу. Комбінована інфузія альбуміну і терліпресину нормалізує ниркову функцію у 34–44 % хворих на ГРС.

Ще одним препаратом вибору при лікуванні пацієнтів із ГРС є допамін (особливо при неможливості застосувати терліпресин) у дозі 2–3 мкг/кг/хв, але він має незначний клінічний ефект, незважаючи на його діуретичний, натрійуретичний ефекти, збільшення ниркового кровотоку та покращення клубочкової фільтрації. Після відміни препарату олігурія, як правило, відновлюється. Вплив допаміну на виживання хворих на ГРС не доведений.

Лікування хворих, які відповіли на терапію, повинно продовжуватись до тих пір, поки не нормалізується рівень креатиніну.

Для хворих з II типом ГРС основною проблемою є рефрактерний асцит. Застосування комбінованої терапії альбуміном та вазоконстрикторами ефективно на час проведення лікування, але, як правило, припинення терапії призводить до зворотного розвитку ГРС. Альтернативою всім видам лікування при ГРС II типу є трансплантація печінки.

Шунтуючі операції. Транс'югулярне внутрішньопечінкове портосистемне стентування (TIPS).

Ефективний метод зниження портальної гіпертензії, нормалізації сироваткового альбуміну в пацієнтів із цирозом печінки і тяжкою азотемією. Імплантація TIPS протипоказана при тяжкій печінковій недостатності з енцефалопатією, при вираженому холестазі. Розроблений також метод *перинеовенозного шунтування*. Після цих операцій виживання пацієнтів становить 2–4 місяці.

Альбумінопосередкована гемофільтрація. Виявлений позитивний вплив на системну гемодинаміку і печінкову енцефалопатію. Як діалізат застосовується 20% альбумін, донорський (метод MARS) або виділений із плазми пацієнта (метод Prometheus). Зниження концентрації креатиніну найвірогідніше обумовлене впливом діалізу. Альтернативою альбуміновому діалізу може бути метод плазмафільтрації. Окрім продуктів азотистого обміну, з організму людини виводяться некон'югований білірубін, аміак та ліпофільні печінкові токсини. Виживання після першого і третього місяця терапії становило 41 і 34 % відповідно.

Гемодіаліз. У пацієнтів із цирозом печінки в стадії декомпенсації проведення гемодіалізу має високий ризик розвитку ускладнень, особливо у вигляді шлунково-кишкових кровотеч, гіпотонії та шоку.

Таблиця 1. Захворювання, при яких одночасно уражуються печінка й нирки (адаптовано за С.Н. Маммаєвим, А.М. Каримовою, 2008)

Природжені порушення	— полікістозна хвороба печінки і нирок — природжений фіброз печінки
Обмінні захворювання	— гемохроматоз — цукровий діабет — амілоїдоз — глікогенез I типу — хвороба Вільсона — гостра інтермітуюча порфірія
Інфекційні хвороби	— малярія — лептоспіроз — хвороба легіонерів — вірусні гепатити — жовта лихоманка — сепсис
Ревматичні хвороби	— системний червоний вовчак — ревматоїдний артрит — саркоїдоз
Інтоксикації	— мікотоксини — зміїна отрута — ендотоксини — хімічні отрути (тетрахлорид вуглецю, сульфат міді, хром, свинець, метанол, трихлоретилен)
Лікарські засоби	— сульфаніламіді — парацетамол — аміноглікозиди — іпроніазид
Пухлини	— гіпернефрома — метастази
Циркуляторні порушення	— серцева недостатність — шок

Трансплантація печінки. Ефективний метод лікування ГРС, терапія вибору при цій патології. Гемодинамічні та нейрогуморальні зсуви, які асоціюються з ГРС, зникають протягом першого місяця після операції, у більшості хворих відновлюється екскреція натрію й води. П'ятирічне виживання становить 70 %. Майже у 60 % хворих спостерігається зворотний розвиток ГРС і відновлення функції нирок.

Профілактика. При ГРС профілактичні заходи мають дуже велике значення. Основні напрямки профілактики ГРС:

1. Уникати ятрогенного впливу на водний баланс хворого на цироз печінки з асцитом (невірне видалення асцитичної рідини, надлишкове обмеження живання рідини та погано контрольована діуретична терапія).

2. Проводити адекватне лікування печінкової енцефалопатії.

3. Попереджати виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів з цирозом печінки (призначення антибактеріальної терапії хворим, у яких була шлунково-кишкова кровотеча, пацієнтам зі спонтанним бактеріальним перитонітом).

4. Уникати призначення нефротоксичних ліків (нестероїдні протизапальні препарати, аміноглікозиди, діуретики, інгібітори АПФ, дипіридабол).

Таким чином, основною роллю всіх варіантів лікування є збільшення часу до трансплантації печінки. Лікування може також забезпечити зворотний розвиток ниркової недостатності та полегшення окремих симптомів, але повторення не виключається. Аналоги вазопресину, особливо терліпресин, є перспективною фармакологічною

терапією, особливо в поєднанні з альбуміном у пацієнтів зі спонтанним бактеріальним перитонітом. Транс'югулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування може забезпечити певний успіх у лікуванні пацієнтів із ГРС. Октреотид неефективний як монотерапія, але може бути використаний як додаткова терапія з іншими вазоактивними засобами. Агоністи дофаміну, антагоністи ендотеліну, натрійуретичні пептиди та інгібітори синтезу оксиду азоту також можуть бути ефективними для зворотного розвитку ГРС. Роль штучної печінки або трансплантації нирки потребує подальшої оцінки, перш ніж вони можуть бути рекомендовані регулярно.

Список літератури

1. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей. — М.: МИА, 2011. — С. 37-30, 67-70.
2. Маммаев С.Н., Каримова А.М. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы // РЖГТХ. — 2008 — № 6. — С. 5-13.
3. Огурцов П.П., Гармаш И.В., Мазурчук Н.В. и др. Гепаторенальный синдром (перспективы лечения терлип्रेसином) // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 1. — С. 31-32.
4. Поликарпова Т.С., Мазурчук Н.В., Огурцов П.П. и др. Гепаторенальный синдром: критерии диагностики, подходы к терапии // Клиническая фармакология и терапия. — 2009. — № 18(4).
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
6. Moreau R., Lebrech D. Acute kidney injury: new concepts. Hepatorenal syndrome: the rjole of vasopressors // Nephron Physiol. — 2008. — № 109(4). — 73-79.
7. Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C. et al. Circulatory function and Hepatorenal syndrome in cirrhosis // Hepatology. — 2005. — 42. — 439-447. ■

Питання до симпозиуму № 179 «Гепаторенальний синдром»

1. Які етіологічні чинники є найпоширенішими в розвитку ГРС?

- А. Інфекційні хвороби.
- Б. Пухлинні хвороби.
- В. Тромботична мікроангіопатія.
- Г. Нетравматичний рабдоміоліз.
- Д. Гострі та хронічні (алкогольні) хвороби печінки.

2. Які ниркові циркуляторні порушення спостерігаються при ГРС?

- А. Гіперперфузія.
- Б. Гіперперфузія.
- В. Ниркова вазодилатація.
- Г. Збільшення ШКФ.
- Д. Підвищення гідростатичного тиску в перитубулярних капілярах.

3. Який із перерахованих факторів порушення ниркової гемодинаміки не відіграє провідної ролі в розвитку ГРС?

- А. Синдром інтраабдомінальної гіпертензії.
- Б. Артеріальна вазодилатація.
- В. Порушення серцевого викиду.
- Г. Гостра гіповолемія.
- Д. Зниження системного артеріального тиску.

4. Який тип порушення водного балансу спостерігається при ГРС?

- А. Гіповолемічна дегідратація.
- Б. Гіповолемічна гіпергідратація.
- В. Гіперволемічна гіпергідратація.
- Г. Гіперволемічна гіпергідратація з гіпонатріемією.
- Д. Ізотонічна дегідратація.

5. Які позаниркові зміни можуть бути притаманні ГРС?

- А. Кетоацидоз, лактацидоз, гіпофосфатемія, печінкова енцефалопатія.
- Б. Тяжка міопатія, критична гіперкаліємія.
- В. Діарея, кахексія.
- Г. Високий артеріальний тиск, васкуліт.
- Д. Напружений асцит, артеріальна гіпотензія, зростання холестазу, енцефалопатія.

6. Які морфологічні зміни виявляють при ГРС?

- А. Морфологічні зміни в нирках не виявляють.
- Б. Невелика проліферація мезангіальних клітин.
- В. Дистрофія каналцевих клітин.
- Г. Плазморагії.
- Д. Склероз артеріол.

7. Унікати призначення яких препаратів необхідно у пацієнтів із цирозом печінки з асцитом?

- А. Нестероїдні протизапальні препарати.
- Б. Антибіотики (фторхінолони).
- В. Блокатори повільних Са-каналів.
- Г. Кортикостероїди.
- Д. Есенціальні фосфоліпіди.

8. При яких патологічних станах гостре ушкодження нирок кваліфікується як псевдогепаторенальний синдром?

- А. Гепатоцелюлярна карцинома.
- Б. Гострий вірусний гепатит В.
- В. Гостра жирова печінка вагітних.
- Г. Полікістозна хвороба нирок і печінки.
- Д. Цироз печінки, ускладнений спонтанним бактеріальним перитонітом.

9. Що означає термін «псевдогепаторенальний синдром»?

- А. Одночасне ураження нирок і печінки.
- Б. Хвороби печінки, що супроводжуються вторинними клубочковими нефропатіями.
- В. Хвороби печінки, що супроводжуються вторинними тубулоінтерстиціальними нефропатіями.

Г. Хвороби жовчних шляхів за наявності жовтяниці, що супроводжуються розвитком нефропатії.

Д. Гостре преренальне ураження нирок при нетравматичному рабдоміолізі.

10. Які цілі консервативного лікування ГРС?

- А. Досягнення ниркової вазоконстрикції.
- Б. Досягнення ниркової вазодилатації.
- В. Збільшення серцевого викиду.
- Г. Досягнення системної вазодилатації.
- Д. Зниження системного артеріального тиску.

11. Яка тактика застосування сечогінних препаратів при ГРС?

- А. Обмеження застосування виключно петльових діуретиків.
- Б. Обмеження застосування діуретичних препаратів.
- В. Застосування високих доз салуретиків на тлі введення розчинів альбуміну.
- Г. Призначати комбінації сечогінних засобів різного механізму дії.
- Д. Призначати діуретики на тлі регулярних парцентезів у хворих на цироз печінки з асцитом.

12. Яка медикаментозна терапія є лікуванням вибору при ГРС І типу:

- А. Комбіновані інфузії альбуміну і терліпресину.
- Б. Інфузії розчину альбуміну.
- В. Лікування аналогами вазопресину.
- Г. Лікування допаміном.
- Д. Лікування петльовими діуретиками.

13. Яка тривалість консервативної терапії аналогами вазопресину та розчином альбуміну для досягнення клінічного ефекту терапії ГРС І типу?

- А. 1–2 тижні.
- Б. 2–3 тижні.
- В. 3–5 тижнів.
- Г. Не більше 5 тижнів.
- Д. Понад 5 тижнів.

14. Яке протипоказання для проведення транс'югулярного внутрішньопечінкового портосистемного стентування?

- А. Тяжка втрата азотовидільної функції нирок.
- Б. Низький рівень сироваткового альбуміну.
- В. Висока системна артеріальна гіпертензія.
- Г. Високий ступінь тяжкості портальної гіпертензії.
- Д. Тяжка печінкова недостатність з енцефалопатією.

15. Який метод лікування є пріоритетним при ГРС на тлі тяжкої печінкової недостатності з енцефалопатією?

- А. Альбуміноопосередкована гемодіалізація.
- Б. Консервативне медикаментозне лікування альбуміном.
- В. Операції стентування.
- Г. Гемодіаліз.
- Д. Лікування альбуміном і допаміном.

СИМПОЗІУМ № 180 «ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ 2014: ООНОВЛЕННЯ ЗГІДНО З НАСТАНОВАМИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ УРОЛОГІВ 2014»

Проводять: кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика,
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

Рекомендовано: нефрологам, урологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того, щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з Настановами з урологічних інфекцій (оновлені в 2014 році розділи), що надруковані на с. 47-50 цього номеру журналу.

Питання до симпозиуму № 180 «Інфекції сечових шляхів 2014: оновлення згідно з настановами Європейської асоціації урологів 2014»

1. Чи рекомендується антибактеріальна терапія при ІСШ?

- А. Так.
- Б. Ні.
- В. Лише при фебрильних ІСШ.
- Г. Лише за наявності значного покращення протягом перших трьох днів спостереження.
- Д. Лише як альтернатива фітотерапії.

(Правильна відповідь у Настановах EAU 2014, розділ 3.3.2).

2. У виборі антибіотика для терапії ІСШ слід керуватися:

- А. Спектром і чутливістю культур етіологічних уропатогенів.
- Б. Ефективністю призначуваного в клінічних дослідженнях.
- В. Переносимістю та небажаними реакціями.
- Г. Несприятливими екологічними наслідками (вплив на оточуюче середовище).
- Д. Вартістю.
- Е. Наявністю (доступністю).
- Ж. Усім переліченим.

(Правильна відповідь у Настановах EAU 2014, розділ 3.3.2).

3. Препаратами першого ряду вибору при неускладнених ІСШ (циститі) є:

- А. Фторхінолони.
- Б. Нітрофурантоїн, фосфоміцин.
- В. Цефалоспорини 3-ї генерації.
- Г. Триметоприм/сульфаметоксазол.
- Д. Усі перелічені.

(Правильна відповідь у Настановах EAU 2014, розділ 3.3.2).

4. Альтернативними препаратами першого ряду вибору при неускладнених ІСШ (циститі) є:

- А. Нітрофурантоїн, фосфоміцин.
- Б. Триметоприм/сульфаметоксазол і фторхінолони.
- В. Цефалоспорини 3-ї генерації.
- Г. Триметоприм/сульфаметоксазол.
- Д. Усі перелічені.

(Правильна відповідь у Настановах EAU 2014, розділ 3.3.2).

5. Не рекомендуються для емпіричної терапії при неускладнених ІСШ (циститі):

- А. Амінопеніциліни окремо та в поєднанні з інгібітором бета-лактамаз та оральні цефалоспорини.

Б. Амінопеніциліни.
 В. Амінопеніциліни окремо та в поєднанні з інгібітором бета-лактамаз.
 Г. Оральні цефалоспорини.
 Д. Фторхінолони.
 (Правильна відповідь у Настановах EAU 2014, розділ 3.3.2).

6. Антибіотикопрофілактика після одужання від ІСШ може проводитись:

А. Тільки безперервно.
 Б. Тільки посткоїтально.
 В. Тільки у чоловіків.
 Г. Безперервно (щодня, щотижня) протягом тривалих періодів часу (3–6 місяців) або у вигляді єдиної посткоїтальної дози.
 Д. Усе відповіді правильні.
 (Правильна відповідь у Настановах EAU 2014, розділ 3.5.2.1).

7. Для рутинної практики у якості антибіотикопрофілактики після перенесеної ІСШ не використовують:

А. Фторхінолони.
 Б. Цефалоспорини.
 В. Фторхінолони та цефалоспорини.
 Г. Триметоприм/сульфаметоксазол.
 Д. Нітрофурантоїн.
 (Правильна відповідь у Настановах EAU 2014, розділ 3.5.2.1).

8. Для лікування неускладненої ІСШ (циститу) фторхінолони використовують протягом:

А. Однієї доби.
 Б. 3 діб.
 В. 5 діб.
 Г. 7 діб.
 Д. Усі відповіді правильні.
 (Правильна відповідь у Настановах EAU 2014, розділ 3.3.2).

9. Для лікування неускладненої ІСШ (циститу) нітрофурантоїн використовують протягом:

А. Однієї доби.
 Б. 3 діб.
 В. 5 діб.
 Г. 7 діб.
 Д. Усі відповіді вірні.
 (Правильна відповідь у Настановах EAU 2014, розділ 3.3.2).

10. Для лікування неускладненої ІСШ (циститу) триметоприм/сульфаметоксазол 160/800 мг використовують протягом:

А. Однієї доби.
 Б. 3 діб.
 В. 5 діб.
 Г. 7 діб.

Д. Усі відповіді правильні.
 (Правильна відповідь у Настановах EAU 2014, розділ 3.3.2).

11. Серед інструментальних досліджень у дітей з ІСШ пріоритетним є:

А. Мікційна цистографія.
 Б. Екскреторна урографія.
 В. УЗД верхніх і нижніх сечових шляхів.
 Г. Пріоритетного дослідження немає.
 Д. Усі відповіді вірні.
 (Правильна відповідь у Настановах EAU з дитячої урології, оновлення 2014, розділ 9.5.2).

12. Мікційна цистограма показана при першому епізоді фебрильної ІСШ:

А. Новонародженим і дівчаткам.
 Б. Хлопчикам до 12 років.
 В. Хлопчикам після 12 років.
 Г. Дівчаткам і хлопчикам до 5 років.
 Д. Усі відповіді неправильні.
 (Правильна відповідь у Настановах EAU з дитячої урології, оновлення 2014, розділ 9.5.2).

13. Візуалізаційне діагностичне дослідження показане хлопчикам віком понад 12 років:

А. Після першого фебрильного епізоду.
 Б. Після другого фебрильного епізоду ІСШ.
 В. Залежно від клінічної ситуації.
 Г. Усі відповіді неправильні.
 Д. Усі відповіді правильні.
 (Правильна відповідь у Настановах EAU з дитячої урології, оновлення 2014, розділ 9.5.2).

14. Виключення міхурово-сечовідного рефлюксу шляхом мікційної цистограми або скінтиграфії с DMSA показано дітям:

А. З фебрильною ІСШ і підозрою на МСР.
 Б. За клінічною ситуацією.
 В. З будь-яким наступним епізодом ІСШ.
 Г. Лише хлопчикам до 5 років.
 Д. Усі відповіді правильні.
 (Правильна відповідь у Настановах EAU з дитячої урології, оновлення 2014, розділ 9.5.2).

15. При розширенні верхніх сечових шляхів/гідронефрозі залежно від відповіді на антибактеріальну терапію показано:

А. Спостереження уролога та перкутанна нефротомія за показаннями.
 Б. Консультація уролога.
 В. Вирішення питання про антибактеріальну профілактику.
 Г. Тривала антибактеріальна терапія.
 Д. Усі відповіді неправильні.
 (Правильна відповідь у Настановах EAU з дитячої урології, оновлення 2014, розділ 9.5.2).

Інгібітори HMG-CoA-редуктази (стати́ни) для пацієнтів із хронічною хворобою нирок, які не потребують діалізу

Palmer S.C., Navaneethan S.D., Craig J.C. et al. HMG-CoA-reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2014 May. — 31. — 5. — CD007784. doi: 10.1002/14651858.CD007784.pub2. (Review) PMID: 24880031, <http://plus.mcmaster.ca/EvidenceUpdates/NewArticles.aspx?Page=1&ArticleID=58923#Data>

Обґрунтування. Серцево-судинні захворювання є найбільш частою причиною смерті пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) ранньої стадії, для яких абсолютний ризик серцево-судинних подій схожий на такий у пацієнтів із наявною ішемічною хворобою серця. Це оновлення огляду, опублікованого у 2009 році, що включає докази з 27 нових досліджень (25 068 учасників) на додаток до 26 досліджень (20 324 учасники), нарахованих раніше. Виключені три раніше включених дослідження (107 учасників). В оновлений огляд увійшли 50 досліджень (45 285 учасників), із них 38 (37 274 учасники) були з метааналізу.

Цілі. Оцінити переваги (скорочення смертності від усіх причин і серцево-судинної смертності, основних серцево-судинних подій, інфаркту міокарда та інсульту, а також повільного прогресування ХНН у термінальній стадії захворювання нирок) і шкоду (м'язову, дисфункції печінки, відміна лікування, рак) статинів порівняно з плацебо, відсутністю лікування, стандартною терапією або іншим статином у дорослих із ХХН, які не отримували діаліз.

Методи. Пошук проводили в матеріалах спеціалізованого реєстру Cochrane Renal Group's по 5 червня 2012 року.

Критерії відбору. Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) і квазі-РКД, у яких порівнювали ефекти статинів із плацебо, відсутністю лікування, стандартною терапією або іншими статинами на смертність, серцево-судинні події, функції нирок, токсичність і рівні ліпідів у дорослих із ХХН, які не отримують діаліз.

Основні результати. Включені 50 досліджень (45 285 учасників): 47 досліджень (39 820 учасників) порівнювали статини з плацебо або відсутністю лікування, у трьох дослідженнях (5547 учасників) порівнювали дві різні схеми статинів у дорослих із ХХН, які ще не отримували діаліз. Включено метааналіз 38 досліджень (37 274 учасники). Ризик необ'єктивності у включених дослідженнях був високим. Сім досліджень, які порівнюють статини з плацебо або відсутністю лікування, мали нижчий

ризик необ'єктивності від загального. У плацебо-дослідженнях або за відсутності лікування були зареєстровані побічні ефекти в 32 дослідженнях (68 %). Терапія статинами запобігала основним серцево-судинним подіям (13 досліджень, 36 033 учасники; відносний ризик (ВР) 0,72, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,66–0,79), смертності від усіх причин (10 досліджень, 28 276 учасників; ВР 0,79, 95% ДІ 0,69–0,91), серцево-судинній смертності (7 досліджень, 19 059 учасників; ВР 0,77, 95% ДІ 0,69–0,87), інфаркту міокарда (8 досліджень, 9018 учасників; ВР 0,55, 95% ДІ 0,42–0,72). Статини демонстрували також невизначені наслідки на перебіг ХХН (5 досліджень, 8658 учасників; ВР 0,62, 95% ДІ 0,35–1,12), потенційна шкода від терапії статинами була обмежена відсутністю систематичної звітності. Були виявлені такі побічні ефекти: підвищення креатинінази (7 досліджень, 4514 учасників; ВР 0,84, 95% ДІ 0,20–3,48), порушення функції печінки (7 досліджень, ВР 0,76, 95% ДІ 0,39–1,50), відміна через побічні ефекти (13 досліджень, 4219 учасників; ВР 1,16, 95% ДІ 0,84–1,60) і рак (2 дослідження, 5581 учасник; ВР 1,03, 95% ДІ 0,82–130). Статини не впливали на прогресування ХНН. Дані для відносних наслідків інтенсивного зниження холестерину в пацієнтів на ранніх стадіях захворювання нирок були рідкісними. Статини чітко знижують ризик смерті, основних серцево-судинних подій та інфаркту міокарда в пацієнтів із ХХН, які не мають серцево-судинних захворювань на початку дослідження (первинна профілактика).

Висновки. Статини знижують смертність й основні серцево-судинні події на 20 % у пацієнтів із ХХН, які не потребують діалізу. Вплив статинів на зміну функції нирок виявився невизначеним, побічні ефекти лікування повністю не вивчені. Статини відіграють важливу роль у первинній профілактиці серцево-судинних подій і смертності в пацієнтів із ХХН.

Тестостерон і рак предстательної залози: правда і вигадка о простатической безопасности андрогенотерапии

Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Греков Е.А.

Кафедра эндокринологии ФПКМР ГБОУ ВПО РУДН, г. Москва, <http://www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/112/882/>

Тестостерон і рак предстательної залози: от трагедии через парадоксы к революции

Мы разделяем точку зрения большинства современных исследователей и клиницистов, что андрогенный дефицит является фактором риска

развития и прогрессирования как метаболического синдрома (МС), так и рака предстательной железы (РПЖ).

Кроме того, андрогенный дефицит у мужчин сегодня должен рассматриваться как новый, патогенетически важный компонент МС.

Об этом свидетельствуют результаты наиболее крупного на сегодняшний день двойного слепого плацебо-контролируемого исследования роли коррекции гипогонадизма в лечении мужчин с МС, проведенного на 184 больных. В ходе исследования достоверно доказано, что у мужчин с МС и гипогонадизмом необходима коррекция гипогонадизма препаратами тестостерона, поскольку такая терапия оказывает положительный эффект в отношении всех компонентов МС (масса тела, окружность талии, уровень в крови глюкозы, инсулина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности, триглицеридов). Определение уровня общего тестостерона рекомендуется производить всем мужчинам с МС. В нашем исследовании Moscow study пациенты длительно получали андрогены, но существенного повышения уровня общего ПСА и увеличения объема предстательной железы не наблюдалось.

Известно, что низкий уровень тестостерона в крови нарушает гормональный баланс в простате, что ведет к пролиферации железистого эпителия за счет активации 5- α -редуктазного механизма, роль которого в патогенезе РПЖ активно обсуждается. Существует критический ангионеогенез для выживания опухоли, при исследовании которого выяснилось, что андрогены регулируют уровень сосудистого эндотелиального фактора роста в моделях РПЖ. G. Schatzl и соавт. (2003) показали, что плотность микрососудистого русла обратно пропорционально связана с уровнем тестостерона сыворотки у мужчин с недавно диагностированным РПЖ.

Повышенная 5- α -редуктазная активность была выявлена у пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2 и ожирением, которая посредством усиления простатической стимуляции может индуцировать развитие рака простаты.

Активация 5- α -редуктазного механизма может идти двумя путями:

- негеномным (традиционным андрогенозависимым);
- геномным (андрогенонезависимым — вследствие мутаций андрогеновых рецепторов).

Высокая частота выявления мутаций андрогеновых рецепторов в биопсийных материалах РПЖ позволяет считать, что одной только 5- α -редуктазной активности недостаточно для запуска любого пути развития РПЖ. В современной литературе есть данные, что мужчины с коротким типом андрогенового рецептора (небольшое число CAG-повторов на N-терминали рецептора) более предрасположены к раку простаты, чем мужчины с нормальным или длинным его вариантом. Поэтому

управление РПЖ возможно с помощью выявления полиморфизма гена андрогеновых рецепторов, что позволит прогнозировать риск РПЖ в любом возрасте. Другой перспективный путь борьбы с РПЖ, по нашему мнению, заключается в создании таргетных препаратов для модуляции эффектов андрогеновых рецепторов.

Низкий уровень тестостерона, который часто наблюдается при МС, патогенетически связан с более агрессивным РПЖ. В ретроспективном анализе мужчины с низким уровнем тестостерона плазмы (< 3 нг/мл) имели более высокий риск РПЖ высокой градации по Глиссону. Низкий уровень тестостерона был достоверно связан с более высоким ПСА и положительными краями при радикальной позадилонной простатэктомии.

Низкий уровень тестостерона крови патогенетически связан с гиперинсулинемией/инсулинорезистентностью как через объем мышечной ткани, так и через специфические транзиттеры, среди которых наиболее изучен инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1). Как известно, инсулин имеет выраженный промитогенный и антиапоптотический эффекты, повышенный уровень инсулина стимулирует рост предстательной железы.

Увеличивающееся число компонентов МС обратно пропорционально уровню ИФР-1 в сыворотке крови, так же как и отношению ИФР-1/белок ИФР-3, а последний является маркером биодоступности ИФР-1.

Окружность талии, систолическое артериальное давление и уровень триглицеридов крови обратно пропорционально коррелируют с отношением ИФР-1/белок ИФР-3, а также с уровнем ЛПВП крови. Уровень ИФР-1 обратно пропорционально коррелирует с риском развития СД типа 2, уровнями гликированного гемоглобина HbA1c и C-реактивного белка, а также с артериальной гипертензией. Есть также данные о существенных прямых отношениях между уровнями ИФР-1 и увеличением общего количества рисков как низко-, так и высокодифференцированного РПЖ. В эксперименте ИФР-1 показал свою способность приводить к быстрому увеличению клеток простаты и блокированию их апоптоза. Таким образом, между компонентами МС и андрогенным дефицитом, с одной стороны, и РПЖ — с другой существуют тесные патофизиологические связи, уточненные в последние годы.

Тестостерон и простатическая безопасность андрогенотерапии

Несмотря на огромное количество современных работ, показывающих безопасность тестостерона для предстательной железы и негативное влияние его дефицита на метаболизм железы, рак простаты является сегодня противопоказанием к назначению препаратов тестостерона мужчинам. Традиционно перед назначением препаратов тестостерона уролог

обязан провести определение уровня общего ПСА в крови и выполнить пальцевое ректальное исследование простаты. При ПСА в пределах до 4 нг/мл и нормальных характеристиках предстательной железы не существует сдерживающих противопоказаний к терапии андрогенами.

Но как бы там ни было, «клиницисты сегодня уже проводят андрогенотерапию при нелеченом и еще не диагностированном раке простаты, поскольку результаты биопсии выявляют рак простаты у 15 % больных с ПСА \leq 4 нг/мл».

Это связано, по нашему мнению, с определенным методологическим кризисом диагностической и прогностической роли ПСА как маркера РПЖ, который мы сегодня переживаем.

Выводы

Проведенные к настоящему времени исследования продемонстрировали неоднозначную связь между тестостероном и РПЖ. Но сегодня уже ясно, что не тестостерон является «пищей для голодной опухоли предстательной железы», а его дефицит. Мы испытываем определенный информационно-методологический кризис, связанный с накоплением критического объема научных данных, которые, по сути, опровергают до этого незыблемые догмы и постулаты урологии и онкологии о роли тестостерона в патогенезе РПЖ, что требует революционных изменений наших представлений о механизмах его развития и решения кардинальных вопросов: как, когда и чем лечить? По нашему мнению, патогенетическое решение проблемы управления РПЖ может быть достигнуто только при определенных условиях, среди которых можно выделить:

- дальнейшее продолжение исследований по РПЖ только в рамках междисциплинарного подхода;

- пересмотр роли ПСА как маркера РПЖ (ПСА — простатоспецифический, а не раковоспецифический антиген);

- оптимизацию диагностической и прогностической роли ПСА путем установления его референтов в группах больных в зависимости от особенностей их гормонально-метаболического статуса, или эра ПСА закончится;

- поиск новых метаболических маркеров РПЖ, которые бы учитывали влияние на их референтные уровни системных факторов патогенеза РПЖ, уже известных современной науке (МС, ожирение, инсулинорезистентность, СД типа 2, андрогенный дефицит и т.д.);

- изучение особенностей морфологии опухолей предстательной железы с учетом особенностей гормонально-метаболического статуса пациентов;

- усовершенствование гистохимических методов диагностики РПЖ.

Как писал В.М. Дильман (1983), «одним из эффективных средств профилактики рака может быть поддержание гормонов в организме человека

на уровне 20–25-летнего возраста». Поэтому прогресс в области ранней диагностики и терапии РПЖ лежит в преодолении мифов и страхов перед андрогенами, а сделать это возможно только в аспекте междисциплинарного подхода к данной проблеме, требующей в силу своей высокой медико-социальной значимости несомненного продолжения дальнейших углубленных исследований.

Анализ всех руководств: дорожная карта для скрининга, диагностики и лечения сахарного диабета

All guidelines reviewed: a roadmap to screen, diagnose and treat diabetes / Peovska Mitevska I. // e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. — 09 Jun 2014. — Vol. 12, 23, <http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume12/Pages/Management-of-diabetes-Peovska-Irena.aspx?hit=ecampaign#.U53ml9GKAuQ>

Скрининг

Есть три скрининговые группы пациентов в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Американской ассоциации диабета, соответствующие европейским принципам:

- население в целом;
- те, у кого предполагаются возможные нарушения (например, страдающие ожирением, гипертонической болезнью или с семейной историей сахарного диабета (СД));
- пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании сочетания уровня HbA1c ($> 6,5$ %) и тощакового уровня гликемии ($> 7,0$ ммоль/л) или теста на толерантность к глюкозе ($> 11,1$ ммоль/л).

Уровни риска

Оценка риска включает классические факторы риска, гликемический статус, альбуминурию, наличие макро- и микрососудистых заболеваний, а также поиск наличия аритмий и фибрилляции предсердий. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний является важной частью работы врача, так как более 65 % смертности у этих больных вызвано сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Прогрессирование инсулинорезистентности в СД может быть приостановлено при изменении образа жизни у около 50 % лиц. Последнее совместное руководство Европейского общества по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний определяет риск развития ССЗ таким образом:

- очень высокий риск: у больных с СД с наличием еще одного фактора кардиоваскулярного риска или повреждением органов-мишеней;

— высокий риск: у больных с СД без фактора риска развития ССЗ.

Рекомендации

Изменения образа жизни

Тем людям, которые имеют высокий риск развития СД 2-го типа и/или с имеющейся инсулинорезистентностью, должны быть даны соответствующие консультации по изменению образа жизни. Физическая активность от умеренной до интенсивной ≥ 150 мин/неделю рекомендуется для профилактики СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Ежедневное потребление овощей и фруктов, повышенное потребление пищевых волокон, умеренное потребление простых углеводов, замена насыщенных жиров на мононенасыщенные или полиненасыщенные жиры и снижение веса $> 5\%$, если ИМТ > 25 кг/м², отказ от курения — вот те мероприятия, которые следует рекомендовать.

Целевые уровни гликемии

Снижение уровня глюкозы крови должно быть индивидуальным, принимая во внимание продолжительность СД, сопутствующие заболевания и возраст.

Целевым является $HbA1c < 7,0\%$ ($< 5,3$ ммоль/моль) для уменьшения микрососудистых и макрососудистых осложнений для СД 1-го и 2-го типа с учетом индивидуальных особенностей пациента. Жесткий контроль гликемии следует применять у лиц молодого возраста без сопутствующих заболеваний.

Более жесткие целевые значения (например, $HbA1c 6,0-6,5\%$ ($42-48$ ммоль/моль)) можно рассматривать для отдельных пациентов с небольшой длительностью заболевания, ожидаемой большой длительностью жизни, без значимых сердечно-сосудистых заболеваний и в том случае, если эти значения достижимы без развития гипогликемии.

Артериальное давление

Контроль артериального давления (АД) у больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией снижает риск сердечно-сосудистых событий. В современных рекомендациях ESC указано, что необходимо начинать медикаментозное лечение, когда систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт.ст., до достижения целевого АД $< 140/85$ мм рт.ст.

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (ИАПФ или БРА) следует использовать в лечении гипертензии, особенно при наличии протеинурии, избегая одновременного использования двух блокаторов РААС (исследование ONTARGET).

Доказательная база поддерживает использование ИАПФ, а не блокатора кальциевых каналов в качестве начальной терапии для предотвращения или замедления возникновения микроальбуминурии. Тиазиды и бета-блокаторы связаны с повышенным риском развития СД 2-го типа, однако достоверно не известно, приводит ли их назначение к кли-

нически значимым метаболическим побочным эффектам.

Дислипидемия

Терапия статинами рекомендуется у пациентов с СД 1-го и 2-го типа очень высокого риска до достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл) или по крайней мере снижения $\geq 50\%$ ХС ЛПНП, если эта цель не может быть достигнута. Терапия статинами рекомендуется также у пациентов с СД 2-го типа с высоким риском до целевого ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л (< 100 мг/дл). Как второе целевое значение может рассматриваться целевой уровень ЛПВП $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл) у больных СД с очень высоким риском и $< 3,3$ ммоль/л (< 130 мг/дл) у пациентов с высоким риском. Использование препаратов, которые повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), с целью предотвращения ССЗ при СД 2-го типа не рекомендуется.

Антиагреганты

Низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний: антитромбоцитарная терапия аспирином у пациентов с СД и низким риском сердечно-сосудистых заболеваний не рекомендуется. Высокий риск ССЗ: антитромбоцитарная терапия для первичной профилактики может рассматриваться у пациентов высокого риска или на индивидуальной основе. Аспирин в дозе 75–160 мг/сут рекомендуется в качестве вторичной профилактики при СД. Блокатор P2Y₁₂ рецепторов рекомендуется у пациентов с СД и острым коронарным синдромом (ОКС) в течение 1 года и у тех, кто подвергается чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). У пациентов с ЧКВ для лечения ОКС предпочтительны прасугрель или тикагрелор. Клопидогрель рекомендуется в качестве альтернативного антиагреганта в случае непереносимости аспирина.

Многофакторный подход

Гипертония, гиперлипидемия и сахарный диабет являются составными метаболического синдрома, вызывая сосудистые изменения и повышенную заболеваемость и смертность. Пациенты с нарушениями уровня глюкозы требуют предварительной оценки факторов риска, наличия микро- и макрососудистых болезней и вегетативной дисфункции, выявления сопутствующих заболеваний (например, сердечная недостаточность и аритмии), индуцибельной ишемии с использованием нагрузочного тестирования, проведения стресс-эхокардиографии или сцинтиграфии миокарда, оценки функции левого желудочка (ЛЖ) с помощью эхо-доплера и/или магнитно-резонансной томографии.

Сердечная недостаточность

Больные сахарным диабетом с сердечной недостаточностью имеют в 12 раз более высокую смертность по сравнению с пациентами без сердечной недостаточности. Ингибиторы ангиотензинпре-

вращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина помогают улучшить симптоматику и приводят к снижению смертности при сердечной недостаточности. В дополнение к ИАПФ (или, если не переносится, БРА) бета-блокатор следует давать всем пациентам с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 40\%$, чтобы уменьшить смертность и уровень госпитализации. Низкие дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов показаны пациентам с устойчивыми симптомами класса II–IV по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на лечение ИАПФ (или, если не переносится, БРА) и бета-блокаторами. Диуретики могут быть использованы для облегчения одышки и отеков у пациентов с задержкой жидкости, с предпочтением петлевых диуретиков, а не тиазидов, которые могут способствовать гипергликемии. Добавление ивабрадина к ИАПФ, бета-блокатору и MRA может рассматриваться у пациентов с синусовым ритмом с СД 2-го типа с сердечной недостаточностью и ФВ ЛЖ $< 40\%$, у которых упорно сохраняются симптомы (класс II–IV по NYHA) и ЧСС > 70 . Рекомендации по нефармакологической терапии сердечной недостаточности такие же, как для небольших сахарным диабетом. Использование метформина было связано с более низкой смертностью, низкой госпитализацией и меньшим количеством побочных эффектов. Тиазолидиндионы не следует применять у пациентов с сердечной недостаточностью и СД 2-го типа, так как задержка воды может ухудшить или провоцировать сердечную недостаточность [17].

Внезапная сердечная смерть

Скрининг на факторы риска внезапной сердечной смерти следует рассматривать у больных СД. У больных СД 2-го типа с застойной сердечной недостаточностью или перенесших ИМ фракция выброса ЛЖ должна измеряться с целью выявления кандидатов на профилактическую имплантацию дефибриллятора. Вторичная профилактика с помощью имплантируемого дефибриллятора показана больным с СД, реанимированным после фибрилляции желудочков или устойчивой желудочковой тахикардии.

Болезнь сонных артерий

Сахарный диабет является независимым фактором риска развития ишемического инсульта с частотой в 2,5–3,5 раза выше, чем у пациентов без СД. Пациенты, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку в течение последних шести месяцев, считаются симптоматическими. Дуплексное УЗИ, компьютерная томография сосудов и магнитно-резонансная томография призваны оценить наличие стеноза сонной артерии. Каротидная эндартерэктомия, вероятно, имеет явное преимущество перед консервативным лечением у пациентов с симптоматической болезнью сонной артерии, однако роль реваскуляризации у бессимптомных пациентов остается окончательно не выясненной.

Выводы

Многофакторная оценка рисков и управление образом жизни в профилактике и лечении СД и ССЗ должны быть одной из основных целей в повседневной клинической практике. Пациент-ориентированный подход рекомендуется для успешной борьбы против болезни и принятия решений с учетом приоритетов и целей пациента. Комплексный подход к ведению больных СД требует междисциплинарного сотрудничества разных специалистов в области кардиологии, диабетологии, врачей первичного звена и ряда других. Текущий образ жизни и жизнь в эпоху ограниченных ресурсов здравоохранения диктуют необходимость проведения сердечно-сосудистой профилактики и скрининга на сахарный диабет в качестве основных приоритетов национально-ориентированной стратегии здравоохранения.

Частота назначения эритропоезстимулирующих агентов при анемии у пациентов с конечной стадией заболевания почек

Hahn D., Cody J.D., Hodson E.M. Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anaemia of end-stage kidney disease in dialysis patients // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014 May 28. — 5. — CD003895. doi: 10.1002/14651858.CD003895.pub3. (Review) PMID: 24872328, <http://plus.mcmaster.ca/EvidenceUpdates/NewArticles.aspx?Page=1&ArticleID=58919#Data>

Передумови. Переваги еритропоезстимулюючих агентів (ЕСА) для діалітичних пацієнтів були неодноразово продемонстровані. Проте залишається неясним, чи ефективні і безпечні нові ЕСА тривалої дії еквівалентні рекомбінантному еритропоетину людини (рЛЕПО). Це оновлений варіант огляду, вперше опублікованого в 2002 році, що останній раз оновлювався в 2005 році.

Цілі. Встановлення оптимальної частоти введення ЕСА з точки зору ефективності (корекції анемії й відсутності несприятливих подій) та ефективності (оптимальне використання ресурсу) різних схем і доз ЕСА.

Методи. Аналіз спеціалізованого реєстру Cochrane Renal Group's станом на 21 березня 2013.

Критерії вибору. Рандомізовані контрольовані випробування, що порівнюють різні частоти призначення ЕСА в діалітичних хворих. Збір та аналіз даних: два учасники незалежно оцінювали дані. Результати виражали як відношення ризиків (ВР) або відмінностей ризиків (РР) з 95% довірчими інтервалами (ДІ) для дихотомічних фіналів.

Основні результати. Цей огляд включав 33 дослідження (5526 учасників), 22 із яких були додані для цього оновлення. Аналізували активатори рецепторів еритропоетину тривалої дії (СЕРА) порівняно з іншими ЕСА (дарбепоетин або рЛЕПО); різні

частоти призначення дарбепоетину; дарбепоетину проти рлЕПО; різні частоти призначення рлЕПО. Не було встановлено жодних істотних відмінностей у збереженні остаточного гемоглобіну між CERA із двотижневим інтервалом (4 дослідження, 1762 учасники: MD 0,08 г/дл, 95% ДІ -0,04–0,21) або чотиритижневими інтервалами (два дослідження, 1245 учасників: MD -0,03 г/дл, 95% ДІ -0,17–0,12) порівняно з рлЕПО, що вводили 2–3 рази на тиждень. В одному дослідженні при порівнянні CERA, який вводили кожні два тижні, з дарбепоетином один раз на тиждень не було істотного розходження в кінцевому рівні гемоглобіну (313 учасників: MD 0,30 г/дл, 95% ДІ 0,05–0,55). У порівнянні введення раз на тиждень із введенням раз на два тижні дарбепоетину (два дослідження, 356 учасників: MD 0,04 г/дл, 95% ДІ -0,45–0,52) і один раз на два тижні із щомісячним дарбепоетином (одне дослідження, 64 учасники: MD 0,40 г/дл, 95% ДІ -0,37–1,17) не було істотних відмінностей у кінцевих рівнях гемоглобіну. У восьми дослідженнях дарбепоетин раз на тиждень порівняно з рлЕПО два-три рази на тиждень; статистичної різниці в остаточному гемоглобіні не було продемонстровано (6 досліджень, 1638 учасників: MD 0,02 г/дл, 95% ДІ -0,09–0,12). Чотирнадцять досліджень порівнювали різні частоти рлЕПО. Не було виявлено статистичної різниці за кінцевим гемоглобіном (7 досліджень, 393 учасники: MD -0,17 г/дл, 95% ДІ -0,39–0,05). Небажані явища істотно не відрізнялися при порівнянні.

Висновки. ЕСА тривалої дії (дарбепоетин і CERA), які вводять один раз на 1–4 тижні, не гірші, ніж рлЕПО із введенням один-три рази на тиждень, з точки зору досягнення цільового гемоглобіну без будь-яких істотних відмінностей у несприятливих подіях у хворих, які перебувають на гемодіалізі. Додаткові дослідження потрібні для оцінки ефективності різних ЕСА у пацієнтів на перитонеальному діалізі та в дитячому віці.

Антимікробна профілактика у дітей із міхурово-сечовідним рефлюксом

RIVUR Trial Investigators. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux // N. Engl. J. Med. — 2014 May 4. (Original). PMID: 24795142, <http://plus.mcmaster.ca/EvidenceUpdates/NewArticles.aspx?Page=1&ArticleID=58666#Data>

Обґрунтування. Діти з фебрильною інфекцією сечовивідних шляхів зазвичай мають міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР). Результати досліджень із використанням антимікробних препаратів для профілактики й запобігання рецидивам у дітей із рефлюксом залишаються спірними.

Методи. У цьому 2-річному багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 607 дітей із МСР, який було діагностовано після першого або другого епізоду симптоматичної інфекції сечовивідних шляхів, ми оцінювали ефективність триметоприму-сульфаме-

токсазолу для профілактики рецидивів (первинний результат). Вторинними результатами були формування ниркових рубців, неефективність лікування (сумарна кінцева точка — рецидиви і рубці) і стійкість до протимікробних препаратів.

Результати. Повторні епізоди інфекції сечовивідних шляхів спостерігали у 39 із 302 дітей, які отримували профілактику, порівняно з 72 із 305 дітей, які отримували плацебо (відносний ризик 0,55, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,38–0,78). Профілактика знижує ризик рецидивів на 50 % (відношення ризиків 0,50, 95% ДІ 0,34–0,74) і є особливо ефективною в дітей із фебрильною температурою (відношення ризиків 0,41, 95% ДІ 0,26–0,64) та в тих, які мали дисфункцію міхура й кишечника (відношення ризиків 0,21, 95% ДІ 0,08–0,58). Виникнення ниркових рубців суттєво не відрізнялося в групах, що отримували профілактику або плацебо (11,9 і 10,2 % відповідно). Серед 87 дітей із першим рецидивом, спричиненим *E.coli*, частка культур, які були стійкі до триметоприму-сульфаметоксазолу, становила 63 % у групі профілактики та 19 % — у групі плацебо.

Висновок. Серед дітей із МСР після інфекції сечовивідних шляхів антибіотикопрофілактика була пов'язана з істотно меншим ризиком рецидиву, але не формуванням ниркових рубців.

Ефективність та безпечність дулаглутиду проти ситагліптину в лікуванні діабету 2-го типу протягом 52 тижнів: рандомізоване контрольоване дослідження

Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E. et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide Versus Sitagliptin After 52 Weeks in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-5) // Diabetes Care. — 2014 Apr 17 (Original). PMID: 24742660, <http://plus.mcmaster.ca/EvidenceUpdates/MMA.aspx?ArticleID=58347>

Об'єкт дослідження. Мета — порівняти ефективність і безпеку двох доз один раз на тиждень дулаглутиду, глюкагон-подібного агоніста рецептора пептиду-1, із ситагліптином у лікуванні хворих на цукровий діабет 2-го типу, які не досягли цільових значень при терапії метформіном, за даними рівня глікозильованого гемоглобіну A1c (HbA1c), при лікуванні протягом 52 тижнів.

Дизайн і методи. Багатоцентрове адаптивне подвійне сліпе в паралельних групах рандомізоване дослідження (N = 1098 пацієнтів; середній вік 54 роки; HbA1c 8,1 % (65 ммоль/моль); середня маса тіла 86,4 кг; тривалість діабету 7 років), дози дулаглутиду 1,5 мг, 0,75 мг, ситагліптину 100 мг або плацебо (плацебо-контрольований період до 26 тижнів). Період лікування тривав 104 тижні, із 52-тижневою оцінкою первинної кінцевої точки.

Результати. Зміни HbA1c до 52-го тижня були такими: $-1,10 \pm 0,06$ % ($-12,0 \pm 0,7$ ммоль/моль), $-0,87 \pm 0,06$ % ($9,5 \pm 0,7$ ммоль/моль) і $-0,39 \pm 0,06$ %

($4,3 \pm 0,7$ ммоль/моль) при призначенні дулаглутиду 1,5 мг, 0,75 мг і ситагліптину відповідно. Обидві дози дулаглутиду перевершували ефективність ситагліптину ($P < 0,001$ для обох порівнянь). Не повідомлялося про випадки тяжкої гіпоглікемії. Середня маса знизилася до 52-го тижня й була менша при прийомі дулаглутиду 1,5 мг ($-3,03 \pm 0,22$ кг) і дулаглутиду 0,75 мг ($-2,60 \pm 0,23$ кг) порівняно з ситагліптином ($-1,53 \pm 0,22$ кг) ($P < 0,001$ для обох груп порівняння). Найбільш поширені шлунково-кишкові небажані події спостерігались при призначенні дулаглутиду 1,5 і 0,75 мг: нудота, діарея і блювота.

Висновки. Обидві дози дулаглутиду продемонстрували чудовий глікемічний контроль порівняно із ситагліптином протягом 52-тижневого лікування з прийнятним профілем безпеки і переносимості.

10 найпоширеніших помилок у лікуванні люпус-нефриту

Ten Common Mistakes in the Management of Lupus Nephritis / Bhadran Bose, Earl D. Silverman, Joanne M. Bargman // Disclosures Am. J. Kidney Dis. — 2014. — 63(4). — 667-676, http://www.medscape.com/viewarticle/822609?src=wnl_int_edit_tp10&uac=142284CK

Лікування хворих із вовчаковим нефритом може бути складним і тяжким. Ми вважаємо, що є деякі

поширені помилки у лікуванні вовчака, що, на жаль, лежать в основі лікування багатьох пацієнтів. Існує мало доказів на підтримку загального припущення, що внутрішньовенне пульсове введення циклофосфаміду є кращим засобом для лікування вовчакового нефриту. Занадто мало уваги приділяється належній дозі і тривалості прийому кортикостероїдів та супутньої терапії, у тому числі протималярійним засобам. Багато лікарів рутинно виконують біопсію нирок, коли ці біопсії можуть мати високий ризик, а їх результати не впливають на терапію. Приділяється мало уваги недотриманню режиму терапії, що є недооціненою причиною терапевтичної резистентності. Установлення рівня протеїнурії і гематурії може забрати багато часу, проте імунотерапію не слід активізувати на основі тільки осаду сечі. Крім того, інтенсивність імуносупресії слід розглядати в контексті класу вовчакового нефриту і тривалості пошкодження нирок. Нарешті, лікарі знають про ризики, пов'язані з вагітністю при активному вовчаку, але припускають, що їхні пацієнти також знають про це, і забувають обговорити це з ними. Маючи загальний стаж більше 50 років у лікуванні дітей і дорослих з вовчаком, ми пропонуємо взяти до уваги наші застереження від повторюваних помилок у лікуванні вовчака в цілому з акцентом на лікування саме вовчакового нефриту. ■

ПАМ'ЯТКА ПАЦІЕНТУ: ЧТО НАДО ЗНАТЬ О РИСКАХ, ЕСЛИ У ВАС ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Знаете ли вы, что функция почек является барометром общего состояния здоровья? Состояние почек часто связано со здоровьем других органов и систем, как-то: костей, сердца, кожи, легких. Поэтому при наличии хронической болезни почек у вас повышается риск поражения других органов.

1. Последние исследования показывают, что люди с заболеваниями почек имеют более высокий риск развития рака.

У мужчин и женщин с 3-й стадией хронической болезни почек (ХБП) более вероятно будет диагностирован рак в течение последующего пятилетнего периода наблюдения по сравнению с их сверстниками с нормально функционирующими почками.

2. Низкий уровень тестостерона может увеличить риск смерти у мужчин с заболеванием почек.

Недавние исследования показали, что низкий уровень тестостерона был связан с повышенным риском смерти среди мужчин, имеющих этапы ХБП 3 и 4.

Более 26 миллионов американцев живут с заболеванием почек, и большинство из них не знают об этом. Главные факторы риска для развития заболевания почек — это диабет, высокое кровяное давление, наличие в семье больных с почечной недостаточностью и возраст 60 лет и старше. Если вы мужчина и имеете заболевание почек или не знаете, как функционируют ваши почки, целесообразно провести дополнительные исследования. Напомним, что мужчины с высоким индексом массы тела и/или диабетом более вероятно имеют низкий уровень тестостерона.

3. Повышенный уровень мочевой кислоты может причинить вред здоровью ваших почек.

Кристаллы мочевой кислоты, депонированные в почках, могут инициировать развитие мочекаменной болезни. Как микрокристаллы мочевой кислоты, так и сформировавшиеся камни могут привести

к необратимому повреждению почек, образуя препятствие, которое мешает вашим почкам удалять продукты жизнедеятельности. Это может провоцировать инфекцию и рубцевание почки и в конечном итоге привести к хронической болезни почек и даже почечной недостаточности.

Повышенные уровни мочевой кислоты также могут привести к развитию подагры — состояния, которое вызывает воспаление суставов и боль. Диабет, гипертония и ожирение являются факторами риска, связанными как с заболеванием почек, так и с повышенным уровнем мочевой кислоты. Изменения в образе жизни, такие как выполнение физических упражнений, диета, снижение веса, отказ от курения и умеренность в употреблении алкоголя, могут затормозить формирование факторов риска и тем самым улучшить здоровье почек. Эти изменения образа жизни могут также предотвратить подагру.

Что важно?

Недавние исследования показали, что у пациентов со сниженной функцией почек (ХБП 2–4) при консультативном сопровождении врача по вопросам диеты, образа жизни, контроля массы тела, артериального давления и медикаментозной помощи в 38–63 % медленнее формируется снижение функции почек, обеспечивается лучшее качество жизни и удлинение периода до начала почечно-заместительной терапии. При ХБП-2 возможно восстановление функции почек до нормальных значений.

Берегите свои почки, своевременно обращайтесь к врачу!

Список литературы

1. http://www.kidney.org/news/ekidney/june14/3ways_low_kidney_function_signals_danger.cfm
2. http://www.medscape.com/viewarticle/824290?src=wnl_int_edit_tp10&uac=142284CK ■

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 проведено исследование, 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 74,

г. Киев, Украина, 04107

E-mail: medredactor@i.ua

(тема «В редакцию журнала «Почки»)

Кетостерил®

Кетоаналоги незаменимых аминокислот
Незаменимое превращение



- Уменьшение симптомов уремии
- Сохранение и коррекция нутритивного статуса
- Уменьшение степени метаболических нарушений при ХПН
- Замедление прогрессирования ХПН
- Поддержание нормального роста и развития детей с ХПН

Показания. Профилактика и лечение нарушений, вызванных изменением белкового метаболизма, дефицитом белка при хронической почечной недостаточности.

Способ применения. Для приема внутрь. Если не предписано иначе, по 4–8 таблеток 3 раза в день во время еды. Проглатывают, не разжевывая. Эта доза рассчитана на взрослого (вес тела 70 кг) (– 1 табл./5 кг веса в сутки или 0,1 г/кг/сут), в сочетании с ограничением белка в диете до 40 г в день (для взрослых) и менее.

Побочное действие. В отдельных случаях может развиваться гиперкальциемия. При этом рекомендуется снизить прием витамина D. Если гиперкальциемия сохраняется, следует уменьшить дозу Кетостерила, а также других источников кальция.

Меры предосторожности. Недостаточно опыта применения при беременности. Кетостерил следует принимать во время еды для его лучшего всасывания и превращения в соответствующие аминокислоты. Необходимо регулярно следить за уровнем кальция в сыворотке крови. Требуется обеспечить достаточную калорийность пищи – 30–35 ккал/кг/сут.

Противопоказания: гиперкальциемия; нарушение обмена аминокислот; повышенная чувствительность к компонентам препарата. При наследственной фенилкетонурии следует учитывать, что препарат содержит фенилаланин.

Форма выпуска. Одна упаковка содержит 100 покрытых оболочкой таблеток.

Информация о лекарственном средстве.

Информация консультативного содержания для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на специализированных семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Материал предназначен исключительно для специалистов сферы здравоохранения. С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции для медицинского применения.

HOSPICO LLC

Официальный представитель

«Фрезениус Каби» в Украине:

02660, г. Киев, ул. Вискозная, 17,
корпус 93а, офис 23



**FRESENIUS
KABI**

caring for life

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

14–16 жовтня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б павільйон №3

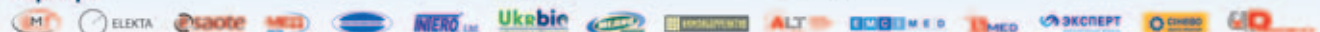
Під патронатом:

• Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

За підтримки:

• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони здоров'я України
• Державної служби України з лікарських засобів

Партнери:



Організатори:

Співорганізатори:



Генеральний партнер: **TOSHIBA** Leading Innovation >>

Соціальний партнер: **Розвиток України**

Міжнародні партнери: **TURKEL FAIR ORGANIZATION**

MEDRadiology
MEDLab
MEDTech
MEDSolutions
MEDRehab&Physio
MEDCleanTech
MEDInnovation
MEDEsthetics

MEDICA EXPO
МІЖНАРОДНА
ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

PHARMA EXPO
МІЖНАРОДНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

400 компаній-учасниць з 20 країн

16 000 фахівців

50 науково-практичних заходів

600 українських та зарубіжних доповідачів-експертів



III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС* «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

* Конгрес внесено до «Ресстру 3-їдні, конгреси, симпозиуми та науково-практичних конференцій, які проходять у 2014 році», затвердженого МОЗ України та НАМН України

У рамках Конгресу відбудуться понад 50 заходів, серед яких¹⁾:

Науково-практична конференція «Немедикаментозні методи лікування в нефрології»

Організатори: ДУ «Інститут нефрології НАМН України», Українська асоціація нефрологів

Науково-практична конференція «Сучасні тенденції діагностики збудників запальних процесів нирок, сечовивідних шляхів і статевих органів»

Організатори: ДУ «Інститут урології НАМН України», Асоціація урологів України

Науково-практична конференція «Сучасні підходи до профілактики хронічних неінфекційних захворювань: погляд на стику спеціальностей»

Організатор: ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

Вікторівські читання «Безпека лікарських засобів і раціональна фармакотерапія» в пам'ять про видатного науковця, педагога і Людину Олексія Павловича Вікторова

Організатори: Гражданська організація «Українська асоціація медичної освіти», АМО України, Видавничий дім «Заславський», Міжнародний благодійний фонд «Видавництво «Сфера», газета «Новини медицини і фармації»

ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ ПЕРЕДБАЧЕНА ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ
¹⁾У програмі можливі доповнення та зміни



Одночасно з Форумом відбудеться
III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS

Міжнародні інформаційні партнери: labor&more, network, Trade+Winds, Travel Contacts, Medgate, EUROMONITOR INTERNATIONAL, Medical Review, ILS M.P.

Генеральний стратегічний партнер: **МЕДИФОРМ**

Генеральний інформаційний партнер: **УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

Генеральний інтернет-партнер: **ZISBYN-INFO**

Офіційні інформаційні партнери: **МІДІА**

Здоров'я України

ЧАСОПИС

МЕДКРИГА

Кур'єр

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

3 питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 @ med@imt.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua