
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупіка

Почки

Флагман нефрологии

Нирки

Флагман нефрології

Kidneys

The leadership of nephrology

Мультидисциплінарний спеціалізований
науково-практичний журнал
Заснований у вересні 2012 року
Періодичність виходу: 4 рази на рік

Включений до наукометричних баз даних
Science Index, Google Scholar та «Джерело»

4 (10) • 2014

ПОЧКИ НИРКИ

Мультидисциплінарний спеціалізований
науково-практичний журнал

№ 4 (10), 2014

ISSN 2307-1257

Передплатний індекс 68277

Включений до наукометричних баз даних
Science Index, Google Scholar та «Джерело»



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

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 12.11.2014 р., протокол № 9

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 10,92.
Тираж 10 000 прим.

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: ТОВ «РІДЖИ»
вул. Старокиївська, 26а, м. Київ, 04116
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 3790 від 26.05.2010

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

Editor's Page 5

ЗАПРОШЕНІ СТАТТІ

GUEST ARTICLES

Луценко Л.А.
Роль гликованого гемоглобіна в діагностиці
и моніторинге сахарного діабета7

Lutsenko L.A.
The Role of Glycated Hemoglobin in the Diagnosis
and Monitoring of Diabetes Mellitus7

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

ORIGINAL ARTICLES

Иванов Д.Д., Кушниренко С.В.
Иммунореабилитация в комплексной терапии
хронического гломерулонефрита у детей 13

Ivanov D.D., Kushnirenko S.V.
Application of Imupret in the Complex Treatment
of Chronic Glomerulonephritis in Children 13

Чуб О.І., Більченко О.В.
Виявлення плазмід-індукованих генів резистентності
у хворих на хронічний пієлонефрит із супутнім
цукровим діабетом 2-го типу й без нього 17

Chub O.I., Bilchenko O.V.
Detection of Plasmid-Induced Resistance Genes in
Patients with Chronic Pyelonephritis with Concomitant
Diabetes Mellitus Type 2 and Without It 17

ТЕМА НОМЕРУ

COVER STORY

Домбровский Я.А., Иванов Д.Д.
Применение нифуратела в терапии инфекций
мочевыводящих путей21

Dombrovskiy Ya.A., Ivanov D.D.
Nifuratel Application in Therapy
of Urinary Tract Infections21

НАСТАНОВИ

GUIDELINES

Резюме рекомендацій. Практичні настанови
з хвороби Фабрі: рекомендації Національного
товариства генетичних консультантів25

Guideline Summary. Fabry disease practice guidelines:
recommendations of the National Society
of Genetic Counselors Bibliographic Source(s)25

Иванова Т.П.
Коментар фахівця. До питання якості надання
медичної допомоги дітям з хворобою Фабрі
в Україні30

Ivanova T.P.
Specialist's Comment. On the Issue of the Quality
of Medical Care Provision for Children
with Fabry Disease in Ukraine30

Хвороба Фабрі31

Fabry disease31

Клинические рекомендации по оказанию
медицинской помощи детям
с мочекаменной болезнью33

Clinical Guidelines
on Medical Care Provision for Children
with Urolithiasis33

Клинические рекомендации по оказанию
медицинской помощи детям с гематурией43

Clinical Guidelines on Medical Care Provision
for Children with Hematuria43

Смирнов А.В., Добронравов В.А., Кисина А.А.,
Румянцев А.Ш., Каюков И.Г.
Клиническая диагностика и лечение
поликистозной болезни почек.
Проект клинических рекомендаций48

Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kisina A.A.,
Rumiantsev A.Sh., Kaiukov I.H.
Clinical Diagnosis and Treatment
of Polycystic Kidney Disease.
Draft of Clinical Guidelines48

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ

TO HELP THE PRACTITIONER

Иванов Д.Д., Домбровский Я.А.
Препараты оротовой кислоты в комплексной терапии
патологических состояний, сопровождающихся
гиперурикемией55

Ivanov D.D., Dombrovskiy Ya.A.
Orotic Acid Preparations in the Combined Therapy
of Pathological Conditions Associated
with Hyperuricemia55

ОГЛЯДИ

REVIEWS

Современные принципы нефропрофилактики
и ренопротективные эффекты малобелковой
диеты с применением кетоаналогов незаменимых
аминокислот у пациентов с хронической болезнью
почек59

Modern Principles of Nephroprotection
and Renoprotective Effects of Low-Protein
Diet Using Ketoanalogues of Essential
Amino Acids in Patients with Chronic
Kidney Disease59

МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ

На інноваційній конференції нефрологи навчались
індивідуально підходити до лікування пацієнтів.....67

ПІСЛЯДИПЛОМНА ОСВІТА

Симпозіум № 183 «Хвороба Фабрі»71

Таран О.І.

Симпозіум № 184 «Нефропатії
при антифосфоліпідному синдромі»74

Симпозіум № 181 «Сечокам'яна хвороба,
оновлення 2014 року»80

ДАЙДЖЕСТ

Дайджест82

ДЛЯ НАШИХ ПАЦІЄНТІВ

Пам'ятка пацієнту:
чи можна вживати алкоголь при ХХН і скільки?87

Подписка — 201569

Вниманию авторов89

Медицинская книга90

Анкета читателя94

PROCEEDINGS OF THE CONFERENCE

On Innovative Conference Nephrologists Studied
Individual Approach to Treatment of Patients67

POSTGRADUATE EDUCATION

Symposium № 183 «Fabry Disease»71

Taran O.I.

Symposium № 184 «Nephropathy
in Antiphospholipid Syndrome»74

Symposium № 181
«Urolithiasis, Update 2014»80

DIGEST

Digest82

FOR OUR PATIENTS

Memo to the Patient: Can You Drink Alcohol
in CKD and How Much?87

Subscription — 201569

Information for Authors89

Medical Book90

Reader's Questionnaire94

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Слоган этого номера — «Необычное — в известном». Вот к нему даосская притча.

Ученик спросил учителя:

— Если не управлять Поднебесной, то как исправить сердца людей?

— Будь осторожен, не тревожь людские сердца, — ответил учитель. — Сердце у человека опускается, когда его унижают, и возносится, когда его хвалят. Человек с оскорбленным сердцем — что узник; человек с вознесшимся серд-

цем — все равно что безумец. Сердце человека, будучи уступчивым и мягким, становится сильным и жестким, оно и острое, и гладкое. Загораясь, оно становится горячим, как пламя. Остывая — холодным, как лед. Так быстро оно меняется, что не успеешь взгляд перевести, как оно дважды побывает за пределами Четырех морей. Покоясь, оно черпает свой покой из бездны внутри себя. Действуя, оно взмывает к самым небесам. Что может быть более гордым и свободным на свете, чем сердце человека?

С уважением, Д. ИВАНОВ





СІНЕВО
медична лабораторія

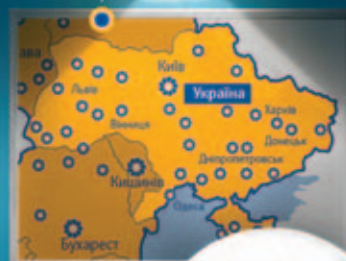
НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР

Понад 150 лабораторних
центрів у 37 містах України



**> 15 000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»**

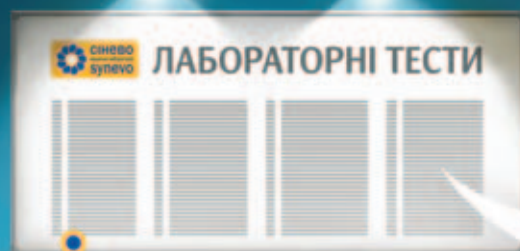
Міжнародний
контроль якості



Найкраще світове
обладнання



Автоматизований
лабораторний процес



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

1576 **Пакет № 134**
«Порушення
вуглеводного обміну»
(5 показників; HbA1c,
індекс НОМА, С-пептид)

230 грн – 1 день

1080 **Глікований гемоглобін**
(HbA1c)

100 грн – 1 день

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua

facebook.com/SynevoLab

Добавляет
ценность диагнозуЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

УДК 616-079.1-616.4

ЛУЦЕНКО Л.А.

Киевский городской клинический эндокринологический центр

РОЛЬ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Резюме. С учетом распространенности сахарного диабета, возможности раннего и быстрого развития его осложнений, большого количества недиагностированных случаев и неутешительных прогнозов ВОЗ относительно перспектив распространения сахарного диабета в мире важна своевременная и точная диагностика нарушений углеводного обмена. Гликированный гемоглобин — показатель, который при использовании стандартизованных методик дает интегрированное представление об уровне гликемии на протяжении длительного промежутка времени и помогает своевременно выявить нарушения углеводного обмена. При использовании гликированного гемоглобина в качестве диагностического критерия нарушений углеводного обмена или степени компенсации сахарного диабета важным является правильный подход к выбору метода определения данного показателя с учетом его аналитической надежности.

Ключевые слова: сахарный диабет, гликированный гемоглобин, гликирование, гликемический контроль.

Сахарный диабет (СД) в настоящее время является серьезной медицинской и социальной проблемой. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 году количество больных СД превысит 592 млн [1]. Но проблема состоит не только в распространенности СД, но и в быстром развитии осложнений, которые приводят к снижению качества жизни больного, инвалидизации и смерти. Для больных СД характерны раннее развитие и высокая частота сосудистых осложнений: при 2-м типе — макроаскулярных (поражение церебральных, коронарных и периферических сосудов) и микроаскулярных (ретинопатия, нефропатия, нейропатия), при 1-м типе — микроаскулярных. Особенностью течения СД 2-го типа является наличие хронических осложнений на момент установления клинического диагноза, что усугубляет течение заболевания и затрудняет возможности компенсации.

В настоящее время в Украине зарегистрировано 1,3 млн больных СД. При этом данные эпидемиологических исследований указывают на то, что количество пациентов с недиагностированными случаями СД в 2–2,5 раза превышает количество выявленных пациентов. Таким образом, для эндокринологов, терапевтов, семейных врачей важна проблема скрининга латентного СД.

Одним из методов выявления нарушений углеводного обмена является определение уровня гликемии. При этом необходимо учитывать, что полученный результат отражает концентрацию глюкозы только

на момент взятия крови, а значения гликемии имеют значительные колебания в течение суток. Таким образом, корреляция между единично определенным уровнем глюкозы и реальным уровнем гликемии слабая, и поэтому сделать вывод о достоверном наличии или отсутствии нарушения углеводного обмена у пациента между измерениями не представляется возможным. В рекомендациях ВОЗ (2006 г.) указано, что в 30 % случаев не представляется возможным диагностировать СД, используя определение гликемии натощак.

Показателем, который дает интегрированное представление об уровне гликемии на протяжении длительного промежутка времени, является гликированный гемоглобин (HbA_{1c}). Многие исследования подтверждают взаимосвязь HbA_{1c} и уровня гликемии пациента [2, 3].

В научной литературе в последние годы сложилось представление о двух, казалось бы, сходных процессах — гликозилировании и гликировании. Гликозилирование, а точнее, трансгликозилирование — это перенос остатка моносахарида на другой моносахарид с образованием гликозидной связи, который является ферментативным процессом [4]. Гликирование (неферментативное гликозилиро-

© Луценко Л.А., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

вание) — это неферментативное присоединение к аминокетонной группе белка (пептида или аминокислоты) моносахаридного остатка с образованием основания Шиффа, а затем кетамина. Для данного процесса необходимы следующие условия: 1) наличие свободных и неэкранированных NH_2 -групп у белка; 2) наличие альдегидов; 3) достаточное время контакта; 4) способность белка быстро менять конформацию и возвращаться в исходное состояние [4]. То есть термин «гликированный гемоглобин» более точно отражает процесс специфического соединения гемоглобина эритроцитов с глюкозой. Для обозначения неферментативного присоединения сахара к белку объединенная комиссия IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) по биохимической номенклатуре рекомендует использовать термин «гликирование», который предпочтительнее, чем термин «неферментативное гликозилирование» [4]. Существуют разные варианты гликированных гемоглобинов: HbA_{1a} , HbA_{1b} , HbA_{1c} . Корреляцию со степенью выраженности СД дает только вариант HbA_{1c} . Процесс гликирования необратим, его скорость (а также концентрация HbA_{1c}) прямо пропорциональна уровню гликемии.

У здоровых людей концентрация HbA_{1c} в крови колеблется от 4 до 5,9 %, у больных СД его уровень зависит от степени гипергликемии. Образовавшийся HbA_{1c} аккумулируется внутри эритроцитов и сохраняется в течение всего срока жизни эритроцита. Поскольку эритроциты, циркулирующие в крови, имеют разный возраст, рекомендуется ориентироваться на полупериод жизни эритроцитов — 60 суток. Таким образом, концентрация HbA_{1c} отражает уровень гликемии пациента за 60 (до 90) дней до исследования [5]. Наибольшее влияние на уровень HbA_{1c} оказывают последние 30 дней перед взятием анализа. Уровнем гликемии за это время обусловлено 50 % величины HbA_{1c} . Таким образом, ценность определения HbA_{1c} в том, что он характеризует средний уровень глюкозы в крови на протяжении длительного промежутка времени, то есть состояние углеводного обмена на протяжении последних 2–3 месяцев.

С точки зрения клинической ценности определение HbA_{1c} обладает рядом преимуществ в сравнении с определением гликемии:

- результат HbA_{1c} не зависит от приема пищи (возможно определение не натощак), физических нагрузок, психоэмоционального состояния пациента;

- взятие крови может проводиться в любое время: HbA_{1c} стабилен в широком диапазоне температур и временном интервале;

- возможность хранения образца крови для определения HbA_{1c} при 2–8 °С до 7 суток;

- обладает существенно более низкой биологической вариабельностью.

Существует прямая зависимость между значениями HbA_{1c} и уровнем гликемии (пре- и постпрандиальным), которая представлена в табл. 1.

Интерпретация результатов HbA_{1c} может быть затруднена. Разброс значений HbA_{1c} у двух людей с одинаковым средним показателем уровня глюкозы в крови может достигать 1 %, что обусловлено наличием разницы в лабораторных технологиях и индивидуальными различиями пациентов. Это подтверждает важность стандартизации методов исследования HbA_{1c} .

Стандартизация методов исследования гликированного гемоглобина

При исследовании HbA_{1c} необходимо учитывать метод его определения и аналитическую надежность используемого способа. Еще несколько десятилетий назад отсутствовала стандартизация методов измерения HbA_{1c} , что снижало клиническую эффективность использования данного теста. В 1993 году Американской ассоциацией клинической химии была разработана Национальная программа по стандартизации исследований HbA_{1c} (NGSP — The National Glycohemoglobin Standardization Program). В настоящее время производители тест-систем для измерения HbA_{1c} обязаны проходить проверку и получить сертификат соответствия DCCT (DCCT — Diabetes Control and Complications Trial). Американской диабетической ассоциацией (АДА) рекомендовано всем лабораториям использовать только тесты, сертифицированные NGSP [6, 7]. Основное требование, предъявляемое организацией NGSP к методам определения HbA_{1c} , — воспроизводимость с коэффициентом вариации (CV) менее 4 %. К сожалению, методы, используемые в лабораториях, далеко не всегда отвечают этим требованиям. Низкий CV является критически важным, если уровень HbA_{1c} в крови пациента близок к установленным границам компенсации СД. Значение CV выше 5 % не дает возможности использовать определение HbA_{1c} с диагностической целью, поскольку приведет к постановке ложноотрицательного диагноза.

На сегодняшний день известно более 20 методов определения HbA_{1c} [1]. Условно их можно разделить на хроматографические (жидкостная хроматография, аффинная хроматография), электрофоретические, иммунохимические, колориметрические. У каждого метода есть свои преимущества и недостатки (табл. 2).

Таблица 1. Соответствие целевых значений HbA_{1c} пре- и постпрандиальному уровню глюкозы плазмы

| HbA_{1c} , % | Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л | Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л |
|-----------------------|---------------------------------|--|
| < 6,5 | < 6,5 | < 8,0 |
| < 7,0 | < 7,0 | < 9,0 |
| < 7,5 | < 7,5 | < 10,0 |
| < 8,0 | < 8,0 | < 11,0 |

При всем многообразии методов, предлагаемых для определения HbA_{1c}, наиболее полно соответствует современным требованиям метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), принятый NGSP как референсный метод [8], который используется в большинстве ведущих лабораторий мира. Суть метода состоит в сорбции всех вариантов гемоглобина на ионообменной смоле колонки с последующим их разделением по различным фракциям под действием градиента pH буфера и детектированием.

Таким образом, при выборе лабораторией анализатора для исследования HbA_{1c} преимущество должно отдаваться анализаторам на основе референсного метода DCCT, каким является ВЭЖХ. Использование стандартизированных методов исследования дает лаборатории возможность получать максимально достоверные результаты исследований. Результатом отсутствия стандартизации лабораторного метода являются высокая ненадежность и разброс результатов HbA_{1c}, что приводит к недооценке или переоценке диагностики СД. Поэтому в повседневной клинической практике при получении результата HbA_{1c} врач должен задаться вопросом: исследование HbA_{1c} проведено в стандартизированной лаборатории или нет? То есть чрезвычайно важно, чтобы врач использовал в своей работе результаты исследований, полученные только в тех лабораториях, которые проводят исследование HbA_{1c} методами, сертифицированными NGSP.

Результаты измерения HbA_{1c} должны быть выражены в предложенных IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) единицах (ммоль/моль) и соответствующих показателях NGSP (%).

Роль HbA_{1c} в оценке гликемического контроля у больных СД подтверждена результатами United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) и

DCCT. HbA_{1c} — достоверный предиктор микро- и макрососудистых осложнений диабета, показатель рисков патологий беременности и плода. Согласно данным исследований, проводимых DCCT, риск развития и прогрессирования отдаленных осложнений СД 1-го типа коррелирует со степенью эффективности контроля уровня гликемии, выраженного в содержании HbA_{1c} в крови [9]. Достижение целевых показателей HbA_{1c} является ключевым моментом в предотвращении развития хронических осложнений [9–11].

Терапевтические цели при лечении сахарного диабета 2-го типа

Приказом МЗ Украины № 1118 от 21.12.2012 г. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» определены цели терапии, которые необходимо достичь при лечении СД 2-го типа (табл. 3).

АДА указывает на необходимость персонализированного подхода к определению целевых уровней HbA_{1c} и ведению пациентов с СД 2-го типа (табл. 4).

При выборе индивидуального целевого уровня HbA_{1c} следует учитывать:

1) возраст пациента. При этом необходимо понимать, что функциональное изнашивание органов и систем (биологический возраст) каждого человека строго индивидуально, в результате чего невозможно четко разграничить цели гликемического контроля;

2) ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ). Данное понятие позволяет оценить общее состояние пациента и вероятность развития у него сосудистых осложнений (даже в большей степени, чем возраст). Так, цели гликемического контроля могут быть менее строгими у пациентов с ОПЖ < 5 лет, поскольку про-

Таблица 2. Основные лабораторные методы определения HbA_{1c}

| Используемый метод | Преимущества | Недостатки |
|--|---|--|
| Ионообменная хроматография | — Полностью автоматический — Высокая воспроизводимость — Результаты не требуют подтверждения | — Необходимость использования специализированного оборудования |
| Аффинная хроматография | — Сертифицированный метод — Возможность выполнения единичных исследований в кабинете врача | — Высокая стоимость расходных материалов — Непрямое определение фракции HbA _{1c} |
| Иммунотурбидиметрия | — Сертифицированный метод — Возможность выполнения анализа на биохимическом анализаторе, установленном в лаборатории | — Необходимость ручной пробоподготовки — Клинически значимая интерференция в присутствии гемоглобинов F (> 10 %), C и S |
| Ионообменная хроматография низкого давления | — Хорошая корреляция с методом ВЭЖХ | — Необходимость пробоподготовки — Низкая производительность, интерференция в присутствии HbF |
| Аффинная хроматография с использованием микроколонок | — Относительно низкая стоимость | — Не отвечает требованиям NGSP — Высокие трудозатраты |

Таблиця 3. Целі терапії при ліченні СД 2-го типу

| Параметри | Целі терапії (результати лабораторних досліджень) |
|---|--|
| HbA _{1c} , % | Общепринятый уровень для большинства пациентов составляет ≤ 7 при референсных значениях, но может устанавливаться индивидуально, учитывая имеющиеся осложнения. Уровень ≤ 6,5 устанавливается у пациентов с высокой ожидаемой продолжительностью жизни, без сердечно-сосудистых заболеваний, без риска развития гипогликемического состояния, у тех, у кого это достижимо. Уровень ≤ 7,5 устанавливается у пациентов с низкой ожидаемой продолжительностью жизни, с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с риском развития гипогликемического состояния, у тех, у кого это не представляется достижимым |
| Глюкоза плазмы капиллярной крови натощак, ммоль/л | < 5,6 |
| Глюкоза плазмы капиллярной крови после еды, ммоль/л | < 10 |

гноз жизни такого пациента, как правило, определяется тяжелым основным заболеванием (например, онкологической патологией). У пациентов молодого и среднего возраста с высокой ОПЖ рекомендуется достижение более строгих целей контроля гликемии для предупреждения развития сосудистых осложнений СД;

3) наличие тяжелых осложнений. В исследовании ACCORD подтверждено, что при наличии у пациента сердечно-сосудистых осложнений при достижении нормогликемии возрастает частота развития гипогликемических состояний, которые влекут за собой кардио- и цереброваскулярные катастрофы;

4) риск развития тяжелых гипогликемий. Возможность строгого контроля гликемии ограничена, поскольку влечет за собой высокий риск сердечно-сосудистой смертности.

Терапевтические цели при лечении сахарного диабета 1-го типа

Согласно современным рекомендациям (АДА, 2013), значение HbA_{1c} < 7,0 % является целевым для большинства пациентов с СД 1-го типа при условии отсутствия гипогликемических реакций. Таким образом, обеспечивается эффективная профилактика микрососудистых осложнений диабета. При этом у некоторых пациентов (небольшой стаж диабета, отсутствие осложнений СД и сопутствующих заболеваний) рекомендуется рассматривать более жесткие целевые значения HbA_{1c} < 6,5 %, если они могут быть достигнуты при отсутствии гипогликемических состояний. У пациентов с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, тяжелыми диабетическими осложнениями или сопутствующими заболеваниями рекомендуется установить менее жесткие цели — HbA_{1c} < 8 %.

Таблиця 4. Індивідуальні цільові значення HbA_{1c} при СД 2-го типу (АДА, 2010)

| | Возраст | | |
|-----------------------|---------|---------|---------------------------|
| | Молодой | Средний | Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет |
| HbA _{1c} , % | 6–6,5 | 6,5–7,0 | 7–7,5 |

У детей, подростков целевые значения HbA_{1c} могут колебаться от 7 до 8,5 % в зависимости от возраста, наличия гипогликемических эпизодов, физической активности, возможности контроля приема углеводов (табл. 5).

Учитывая возможности высокой стандартизации исследования HbA_{1c}, в настоящее время АДА (2010 г.) предлагает использовать HbA_{1c} не только как критерий компенсации СД, но и с целью ранней диагностики нарушений углеводного обмена (табл. 6). Пороговым предложено считать значение HbA_{1c}, равное 6,5 %.

С 2012 г. использование HbA_{1c} для диагностики СД одобрено и в Украине (приказ МЗ Украины № 1118 от 21.12.2012 г. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу»).

Таким образом, если учесть последние рекомендации диабетологических организаций, то показателями к определению HbA_{1c} являются:

- скрининг и диагностика СД;
- мониторинг течения и контроля проводимого лечения больных СД, определение степени компенсации СД;

Таблиця 5. Індивідуальні цільові значення HbA_{1c} при СД 1-го типу у дітей (АДА)

| Возраст, лет | HbA _{1c} , % | HbA _{1c} (при отсутствии серьезных эпизодов гипогликемий), % |
|--------------|-----------------------|---|
| 0–6 | < 8,5 | < 8 |
| 6–12 | < 8 | < 7,5 |
| 13–19 | < 7,5 | < 7 |

Таблиця 6. Інтерпретація результатів HbA_{1c} (АДА, 2010)

| Уровень HbA _{1c} , % | Інтерпретація результату |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| < 5,7 | Отсутствие СД |
| 5,7–6,4 | Повышенный риск диабета (предиабет) |
| 6,5 и выше | СД |

Таблиця 7. Фактори, впливаючі на рівень HbA_{1c}

| Повышающие уровень HbA _{1c} | Понижающие уровень HbA _{1c} |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> — Дефицит витамина B₁₂ и железа — Угнетение эритропоэза — Алкоголизм — Хроническая почечная недостаточность — Увеличение сроков жизни эритроцитов (спленэктомия) — Гипербилирубинемия — Лекарственные препараты (гидрохлортиазид, индапамид, пропранолол, морфин) | <ul style="list-style-type: none"> — Ретикулоцитоз — Хронические заболевания печени — Снижение сроков жизни эритроцитов (гемоглобинопатии, спленомегалия, ревматоидный артрит) — Гипертриглицеридемия — Лекарственные препараты (препараты эритропоэтина, железа; витамины B₁₂, C, E; аспирин; противовирусные) |

— обстеження вагітних жінок з метою діагностики гестаційного діабета, оцінки ризику вроджених патологій плода;

— оцінка ризиків загальної смертності, інфарктів міокарда, ішемічних інсультів, діабетическої ретинопатії, нефропатії, нейропатії, колоректального раку.

При інтерпретації результату HbA_{1c} необхідно учити наявність факторів, впливаючих на рівень даного показателя (табл. 7).

Таким образом, использование уровня гликированного гемоглобина рекомендовано в качестве критериев компенсации СД и диагностики нарушений углеводного обмена. При этом врач должен остановить свой выбор на стандартизированном методе исследования, а также учесть наличие различных факторов, влияющих на уровень HbA_{1c}.

Список литературы

1. International Diabetes Federation, diabetes atlas. — 6th ed. // International Diabetes Federation. — 2013. — 159 p.
2. Gonen B.A. Hemoglobin A_{1c}: An indicator of the metabolic control of diabetic patients / B.A. Gonen, A.H. Rubinstein, H. Rochman et al. // The Lancet. — 1977. — Vol. 310. — P. 734-737.
3. Koenig R.J. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus / R.J. Koenig, C.M. Peterson, R.L. Jones et al. //

New England Journal of Medicine. — 1976. — Vol. 295, № 8. — P. 417-420.

4. Королев В.А. Метод изoeлектрофокусирования и фотокolorиметрия для определения гемоглобина A_{1c} / В.А. Королев, В.И. Молчанов // Биомедицинская химия. — 2006. — Т. 52, № 2. — С. 200-210.

5. Питерс-Хармел Э. Сахарный диабет: диагностика и лечение / Э. Питерс-Хармел, Р. Матур: Пер. с англ. — М.: Практика, 2008. — 496 с.

6. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes — 2010 // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33(1). — P. 511-561.

7. International expert committee report on the role of the A_{1c} assay in the diagnosis of diabetes // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32(7). — P. 1327-1334.

8. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood // Clin. Chem. Lab. Med. — 2002. — Vol. 40(1). — P. 78-89.

9. DCCT. The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial // Diabetes. — 1995. — Vol. 44(8). — P. 968-983.

10. Stratton J.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective, observational study / J.M. Stratton, A.I. Adler, A.W. Neil et al. // BMJ. — 2000. — Vol. 321. — P. 405-412.

11. Гнуди Л. Результати та вплив досліджень ACCORD у ADVANCE / Л. Гнуди // Diabetes voice. — 2009. — Vol. 54, № 1. — С. 29-32.

Получено 03.11.14 ■

Луценко Л.А.

Київський міський клінічний ендокринологічний центр

РОЛЬ ГЛІКОВАНОГО ГЕМОГЛОБІНУ В ДІАГНОСТИЦІ ТА МОНІТОРИНГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Резюме. З урахуванням поширеності цукрового діабету, можливості раннього та швидкого розвитку його ускладнень, великої кількості недиагностованих випадків і невтішних прогнозів ВООЗ щодо перспектив поширення цукрового діабету у світі важливою є своєчасна та точна діагностика порушень вуглеводного обміну. Глікований гемоглобін — показник, що при використанні стандартизованих методик дає інтегроване уявлення про рівень глікемії впродовж значного проміжку часу та дозволяє своєчасно виявити порушення вуглеводного обміну. При використанні глікованого гемоглобіну як діагностичного критерію порушень вуглеводного обміну або ступеня компенсації цукрового діабету важливим є правильний підхід до вибору методу визначення даного показника з урахуванням його аналітичної надійності.

Ключові слова: цукровий діабет, глікований гемоглобін, глікування, глікемічний контроль.

Lutsenko L.A.

Kyiv Municipal Clinical Endocrinological Center, Kyiv, Ukraine

THE ROLE OF GLYCATED HEMOGLOBIN IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF DIABETES MELLITUS

Summary. Considering the prevalence of diabetes mellitus, the possibility of early and rapid progression of its complications, a large number of undiagnosed cases and disappointing prognosis of the World Health Organization on the prospects of diabetes mellitus spreading in the world, timely and accurate diagnosis of carbohydrate metabolism disorders is important. The glycated hemoglobin is an indicator that, while using the standardized methods, provides an integrated view of the glycemia level during a long period of time and helps to detect timely the carbohydrate metabolism disorders. While using the glycated hemoglobin as a diagnostic criterion of carbohydrate metabolism disorders or degree of diabetes mellitus compensation, the correct approach to the choice of the method of this index determination, considering its analytical reliability, is important.

Key words: diabetes mellitus, glycated hemoglobin, glycation, glycemic control.



Захворювання органів дихання? Імупрет®



- перешкоджає поширенню інфекції¹
- зміцнює імунітет²
- захищає від рецидивів та ускладнень³

Розкриваючи силу рослин

Імупрет®. Показання до застосування. Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. **Спосіб застосування та дози.** В залежності від симптомів захворювання препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: дорослі та діти від 12 років – по 25 крапель або по 2 табл. 5–6 разів на день, діти 6–11 років – по 15 крапель або по 1 табл. 5–6 разів на день, діти з 2 до 5 років – по 10 крапель 5–6 разів на день, діти з 1 до 2 років – по 5 крапель 5–6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей (Є. Прохоров) // Здоров'я України, 29 № 3 (88), лютий 2004.
2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) // Здоров'я України, № 5 (136) лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгону Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская) // ЖУНГБ, № 3/2005, с. 74-76.
3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей (Є. Прохоров) // Здоров'я України, 29, № 3 (88), лютий 2004; Саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) // Сучасна педіатрія, № 3 (43), 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmel) // Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.С. № UA/6909/01/01 від 26.07.12. **Імупрет® таблетки:** Р.П. № UA/6909/02/01 від 26.07.12.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

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 у галузі охорони здоров'я.

УДК 615.035.4-616.035-616.61-002



ИВАНОВ Д.Д., КУШНИРЕНКО С.В.

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

ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье приведены данные о клинической эффективности, переносимости и безопасности иммунопрофилактики острых респираторных вирусных инфекций и эпизодов обострения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей с хроническим гломерулонефритом. Показано, что использование препарата Имупрет в комплексном лечении хронического гломерулонефрита у детей приводит к снижению в 2,2 раза заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями, в 1,6 раза — числа эпизодов обострения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и на 32 % — частоты обострений хронического гломерулонефрита.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, дети, Имупрет.

Введение

В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа детей, страдающих хроническим гломерулонефритом (ХГН). Данное заболевание склонно к обострению и протекает на фоне нарушений иммунологической резистентности организма. Важно отметить, что в большинстве случаев пусковым фактором, ведущим к рецидиву гломерулонефрита, является сезонная острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) или обострение хронической лор-патологии со стороны верхних дыхательных путей (ВДП).

В связи с этим снижение заболеваемости ОРВИ, лечение рецидивирующей и хронической патологии ВДП являются эффективными мерами профилактики обострения гломерулонефрита. При этом среди приоритетов отечественного здравоохранения и медицинской науки важное место занимает внедрение в клиническую практику лекарственных средств, безопасных и эффективных для применения у детей. Несмотря на то что возможность профилактики обострений (снижение частоты) рецидивирования ХГН за счет профилактики сезонных ОРВИ и лечения патологии ВДП очевидна, современная медицина сталкива-

ется с определенными трудностями в этой сфере. Прежде всего необходимо обеспечить восстановление функции естественных барьеров ВДП, иммунологической реактивности, с другой стороны, учитывая особенность данного контингента пациентов, такое лечение должно совмещать в себе максимальную безопасность и не менять вектор иммунологической реактивности. Исходя из этого, иммунореабилитация должна включать в себя нормализацию питания, режима дня, рациональное закаливание и использование препаратов натурального происхождения, влияющих на неспецифическую резистентность организма.

В настоящее время накоплен достаточный опыт применения растительного иммуномодулятора Имупрет для профилактики ОРВИ и лечения хронической патологии ВДП. Получены данные,

Адрес для переписки с авторами:

Иванов Дмитрий Дмитриевич
E-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

© Иванов Д.Д., Кушнirenко С.В., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

подтверждающие его потенциал в отношении профилактики сезонных ОРВИ и хронических заболеваний, имеющих тенденцию к обострению на фоне респираторных инфекций (хронический аденоидит, тонзиллит и т.д.). По этой причине мы выбрали этот фитопрепарат в составе иммунореабилитационного комплекса. Демонстрация возможности препарата Имупрет способствовать сокращению числа рецидивов хронического гломерулонефрита путем профилактики ОРВИ и обострений хронических воспалительных заболеваний ВДП открыла бы дополнительные возможности в лечении данной нефрологической проблемы.

Компоненты, входящие в состав препарата Имупрет, проявляют комплексную активность. Прежде всего растительные флавоноиды в составе данного лекарственного средства повышают кислородный взрыв в иммунных клетках, ответственных за реакции клеточного иммунитета. Таким образом, повышается эффективность иммунных реакций против чужеродных антигенов без изменения вектора их направленности. Кроме повышения эффективности неспецифических иммунных реакций, при терапии данным иммуномодулятором усиливается продукция интерферонов и защитных иммуноглобулинов слизистыми, что важно как для санации ВДП при хронических воспалительных заболеваниях, так и для предупреждения сезонных ОРВИ. Противовоспалительный эффект препарата способствует подавлению латентного воспаления со стороны лимфоидной ткани ВДП.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация противорецидивной терапии хронического гломерулонефрита у детей, часто болеющих ОРВИ.

Материалы и методы

В ходе одного эпидемиологического сезона мы изучали клиническую эффективность, переносимость и безопасность иммунопрофилактики ОРВИ и эпизодов обострения воспалительных заболеваний ВДП у детей, страдающих ХГН, с применением растительного иммуномодулятора Имупрет.

В открытое проспективное моноцентровое неинтервенционное исследование были включены 52 ребенка (средний возраст $6,7 \pm 1,2$ года), страдающих ХГН, а также имеющих в анамнезе частые ОРВИ и/или хронические заболевания ВДП.

В зависимости от схемы ведения пациенты были распределены на 2 группы: основную ($n = 27$) и группу сравнения ($n = 25$). В основной группе проводили иммунопрофилактику ОРВИ и эпизодов обострения заболеваний ВДП, используя препарат Имупрет в возрастных дозировках на протяжении 30 дней. Пациенты группы сравнения не получали иммунопрофилактических средств.

За пациентами устанавливали 12-месячное наблюдение, мониторируя состояние здоровья, заболеваемость ОРВИ, частоту и тяжесть обострений воспалительных заболеваний ВДП и ХГН. Также в основной группе оценивали переносимость и безопасность применения препарата Имупрет.

Критериями включения являлись следующие: ХГН, изолированный мочевого синдром (ИМС), нефротическая форма (НФ), в период частичной или полной клинико-лабораторной ремиссии, без нарушения функции почек (НФП); возраст от 3 до 15 лет; наличие хронической патологии ротоглотки (тонзиллит, аденоидит, фарингит) в фазе ремиссии не менее 1 месяца; более 4 эпизодов ОРВИ за эпидемиологический сезон.

Критерии исключения: ХГН, ИМС или НФ, в период обострения, без или с НФП; прием ГКС или цитостатиков (при НФ); обострение хронического заболевания ротоглотки.

Пациенты были обследованы по общеклинической программе, которая включала общий и биохимический анализ крови, бактериологическое исследование мазка с поверхности небных дужек и задней стенки глотки (табл. 1), анализы мочи (общий, суточная протеинурия и др.).

Математическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере, используя методы вариационной статистики. Для определения различий между группами использовали критерий Стьюдента (t), различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Все обследованные пациенты страдали различной хронической патологией ВДП (как одной, так и сочетанной), в том числе: хроническим тонзиллитом (38 детей), хроническим аденоидитом (29 детей), хроническим фарингитом (16 детей).

Таблица 1. Спектр возбудителей у пациентов с ХГН и хронической патологией ротоглотки по данным бактериологического исследования мазка с поверхности небных дужек и задней стенки глотки

| Возбудитель | Количество случаев | |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | Основная группа ($n = 27$) | Группа сравнения ($n = 25$) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 13 | 10 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 4 | 6 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2 | 4 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 2 | 1 |
| Ассоциация микроорганизмов | 6 | 4 |

Таблица 2. Динамика снижения показателей заболеваемости ОРВИ и воспалительными заболеваниями ВДП за 12-месячный период наблюдения

| Показатель | Основная группа (n = 27) | | Группа сравнения (n = 25) | |
|--|--------------------------|---------------|---------------------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Число эпизодов обострения воспалительных заболеваний ВДП | 5,4 ± 0,2 | 3,30 ± 0,05* | 5,16 ± 0,20 | 4,72 ± 0,10** |
| Число эпизодов ОРВИ | 5,66 ± 0,20 | 2,48 ± 0,10* | 5,12 ± 0,20 | 4,68 ± 0,10** |

Примечания: достоверность различий: * — до и после лечения в основной группе, $p < 0,05$; ** — после лечения в группе сравнения, $p < 0,05$.

За предыдущий год до включения в исследование у всех детей отмечались частые эпизоды ОРВИ (среднее значение 5,32 раза за сезон). Частота обострения хронических воспалительных заболеваний ВДП составила 5,34 раза за холодный сезон. При бактериологическом исследовании у всех детей определялась различная патогенная и условно-патогенная микрофлора.

Анализ профилактической эффективности использования препарата Имупрет показал снижение в 2,2 раза (на 56,2 %) заболеваемости ОРВИ ($p < 0,05$) в сопоставлении с группой сравнения, в которой данный показатель составил 8,6 % (табл. 2). Частота обострения хронических заболеваний ВДП на протяжении года в основной группе также снизилась в 1,6 раза (на 38,8 %) по сравнению с прошлым годом, что существенно выше, чем в группе сравнения (8,5 %) ($p < 0,05$).

Значимое уменьшение частоты ОРВИ и обострений хронической воспалительной патологии ротоглотки в основной группе коррелировало с изменением частоты рецидивирования ХГН. Этот показатель составил 1,3 случая в год, что на 32,3 % меньше, чем за предыдущий период. В группе сравнения частота обострений ХГН уменьшилась лишь на 12 % ($p < 0,05$) (рис. 1). Это позволило повысить контроль над течением ХГН у детей основной группы, в то время как в группе сравнения

аналогичной позитивной динамики отмечено не было.

Результаты 12-месячного мониторинга состояния здоровья детей с ХГН показали, что проведенные иммунопрофилактические мероприятия характеризовались хорошей переносимостью. Анализ течения периода наблюдения показал, что побочных эффектов, нежелательных явлений при применении препарата Имупрет у наблюдаемых детей зарегистрировано не было. Особое внимание при этом уделялось особенностям течения ХГН, которое характеризовалось отсутствием неблагоприятного влияния иммунопрофилактики. При этом ухудшения в состоянии детей в целом, а также в течении ХГН отмечено не было.

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о хорошей переносимости, высокой клинической, а также профилактической эффективности иммунопрофилактики с применением препарата Имупрет у детей с ХГН. Так, благодаря иммунопрофилактике было достигнуто не только снижение заболеваемости ОРВИ и воспалительными заболеваниями ВДП, но и сокращение частоты обострений ХГН, в результате чего удалось повысить контроль над течением ХГН у детей.

Список литературы

1. Абатуров О.С., Герасименко О.М. Медикаментозна регуляція активності механізмів неспецифічного захисту слизової оболонки травного тракту у дітей, хворих на хронічний *Helicobacter pylori*-асоційований гастродуоденіт / О.С. Абатуров, О.М. Герасименко // Современная педиатрия. — 2011. — № 4. — С. 130-133.
2. Булгакова В.А., Ханова Н.И., Антонова Е.В. Лечебно-профилактическая эффективность отечественного противовирусного препарата в педиатрии / В.А. Булгакова, Н.И. Ханова, Е.В. Антонова [и др.] // Педиатрия. — 2013. — Т. 92, № 3. — С. 78-85.
3. Дрынов Г.И. Клинико-иммунологическая характеристика и эффективность консервативного лечения хронического тонзиллита у детей / Г.И. Дрынов // Природная медицина. — 2014. — № 1. — С. 68-71.
4. Мельников О.Ф. Иммунореабилитационный потенциал препарата Имупрет / О.Ф. Мельников // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2011. — № 1. — С. 65-69.
5. Моренко М.А. Использование препарата Имупрет (Тонзилгон Н) в комплексной терапии бронхиальной астмы у ча-

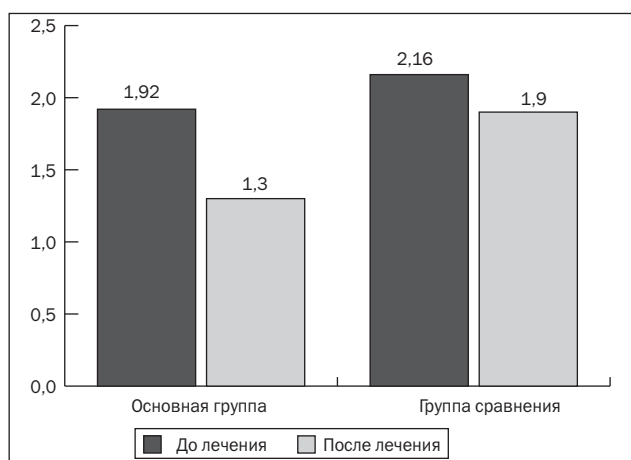


Рисунок 1. Уменьшение частоты рецидивов ХГН на протяжении 12-месячного периода наблюдения

сто болючих дітей / М.А. Моренко // Здоров'я України. — 2012. — № 4(12). — С. 48-51.

6. Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Андрієнко Т.Г. Новий підхід до імунотерапії у дітей / Л.С. Овчаренко, А.О. Вертегел, Т.Г. Андрієнко [та ін.] // Сучасні медичні технології. — 2009. — № 3. — С. 11-18.

7. Омельченко Л.И., Ошлянская Е.А. Актуальные вопросы вторичной профилактики суставного синдрома у детей / Л.И. Омельченко, Е.А. Ошлянская // Современная педиатрия. — 2010. — № 1. — С. 43-47.

8. Федорова О.А. Фитоиммунокоррекция в формате современных медицинских технологий и стандартов. Имупрет — опыт и перспективы клинического применения /

О.А. Федорова // Український медичний часопис. — 2014. — № 2. — С. 87-94.

9. Подікова О.А. Вплив фітонепрепарату «Імупрет» на індексні показники периферичної крові дітей з рецидивними респіраторними інфекціями / О.А. Подікова // Современная педиатрия. — 2012. — № 4. — С. 122-127.

Рецензенти: зав. відделом дитської урології ГУ «Інститут урології НАМНУ» д.м.н. В.Ф. Петербургський; професор кафедри педиатрії № 2 НМАПО ім. П.Л. Шупика д.м.н. Т.В. Марушко

Поступила в редакцію 23.09.14,
получена в исправленном виде 19.10.14 ■

Іванов Д.Д., Кушніренко С.В.

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

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ІМУПРЕТ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ

Резюме. В статті наведені дані про клінічну ефективність, переносимість і безпеку імунотерапії гострих респіраторних вірусних інфекцій та епізодів загострення запальних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей із хронічним гломерулонефритом. Доведено, що застосування препарату Імупрет в комплексному лікуванні хронічного гломерулонефриту у дітей сприяє зниженню у 2,2 раза захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції, у 1,6 раза — числа епізодів загострення запальних захворювань верхніх дихальних шляхів і на 32 % — частоти загострень хронічного гломерулонефриту.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, діти, Імупрет.

Ivanov D.D., Kushnirenko S.V.

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

APPLICATION OF IMUPRET IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

Summary. The article presents data on clinical efficacy, tolerability and safety of immunotherapy of acute respiratory viral infections and exacerbation of episodes of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children with chronic glomerulonephritis. It is shown that use of Imupret in combination therapy of chronic glomerulonephritis in children leads to a reduction by 2.2 times of the incidence of acute respiratory viral infections, by 1.6 times — the number of episodes of acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract and by 32 % — the incidence of chronic glomerulonephritis exacerbations.

Key words: chronic glomerulonephritis, children, Imupret.

УДК 616.61-002.3-036.1-085.33+615.015.8



ЧУБ О.І., БІЛЬЧЕНКО О.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

ВИЯВЛЕННЯ ПЛАЗМІД-ІНДУКОВАНИХ ГЕНІВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ Й БЕЗ НЬОГО

Вступ

Інфекції сечової системи (ІСС) є найбільш поширеною групою інфекційних захворювань, переважно за рахунок хронічного пієлонефриту (ХП), на частку якого в структурі вказаної групи хвороб припадає понад 90 % випадків [1]. В Україні ХП посідає друге місце серед усіх причин, що призводять до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН) [2]. У США на частку ІСС припадає понад 100 000 госпіталізацій щорічно, найчастіше з приводу пієлонефриту [6].

На тлі супутнього цукрового діабету (ЦД) ХП діагностується практично в кожного четвертого хворого, що у 2–3 рази частіше, ніж у загальній популяції [3, 4].

Препаратами емпіричної терапії ХП є β -лактами та фторхінолони, і зростаюча резистентність до них уропатогенів обмежує терапевтичні можливості [6, 7]. Основним механізмом резистентності до β -лактамів є вироблення β -лактамаз. Протягом останніх років збільшується кількість штамів мікроорганізмів, що мають плазмідні β -лактамази розширеного спектра дії (β ЛРС) [7, 8]. Більшість штамів, що продукують ці ферменти, також проявляють корезистентність до триметоприму, фторхінолонів і аміноглікозидів [9].

Метою нашого дослідження було вивчити поширеність плазмід-індукованих β ЛРС серед хворих на ХП із супутнім ЦД 2-го типу й без нього та виявити фактори, що можуть сприяти колонізації сечового тракту β ЛРС-продукуючими бактеріями.

Матеріали та методи

Було обстежено 105 хворих на ХП: 72 пацієнти (І група) без супутнього ЦД 2-го типу, 32 хворі (ІІ

група) — із супутнім ЦД 2-го типу. Серед обстежених були 91 (86,7 %) жінка й 14 (13,3 %) чоловіків, середній вік становив $56,9 \pm 1,7$ року. Серед обстежених у 21 (20 %) хворого на ХП було діагностовано І стадію ХХН, у 28 (26,7%) — ІІ стадію, ІІІ стадію ХХН мали 27 (25,7 %) пацієнтів, ІV — 29 (27,6 %). Для визначення стадії ХХН ми використовували класифікацію хвороб для нефрологічної практики згідно з наказом МОЗ України № 65/462 від 30.09.03 та рішенням 4-го з'їзду Української асоціації нефрологів (2013) [5]. Ступінь порушення функції нирок оцінювали шляхом розрахунку швидкості клубочкової фільтрації, що здійснювали за формулою СКД-ЕРІ (KDIGO, 2012).

Методи обстеження включали:

1. Методи оцінки стану хворого й верифікації діагнозу (збір анамнезу, загальний огляд, лабораторні та інструментальні методи) проводилися згідно з чинними рекомендаціями [1].

2. Методи оцінки ефективності антибіотикотерапії вивчалися в динаміці клінічних симптомів і лабораторних показників.

Адреса для листування з авторами:

Чуб Ольга Ігорівна

61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58, кафедра терапії та нефрології, Харківська медична академія післядипломної освіти

E-mail: o.chub@mail.ru

© Чуб О.І., Більченко О.В., 2014

© «Нирки», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

3. Методи оцінки резистентності *in vitro* — проводився посів сечі на флору й чутливість до антибактеріальних препаратів.

4. Методи дослідження плазмід-індукованих механізмів резистентності полягали в діагностиці генів TEM, SHV і CTX-M, що кодують вироблення βЛРС, шляхом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ПЛР проводили за стандартною схемою за допомогою програмованого термоциклера «Терцик-2» фірми «ДНК-технологія» [11].

Результати

Серед обстежених 105 хворих у 22 (20,9 %) виявилися гени резистентності: 11 (36,7 %) генів blaTEM, 11 (36,7%) — blaCTX-M і 8 (26,7%) — blaSHV. У першій групі частота виявлення βЛРС становила 27,4 %, у другій групі — 31,3 %. Типи виявлених генів по групах подані на рис. 1.

Аналіз виявлення плазмідних βЛРС залежно від статі та віку показав, що серед чоловіків питома вага генів резистентності становила 14,3 %, серед жінок — 30,8 %. Залежно від віку встановлено, що в пацієнтів віком понад 55 років частота колонізації βЛРС-продукуючими бактеріями вірогідно вища, ніж у пацієнтів віком до 55 років (37,9 проти 12,8 %, $p < 0,05$). Подібна тенденція спостерігається у хворих на ХП як із супутнім ЦД 2-го типу, так і без нього (рис. 2).

При проведенні аналізу поширеності плазмід-індукованих механізмів резистентності у хворих із різними стадіями ХХН виявлено тенденцію до збільшення колонізації сечового тракту βЛРС-продукуючими бактеріями при прогресуванні ХХН. Так, у хворих із ХХН I ст. частота виявлення генів резистентності становила 9,5 %, з ХХН II ст. — 17,9 %, ХХН III ст. — 44,4 % ($p < 0,05$), а в пацієнтів із вираженою нирковою

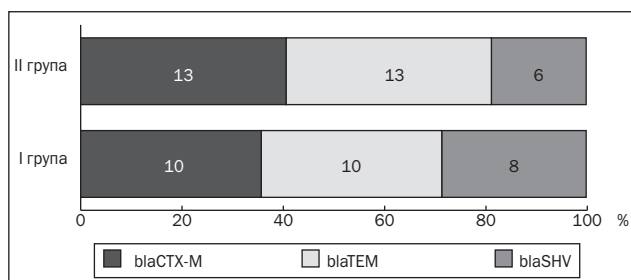
недостатністю ХХН IV ст. — 37,9 % ($p = 0,07$). У хворих на ХП із супутнім ЦД 2-го типу питома вага генів резистентності на початкових стадіях ниркової недостатності була дещо вищою, проте вірогідних відмінностей між групами не виявлено (рис. 3).

З метою підвищення ефективності антибіотикотерапії проводиться пошук факторів ризику, що можуть сприяти колонізації сечового тракту бактеріями з плазмідними βЛРС. Ми проаналізували тривалість хронічного пієлонефриту, факт стаціонарного лікування протягом року та прийом антибіотиків у зв'язку з наявністю генів резистентності. Встановлено, що тривалість ХП понад 10 років, випадок стаціонарного лікування протягом року та прийом антибіотиків з різних причин у поточному році вірогідно пов'язані з виявленням плазмід-індукованих βЛРС (рис. 4).

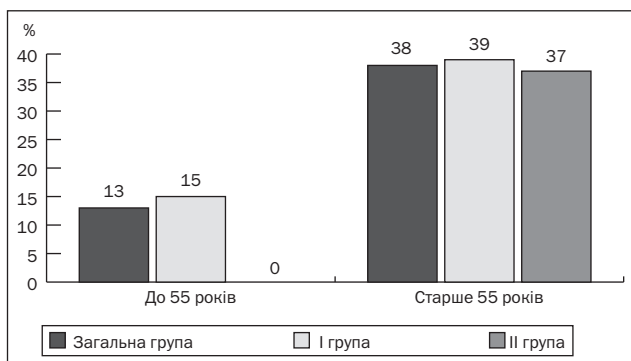
Обговорення результатів

Резистентність до β-лактамів, обумовлена плазмід-індукованими βЛРС, зростає, особливо протягом останніх 20 років. Згідно з даними річного звіту Європейського товариства з епідагляду за антимікробною резистентністю (EARS-Net) за 2013 рік, поширеність βЛРС серед клінічних штамів *E.coli* та *K.pneumoniae*, резистентних до 3-ї генерації цефалоспоринів, варіює в межах 85–100 % [7, 12]. У нашому дослідженні виявлення плазмід-індукованих βЛРС становило 26,1 %, серед яких типи TEM і CTX-M були найпоширенішими.

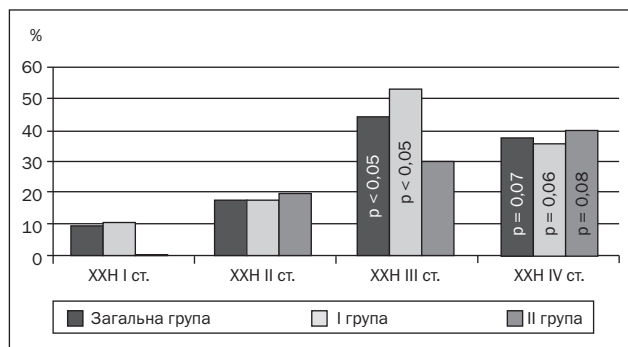
Згідно з дослідженнями, до факторів ризику колонізації або інфекцій, спричинених βЛРС-



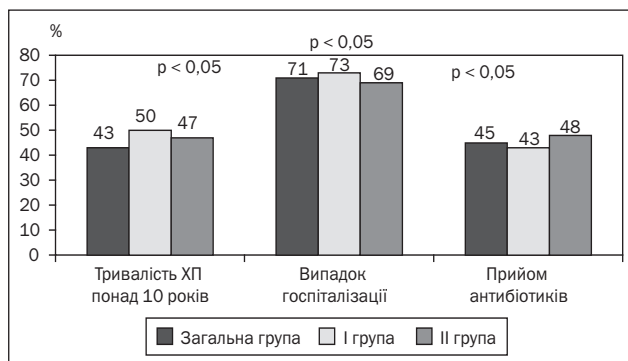
Рисунік 1. Типи βЛРС в обстежених хворих



Рисунік 2. Виявлення βЛРС залежно від віку



Рисунік 3. Виявлення βЛРС залежно від стадії ХХН



Рисунік 4. Фактори ризику колонізації βЛРС

продукуючими організмами, можна віднести: чоловічу стать; вік 65 років і більше; випадок недавньої госпіталізації; лікування в попередні 3 місяці цефалоспоридами, пеніцилінами та фторхінолонами; захворювання простати; деменція; діабет [13–15]. При аналізі отриманих даних встановлено, що в жінок питома вага генів резистентності була дещо вищою, ніж у чоловіків (30,8 проти 14,3 %); у віковому діапазоні старше 55 років колонізація βЛРС-продукуючими бактеріями вірогідно зростає (37,9 проти 12,8 %, $p < 0,05$); тривалість ХП більше 10 років, випадок госпіталізації та прийом антибіотиків у поточному році вірогідно пов'язані з наявністю βЛРС; хворі з нирковою недостатністю (ХХН, IV стадія) мають вірогідно вищу питому вагу генів резистентності ($p < 0,05$ для пацієнтів із ХХН III ст. та $p = 0,07$ для хворих із ХХН IV ст.); проте виявлення генів резистентності у хворих на ХП із супутнім ЦД 2-го типу та без нього вірогідно не відрізняється (31 проти 27 %).

Наявність генів стійкості серед уропатогенів свідчить про високу швидкість поширення за допомогою плазмід. Тому суворе дотримання рекомендацій щодо призначення та дозування антибактеріальних препаратів, ідентифікація βЛРС-продукуючих бактерій є необхідним засобом запобігання поширенню мультирезистентності.

Висновки

1. Поширеність плазмід-індукованих механізмів резистентності серед хворих на ХП становить 26,1 %.

2. β-лактамази типів TEM і CTX-M — найпоширеніші механізми антибіотикорезистентності в нашому дослідженні, вони виявляються з однаковою частотою — 36,7 %.

3. До факторів, що можуть сприяти колонізації сечового тракту βЛРС-продукуючими бактеріями, можна віднести: вік 55 років і більше, наявність ХХН III та IV стадій, тривалість захворювання понад 10 років, факт стаціонарного лікування упродовж останнього року, прийом антибіотиків із різних причин у поточному році.

Конфлікт інтересів. При підготовці матеріалів до публікації автори не отримували гонорарів і не мали іншої матеріальної зацікавленості.

Список літератури

1. Колесник М.О. Адаптована клінічна настанова з кращої практики діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок / М.О. Колесник, Н.М. Степанова, Л.О. Лебідь [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. — 2012. — № 2(34). — С. 53-77.
2. Колесник М.О. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю в Україні / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова, Н.І. Козлюк, С.С. Николаєнко // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — № 3(39). — С. 3-14.
3. Колесник Н.А. Почка и диабет: от понимания проблемы к своевременной и адекватной терапии / Н.А. Колесник // Здоров'я України. — 2009. — № 13-14. — С. 13-15.
4. Переверзев А.С. Особенности инфекций мочевых путей у пациентов с сахарным диабетом / А.С. Переверзев // Здоров'я України. — 2008. — № 8. — С. 10-11.
5. Колесник М.О. Класифікація хвороб сечової системи для нефрологічної практики / М.О. Колесник, І. Дудар, Н. Степанова [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. — 2013. — № 4(40). — С. 3-7.
6. Grabe M. Guidelines on Urological Infections // European Association of Urology. — 2013.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). — Stockholm: ECDC, 2013.
8. Gibold L. Four-year epidemiological study of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in a French teaching hospital / L. Gibold // Clin. Microbiol. Infect. — 2014. — № 20(1). — P. 20-26.
9. Rawat D. Extended-spectrum β-lactamases in Gram Negative Bacteria / D. Rawat // J. Glob. Infect. Dis. — 2010. — № 2(3). — P. 263-274.
10. Dalhoff A. Global Fluoroquinolone Resistance Epidemiology and Implications for Clinical Use / A. Dalhoff // Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. — 2012. — ID 976273. — P. 1-37.
11. Arnfinn Sundsfjord. Genetic methods for detection of antimicrobial resistance / Arnfinn Sundsfjord // Dahlapmis. — 2004. — № 12. — P. 815-837.
12. Sader H.S. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009–2012 / H.S. Sader, Farrell D.J., Flamm R.K. [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2014. — № 43(4). — P. 328-334.
13. Kang C.I. Epidemiology and Risk Factors of Community Onset Infections Caused by Extended-Spectrum β-Lactamase Producing Escherichia coli Strains / C.I. Kang, Y.M. Wi, M.Y. Lee [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2012. — № 50(2). — P. 312-317.
14. Huijbers P.M. Extended-spectrum and AmpC β-lactamase-producing Escherichia coli in broilers and people living and/or working on broiler farms: prevalence, risk factors and molecular characteristics / Huijbers P.M., Graat E.A., Haenen A.P. [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 2014. — № 69(10). — P. 2669-2675.
15. Valenza G. Extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli as intestinal colonizers in the German community / Valenza G., Nickel S., Pfeifer Y. [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2014. — № 58(2). — P. 1228-1230.

Отримано 19.10.14 ■

МАКМИРОР

нифуратель, табл. 200 мг

Защита от инфекции без развития дисбиоза
и нагрузки на печень¹



- Лямблиоз, амебиаз²
- эрадикация *Helicobacter pylori**²
- инфекции мочевыводящих путей**²



Р.с.: UA/5045/01/01

Рекомендован приказом Министерства здравоохранения Украины
детям с 6 лет^{2,3}

¹ Конаныхина С.Ю., Сердюк О.А. Эффективность применения нифуратела при лечении дисбактериоза у детей // Вопросы практической педиатрии, 2006. Том 1, № 4.

² Инструкция для медицинского применения препарата Макмирор, таблетки 200 мг.

³ Протокол лечения хронического гастрита у детей, утвержден приказом Министерства здравоохранения Украины № 59 от 29.01.2013.

* В составе комплексной терапии.

** Цистит, уретрит, пиелонефрит, пиелит.

Р.с. № UA/5045/01/01, утверждено приказом Министерства здравоохранения Украины № 128 от 23.02.12.



Производитель лекарственного средства:
Doppelherz Фармацевтика С.р.л. Виа Волтурно,
48 – Квинто Де Стампи – 20089 Роддано (MI) – Италия.

Информация о лекарственном средстве.
Информация для врачей (и фармацевтов) для использования в профессиональной деятельности.

Dileo
FARMA

04116, г. Киев, ул. Мельникова, 83д, оф. 404
Тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127

УДК 615.035.4-616.035-616.61-616.612

ДОМБРОВСКИЙ Я.А.¹, ИВАНОВ Д.Д.²¹Киевская городская больница № 18²Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

ПРИМЕНЕНИЕ НИФУРАТЕЛА В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Резюме. В статье рассматриваются вопросы лечения инфекций мочевыводящих путей, в частности, уделено внимание антибиотикотерапии. Подчеркивается, что результаты множества исследований и опыт практического применения позволяют рассматривать в качестве оптимальной группу нитрофуранов, в том числе нифурател.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, лечение, нифурател.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — группа инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочеполового аппарата, отвечающих за экскрецию мочи. Европейская ассоциация урологов (EAU, 2014), исходя из локализации, выделяет цистит, уретрит и пиелонефрит. Такое разделение является условным, так как изолированные поражения одного сегмента мочевыводящих путей почти не встречаются. Таким образом, цистит рассматривается как преимущественное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря, а пиелонефрит — как поражение чашечно-лоханочной системы и тубулоинтерстициальной ткани.

Согласно классификации Европейской ассоциации урологов, которая используется и в Украине, выделяют острые и хронические (манифестация которых наблюдается на протяжении трех и более месяцев), а также осложненные и неосложненные ИМП. Осложненными ИМП считаются также эпизоды обострения при рецидивирующем течении, которые наблюдаются более трех раз в год или дважды за полугодие.

ИМП занимают первое место по частоте среди всех нефрологических заболеваний и одно из лидирующих мест среди всех инфекционных заболеваний человека. Также ИМП составляют 40 % всех внутрибольничных инфекций [1].

ИМП встречаются в два раза чаще у женщин [2], в три раза чаще — в детском возрасте [3]. В течение жизни у 40–50 % женщин наблюдается как минимум один эпизод ИМП [4, 5].

Чаще всего возбудителями ИМП являются: грамотрицательная флора, в частности *Escherichia coli* (75–90 %), внутриклеточные возбудители (уреаплазма, микоплазма, хламидия), простейшие, та-

кие как *Trichomonas vaginalis*, грамположительные бактерии (*Staphylococcus saprophyticus*), грибы, редко — вирусы.

Во взрослом возрасте ИМП в преобладающем большинстве случаев ассоциируется с инфекциями половых органов и часто развивается как осложнение последних.

Как известно, клинически ИМП, в частности цистит, манифестирует в виде уретрального синдрома, характеризующегося частыми болезненными мочеиспусканиями, императивными позывами к мочеиспусканию, лейкоцитурией и бактериурией. В то же время инфекции верхних мочевыводящих путей характеризуются появлением экстрауренальных симптомов в виде фебрильной температуры тела, явления общей интоксикации, болей в пояснице, характерных изменений в периферической крови.

Главенствующую и обязательную роль в ведении пациентов с ИМП играет антимикробная терапия. На сегодняшний день вопрос выбора адекватного препарата актуален и неоднозначен. Дело в том, что препараты, традиционно использовавшиеся для лечения ИМП, — уроантисептики, такие как нитрофурантоин, фурагин и триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол), становятся все менее эффективными в связи с постоянно воз-

Адрес для переписки с авторами:

Домбровский Я.А.

E-mail: nominoraspis@gmail.com

© Домбровский Я.А., Иванов Д.Д., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

растающей резистентностью к ним возбудителей ИМП. Все чаще лечащим врачам приходится назначать дополнительные антимикробные препараты.

К примеру, данные одного из масштабных исследований показывают рост резистентности *E.coli* к препаратам первой линии, а именно комбинации триметоприма с сульфаметоксазолом, а также нитрофурантоину, в США в период с 1995 по 2001 г. [6]. По данным другого исследования, также проведенного в США, 10–20 % выделяемых из мочи штаммов *E.coli* являются резистентными к триметоприму/сульфаметоксазолу и около 2 % из них — и к нитрофурантоину [7]. В Мексике резистентность к ко-тримоксазолу составляет 60,1 %, а к нитрофурантоину — 7,4 % [8].

Масштабное исследование ECO-SENS, в ходе которого были изучены данные 4734 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, собранные в 252 лечебных учреждениях 16 стран Европы и Канады, приводит следующие показатели резистентности: 15 % для триметоприма и 14 % в случае использования комбинации триметоприма и сульфаметоксазола [9].

Что касается стран Африки, внимания заслуживает исследование, проведенное в одной из национальных больниц Танзании, по результатам которого резистентность к нитрофурантоину и ко-тримоксазолу была самой высокой среди всех тестируемых препаратов и составляла 18,7 и 38,5 % [10].

К сожалению, это не единственный недостаток вышеуказанных препаратов. С их приемом связано возникновение множества неблагоприятных побочных эффектов.

Для ко-тримоксазола характерно возможное угнетение всех ростков кроветворения, развитие депрессии, периферических нейропатий, бронхоспазма, гастрита, холестаза, гепатита, гепатонекроза, гематурии, токсической нефропатии, асептического менингита, а также множества тяжелых аллергических реакций, в том числе токсического эпидермального некролиза (синдром Лайелла) и синдрома Стивенса — Джонсона.

Что касается нитрофурантоина, то его применение нередко связано с развитием бронхолегочных поражений, таких как бронхоспазм, лобарная инфильтрация, плевральная экссудация, развитие пневмонита и фиброза легких.

Помимо всего прочего, нитрофурантоин, как и остальные уроантисептики, не рекомендуется назначать при пиелонефрите, так как он не создает необходимых концентраций в ткани почек, и лицам мужского пола, что обусловлено возможным наличием возбудителя в ткани предстательной железы и семенных пузырьков.

Приведенные данные позволяют оценить серьезность проблемы, связанной с использованием препаратов первой линии для лечения ИМП, та-

ких как нитрофурантоин и триметоприм, и актуальность поиска адекватной альтернативы.

Применение антимикробных препаратов из группы фторхинолонов также не является выходом из ситуации, так как резистентность к ним микроорганизмов развивается еще быстрее, и на сегодняшний день фторхинолоны нередко становятся малоэффективными, особенно в случае осложненных поражений. Об этом свидетельствуют и рекомендации Европейской ассоциации урологов (2014), определяющие возможность использования фторхинолонов при популяционной резистентности менее 10 %.

В последние годы результаты множества исследований и опыт практического применения позволяют рассмотреть в качестве оптимальной альтернативы еще один представитель антимикробных лекарственных средств из группы нитрофуранов — нифурател.

Ранее данный препарат активно применялся для лечения урогенитальных инфекций, однако сейчас его начинают широко использовать в терапии ИМП в связи с его широким спектром активности, отсутствием резистентности и относительной безопасностью.

Нифурател обладает антибактериальной, антипротозойной и противогрибковой активностью, высокой эффективностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, в том числе мультирезистентных.

При оценке антимикробной активности нифуратела стоит упомянуть об исследовании, целью которого было определение степени активности 5 представителей нитрофуранов на 201 штамме различных микроорганизмов. Согласно результатам этого исследования, нифурател обладает намного большей антимикробной активностью по сравнению с нитрофурантоином [11].

Спектр антимикробной активности нифуратела включает:

- *L.acidophylus*;
- *E.coli*;
- *S.faecalis*;
- *S.faecium*;
- *S.aureus*;
- *B.subtilis*;
- *S.flexneri 2a*;
- *S.flexneri 6*;
- *S.sonnei*;
- *S.typhi*;
- *S.typhimurium*;
- *S.enteritidis*;
- *T.vaginalis*;
- *Klebsiella* spp.;
- *Enterobacter* spp.;
- *Serratia* spp.;
- *Citrobacter* spp.;
- *Morganella* spp.;
- *Rettgerella* spp.;

- *Pragia fontium*;
- *Budvicia aquatica*;
- *Rachnella aquatilis*;
- *Acinetobacter* spp.;
- простейшие:
- амебы;
- лямблии;
- *Proteus mirabilis*;
- *P. vulgaris*;
- *Pseudomonas aeruginosa*.

Многие исследования показывают высокую эффективность применения нифуратела в лечении грибковых ИМП, вызванных *Candida* [12]. При этом большинство исследователей отмечают низкий уровень его минимальной подавляющей концентрации (МПК). В этом плане молекула интересна тем, что ее использование «профилактирует» грибковые осложнения назначенного лечения.

Заново проанализировав гораздо более ранние исследования, можно отметить, что изначально нифурател использовался для лечения ИМП так же широко, как и другие антимикробные препараты, и часто более успешно.

Примером может служить исследование с участием 120 пациентов, включая 53 беременные женщины, у которых наблюдалась значительная бактериурия. Пациентки прошли семидневный рандомизированный курс антимикробной терапии антибиотиками пенициллинового ряда и нифурателем. При приеме пенициллиновых антибиотиков, которые считаются наименее токсичной группой антибиотиков, неблагоприятные побочные эффекты наблюдались у 30–40 % пациентов, в то время как в группе принимавших нифурател данный показатель составлял 15 %. При этом существенной разницы в антимикробной активности препаратов отмечено не было [13].

Стоит отметить, что риск развития ИМП многократно возрастает при наличии урогенитальной инфекции, особенно у женщин. В свете этого применение нифуратела выглядит еще более целесообразным. Как с эмпирической точки зрения, благодаря многолетнему использованию в практике, так и с точки зрения доказательной медицины, нифурател является одним из самых эффективных антимикробных средств для терапии инфекций половых путей, при этом не принося вреда естественной микрофлоре.

Нифурател уже давно зарекомендовал себя как эффективное лекарственное средство для лечения вагинальной инфекции. Особенно наглядно это проявляется при лечении вагинитов смешанной этиологии, вызываемых как минимум двумя из трех возбудителей (грибы, бактерии и *Trichomonas vaginalis*) и составляющих треть всех вагинальных инфекций.

Об этом свидетельствует заключение экспертной группы представителей Польского гинекологического сообщества по использованию комби-

нированного препарата нифуратела с нистатином Макмирор комплекс 500, наиболее часто применяемого в связи с тем, что нифурател значительно усиливает противогрибковые свойства нистатина и определяет возможность его использования у беременных женщин.

Антитрихомонадный эффект нифуратела не уступает эффекту метронидазола. Помимо высокой эффективности в лечении кандидозов, нифурател также проявляет высокую активность в отношении хламидий и микоплазмы.

Согласно заключениям указанной экспертной группы, нифурател является препаратом выбора при лечении смешанных вагинальных инфекций, а также предпочтительным при антимикробной терапии у беременных женщин [14].

К схожим выводам пришли также авторы следующего исследования. В нем принимали участие 52 женщины в возрасте от 20 до 54 лет, у 26 из которых был диагностирован вагинальный кандидоз, у 19 выделена *Gardnerella vaginalis*, в одном случае возбудитель был представлен *Trichomonas vaginalis*, у 6 женщин наблюдалась инфекция смешанной этиологии. Во всех группах для лечения применялся Макмирор комплекс.

По результатам исследования авторы сделали заключение, что комбинация нифуратела и нистатина является высокоэффективной для лечения вагинальных инфекций различной этиологии и оптимальным выбором в качестве их медикаментозной терапии [15].

Следует отметить, что в большинстве стран мира нифурател никогда не оставлял своих позиций в комплексном лечении ИМП и лишь в последние десятилетия уступал первенство нитрофурантоину и ко-тримоксазолу, как и представителям фторхинолонов и пенициллиновых антибиотиков. Однако в связи с тенденцией к усилению резистентности микроорганизмов к последним, а также множеством неблагоприятных эффектов их применения все больше медицинских организаций и практикующих специалистов своевременно начинают отдавать предпочтение препаратам нифуратела.

Почему мы увидели актуальность анализа нифуратела сегодня? Рекомендации Европейской ассоциации урологов в последние годы акцентировали внимание на использовании фторхинолонов и цефалоспоринов в лечении неосложненных инфекций мочевой системы, в частности цистита и уретрального синдрома. Вместе с тем для нашей практики такой подход казался излишне агрессивным. И наконец, в 2014 EAU отметила, что «пероральные цефалоспорины, в общем, не так эффективны в качестве краткосрочной терапии и не рекомендуются для эмпирической терапии из-за экологических побочных действий, но могут быть использованы в отдельных случаях». Далее: «Ввиду нежелательных экологических эффектов перо-

ральные фторхинолоны и цефалоспорины больше не рекомендуются для рутинной практики, за исключением особых клинических ситуаций... Рост резистентности к *E.coli* во всем мире ставит под сомнение применение триметоприма с сульфаниламидом или без него в качестве эффективного профилактического средства, как это было раньше. Есть недавние предупреждения государственных органов по ограничению долгосрочного профилактического применения нитрофурантоина по причине редких, но тяжелых легочных и печеночных побочных эффектов. В целом это показывает, что антимикробная профилактика при рецидивирующей ИМП должна быть тщательно оценена в каждом отдельном случае, а эффективные альтернативные меры будут приветствоваться». Таким образом, достаточно остро ставится вопрос о поиске новых или «давно забытых, но эффективных» препаратов, среди которых ввиду доказательной базы мы и обратили свое внимание на нифурател.

На фармацевтическом рынке нифурател представлен препаратом Макмирор в таблетированной форме для перорального приема и Макмирор комплекс (в комбинации с нистатином) в виде вагинальных капсул и вагинального крема.

Список литературы

1. Stamm W.E. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections // *Am. J. Med.* — 2002 Jul 8. — 113 (1A). — 1S-4S.
2. Schappert S.M. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1997 // *Vital Health Stat* 13. — 1999. — 143. — 1-39.
3. Winberg J., Bergström T., Jacobsson B. Morbidity, age and sex distribution: recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood // *Kidney Int. Suppl.* — 1975. — 3 (suppl.). — S101-S106.
4. Foxman B., Barlow R., d'Arcy H. et al. Urinary tract infection: estimated incidence and associated costs // *Ann. Epidemiol.* — 2000. — 10. — 509-515.
5. Kunin C.M. Urinary tract infections in females // *Clin. Infect. Dis.* — 1994. — 18. — 1-12.
6. Karlowsky J.A., Kelly L.J., Thornsberry C., Jones M.E., Sahn D.F. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002 Aug. — 46 (8). — 2540-5.
7. Karlowsky J.A., Thornsberry C., Jones M.E., Sahn D.F. Susceptibility of antimicrobial-resistant urinary *Escherichia coli* isolates to fluoroquinolones and nitrofurantoin // *Clin. Infect. Dis.* — 2003 Jan 15. — 36 (2). — 183-7.
8. Arredondo-García J.L., Amábile-Cuevas C.F. High resistance prevalence towards ampicillin, co-trimoxazole and ciprofloxacin, among uropathogenic *Escherichia coli* isolates in Mexico City // *J. Infect. Dev. Ctries.* — 2008 Oct 1. — 2 (5). — 350-3.
9. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO-SENS study // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2003 Oct. — 22 (suppl. 2). — 49-52.
10. Sabrina J. Moyo, Said Aboud, Mabula Kasubi, Samuel Y. Maselle. Bacterial isolates and drug susceptibility patterns of urinary tract infection among pregnant women at Muhimbili National Hospital in Tanzania // *Tanzania Journal of Health Research.* — 2010 Oct. — Vol. 12, № 4. — 233-236.
11. Hamilton-Miller J.M., Brumfitt W. Comparative in vitro activity of five nitrofurans // *Chemotherapy.* — 1978. — 24 (3). — 161-5.
12. Grineberg R.N., Leakey A. Treatment of Candidal urinary tract infection with nifuratel // *Br. Med. J.* — 1976 Oct 16. — 2 (6041). — 908-10.
13. Davies B.I., Mummery R.V., Brumfitt W. Ampicillin, carbenicillin indanyl ester, and nifuratel in the treatment of urinary infection in domiciliary practice // *Br. J. Urol.* — 1975 Jun. — 47 (3). — 335-41.
14. Polish Gynecological Society Expert Group. Statement of the Polish Gynecological Society Expert Group on the use of Macmiror Complex 500 // *Ginekol Pol.* — 2012 Dec. — 83 (12). — 956-9.
15. Zlatkov V., Karagórov. The treatment of vaginal infections with Macmiror and Macmiror Complex // *Akush. Ginekol. (Sofia)*, 1998. — 37 (2). — 57-9.
16. Scuri R. Nifuratel and metronidazole // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1971. — 3 (1). — 91-2.
17. Tynan A.P., Macis F.R., Ward-McQuaid J.N. Nifuratel in urinary infections // *Br. J. Urol.* — 1969 Jun. — 41 (3). — 271-9.
18. Korte W. Therapy of urogenital infections of the woman with nifuratel // *Ther. Umsch.* — 1968 Dec. — 25 (12). — 690-5.
19. Scholes D., Hooton T.M., Roberts D.L. et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women // *J. Infect. Dis.* — 2000. — 182. — 1177-1182.
20. Nickel J.K. Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 2 — modern management // *J. Urol.* — 2005. — 173. — 27-32.
21. Иванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря: навчально-методичний посібник. — 2-ге вид. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2012. — С. 178-215.
22. Gonzalez C.M., Schaeffer A.J. Treatment of urinary tract infection: what's old, what's new, and what works // *World J. Urol.* — 1999. — 17. — 372-382.

Получено 14. 10. 14 ■

Домбровський Я.А.¹, Іванов Д.Д.²

¹Київська міська лікарня № 18

²Кафедра нефрології та нирково-замісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

ЗАСТОСУВАННЯ НІФУРАТЕЛУ В ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

Резюме. У статті розглянуті питання лікування інфекцій сечовивідних шляхів, зокрема приділена увага антибіотикотерапії. Підкреслюється, що результати безлічі досліджень та досвід практичного застосування дозволяють розглядати як оптимальну групу нітрофуранів, у тому числі нифурател.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, лікування, нифурател.

Dombrovskiy Ya.A.¹, Ivanov D.D.²

¹Kyiv City Hospital № 18

²Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Kyiv, Ukraine

NIFURATEL APPLICATION IN THERAPY OF URINARY TRACT INFECTIONS

Summary. The article examines the treatment of urinary tract infections, in particular attention was paid to antibiotic therapy. It is emphasized that the results of many studies and practical experience enable to consider group of nitrofurans, including nifuratel, as the optimal group.

Key words: urinary tract infection, treatment, nifuratel.

Резюме рекомендацій ПРАКТИЧНІ НАСТАНОВИ З ХВОРОБИ ФАБРІ: РЕКОМЕНДАЦІЇ НАЦІОНАЛЬНОГО ТОВАРИСТВА ГЕНЕТИЧНИХ КОНСУЛЬТАНТІВ

Guideline Summary FABRY DISEASE PRACTICE GUIDELINES: RECOMMENDATIONS OF THE NATIONAL SOCIETY OF GENETIC COUNSELORS BIBLIOGRAPHIC SOURCE(S)

Як діагностувати хворобу Фабрі

Перевірте **кожного** пацієнта, який має:

- 1) сімейний анамнез хвороби Фабрі або
- 2) помутніння рогівки («завитки») при дослідженні щілинною лампою.

За відсутності цих двох факторів проводьте тестування пацієнтів щодо наявності щонайменше двох із перерахованих нижче ознак.

1. Знижена пітливість (ангідроз або гіпогідроз).
2. Червоно-фіолетовий шкірний висип на нижній частині тіла (ангіокератоми).
3. Власна та/або сімейна історія ниркової недостатності.
4. Власна або сімейна історія «пекучого» або «гарячого» болю в руках і ногах, особливо під час лихоманок (акропарестезії).
5. Власна або сімейна історія зниження толерантності до фізичних вправ, непереносимості тепла або холоду.
6. Пацієнти зі спорадичним або не автосомно-домінантним (не по чоловічій лінії) успадкуванням нез'ясованої серцевої гіпертрофії.

Діагноз хвороби Фабрі підтверджується використанням комбінації біохімічних і молекулярних тестів (див. рис. 1 оригінального документу).

1. Хвороба Фабрі може бути підтверджена у чоловіків із дефіцитом альфа-галактозидази А (α -гал А), що найчастіше визначається в крові (лейкоцитах), і наявністю мутації в гені GLA, розташованому у хромосомі Xq22.1. Хоча в минулому низька активність α -гал А вважалась достатньою для діагностики хвороби у чоловіків, наявність алелі звичайного псевдодефіциту D313Y, що призводить до низької плазмової активності α -гал А і дещо зниженої ферментативної

When to Consider Fabry Disease as a Diagnosis

Test ANY patient who has:

1. A family history of Fabry disease OR.
2. Corneal verticillata («whorls») on slit lamp exam.

In the absence of these two factors, test patients with at least two of the features below.

1. Decreased sweating (anhidrosis or hypohidrosis).
2. Reddish-purple skin rash in the bathing trunk area (angiokeratomas).
3. Personal and/or family history of kidney failure.
4. Personal or family history of «burning» or «hot» pain in the hands and feet, particularly during fevers (acroparesthesias).
5. Personal or family history of exercise, heat, or cold intolerance.
6. Patients with sporadic or non-autosomal dominant (no male-to-male) transmission of unexplained cardiac hypertrophy.

Diagnosis of Fabry disease is confirmed using a combination of biochemical and molecular testing (see Figure 1 in the original guideline document).

1. Fabry disease can be confirmed in males with deficiency of alpha-galactosidase A (α -gal A), most commonly measured in blood (leukocytes), and the presence of a disease causing mutation in the GLA gene located on Xq22.1. Although in the past low α -gal A activity has been considered sufficient for diagnosis in males, the presence of a common pseudodeficiency allele, D313Y, that results in low plasma α -gal A activity and slightly

LANEY D.A., BENNETT R.L., CLARKE V., FOX A., HOPKIN R.J., JOHNSON J., O'ROURKE E., SIMS K., WALTER G. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors // J. Genet. Couns. — 2013 Oct. — 22(5). — 555-64. (71 references) PubMed

активності лейкоцитів, вказує, що діагноз хвороби Фабрі не може бути остаточно доведеним, доки хвороботворна мутація GLA не ідентифікована.

2. Визначення ензимної активності α -гал А не є надійним для діагностики хвороби Фабрі у жінок, тому що облігатні гетерозиготи мають різні рівні α -гал А, що можуть перекриватися рівнями ферментів, знайдених у здорових людей. У жінок підтвердження хвороби Фабрі потребує ідентифікації причинної мутації в гені GLA.

3. Біопсії серця або нирок не є необхідними для постановки діагнозу у цьому стані, хоча матеріали біопсії можуть свідчити про діагноз хвороби Фабрі у ураженого індивіда.

Пренатальна діагностика хвороби Фабрі можлива за допомогою амніоцентезу та ферментного і молекулярного тестування ворсинок хоріона, хоча в США зазвичай виконується тільки молекулярний тест. У відповідних центрах репродукції також доступна передімплантаційна генетична діагностика для сімей із відомою сімейною мутацією.

На сьогодні технічно можливий скринінг новонароджених на наявність хвороби Фабрі, і такі програми розпочато в Тайвані та США (штати Міссурі, Вашингтон та Іллінойс). В інших штатах, таких як Нью-Мексико і Нью-Джерсі, також були прийняті закони про початок скринінгу новонароджених на хворобу Фабрі, і таке тестування почнеться в найближчому майбутньому. Вживані методи призначені для обмеження помилкових і негативних результатів, але більшість з них заснована на ферментативному аналізі, що дозволяють діагностувати переважно хворобу у чоловіків та жінок з низьким вмістом ферменту. Хоча в даний час не має чітких рекомендацій, законодавчі органи кількох штатів визначились із скринінгом хвороби Фабрі. Метою обстеження новонароджених на хворобу Фабрі є раннє встановлення діагнозу, уникнення довготривалого діагностичного процесу, спостереження і лікування пацієнтів до розвитку необоротних ускладнень, визначення членів сім'ї, які є групою ризику щодо хвороби Фабрі. Питання, пов'язані з тестуванням, також стосуються ідентифікації інших постраждалих членів сім'ї. Обстеження новонароджених почалося в окремих штатах, тому питання про ведення дітей із хворобою Фабрі і терміни початку замісної ферментотерапії розширились.

Клінічне спостереження і участь відповідних медичних фахівців

Прогресуючий характер хвороби Фабрі вимагає принаймні щорічної оцінки і перегляду об'єму спостереження на основі клінічного та лабораторного аналізу відповідними медичними фахівцями. Керівні принципи для багатопрофільного ведення і замісної ензимотерапії були опубліковані як для дітей, так і для дорослих пацієнтів. Отже, як тільки встановлено діагноз хвороби Фабрі, рекомендують такі кроки:

1. Звернення відповідних медичних працівників до спеціаліста з обміну речовин і за генетичною консульта-

reduced leukocyte enzyme activity suggests that a diagnosis of Fabry disease should not be finalized until a disease causing GLA mutation is identified.

2. Measurement of α -gal A enzyme activity is not reliable for diagnosis of Fabry in females because obligate heterozygotes have variable levels of α -gal A that can overlap with enzyme levels found in healthy controls. In females confirmation of Fabry is via identification of a Fabry disease causing mutation in the GLA gene.

3. Biopsies of heart or kidney are not required for diagnosis in this condition, although storage patterns on biopsies may suggest a Fabry disease diagnosis in an affected individual.

Prenatal diagnosis of Fabry disease is possible using amniocytes and chorionic villi for enzymatic and molecular testing, although only molecular testing is routinely performed in the United States. Preimplantation genetic diagnosis for families with a known familial mutation is also available via assisted reproduction centers.

Newborn screening for Fabry disease is now technically possible and programs have begun in Taiwan, Missouri, Washington State, and Illinois. Other states such as New Mexico and New Jersey also have legislated beginning newborn screening for Fabry and will begin testing in the near future. The methods utilized are designed to limit false positive and negatives, but most are based on enzyme measurement which will predominantly diagnose males and a subset of affected females with low enzyme. Although not currently on the recommended panel of conditions to screen, several state legislatures have mandated screening for Fabry disease. The goals of newborn screening for Fabry disease are to diagnosis patients earlier, avoid the «diagnostic odyssey», monitor and treat patients prior to irreversible damage, and identify family members at-risk to be affected by Fabry disease. Issues surrounding the testing also relate to identification of other affected family members. Newborn screening has begun in selected states, so the issue of pediatric management and timing of initiation of enzyme replacement therapy (ERT) has expanded.

Clinical Follow-up and Intervention by Appropriate Medical Professionals

The progressive nature of Fabry disease requires at least annual evaluation and revision of management based on clinical and lab assessments by the appropriate medical professionals. Guidelines for multidisciplinary management and ERT treatment have been published for both pediatric and adult patients. In short, the following steps are recommended for any individual once a diagnosis of Fabry disease is made:

1. Referrals by appropriate medical professionals to a metabolic specialist and genetic coun-

цією для обговорення діагнозу, оцінки ризику рецидиву, побудови детальної історії сім'ї (генеалогічного анамнезу), виявлення членів сім'ї, які мають відповідний ризик, та розробки комплексного моніторингу і плану лікування. Контактну інформацію для медичних працівників, досвідчених у лікуванні пацієнтів із хворобою Фабрі, можна знайти, звернувшись до Національного фонду хвороби Фабрі (National Fabry Disease Foundation).

2. Базові аналізи, що замовляються під контролем відповідних медичних фахівців згідно з віковою групою, включають:

- Загальний аналіз крові, кількість тромбоцитів, рівень креатиніну сироватки й азоту сечовини крові, глоботріасилкерамід (GL3), дослідження щитоподібної залози, загальні тромбофілічні порушення згортання крові, а також загальноприйнятій біохімічний аналіз.

- Рутинне дослідження сечі.

- 24-годинне дослідження сечі на креатинін, швидкість клубочкової фільтрації та білок.

- Аналіз ранкової сечі на білок і креатинін.

- Електрокардіограму.

- 24-годинне холтерівське моніторування.

- Ехокардіограму та/або серцеву магнітно-резонансну томографію (МРТ).

- МРТ головного мозку або комп'ютерну томографію голови.

- Експертизу слуху.

- Офтальмологічне дослідження.

- Оцінку функції легень.

- Оцінку депресивних/тривожних станів.

3. Обговорення з відповідними медичними фахівцями замісної ензимотерапії. Підходи до лікування сильно розрізняються за рекомендованим початком ензимотерапії. Рішення про започаткування терапії має прийматися на основі клінічної оцінки відповідного фахівця з обміну речовин після аналізу базових досліджень у співпраці з пацієнтом або його сім'єю для неповнолітніх пацієнтів.

Рекомендації з генетичного консультування

Конкретні рекомендації з генетичного консультування, що стосуються питань хвороби Фабрі, охоплюють широке коло питань (див. табл. 2 оригінальних настанов).

Конкретні пункти для подальшого вивчення в ході спілкування із пацієнтом включають в себе:

1. Встановлення потреб пацієнта, пов'язаних із діагнозом хвороби Фабрі.

2. Виявлення ризику інших членів сім'ї на підставі складання детального родоводу та діагностичного тестування.

3. Роз'яснення спадкової природи та шляхів успадкування хвороби Фабрі.

4. Забезпечення попереднього та подальшого консультування щодо генетичного тестування, у тому числі питання небатьківства.

5. Логістика особистого та сімейного тестування (фермент, секвенування, тест на дуплікацію/делецію).

selor for discussion of diagnosis, recurrence risk, construction of a detailed family history, identification of other at risk family members, and development of a comprehensive monitoring and treatment plan. Contact information for medical professionals experienced in treating Fabry disease patients can be found by contacting the National Fabry Disease Foundation.

2. Baseline evaluations to be ordered by and under the supervision of appropriate medical professionals as recommended for age group include:

- Complete blood count (CBC), platelet count, serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN), globotriaosylceramide (GL3), thyroid studies, common thrombophilic blood coagulation disorders, and a basic metabolic chemistry panel.

- Routine urinalysis.

- 24 h urine with creatinine, glomerular filtration rate, and protein clearance.

- First morning urine measuring total protein and creatinine levels.

- Electrocardiogram (EKG).

- 24 h Holter monitor.

- Echocardiogram and/or cardiac magnetic resonance imaging (MRI).

- Brain MRI or head computed tomography (CT).

- Hearing examination.

- Ophthalmologic examination.

- Pulmonary function testing.

- Depression/anxiety assessment.

3. Discussion with appropriate medical professionals of treatment with ERT. Treatment practices vary widely in recommended timing of beginning ERT. The decision to initiate therapy should be determined based on the clinical judgment of the managing metabolic specialist after reviewing baseline evaluations in conjunction with the patient or patient's family in affected minors.

Genetic Counseling Recommendations

Genetic counseling specific recommendations related to issues in Fabry disease encompass a wide range of topics (see Table 2 in the original guideline document).

Specific points to examine further during sessions include:

1. Ascertaining patients' needs and concerns relating to a Fabry disease diagnosis.

2. Identifying at-risk family members through construction of a detailed pedigree and diagnostic testing.

3. Explaining the natural history and inheritance pattern of Fabry disease.

4. Provision of pre- and post-counseling regarding genetic testing including the issue of non-paternity.

5. Navigation of personal and family testing (enzyme, sequencing, duplication/deletion testing).

6. Обговорення послідовності прийняття рішень, пов'язаних із пренатальною діагностикою, оцінка психосоціальних питань.

7. Визначення відповідних ресурсних джерел

Ключові питання для обговорення цих тем при хворобі Фабрі:

1. X-хромосомний тип успадкування притаманний для хвороби Фабрі, необхідність тестування ризику для членів сім'ї. У середньому у 5 членів сім'ї на кожного пробанда діагностується хвороба Фабрі. Обговорення має включати питання витлумачення батьківства, які можуть виникнути у зв'язку з тестуванням. Це захворювання слід називати X-хромосомним розладом, а не X-хромосомною рецесивною ознакою.

2. Клінічні прояви хвороби Фабрі притаманні чоловікам і жінкам. Жінки не є «просто носіями».

3. Хвороба Фабрі є прогресуючою і часто стає симптомною у дитинстві. Середній вік дебюту у чоловіків становить 6–8 років і 9 років у жінок, хоча час появи симптомів варіює від людини до людини навіть у межах однієї родини. Проте небезпечні для життя ускладнення в дітей є рідкісними.

4. Генетичне тестування є доступним, його обмеження відомі (наприклад, результат ферментного аналізу може бути нормальним у гетерозиготних жінок; процентний уміст активності ферменту залишкового α -гал А не корелює з клінічною тяжкістю, мутації часто не визначають тяжкість захворювання).

5. Існують проблеми, пов'язані з генетичним тестуванням хвороби Фабрі, такі як тестування «здорових» неповнолітніх і його страхові наслідки.

6. Тестування донорів нирок, особливо членів сім'ї, перед трансплантацією з приводу хвороби Фабрі.

7. Репродуктивні опції, включаючи пожертвування гамет, пренатальну діагностику та передімплантаційну діагностику.

8. Тератогенний ризик часто вживаних ліків при хворобі Фабрі, таких як Dilantin, карбамазепін (Tegretol) і інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) під час вагітності.

9. Проблеми, пов'язані з дотриманням довічного режиму лікування шляхом інфузійної терапії, у тому числі: перехід від отримання медичної допомоги за допомогою батьківської опіки до моменту дорослішання (самостійності) пацієнта, питання страхування, реалістичні очікування ефективності лікування, постійна потреба в супутніх процедурах та моніторингу, можливе збільшення ваги.

10. Визначаєте потенціальну токсикоманію; біль може бути однією з найбільш виснажливих особливостей хвороби Фабрі і можуть виникати проблеми зі зловживанням психоактивними речовинами як формою самолікування.

11. Визначаєте питання сексуальності. Чоловіки і жінки з хворобою Фабрі можуть мати сумніви з приводу вигляду тіла, інтимності і сексуальності. Наприклад, уражені особи можуть бути збентежені наявністю ангиокератом в інтимних ділянках. Хронічний біль і втома, еректильна дисфункція також можуть сприяти труднощам і проблемам в інтимній близькості.

6. Discussions related to prenatal testing and decision making, assessing the subjects' psychosocial issues.

7. Identifying appropriate support resources.

Key Fabry-specific points to address during these discussion topics include:

1. The X-linked pattern of inheritance for Fabry disease and testing at-risk family members. On average, there are 5 family members diagnosed with Fabry disease for every proband. Discussion should include issues of misattributed paternity which could arise from testing. This disease should be referred to as an X-linked disorder not an «X-linked recessive disorder».

2. Clinical manifestations of Fabry disease occur in men and women. Women are not «just carriers».

3. Fabry disease is progressive and often becomes symptomatic in childhood. The average presentation age in males is 6–8 years of age and 9 years of age in females, although age of symptom onset varies from individual to individual even within the same family. Nevertheless, life threatening complications are rare in pediatric patients.

4. Types of genetic testing available and test limitations (e.g., enzyme assay can be normal in heterozygous females; the percentage of residual α -gal A enzyme activity does not correlate with clinical severity; and mutations frequently cannot predict disease severity).

5. Issues related to genetic testing for Fabry disease such as testing «healthy» minors and insurance implications.

6. Testing kidney donors, particularly family members, prior to transplant for Fabry disease.

7. Reproductive options including gamete donation, prenatal diagnosis and preimplantation diagnosis.

8. Teratogenic risk of frequently used medications in Fabry disease such as Dilantin, carbamazepine (Tegretol), and angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors in pregnancy.

9. Issues related to treatment compliance on a life-long infusion therapy including: transition from parent to patient directed medical care as the patient becomes an adult, insurance issues, realistic expectations of treatment efficacy, continued need for concomitant treatments and monitoring, and possible weight gain.

10. Identify potential substance abuse; pain can be one of the most debilitating features of Fabry disease, and there can be problems with substance abuse as a form of self-medication.

11. Identify issues of sexuality. Men and women with Fabry disease may have concerns about body image, intimacy, and sexuality. For example, affected individuals may be embarrassed by angiokeratomas in their genital region. Chronic pain and fatigue and erectile dysfunction may also contribute to difficulties and problems with intimacy.

12. Розгляньте варіанти ведення і профілактики, направлення до фахівців у разі необхідності.

13. Помилковий діагноз, пов'язаний із малим віком пацієнта, не повинен викликати недовіру до фахівців у галузі охорони здоров'я.

14. Обговорення збільшення рівня депресії, тривоги, адаптивних функціональних розладів (здатність функціонувати в повсякденному житті і підтримувати стосунки), притаманних хворобі Фабрі.

15. Обговорення унікальних психологічних проблем, пов'язаних саме з хворобою Фабрі. Загальні психосоціальні питання у зв'язку з діагнозом хвороби Фабрі схожі на ті, що пов'язані з діагнозом інших хронічних генетичних порушень (наприклад, занепокоєння, гнів, горе, заперечення, провина, безнадійність, вплив на самооцінку, самоідентифікація, зміна стосунків із родиною). Хронічний характер цього стану може впливати на відносини. Існує більш високий рівень безробіття і самогубств.

12. Review of management options and prevention, and referral to specialists as appropriate.

13. Due to years of misdiagnosis, there can be an inherent mistrust of health professionals.

14. Discussion of the increased rate of depression, anxiety, and adaptive function disorders (ability to function in daily life and maintain relationships) seen in Fabry disease.

15. Discussion of the unique psychosocial issues in relation to Fabry disease. Overall the psychosocial issues in relation to a diagnosis of Fabry disease are similar to those associated with a diagnosis of other chronic genetic disorders (e.g., anxiety, anger, grief, denial, blame, hopelessness, and influence on self-esteem and self-identify, changed relationships with family of origin). The chronic nature of this condition can stress relationships. There is a higher rate of unemployment and suicide.

Переклад: Д. Іванов, М. Іванова ■

Коментар фахівця



ІВАНОВА Т.П.
Кандидат медичних наук, заступник головного лікаря з медичних питань
НДСЛ «Охматдит»

ДО ПИТАННЯ ЯКОСТІ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ З ХВОРОБОЮ ФАБРІ В УКРАЇНІ

В Україні склалась критична ситуація з діагностикою та лікуванням спадкових метаболічних захворювань, що рано чи пізно призводять до інвалідизації, а часто і до смерті дитини в перші десять років життя. Загальна частота спадкових метаболічних захворювань дуже висока: за даними світової літератури, кожна 500-та новонароджена дитина має якусь метаболічну патологію, при цьому в Україні діагноз встановлюється в поодиноких випадках і лише тоді, коли хвороба проявляється тяжкими змінами різних органів та систем.

Завдяки сучасним досягненням медицини можливо дуже рано, зокрема в періоді новонародженості, встановлювати діагноз метаболічного захворювання і в більшості випадків проводити ефективне лікування. Вирішення проблеми надання своєчасної ефективної допомоги хворим зі спадковою патологією, яка довгий час визнавалась невиліковною, дозволить зарахувати Україну до числа країн із гуманістичними принципами життя, де цінність кожного члена суспільства незаперечна.

НДСЛ «Охматдит» є унікальним медичним закладом, де концентруються хворі з тяжким, складним у діагностичному плані перебігом захворювання з усіх регіонів України. Саме тому з метою вдосконалення медичної допомоги хворим зі спадковими метаболічними захворюваннями, впровадження єдиних підходів до діагностики, лікування, дієтотерапії, спостереження в динаміці, ведення реєстру цієї патології Міністерством охорони здоров'я України було прийнято рішення про створення у складі НДСЛ «Охматдит» Центру метаболічних захворювань (Наказ № 76 від 29.08.2008 р.).

Лабораторія Центру метаболічних захворювань НДСЛ «Охматдит» сьогодні має можливість здійснювати підтверджуючу діагностику хвороби Фабрі

за допомогою визначення активності лізосомального ферменту в лейкоцитах крові (альфа-галактозидази) та проводити ДНК-діагностику. Своєчасна діагностика захворювання та призначення ферментозамісної терапії дає можливість покращити якість життя пацієнта та його соціальну адаптацію.

На сьогодні в Україні на підставі визначення активності лізосомального ферменту альфа-галактозидази та ДНК-аналізу виявлено 11 пацієнтів віком від 7 до 41 року із хворобою Фабрі, з них двоє дітей. Первинне виявлення за скаргами проведено у 4 пацієнтів (з них двоє дорослих). На підставі генеалогічного анамнезу та подальшого визначення активності ферменту альфа-галактозидази діагностовано хворобу Фабрі в інших 7 родичів пробандів. З цих пацієнтів у двох мала місце транзиторна протеїнурія.

Виходячи з поширеності хвороби Фабрі, слід очікувати на наявність 400–450 пацієнтів в Україні. Таким чином, на сьогодні виявлено близько 2,5 % із можливих пацієнтів. Незадовільна діагностика захворювання обумовлена низькою обізнаністю лікарів із приводу клінічних симптомів захворювання та можливості діагностики в НДСЛ «Охматдит». Замісну терапію отримують лише 2 пацієнти. Консультації суміжних спеціалістів, насамперед нефролога, на постійній основі не надаються.

Якість надання медичної допомоги пацієнтам із хворобою Фабрі, що є прикладом рідкісної хвороби, полягає в доступності спеціалізованої діагностики і лікування та спостереження з боку фахівців за ускладненням хвороби. Проте на сьогодні такий алгоритм лише формується, його метою є раннє виявлення хвороби й надання кваліфікованої медичної допомоги для забезпечення соціально адаптованої якості життя і збільшення його тривалості. ■

ХВОРОБА ФАБРІ

Хвороба Фабрі (дифузна ангіокератома) — рідкісне генетичне захворювання, що викликається ензимним дефіцитом альфа-галактозидази і керамідтригексозиду А. Ензим відповідає за деградацію гліколіпідів у лізосомах. Дефект успадковується рецесивно і пов'язаний із делецією або місенс-мутацією Х-хромосоми.

Унаслідок дефіциту ферменту спостерігається надмірне накопичення глікофінголіпідів, насамперед глоботріаосилкераміду-3, у вісцеральних органах та ендотелії судин, у тому числі в нирках. Хвороба зустрічається в одному випадку на 40–60 тисяч чоловічого населення, найповніше виявляється в гомозиготних чоловіків. Усього нараховується понад 160 генних мутацій.

Найхарактернішими клінічними проявами хвороби Фабрі є ангіокератома, що клінічно проявляється кератинізованими судинними вузликами на шкірі і слизових оболонках. Вони є першими клінічними ознаками захворювання, що виявляються в шкільному віці. На шкірі темно-червоні та пурпурово-червоні папули (ангіокератоми) найчастіше спостерігаються в ділянці між колінами і пупком, на слизових оболонках — у ротовій порожнині. У хворих спостерігається корнеальна дистрофія, помутніння рогівки, катаракта (частіше у жінок), дефекти мітральних клапанів. З боку шлункового тракту виникають скарги на біль після прийому їжі, діарею. Ураження нервової системи як ембріологічно схожої тканини проявляються зниженням слуху, транзиторними ішемічними атаками, геміпарезами, акропарестезіями з пекучими болями, їх інтенсивність зменшується з маніфестацією ниркових симптомів. Вегетативні порушення проявляються у вигляді гі-

погідрозу, ортостатичної гіпотонії, порушення толерантності до холоду, набряків ніг, незалежних від гіпоальбумінемії та кардіоваскулярних уражень. Патологічні зміни внутрішніх органів пов'язані з ураженням судин: лівошлуночкова гіпертрофія, аритмія, ішемія міокарда, церебральні порушення. Час від часу виникають кризи, які характеризуються гострим болем у кінцівках, що утримуються від хвилин до тижнів, та розвитком емоційного стресу, температурою.

Ураження у вигляді мінімального сечового синдрому відбувається повільно і вперше виявляється як у підлітків, так і в дорослому віці. Спостерігають помірну протеїнурію, еритроцитурію, надалі розвиваються каналцеві порушення (ізостенурія, зниження секреторно-екскреторних процесів) та можливий розвиток нефротичного синдрому. У пацієнтів жіночої статі і гетерозиготних чоловіків спостерігають легкий атипичний перебіг захворювання. Причиною летального завершення хвороби найчастіше буває хронічна ниркова недостатність у 40–50-літньому віці, але причинами смерті також можуть бути інфаркт міокарда та інсульт.

Для встановлення діагнозу важливим є виявлення зниження рівня альфа-галактозидази в сечі або сироватці крові, підвищення концентрації керамідтригексозиду А в сироватці крові — наявність пінистих епітеліальних клітин, «зброподібних» тілець у сечі або «мальтійських хрестів» — макрофагів зі збільшеним умістом гліколіпідів. За допомогою амніоцентезу можливе виявлення зменшення активності альфа-галактозидази, що дає можливість установити діагноз антенатально. Ферментний аналіз не є надійним для діагностики

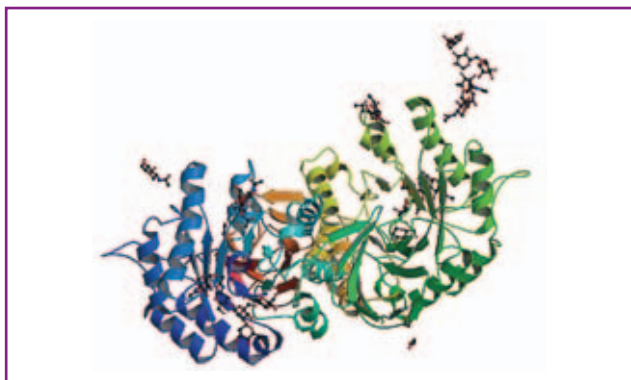


Рисунок 1. Дефіцитний фермент



Рисунок 2. Корнеальні порушення



Рисунок 3. Ангіокератома
http://en.wikipedia.org/wiki/Fabry_disease

хвороби у жінок у зв'язку з випадковим характером Х-інактивації. Тому молекулярно-генетичний аналіз GLA-гена є найбільш точним методом діагностики у жінок, особливо якщо мутації вже визначені у членів сім'ї чоловічої статі. Пренатальний діагноз можливий на 12-му тижні за амніотичною рідиною та хоріоном і за результатами амніоцентезу на 16-му тижні вагітності.

Диференціальну діагностику проводять із ювенільним та ревматоїдним артритом, ревматичною лихоманкою, еритромелалгією, системним червоним вовчаком, розсіяним склерозом.

Консервативне лікування малоефективне. Із мембраностабілізуючих препаратів використовують габапентин, карбамазепін, фенітоїн. Є дані про позитивний вплив ІАПФ на функцію нирок при хворобі Фабрі. Посиндромна терапія потрібна при ураженні серця. У 1986 році був клонований дефектний ген. Після цього застосовували внутрішньовенну терапію агалзидазою альфа і бета, що призводило до покращення стану хворих та функції нирок. Препаратами вибору в лікуванні хвороби Фабрі є фабразим-агалзидаза бета (35 мг у флаконі), яка є рекомбінантною формою людської альфа-галактозидази, та реплагал (агалзидаза альфа). Фабразим призначається в дозі 0,2–1 мг/кг внутрішньовенно повільно один раз на 2 тижні. Для чоловіків доза становить 0,2 мг/кг, для жінок — 0,2–1,0 мг/кг. Тільки в чоловіків спостерігається утворення антитіл до препарату, тому доза менша, а за годину перед інфузією призначається 5 мг дексаметазону (G.E. Linthorst et al., 2006). Через 2–3 місяці після стаціонарного лікування дозволяється проводити інфузії вдома з визначенням антитіл кожні 3 місяці.

Трансплантація нирки є методом лікування термінальної хронічної ниркової недостатності, незважаючи на можливий рецидив захворювання в донорському органі (ЕВРГРТ, 2000). Середня тривалість життя становить 58 років проти 75 в популяції.

Регістр хворих доступний за адресою: www.fabryregistry.com, асоціація хворих — www.fabrycommunity.com, <http://www.fabrydisease.org/>.

Список літератури

1. Іванов Д.Д., Корж О.М. Нефрологія в практиці сімейного лікаря. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2014. — 503 с.
2. http://en.wikipedia.org/wiki/Fabry_disease
3. <http://emedicine.medscape.com/article/951451-clinical#a0217> ■



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на Всероссийской научно-практической конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» 28 сентября 2013 г.

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

Согласно принципам Европейской ассоциации урологов (EAU), научное основание для рекомендаций и/или утверждений было классифицировано в терминах уровня достоверности и степени рекомендации. Критерии представлены в табл. 1 и 2, далее

указаны в тексте в соответствии с уровнем доказательности и силой рекомендаций.

Определение

Уролитиаз — понятие, объединяющее большую группу неоднородных по этиологии и патогенезу синдромов и болезней, одним из клинико-морфологических проявлений которого является образование конкрементов в органах мочевыделительной системы.

Код МКБ-10

N20 Камни почки и мочеточника

N20.0 Камни почки

N20.1 Камни мочеточника

N20.2 Камни почек с камнями мочеточника

N20.9 Мочевые камни неуточненные

N21 Камни нижних отделов мочевых путей

N21.0 Камни в мочевом пузыре

N21.1 Камни в уретре

N21.8 Другие камни в нижних отделах мочевых путей

N21.9 Камни в нижних отделах мочевых путей неуточненные

Таблица 1. Уровни достоверности

| Уровень | Тип данных |
|---------|--|
| 1a | Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) |
| 1b | Данные получены по результатам одного РКИ |
| 2a | Доказательства получены на основе метаанализов исследований без рандомизации |
| 2b | Хотя бы одно хорошо выполненное квази-экспериментальное исследование |
| 3 | Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай — контроль» |
| 4 | Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета |

Таблица 2. Степени рекомендаций

| Степень | Основание рекомендаций |
|---------|---|
| A | Рекомендации, основанные на результатах клинических исследований хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающие по меньшей мере одно РКИ |
| B | Рекомендации, основанные на тщательно спланированных клинических исследованиях без рандомизации |
| C | Рекомендации сформулированы, несмотря на отсутствие качественных клинических исследований в данной области |

N22 Камни мочевых путей при болезнях, классифицированных в других рубриках

N23 Почечная колика неуточненная

Эпидемиология

Заболевание носит эндемичный характер. Таковыми регионами в России являются Северный Кавказ, Урал, Поволжье, бассейны Дона и Камы. До сегодняшнего времени единой концепции патогенеза камнеобразования не существует. Мочекаменная болезнь (МКБ) считается полиэтиологичным заболеванием, связанным со сложными физико-химическими процессами, происходящими как в целом в организме, так и на уровне мочевыводящей системы, врожденного или приобретенного характера. Среди детей мочекаменная болезнь встречается с частотой от 1 до 5 % (по данным разных источников).

Этиология формирования камней

Конкременты следует подразделять на образовавшиеся вследствие инфекции (инфекционные); те, которые не были вызваны инфекцией (неинфекционные); конкременты, возникшие вследствие генетических нарушений, и конкременты, образовавшиеся при приеме лекарственных средств (лекарственные).

Классификация конкрементов на основе этиологии возникновения и состава

Генетические причины, обуславливающие возникновение камней:

- цистин (*аминоацидурия*, характеризующаяся нарушением канальцевой реабсорбции двухосновных аминокислот: цистина, орнитина, аргинина и лизина);

- ксантин (*ксантинурия*, обусловленная наследственным дефицитом фермента ксантиноксидазы);

- 2,8-дигидроксиадеин (наследственный дефицит аденинфосфорибозилтрансферазы, приводящий к аккумуляции аденина, в дальнейшем окисляющегося до 2,8-дигидроксиаденина).

Инфекционные конкременты:

- фосфат магния и аммония;

- апатит;

- урат аммония.

Неинфекционные конкременты:

- оксалаты кальция;

- фосфаты кальция;

- мочевая кислота.

Лекарственные конкременты

Лекарственные препараты, способствующие формированию камней мочевых путей.

Соединения, кристаллизующиеся в моче:

- аллопуринол/оксипуринол;

- амоксициллин/ампициллин;

- цефтриаксон;

- ципрофлоксацин;

- эфедрин;

- индинавир;

- трисиликат магния;

- сульфонамид;

- триамтерен.

Вещества, влияющие на состав мочи:

- ацетазоламид;

- аллопуринол;

- гидроокись алюминия и магния;

- аскорбиновая кислота;

- кальций;

- фуросемид;

- лаксативы;

- метоксифлуран;

- витамин D.

Минералогический состав камней

Одним из важных факторов образования конкрементов является нарушение обмена веществ. Правильный анализ конкремента в отношении выявленного нарушения обмена веществ определяет тактику дальнейших решений по диагностике и лечению.

Конкременты зачастую представляют сочетание различных веществ. Наиболее важным считается определение вещества, составляющего большую часть конкремента (табл. 3).

Группы риска камнеобразования

Степень риска камнеобразования определяет вероятность развития рецидива или роста конкрементов и необходимость медикаментозного лечения.

Факторы риска камнеобразования у детей:

- семейный характер заболевания: наличие в анамнезе у ближайших родственников факторов риска развития уrolитиаза, урологических заболеваний, особенно мочекаменной болезни;

- метаболические нарушения камнеобразующих веществ;

- проживание семьи в экологически неблагоприятных условиях;

- наличие у родителей вредных привычек (курение, потребление алкоголя);

- особенности течения беременности у матери: отягощенная беременность на фоне токсикоза, прием противовирусных и антибактериальных препаратов;

- нефрокальциноз.

Таблица 3. Состав конкремента

| Химический состав | Минерал |
|-----------------------------|-----------|
| Гидрогенфосфат кальция | Брушит |
| Дигидрат оксалата кальция | Ведделлит |
| Дигидрат мочевой кислоты | Урицит |
| Карбонатапатит (фосфат) | Даллит |
| Моногидрат оксалата кальция | Вевеллит |
| Фосфат магния и аммония | Струвит |
| 2,8-дигидроксиадеин | |
| Ксантин | |
| Урат аммония | |
| Цистин | |
| Лекарственные конкременты | |

Наличие аномалий мочевыделительной системы у ребенка

Дивертикул чашечки, киста чашечки
Стриктура мочеточника
Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента

Уретероцеле
Подковообразная почка
Отведение мочи (кишечные пластики)
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс
Единственная почка

Генетические причины высокого риска развития уролитиаза

Цистинурия (типы А, В, АВ)
Первичная гипероксалурия (ПГ)
Почечный канальцевый ацидоз 1-го типа
2,8-дигидроксиденин
Ксантинурия
Синдром Леша — Нихена
Муковисцидоз

Классификация конкрементов

Конкременты можно классифицировать по следующим критериям: размер, локализация, рентгенологические характеристики, этиология, минералогический состав и степень риска повторного камнеобразования.

Размер конкремента

Размер конкремента обозначается в миллиметрах, с указанием 1 или 2 измерений. Исходя из вышеуказанного конкременты можно подразделить на группы размером < 5 мм, 5–10 мм, 10–20 мм и > 20 мм.

Локализация конкремента

Конкременты классифицируют в зависимости от их расположения в анатомических структурах мочевых путей: в верхней, средней или нижней чашечке, в лоханке, в верхнем, среднем или дистальном отделах мочеточника и в мочевом пузыре.

Рентгенологические характеристики

Классифицируют конкременты и в соответствии с рентгенологическим изображением при проведе-

нии обзорного снимка органов мочевой системы (табл. 4). При проведении спиральной компьютерной томографии (КТ) для классификации используется шкала единиц Хаунсфилда (НУ). Данная шкала ослабления рентгеновского излучения используется для визуальной и количественной оценки плотности структур, определяемых методом компьютерной томографии.

Клиническая картина

К ведущим проявлениям уролитиаза относятся боль, дизурия, гематурия, пиурия и отхождение кристаллов мочевых солей и конкрементов. Лишь последний из симптомов является абсолютным.

Боль является наиболее частым симптомом при нефролитиазе. В зависимости от величины, формы, расположения, степени подвижности камня боль может иметь разнообразный характер. У пациентов с конкрементами в почках может отмечаться рвота и, иногда, повышенная температура. Возможно бессимптомное течение заболевания. Обследование включает подробное изучение истории болезни и врачебный осмотр.

Диагностика

Визуализация

Ультразвуковое исследование

В качестве первичной процедуры следует назначать ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевой системы (уровень доказательности 2а). УЗИ позволяет выявить конкременты в чашечках, лоханке, лоханочно-мочеточниковом и пузырно-мочеточниковом сегментах, позволяет диагностировать расширение верхних мочевыводящих путей.

Цветная доплерография позволяет сравнить мочеточниковый выброс, индекс резистентности дуговых артерий обеих почек и определить степень обструкции.

Обзорный снимок органов мочевой системы

Обзорный рентгеновский снимок информативен для дифференциации рентгенонегативных и рентгеноконтрастных конкрементов, а также для динамического контроля. Если планируется проведение спиральной КТ, данное исследование назначать не следует.

Спиральная компьютерная томография

Стандартный метод диагностики в настоящее время при острой боли в области поясницы. КТ позволяет определить наличие конкремента, его диаметр и плотность; данное исследование демонстрирует более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с экскреторной урографией (ЭУ) (уровень доказательности 1а, степень рекомендации А). Компьютерная томография позволяет определять плотность конкремента и расстояние от конкремента до кожного покрова — параметры, влияющие на эффективность дистанционной литотрипсии (ДЛТ).

Таблица 4. Рентгенологические характеристики

| Рентгеноконтрастный конкремент | Плохая рентгеноконтрастность | Рентгенонегативный конкремент |
|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Дигидрат оксалата кальция | Фосфат магния и аммония | Мочевая кислота |
| Моногидрат оксалата кальция | Апатит | Урат аммония |
| Фосфаты кальция | Цистин | Ксантин |
| | | 2,8-дигидроксиденин |
| | | Лекарственные конкременты |

Конкременты, содержащие мочевую кислоту и ксантин, являются рентгенонегативными, но могут быть обнаружены при проведении компьютерной томографии.

Конкременты, образующиеся при приеме препарата индинавир, при спиральной КТ не обнаруживаются.

Магнитно-резонансная урография

Магнитно-резонансная урография реже используется в диагностике МКБ, однако с ее помощью можно получить подробную информацию об анатомии чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), локализации обструкции в мочеточнике и морфологии почечной паренхимы.

Радионуклидная визуализация

Радионуклидные исследования почек можно использовать для определения почечной функции, обнаружения обструкции и определения ее анатомического уровня.

Если планируется удаление конкремента, а индивидуальные анатомические особенности ЧЛС неизвестны, рекомендуется проведение исследования с контрастированием. Предпочтительно проведение спиральной КТ, так как она позволяет получить трехмерное изображение ЧЛС, а также измерить плотность конкремента и расстояние от конкре-

мента до кожного покрова. Можно выполнить и экскреторную урографию.

Лабораторная диагностика

Всем пациентам с МКБ наряду с методами визуализации необходимо провести исследование мочи и крови (табл. 5).

Во всех случаях первичного диагностирования МКБ необходимо проводить анализ состава конкремента с помощью аналитического метода (дифракции рентгеновских лучей или инфракрасной спектроскопии) (уровень доказательности 2, степень рекомендации А).

Повторный анализ состава конкремента следует проводить у пациентов: с рецидивом на фоне медикаментозной профилактики; ранним рецидивом после полного удаления конкремента; поздним рецидивом после длительного отсутствия камней, поскольку состав конкремента может измениться (уровень доказательности 3, степень рекомендации В).

Лечение пациента с почечной коликой

Почечная колика

Купирование боли

Первый этап лечения при почечной колике — купирование боли (степень рекомендации А).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) эффективно купируют боль у пациентов с почечной коликой (степень рекомендации А). Эти препараты значительно эффективнее опиатов обезболивают при почечной колике, и у пациентов, принимающих НПВС, реже требуется дальнейшая анальгезия в краткосрочной перспективе.

Профилактика повторного приступа почечной колики

НПВС могут снять воспаление и снизить риск повторного возникновения боли у пациентов с конкрементами в мочеточнике, которые могут выйти самостоятельно. Хотя диклофенак может оказать влияние на почечную функцию у пациентов с существующей почечной недостаточностью, однако он не влияет на почечную функцию при нормально функционирующих почках.

Повторные приступы почечной колики отмечаются значительно реже у пациентов, получавших НПВС в течение первых 7 дней лечения.

Если обезболивание не может быть достигнуто лекарственными средствами, следует выполнить дренирование с использованием мочеточникового стента или чрескожной нефростомии либо удалить конкремент.

Удаление конкрементов

При выборе операции у детей необходимо учитывать несколько факторов. Отхождение конкрементов после дистанционной литотрипсии у детей происходит быстрее, чем у взрослых пациентов; все собранные конкременты следует исследовать для правильного проведения дальнейших метафи-

Таблица 5. Обследование больных с МКБ

| Моча |
|--|
| Анализ осадка мочи/анализ с помощью тест-полоски: |
| — эритроциты |
| — лейкоциты |
| — нитрит |
| — pH мочи (приблизительное значение) |
| — аминокислотный спектр мочи |
| Бактериальный посев или микроскопическое исследование мочи |
| Кровь |
| Анализ сыворотки крови: |
| — креатинин |
| — мочевая кислота |
| — ионизированный кальций |
| — натрий |
| — калий |
| — магний |
| — паратгормон |
| Общий анализ крови |
| С-реактивный белок |
| При планировании или вероятности проведения оперативного лечения: коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время и международное нормализованное отношение) |

лактических мероприятий. При проведении эндоурологических операций выбор инструментов для чрескожной нефролитотомии и уретерореноскопии (УРС) следует производить с учетом размеров органов у детей. Во избежание облучения, для определения локализации конкремента, во время ДЛТ или эндоурологических операций можно использовать УЗИ. Предварительная оценка состава конкремента позволяет оптимально выбрать соответствующую операцию по удалению (цистиновые конкременты хуже поддаются дроблению с помощью ДЛТ).

Активное удаление конкрементов у детей

Эффективными методами удаления конкрементов у детей в настоящее время являются дистанционная литотрипсия, контактная литотрипсия с литоэкстракцией, чрескожная нефролитотрипсия.

Показания к активному удалению конкрементов и выбор операции

Конкременты почек могут существовать бессимптомно, тогда как конкременты мочеточника в большинстве случаев приводят к острой боли по типу почечной колики. Решение об активном лечении по поводу конкрементов верхних отделов мочевыводящих путей принимается на основании состава конкремента, его размера и симптоматики.

Показаниями к активному удалению конкрементов мочеточника являются:

- конкременты с низкой вероятностью самостоятельного отхождения;
- постоянная боль, несмотря на адекватное обезболивание;
- стойкая обструкция;
- нарушение функции почек (почечная недостаточность, двусторонняя обструкция, единственная почка).

Показания к активному удалению конкрементов почек:

- рост конкремента;
- конкременты у пациентов с высоким риском камнеобразования;
- обструкция, вызванная конкрементами;
- инфекция;
- конкременты, сопровождающиеся клиническими проявлениями (например, болью, гематурией);
- конкременты размером > 15 мм;
- конкременты размером < 15 мм, если наблюдение не является предпочтительной тактикой;
- конкременты, существующие $> 2-3$ лет.

При выборе метода лечения следует учитывать предполагаемый состав конкремента.

Дистанционная литотрипсия

Современные литотриптеры имеют меньший размер и зачастую встроены в урорентгенологический стол. Они позволяют выполнять не только ДЛТ, но и другие связанные с ней диагностические и вспомогательные процедуры.

Эффективность ДЛТ зависит от литотриптора и следующих факторов:

- размер, локализация (в мочеточнике, лоханке или чашечке) и структура (плотность) конкремента;
- особенности телосложения пациента;
- особенности проведения дистанционной литотрипсии.

Каждый из этих факторов оказывает большое влияние на частоту повторных сеансов лечения и исход ДЛТ.

Противопоказания к ДЛТ:

- геморрагический диатез;
- нелеченая инфекция мочевыводящих путей (ИМП);
- серьезные деформации опорно-двигательного аппарата и тяжелая степень ожирения, которые не позволяют точно навести ударную волну на конкремент;
- аневризма артерии, расположенная вблизи от конкремента, на который направлена ударная волна;
- анатомическая обструкция мочевыводящих путей дистальнее конкремента.

Частота ударной волны

При снижении частоты ударной волны со 120 до 60–90 ударных волн в 1 мин достигается более высокая частота полного избавления от конкрементов.

Количество импульсов ударной волны, мощность и повторные сеансы ДЛТ

Количество импульсов ударной волны, которые можно использовать за 1 сеанс, зависит от типа литотриптера и мощности ударной волны. Повреждение тканей увеличивается по мере увеличения частоты ударной волны, и с целью предотвращения повреждения почек следует в начале ДЛТ использовать импульс низкой мощности с дальнейшим постепенным повышением, благодаря чему достигается вазоконстрикция.

Улучшение акустической связи

Большое значение имеет хороший акустический контакт между головкой литотриптора и кожей пациента. Дефекты (пузырьки воздуха) в контактном геле отражают 99 % ударных волн, снижается эффективность дробления. Для минимизации пузырьков воздуха контактный гель следует выдавливать на головку литотриптора непосредственно из флакона, а не наносить гель рукой (уровень доказательности 2a).

Контроль проведения процедуры

Во время процедуры ДЛТ необходимо использовать методы визуализации для определения локализации конкремента (уровень доказательности 4, степень рекомендации А).

Обезболивание

Необходимо обеспечить адекватное обезболивание во время процедуры с целью ограничения движения пациента и увеличения дыхательной экскурсии (уровень доказательности 4).

Профилактика с использованием антибактериальных препаратов

Следует проводить пациентам с внутренним стентом и с высокой вероятностью инфицирования (например, при наличии постоянного катетера, не-

фростомической трубки, инфекционных конкрементах) (уровень доказательности 4).

Стентирование перед проведением ДЛТ

Внутреннее стентирование перед ДЛТ не повышает количество успешных исходов с полным избавлением от конкрементов (уровень доказательности 1b, степень рекомендации А). В ряде случаев стентирование не обеспечивает эффективный отток гнойных и слизистых выделений, что приводит к увеличению риска развития обструктивного пиелонефрита. Если, несмотря на правильно установленный стент, высокая температура держится в течение нескольких дней, необходимо выполнить чрескожную нефростомию, даже если при УЗИ не выявляется расширение собирательной системы почки.

Осложнения ДЛТ

Связанные с фрагментами конкрементов:

- «каменная дорожка»;
- рост резидуальных фрагментов;
- почечная колика.

Инфекционные:

- бактериурия при неинфекционных конкрементах;
- сепсис.

Повреждение тканей почки:

- гематома с клиническими проявлениями;
- гематома бессимптомная.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы:

- аритмия.

Со стороны органов желудочно-кишечного тракта:

- перфорация кишечника;
- гематома печени, селезенки.

Конкременты в нижних чашечках

При местонахождении камня в нижних чашечках после ДЛТ частота полного избавления от конкрементов ниже, чем при других локализациях. Это обусловлено тем, что фрагменты часто остаются в чашечке и приводят к повторному камнеобразованию.

Лечение пациентов с МКБ с помощью ДЛТ может оказаться неэффективным при наличии следующих факторов:

- острый угол между шейкой чашечки и лоханкой;
- длинная чашечка;
- узкая шейка чашечки.

При локализации конкрементов в нижней чашечке рекомендуется выполнение ЧНЛ, даже если размер конкремента превышает 1,5 см.

«Каменная дорожка»

«Каменная дорожка» может не вызывать симптомов, а может сопровождаться болью в боку, лихорадкой, тошнотой и рвотой либо раздражением мочевого пузыря. Основная опасность заключается в обструкции мочеточника, высоком риске почечной недостаточности. Если «каменная дорожка» не вызывает симптомов, следует начинать лечение консервативными методами.

Если самостоятельное отхождение маловероятно, показаны другие виды лечения.

— ДЛТ назначается как при наличии симптомов, так и без них, если отсутствует инфекция мочевых путей и присутствуют крупные фрагменты конкрементов.

— Уретероскопия в лечении «каменной дорожки» не уступает по эффективности ДЛТ.

— ЧНЛ показана в тех случаях, когда обструкция мочеточника сопровождается клиническими проявлениями при наличии ИМП или без нее.

Контактная литотрипсия

Методов контактного дробления конкрементов существует несколько. При проведении чрескожной нефролитотомии, как правило, используются ультразвуковые или пневматические литотриптеры. Электрогидравлическая контактная литотрипсия очень эффективна при твердых конкрементах в почках; однако из-за возможного повреждения окружающих тканей возможно ее применение только в особых случаях, например, при твердых цистиновых конкрементах.

При проведении контактной литотрипсии с помощью ригидного нефроскопа следует использовать ультразвуковые, баллистические и гольмиевые литотриптеры. Среди гибких инструментов наиболее эффективным аппаратом считается гольмиевый лазер.

Чрескожная нефролитотрипсия

В большинстве случаев данный метод используется в качестве монотерапии, но его можно применять и в качестве дополнительной операции.

Показания для чрескожной литотрипсии: крупные конкременты почки (более 2 см, а при локализации камня в нижней чашечке — более 1–1,5 см), множественные камни в почке, крупные камни верхних отделов мочеточника (более 1 см). Чрескожная литотрипсия показана и при неэффективности дистанционной литотрипсии. Противопоказаниями являются: инфекция мочевых путей, атипичная интерпозиция кишечника (на пути доступа к конкременту), опухоль на предполагаемом пути доступа к конкременту, потенциально злокачественная опухоль почки, а также все противопоказания к общей анестезии, включая нарушения свертываемости крови.

Предоперационная визуализация (УЗИ или КТ) позволяет получить информацию об органах, расположенных на предполагаемом пути доступа к ЧЛС (например, селезенке, печени, толстом кишечнике, плевре, легком).

Эндоурологические операции

Цель эндоурологической операции заключается в проведении уретерореноскопии и полном удалении конкрементов. Конкременты можно извлекать с помощью эндоскопических щипцов или корзинок. Щипцы позволяют безопасно отпустить конкремент, если он застрянет в мочеточнике, однако при этом извлечение занимает больше времени, чем

при использовании корзинок. Конкременты, которые нельзя извлечь целиком, необходимо предварительно раздробить.

Стентирование до и после УРС

В настоящее время стентирование перед УРС необязательно. Тем не менее предварительное стентирование облегчает проведение уретероскопии, повышает частоту полного избавления от конкрементов и снижает уровень осложнений.

Стент следует устанавливать пациентам с повышенным риском развития осложнений (например, при резидуальных фрагментах, кровотечении, перфорации, ИМП), а также во всех сомнительных случаях, чтобы избежать стрессовых неотложных ситуаций.

На практике большинство урологов предпочитают устанавливать стент на 1–2-й неделе после УРС. В динамике пациентам следует проводить обзорный снимок органов мочевой системы, КТ или УЗИ.

Осложнения УРС

Интраоперационные:

- повреждение слизистой оболочки;
- перфорация мочеточника;
- значительное кровотечение.

Ранние осложнения проявляются стойкой гематурией и почечной коликой. Поздние — стриктурой мочеточника и стойким пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Открытые и лапароскопические операции по удалению конкрементов в почке

Открытые операции

Совершенствование ДЛТ и эндоурологических операций (УРС и ЧНЛ) обусловило значительное уменьшение показаний для проведения открытой операции по удалению конкрементов; данное хирургическое пособие теперь представляет терапию 2-й или 3-й линии и используется в сложных случаях.

Интраоперационное ультразвуковое сканирование в В-режиме и доплерография дают возможность определить бессосудистые участки в почечной паренхиме, расположенные близко к конкременту или расширенным чашечкам. Это позволяет удалять крупные коралловидные конкременты с помощью множественных небольших радиальных нефротомий, не нарушая функцию почек.

Показания к проведению открытой операции:

- камень сложной формы;
- неэффективность проведенных ДЛТ и/или ЧНЛ, а также уретероскопической операции;
- анатомические аномалии почки;
- конкремент в дивертикуле чашечки;
- обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента;
- стриктура мочеточника;
- тяжелая степень ожирения;
- деформация опорно-двигательного аппарата;
- контрактуры и стойкая деформация таза и нижних конечностей;
- сопутствующие заболевания;

- сопутствующие открытые операции;
- нефункционирующий нижний полюс (резекция почки);
- нефункционирующая почка (нефрэктомия);
- конкремент в аномально расположенной почке.

Лапароскопические операции

В настоящее время лапароскопия применяется для удаления конкрементов как почек, так и мочеточников. Метод сопряжен с меньшими послеоперационными осложнениями, сокращает пребывание в стационаре и сроки выздоровления, улучшает косметический результат и не уступает традиционной хирургии по функциональным результатам.

Показания к лапароскопической операции по поводу конкрементов почек:

- камень сложной формы;
- неэффективность проведенной ДУВЛ и/или эндоурологических операций;
- анатомические аномалии;
- тяжелая степень ожирения;
- нефрэктомия по поводу нефункционирующей почки.

Показания к лапароскопической операции по поводу конкрементов мочеточника:

- крупные вколоченные конкременты;
- множественные конкременты мочеточника;
- необходимость хирургического вмешательства по поводу сопутствующих заболеваний;
- неэффективность других проведенных неинвазивных или малоинвазивных операций.

Хемолитическое растворение конкрементов

Пероральный или чрескожный хемолиз конкрементов или их фрагментов может быть эффективной терапией (1-я линия — пероральный). Возможно его применение в дополнение к дистанционной литотрипсии, чрескожной нефролитотомии, уретероскопии или открытому оперативному вмешательству для облегчения выведения небольших резидуальных фрагментов. Перед назначением хемолиза необходимо определить состав конкремента. Результаты применения хемолиза в качестве терапии 1-й линии проявляются только через несколько недель, поэтому его, как правило, назначают в дополнение к эндоурологическим методам лечения.

Комбинированная терапия — с использованием ДЛТ и хемолиза, самый малоинвазивный способ лечения пациентов с коралловидными «инфекционными» конкрементами, полностью или частично заполняющими ЧЛС, которым не показана ЧНЛ. Дробление конкремента приводит к увеличению поверхности конкремента, что повышает эффективность хемолиза.

Пероральный хемолиз эффективен при конкрементах из мочевой кислоты и проводится в сочетании с дренированием мочевыводящих путей. В основе лечения лежит ощелачивание мочи с помощью приема нитратных смесей или двууглекислого натрия. Уровень рН мочи необходимо отрегулировать.

вать до 7,0–7,2. Дозу ошелащивающего препарата подбирают индивидуально. Измерять уровень рН мочи с помощью тест-полосок необходимо через равные промежутки времени в течение дня. Эффект возможен при высоком уровне комплаенса родителей/родственников/пациента и лечащего врача, а также при полной приверженности выполнению рекомендаций (степень рекомендации А).

Кальций-оксалатные и кальций-фосфатные камни

Гипероксалурия: ранняя диагностика и правильное ведение пациентов существенно влияют на течение заболевания. Положительный эффект у большинства пациентов отмечается на фоне приема витамина В₆ (внутри по 10 мг/кг в сутки). Наибольшая растворимость оксалата кальция достигается при рН 6,2–6,8. Длительное назначение цитратов приводит к многократному снижению рецидивов уролитиаза. Терапевтические дозы цитратов составляют 0,1–0,15 г/кг в сутки.

Гиперкальциурия: кальций ограничивать не следует, так как при его недостатке в кишечнике свободный оксалат абсорбируется, увеличивая тем самым риск рецидива уролитиаза. Тиазидовые диуретики, повышающие реабсорбцию кальция в канальцах, могут способствовать развитию электролитных нарушений. Поэтому они редко применяются в педиатрии.

Терапия при *кальций-фосфатных камнях* эффективна только при полном удалении конкремента.

Струвитные и инфекционные конкременты

Все пациенты с инфекционными конкрементами относятся к группе высокого риска развития рецидива. Инфекционные конкременты состоят из струвита и/или карбонатапатита, и/или урата аммония. Бактериологический анализ мочи, как правило, показывает присутствие уреазпродуцирующих бактерий. Наиболее важные виды уреазпродуцирующих бактерий:

— облигатные уреазпродуцирующие бактерии (> 98 %): *Proteus spp.*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Corynebacterium urealyticum*, *Ureaplasma urealyticum*;

— факультативные уреазпродуцирующие бактерии: *Enterobacter gergoviae*, *Klebsiella spp.*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus spp.*

Примерно 0–5 % штаммов *Escherichia coli*, *Enterococcus* и *Pseudomonas aeruginosa* могут вырабатывать уреазу.

Основными направлениями в терапии инфекционных камней являются по возможности их полное удаление, подкисление мочи и поддержание стерильности с помощью длительной химиофилактики. Даже небольшие резидуальные фрагменты могут стать очагом колонизации и роста бактерий.

Цистиновые конкременты

Все пациенты с цистиновыми конкрементами относятся к группе высокого риска рецидива.

При диагностике необходимо проведение анализа крови на креатинин, а анализ мочи должен включать измерение объема, рН и удельного веса,

а также содержания цистина. Рекомендуется проводить дифференциацию цистина, цистеина и лекарственно-цистеиновых комплексов. Различные комплексы, образовавшиеся вследствие лечения, можно дифференцировать только с помощью аналитических методов на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Кристаллизация цистина в моче происходит спонтанно из-за его плохой растворимости. Растворимость цистина зависит исключительно от рН мочи: при рН 6,0 предел растворимости составляет 133 ммоль/л. Однако рутинное проведение анализа на цистин нецелесообразно.

Медикаментозное лечение при цистиновых конкрементах

Основной способ предотвращения кристаллизации цистина заключается в поддержании уровня рН > 7,5, чтобы повысить растворимость цистина, и в обеспечении соответствующего восполнения жидкости — не менее 1,5 л/м² поверхности тела (табл. 6).

Для расчета площади поверхности тела (ППТ) используются множество формул. Одной из них является формула Мостеллера:

$$ППТ \text{ м}^2 = \sqrt{\frac{\text{вес (кг)} \times \text{рост (см)}}{3600}}$$

— Лимонная кислота/калия гидрокарбонат/натрия цитрат (дозировка подбирается индивидуально согласно инструкции к препарату для достижения рН мочи больше 7,5) в течение 6 месяцев под врачебным наблюдением и контролем общего анализа мочи не реже 1 раза в месяц.

— Пеницилламин (код АТХ М01СС01) внутри по 10–50 мг/сутки в 5 приемов в течение 6 месяцев (под строгим ежемесячным контролем клинического анализа крови и мочи). Из-за серьезных побочных эффектов пеницилламин, который образует с цистином растворимые комплексы, применяется в педиатрии с ограничениями, под строгим врачебным наблюдением и контролем лабораторных показателей анализов крови и мочи.

Конкременты из 2,8-дигидроксиаденина и ксантиновые камни

Все пациенты с конкрементами из 2,8-дигидроксиаденина и ксантина относятся к группе высокого риска рецидива. Оба вида конкрементов встречаются редко. В целом диагностика и специфическая профилактика аналогичны таковым при конкрементах из мочевой кислоты.

Таблица 6. Площадь поверхности тела (м²)

| | |
|-------------------|------|
| Новорожденный | 0,25 |
| Ребенок 2 года | 0,5 |
| Ребенок 9 лет | 1,07 |
| Ребенок 10 лет | 1,14 |
| Ребенок 12–13 лет | 1,33 |
| Взрослые | 1,7 |

Конкременты из 2,8-дигидроксиаденина

Генетически обусловленная недостаточность аденин-фосфорибозилтрансферазы вызывает повышенное выведение с мочой плохо растворимого 2,8-дигидроксиаденина. Возможно применение аллопуринола в высокой дозировке под контролем регулярных лабораторных исследований.

Ксантиновые конкременты

У пациентов с ксантиновыми конкрементами, как правило, отмечается значительное понижение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови. В настоящее время лекарственные препараты для коррекции этого состояния отсутствуют.

Медикаментозная профилактика рецидивов

Пациентам группы высокого риска повторного камнеобразования необходимо проходить медикаментозное лечение. Как правило, медицинские препараты применяются в сочетании с общими профилактическими мерами. Препарат должен препятствовать камнеобразованию, не иметь побочных эффектов и быть легким в применении. Для того чтобы пациенты придерживались схемы лечения, крайне важны все 3 перечисленных аспекта.

Щелочные цитраты

Среди подщелачивающих препаратов наиболее распространены: калия цитрат, натрия цитрат, калия магния цитрат, бикарбонат калия и бикарбонат натрия. Натрия цитрат и бикарбонат калия входят в состав препарата Блемарен (код АТХ G04BC). Щелочные цитраты назначаются:

- для коррекции гипоцитратурии;
- ощелачивания мочи;
- угнетения кристаллизации и агрегации оксалата кальция;
- угнетения агрегации фосфата кальция.

Магний (код АТХ A02AA02)

Оксид магния, гидрооксид магния, цитрат калия магния и аспарат магния назначаются для повышения выведения магния с мочой. При повышенном содержании магния в моче снижается концентрация продукта ионной активности оксалата кальция и угнетается рост кристаллов фосфата кальция. Однако не следует назначать магний в качестве монотерапии.

Аллопуринол (код АТХ M04AA01)

Аллопуринол применяют для профилактики повторного образования конкрементов, состоящих из оксалата кальция, так как установлена связь между гиперурикозурией и образованием таких конкрементов.

Пиридоксин (код АТХ A11HA02)

В связи с отсутствием других эффективных способов лечения целесообразно назначать пиридоксин с целью снижения выведения оксалата у пациентов с первичной гипероксалурией 1-го типа.

L-метионин (код АТХ A05BA)

Подкисления мочи можно достичь с помощью серосодержащей аминокислоты L-метионина в

дозе 600–1500 мг/сут. Метионин снижает рН мочи, выступая донором протонов (ионов водорода). Стабильно низкого уровня рН достичь сложно, а длительное снижение рН у детей не оправданно.

Канефрон Н (код АТХ G04BX)

Канефрон Н оказывает комплексное действие: диуретическое, противовоспалительное, спазмолитическое, антиоксидантное и нефропротективное, уменьшает проницаемость капилляров, потенцирует эффекты антибиотиков.

Особенности метафилактики

Дети относятся к группе пациентов высокого риска повторного камнеобразования. Следует учитывать, что, кроме операции по удалению конкрементов, лечение требует тщательного исследования обмена веществ и факторов окружающей среды в каждом конкретном случае.

Потребление жидкости

Существует обратная зависимость между образованием конкрементов и высоким потреблением жидкости. Пациентам с риском образования конкрементов рекомендуется поддерживать высокий диурез и обильное потребление жидкости.

Питание

Оксалаты: следует ограничивать потребление продуктов, богатых оксалатами, чтобы избежать их избытка, особенно пациентам с повышенной экскрецией оксалатов.

Витамин С: хотя витамин С является предшественником оксалата, мнения о его роли в качестве фактора риска для образования конкрементов, состоящих из оксалата кальция, остаются противоречивыми. Тем не менее целесообразно рекомендовать пациентам с риском образования конкрементов из оксалата кальция избегать чрезмерного потребления витамина С.

Животные белки: следует избегать чрезмерного их потребления. Чрезмерное содержание животных белков в диете приводит к появлению факторов, способствующих камнеобразованию, таких как гипоцитратурия, низкий уровень рН мочи, гипероксалурия и гиперурикозурия.

Кальций: не следует ограничивать его потребление, если нет строгих противопоказаний, так как существует обратная зависимость между содержанием кальция в диете и образованием кальциевых конкрементов. Не следует принимать препараты кальция, за исключением случаев кишечной гипероксалурии, при которой во время еды следует принимать кальций для связывания оксалатов в кишечнике.

Натрий: повышенное потребление натрия неблагоприятно сказывается на составе мочи. Повышается выведение кальция из-за снижения канальцевой реабсорбции; снижается концентрация цитратов в моче из-за потери бикарбонатов; повышается риск образования кристаллов натриевой соли мочевой кислоты.

Вероятность образования кальциевых конкрементов можно уменьшить, ограничив потребление натрия и животных белков.

Ураты: потребление пищи, особенно богатой уратами, должно быть ограничено у пациентов с риском образования конкрементов, состоящих из оксалата кальция, вызванного гиперурикозурией, а также у пациентов с риском образования конкрементов из мочевой кислоты.

Образ жизни

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что риск камнеобразования зависит от факторов, связанных с образом жизни, например от избыточной массы тела и ожирения.

Ведение детей с МКБ

Основными направлениями метафилактики камнеобразования и лечения на амбулаторном этапе являются коррекция метаболических нарушений камнеобразующих веществ в крови и моче, санация мочевыводящих путей и нормализация значения рН мочи. Лечение для каждого пациента должно разрабатываться индивидуально в зависимости от возраста, химической формы уролитиаза (степень рекомендации А), характера сопутствующих заболеваний (уровень доказательности 4). Диспансерное наблюдение продолжается не менее 5 лет и включает в себя:

- общий клинический анализ мочи (1 раз в 3 месяца и по показаниям);
- биохимическое исследование крови (1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения, далее 1 раз в 6 мес. и по показаниям);
- ультразвуковое исследование органов мочевой системы (1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения, далее 1 раз в 6 мес. и по показаниям);
- рентгенологическое обследование (обзорный снимок живота, экскреторная урография (по показаниям));

— посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам. Обследование следует повторять после проведенного курса терапии. При отсутствии роста микрофлоры антибиотикотерапия должна быть прекращена и назначен контрольный анализ (1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения, далее 1 раз в 6 мес. и по показаниям);

— рН-метрия мочи (1 раз в 3 месяца в течение первого года наблюдения в течение 3–5 дней). Ведение дневника показателя кислотности мочи.

Прогноз

При своевременном и правильном лечении относительно благоприятный. После оперативного лечения показано длительное противорецидивное лечение с учетом химического состава камней, реакции мочи, наличия мочевой инфекции, состояния функции почек. При сопутствующем пиелонефрите проводят противовоспалительную терапию. Больные мочекаменной болезнью должны состоять на диспансерном учете, получая первичную медико-санитарную помощь в амбулаторно-поликлинических условиях. Основным условием оказания помощи пациенту с МКБ должно быть обеспечение постоянного наблюдения, получение противорецидивного лечения и своевременная госпитализация.

Примеры диагнозов

Пример 1. Первичный рентгенопозитивный неинфицированный коралловидный камень правой почки, занимающий всю лоханку и до 60 % чашечек правой почки с дефицитом функции правой почки 85 %.

Пример 2. Истинно рецидивные (после ДЛТ) рентгенопозитивные неинфицированные множественные камни правой почки 1,4 и 1,2 см с дефицитом функции правой почки 47 %. ■



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ГЕМАТУРИЕЙ

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15.02.2014 г.

Список сокращений

АСЛ-О — антистрептолизин-О
 ГН — гломерулонефрит
 иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
 КТ — компьютерная томография
 МВП — мочевыводящие пути
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ФКМ — фазово-контрастная микроскопия
 ХПН — хроническая почечная недостаточность

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

— поиск в электронных базах данных.

Методы, использованные для анализа доказательств:

— обзоры опубликованных метаанализов;

— системные обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

— консенсус экспертов;
 — оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Сила и качество рекомендаций в соответствии с проведенным анализом доказательств (табл. 1, 2) приведены в тексте.

Определение

Гематурия — присутствие крови в моче.

Коды МКБ-10:

N02 Рецидивирующая и устойчивая гематурия

N02.9 Рецидивирующая и устойчивая гематурия с неуточненным изменением

При верификации диагноза, клиническим проявлением которого является гематурия (изолированная или в сочетании с другими симптомами), диагнозы выставляются в соответствии с нозологической формой:

N00 Острый нефритический синдром

N00.0 Острый нефритический синдром с незначительными гломерулярными нарушениями

Таблица 1. Градация степени силы рекомендации

| Сила рекомендации | Пациенты | Клиницисты | Стандарт |
|-------------------|---|---|--|
| 1-й уровень | Большинство пациентов согласились бы следовать рекомендации, лишь небольшая часть — отказалась бы | Ведение большинства пациентов должно соответствовать рекомендации | Рекомендация может рассматриваться как кандидат для разрабатываемого стандарта |
| 2-й уровень | Большая часть пациентов согласилась бы следовать рекомендации, но многие отказались бы | Для различных пациентов возможны различные варианты | Рекомендации требуется дополнительное обсуждение |

Таблица 2. Градация качества рекомендации

| | Качество доказательности | Расшифровка |
|---|--------------------------|--|
| A | Высокий | Мы уверены, что истинный эффект соответствует предполагаемому |
| B | Умеренный | Истинный эффект близок к предполагаемому, но есть вероятность различий |
| C | Низкий | Истинный эффект может значительно отличаться от предполагаемого |
| D | Очень низкий | Предполагаемый эффект очень неопределенный и в большом проценте случаев может быть далек от истины |

N00.1 Острый нефритический синдром с очаговыми и сегментарными гломерулярными повреждениями

N00.2 Острый нефритический синдром при диффузном мембранозном гломерулонефрите

N00.3 Острый нефритический синдром при диффузном мезангиальном пролиферативном гломерулонефрите

N00.4 Острый нефритический синдром при диффузном эндокапиллярном пролиферативном гломерулонефрите

N00.5 Острый нефритический синдром при диффузном мезангиокапиллярном гломерулонефрите

N00.6 Острый нефритический синдром при болезни плотного осадка

N00.7 Острый нефритический синдром при диффузном серповидном гломерулонефрите

N00.8 Острый нефритический синдром с другими изменениями

N00.9 Острый нефритический синдром с неуточненным изменением

N07 Наследственная нефропатия

N07.0 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках, с незначительными гломерулярными нарушениями

N07.1 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках, при очаговых и сегментарных гломерулярных повреждениях

N07.2 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках, при диффузном мембранозном гломерулонефрите

N07.3 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках, при диффузном мезангиальном пролиферативном гломерулонефрите

N07.4 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках, при диффузном эндокапиллярном пролиферативном гломерулонефрите

N07.5 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках, при диффузном мезангиокапиллярном гломерулонефрите

N07.6 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках, при болезни плотного осадка

N07.7 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках, при диффузном серповидном гломерулонефрите

N07.8 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках, с другими изменениями

N07.9 Наследственная нефропатия, не классифицированная в других рубриках, с неуточненным изменением

Q87.8 Другие уточненные синдромы врожденных аномалий с другими изменениями скелета. Синдром Альпорта

Q61.1 Поликистоз почки, детский тип

Эпидемиология

Частота встречаемости гематурии составляет от 0,5–4 % среди детей и до 12–21,1 % у взрослых.

Этиопатогенез

Происхождение гематурии объясняется множеством причин, связанных с механической травмой, нарушениями гемостаза, микробно-воспалительными процессами, кальцийурией, образованием конкрементов в мочевой системе, васкулитами почечных сосудов, иммунокомплексными нефритами, патологией коллагена гломерулярных базальных мембран, кистозными дисплазиями и др. В целом все причины развития гематурии могут быть разделены на две группы: гломерулярные и постгломерулярные. Дифференцировка источника гематурии имеет принципиальное значение для определения дальнейшей тактики ведения пациента.

Наиболее частые причины гематурии

Гломерулярные болезни:

- IgA-нефропатия.
- Нефрит Шенлейна — Геноха.
- Эндокапиллярный гломерулонефрит (ГН) (острый постинфекционный ГН).
- Синдром Альпорта.
- Болезнь тонких базальных мембран.
- Мембранопротрофиеративный ГН, ГН с полуниями.
- Нефрит при системной красной волчанке (СКВ).

Постгломерулярная гематурия:

- Инфекции.
- Пиелонефрит/цистит.
- Уретрит/простатит.
- Шистосомоз.
- Мочекаменная болезнь, нефрокальциноз.
- Обструкция.
- Поликистоз почек.
- Медуллярные болезни.
- Папиллонекроз.
- Губчатая почка.
- Туберкулез.

Опухоли:

- Опухоль Вилмса и др.

Травма (почек, мочевого пузыря, уретры).

Прочие:

- Люмбалгически-гематурический синдром.
- Семейная телеангиэктазия.
- Артериовенозные аномалии (фистулы).
- Химический цистит.
- Эрозии мочевыводящих путей (МВП).
- Инородные тела МВП.
- Сдавление почечной вены (синдром Nutcracker).
- Симуляция (добавление крови в мочу).
- Коагулопатии (гемофилия и др., антикоагулянты), всегда сочетаются с другими геморрагическими симптомами.

Клиническая картина

Различают следующие клинические варианты гематурии:

- бессимптомная микрогематурия;
- макрогематурия с изменением цвета мочи;

- микрогематурия с клиническими симптомами (дизурия, геморрагический синдром, лихорадка, боли и т.д.);
- микрогематурия с протеинурией.

Диагностика

Существует несколько количественных критериев определения гематурии: наличие 3 и более эритроцитов в поле зрения нецентрифугированной мочи или 5 и более эритроцитов в поле зрения при $\times 40$ -микроскопии мочи, центрифугированной — при центробежном ускорении 750 g.

Выявление гематурии требует следования определенному алгоритму диагностики ее потенциальных причин.

1. Сбор анамнеза, оценка наличия/отсутствия клинических симптомов и рекомендуемые дополнительные методы обследования (табл. 3).

2. Исследование морфологии эритроцитов в моче для дифференцирования ренальной (гломерулярной) и экстраренальной гематурии. Ис-

пользуют световую или фазово-контрастную микроскопию (ФКМ). Наличие дисморфных эритроцитов в количестве более 50 % характерно для гломерулярной гематурии. Если среди всех эритроцитов акантоциты (рис. 1) составляют более 5 %, ренальное происхождение гематурии считается доказанным. Также подтверждает гломерулярный характер гематурии сочетание ее с протеинурией более 0,5 г/л.

Среди негломерулярных причин гематурии, в том числе макрогематурии, наиболее частыми оказываются кристаллурия, в том числе гиперкальциурия, инфекция мочевой системы, включая цистит, травмы; среди ренальных — гломерулонефриты.

Поскольку в достаточно большом проценте случаев впервые выявленная микрогематурия может исчезнуть спонтанно, тактика может быть наблюдательной при условии контроля почечной функции.

3. При подозрении на наличие патологии, потенциально опасной развитием прогрессирующего по-

Таблица 3. Алгоритмы диагностики

| Жалобы/клинические симптомы | Предположительный диагноз | Дополнительное обследование |
|---|---|--|
| Отягощен семейный анамнез (гематурия, хроническая почечная недостаточность (ХПН), тугоухость) | Наследственный нефрит | — Оценка почечных функций (при прогрессировании — повышение уровня креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации) — Определение уровня протеинурии (от умеренной до выраженной), также характерна гематурия — Нефробиопсия (с электронной микроскопией и иммуногистохимическим исследованием — установление морфологического диагноза болезни тонких базальных мембран, синдрома Альпорта) — Оценка слуха (двусторонняя нейросенсорная тугоухость) и зрения (характерные изменения при синдроме Альпорта — передний лентиконус, перимакулярные пятна на сетчатке) |
| Отягощен наследственный анамнез (мочекаменная болезнь) | Мочекаменная болезнь | — Визуализационные методы диагностики (УЗИ, рентген брюшной полости, КТ, МРТ по показаниям — выявление конкрементов, обструкции) — Повышенная экскреция солей с мочой |
| Фарингит, инфекция верхних дыхательных путей (в течение предшествующих 2–4 недель) | Острый постинфекционный гломерулонефрит | — Определение уровня антистрептолизина-О (АСЛ-О, характерно повышение), С3-фракции комплемента (характерно снижение) — Оценка почечных функций (часто — снижение скорости клубочковой фильтрации) — Определение уровня протеинурии (выраженная) — Измерение АД (характерна артериальная гипертензия) |
| Дизурия | Инфекция мочевыводящих путей | — Посев мочи на стерильность (рост патогенной микрофлоры) — УЗИ почек и мочевого пузыря (аномалия мочевыводящих путей, расширение чашечно-лоханочной системы, воспалительные изменения со стороны мочевого пузыря) |
| Геморрагическая сыпь, абдоминальный и суставной синдром | Пурпура Шенлейна — Геноха, тромбоцитопения, другие коагулопатии | — Общий анализ крови (тромбоцитопения) — Коагулограмма (признаки гипокоагуляции) — Определение уровня протеинурии (от умеренной до выраженной) — Измерение АД (часто — повышенное) |
| Боль в брюшной полости | — Травма — Инфекция мочевыводящих путей — Мочекаменная болезнь — Опухоль | — Визуализационные методы диагностики (УЗИ, рентгенография органов брюшной полости, КТ, МРТ — объемные образования, конкременты, обструкции и др.) — Посев мочи на стерильность (рост патологической микрофлоры) — Исследование экскреции солей в суточной моче или в пересчете на креатинин мочи (повышение) |

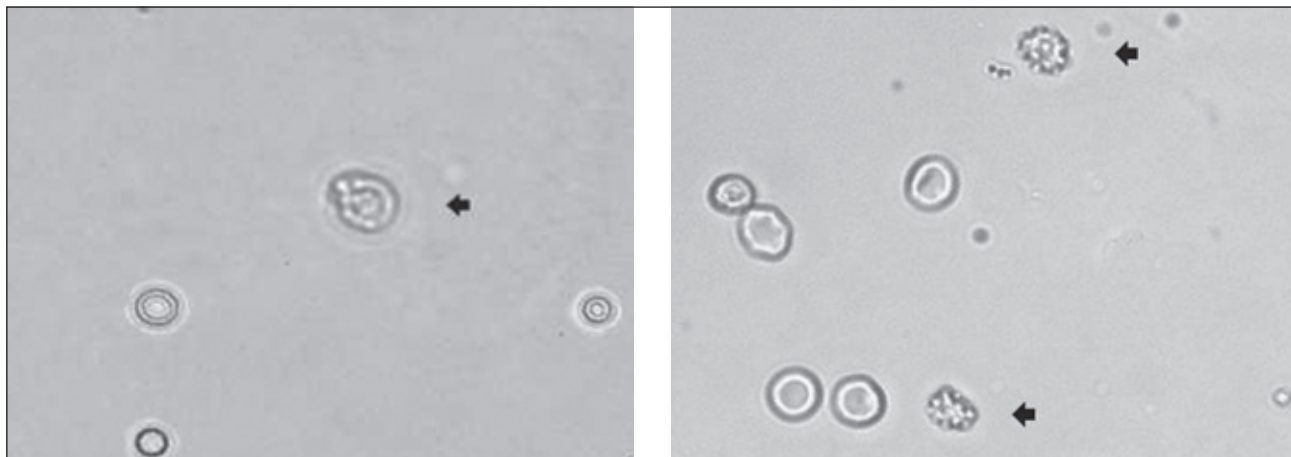


Рисунок 1. Морфология эритроцитов мочи при постренальной (слева) и ренальной гематурии (акантоциты) (справа), ФКМ

чечного повреждения с риском перехода в хроническую почечную недостаточность, для верификации диагноза проводят морфологическое исследование почечной ткани.

Показания к биопсии почки у больных с гематурией:

- сочетание с протеинурией или нефротическим синдромом;
- длительность более года при сохранных почечных функциях;
- семейный характер гематурии;
- сочетание с нарушением почечных функций;
- отсутствие признаков коагулопатии, кальциурии, структурных аномалий почек;
- подозрение на гломерулярный генез гематурии.

Проводится светооптическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследование нефробиоптата.

4. Методами медицинской визуализации определяются признаки структурных аномалий почек (кист, обструкции), опухолей, конкрементов и нефрокальциноза. В большинстве случаев достаточный объем информации может быть получен при ультразвуковом исследовании. Экскреторная урография показана редко ввиду малой информативности. Компьютерная и магнитно-резонансная томография выполняются при подозрении на наличие конкремента в мочеточнике, опухоли или аномалии почечных сосудов (синдром Nutcracker).

5. Консультации других специалистов проводят при подозрении на вторичный генез гематурии (гематолог, хирург, онколог).

Лечение

1. При выявлении IgA-нефропатии оцениваются выраженность протеинурии, состояние почечных функций и выраженность морфологических изменений. При отсутствии протеинурии специфическая терапия не показана, проводится контроль уровня протеинурии и почечных функций

в амбулаторно-поликлинических условиях. При значительной протеинурии вопрос о назначении курса кортикостероидов (преднизолон, код АТХ: Н02АВ06) в дозе 1–2 мг/кг, цитостатической терапии остается дискуссионным (терапия проводится в стационарных условиях в течение 14–21 дня, далее — под контролем лабораторных показателей в амбулаторно-поликлинических условиях). Отдельные исследования показали умеренную эффективность полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 триглицериды, код АТХ: МНН) (D), а также различных антикоагулянтов (D) и антиагрегантов (D). Длительное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (фозиноприл* (код АТХ: С09АА09), эналаприл* (код АТХ: С09АА02) (индивидуальный подбор дозы, в среднем 0,1–0,3 мг/кг по фозиноприлу)) способствует уменьшению протеинурии и замедлению снижения почечных функций (D). Прогноз в большинстве случаев благоприятный, однако у 25 % больных болезнь прогрессирует до терминальной стадии ХПН.

2. Синдром Альпорта чаще всего носит X-сцепленный характер наследования и тяжелее протекает у лиц мужского пола. Патогномично развитие нейросенсорной тугоухости во второй-третьей декаде жизни. Эффективной терапии не существует. Для замедления прогрессирования используются иАПФ: фозиноприл* (код АТХ: С09АА09), эналаприл* (код АТХ: С09АА02) (индивидуальный подбор дозы, в среднем 0,1–0,3 мг/кг по фозиноприлу). Показана госпитализация в стационар с целью контрольного обследования 1 раз в 6 месяцев, амбулаторное наблюдение. С наступлением хронической почечной недостаточности проводится комплекс мероприятий по лечению артериальной гипертензии, анемии, электролитных и костно-минеральных нарушений, диализ и трансплантация почки.

3. Болезнь тонких базальных мембран отличается благоприятным течением и не требует терапии.

4. При остром постинфекционном гломерулонефрите чаще всего этиологическим фактором является β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*). В большинстве случаев болезнь имеет благоприятное циклическое течение и заканчивается выздоровлением без необходимости в стероидной или иммуносупрессивной терапии. Диагностика основывается на клинических признаках нефритического синдрома, повышении титра АСЛ-О, снижении уровня С3-фракции комплемента, высева *Streptococcus pyogenes* из зева или с кожи при наличии стрептодермии или рожистого воспаления. Проводится двухнедельный курс антибиотиков пенициллинового ряда (выбор препарата: см. «Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечение пневмонии у детей», раздел «Острый тонзиллит»; детям, которые получали лечение антибактериальными препаратами за 1–3 мес. до болезни: амоксициллин + клавулановая кислота (код АТХ: J01CR02)) (С). Симптоматическая терапия направлена на коррекцию артериальной гипертензии и лечение отеков. Преимущественно используются: диуретики (чаще фуросемид (код АТХ: C03CA01), реже спиронолактон (код АТХ: C03DA01) (см. «Клинические рекомендации по ведению детей с нефротическим синдромом»)), иАПФ (фозиноприл* (код АТХ: C09AA09), эналаприл* (код АТХ: C09AA02) (индивидуальный подбор дозы, в среднем 0,1–0,3 мг/кг по фозиноприлу)) и блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин (код АТХ: C08CA01) или лаципидил* (код АТХ: C08CA09)) в индивидуально подобранных дозировках. Прогноз в 90 % случаев благоприятный. Редкие варианты с экстракапиллярными изменениями и почечной недостаточностью могут потребовать диализа, пульс-терапии метилпреднизолоном (код АТХ: H02AB04) и циклофосфамидом (код АТХ: L01AA01) (см. «Клинические рекомендации по ведению детей с нефротическим синдромом»). Длительность пребывания в условиях стационара в среднем составляет 14–21 день (при отсутствии осложнений), дальнейшая терапия и наблюдение могут осуществляться в амбулаторно-поликлинических условиях.

5. Нефрит Шенлейна — Геноха в активной стадии требует лечения преднизолоном (код АТХ: H02AB06) в дозе 1–1,5 мг/кг вариабельной длительностью. При изолированной хронической гематурии лечение чаще всего не требуется. В редких случаях, при выявлении морфологических экстракапиллярных изменений (полулуний), необходимо проведение иммуносупрессивной терапии: пульс-терапии метилпреднизолоном (код АТХ: H02AB04) 30 мг/кг с последующим внутривенным введением циклофосфамида (код АТХ: L01AA01) в дозе 15–20 мг/кг ежемесячно на протяжении полугода.

Длительность пребывания в стационаре зависит от тяжести течения болезни; повторные введения циклофосфамида можно проводить в условиях стационара одного дня (D).

При достижении ремиссии прогноз в большинстве случаев благоприятный.

6. Идиопатическая гиперкальциурия не требует диеты со сниженным содержанием кальция. Увеличивается прием жидкости. При упорном течении и риске образования конкрементов решается вопрос о применении гидрохлоротиазида (код АТХ: C03AA03) (не более 1 мг/кг в день) и цитратов (блемарен (код АТХ: G04BC)) (под контролем рН мочи 6,2–6,8).

7. Мочекаменная болезнь. Литотрипсия используется при размерах конкремента более 5 мм и отсутствии спонтанного отхождения. Необходимо добиться полного отхождения камней. В любом случае необходимо исследование состава камня методами рентгеновской дифракции или спектрофотометрии. Дальнейшая диагностика, метафилактика и диетотерапия зависят от состава конкремента. При наиболее часто встречающихся оксалатно-кальциевых камнях и камнях из мочевой кислоты назначают цитраты (блемарен (код АТХ: G04BC)) на фоне обильного приема жидкости (см. «Клинические рекомендации по мочекаменной болезни у детей»).

Профилактика

Первичная профилактика отсутствует.

При изолированной микрогематурии необходим динамический контроль анализов мочи.

Ведение пациентов с гематурией

При выявлении микрогематурии без экстрауренальных проявлений первичное обследование возможно проводить в амбулаторных условиях или в специализированном дневном стационаре. При наличии экстрауренальных симптомов и/или острого появления гематурии, в том числе при появлении макрогематурии, комплекс диагностических и, при необходимости, лечебных мероприятий проводится в специализированном педиатрическом стационаре. Первичная госпитализация при выявлении гематурии занимает в среднем 14 дней (верификация диагноза и терапия), в дальнейшем госпитализация требуется при рецидивах макрогематурии и ежегодно — с целью контрольного планового обследования. Наблюдение за пациентом проводится в амбулаторно-поликлинических условиях с регулярным контролем за лабораторно-инструментальными показателями.

**Применение у детей с разрешения Локального этического комитета медицинской организации при наличии информированного согласия родителей и ребенка в возрасте старше 14 лет. ■*

СМИРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А., КИСИНА А.А., РУМЯНЦЕВ А.Ш., КАЮКОВ И.Г.
НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИКИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК Проект клинических рекомендаций

Методика оценки силы рекомендаций и уровня их предсказательности, использованная при составлении данных клинических рекомендаций*

По силе рекомендации подразделяются на три категории в убывающем порядке: уровень 1 (эксперты рекомендуют); уровень 2 (эксперты предлагают); недифференцированный уровень (табл. 1).

По силе предсказательности рекомендации подразделяются на 4 уровня (табл. 2).

Раздел 1. Введение, генетика, эпидемиология, патогенез

Рекомендация 1.1. Под поликистозной болезнью почек (ПБП) следует понимать генетически обу-

Таблица 1. Оценка силы рекомендаций

| Уровень | Оценка рекомендаций | | |
|--|--|--|---|
| | Со стороны пациентов | Со стороны врача | Дальнейшее направление использования |
| Уровень 1. «Эксперты рекомендуют» | Подавляющее большинство пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, предпочли бы следовать рекомендуемым путем, и лишь небольшая часть из них отвергла бы этот путь | Подавляющему большинству своих пациентов врач будет рекомендовать следовать именно этим путем | Рекомендация может быть принята в качестве стандарта действия медицинского персонала в большинстве клинических ситуаций |
| Уровень 2. «Эксперты предлагают» | Большая часть пациентов, оказавшихся в подобной ситуации, высказались бы за то, чтобы следовать рекомендуемым путем, однако значительная часть отвергла бы этот путь | Для разных пациентов следует подбирать различные варианты рекомендаций, подходящие именно им. Каждому пациенту необходима помощь в выборе и принятии решения, которое будет соответствовать ценностям и предпочтениям данного пациента | Рекомендации, вероятно, потребуют обсуждения с участием всех заинтересованных сторон до принятия их в качестве клинического стандарта |
| Недифференцированный уровень (Not Graded — NG) | Данный уровень применяется в тех случаях, когда основой рекомендации является здравый смысл исследователя-эксперта, или тогда, когда обсуждаемая тема не допускает адекватного применения системы доказательств, используемых в клинической практике | | |

Таблица 2. Препредикторные уровни рекомендаций

| Уровень | Характеристика уровня предсказательности | Значение/описание |
|---------|--|---|
| A | Высокий | Эксперты абсолютно уверены в том, что при выполнении данной рекомендации наблюдаемый эффект почти полностью совпадет с ожидаемым |
| B | Умеренный | Эксперты ожидают, что при выполнении данной рекомендации наблюдаемый эффект, скорее всего, будет близок к ожидаемому, однако не исключается возможность того, что он будет существенно отличаться |
| C | Низкий | Предсказываемый эффект может существенно отличаться от реального |
| D | Очень низкий | Предсказание эффекта крайне ненадежно и очень часто будет отличаться от реального |

Примечание: * — составлены в соответствии с клиническими рекомендациями KDIGO.

словленный патологический процесс, который связан с образованием и прогрессирующим кист в почках, происходящих из эпителиоцитов канальцев и/или собирательных трубочек, и представлен двумя типами заболевания — аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным (NG).

Рекомендация 1.2. Генетическая диагностика аутосомно-доминантного типа ПКБ основана на определении мутаций генов PKD1 (Polycystic Kidney Disease) (хромосома 16p13.3) и PKD2 (хромосома 4q21), аутосомно-рецессивного — на выявлении мутаций гена PKHD1 (Polycystic Kidney and Hepatic Disease) (хромосома 6p21) (1A).

ПБП исторически подразделяют на два варианта, по сути являющихся разными заболеваниями, — аутосомно-доминантный (АДПБП) и аутосомно-рецессивный (АРПБП).

АДПБП обусловлена мутациями генов PKD1 (хромосома 16p13.3) и PKD2 (хромосома 4q21). Эти гены кодируют белки, называемые полицистинами 1 и 2 (PC1 и PC2). Мутация PKD1 ответственна за 85–90 % случаев АДПБП; мутацию PKD2 находят у 10–15 % больных. Небольшая доля семей с АДПБП может иметь другую, пока не определенную генную мутацию (PKD3).

Аутосомно-рецессивная ПБП обусловлена мутацией гена PKHD1 (хромосома 6p21) с 25% риском заболевания у потомства. Белковый продукт гена PKHD1 — фиброцистин (полидуктин), находящийся в первичных цилиях и центросомах. Аллельная гетерогенность гена определяет существенные различия в фенотипической конкордантности как внутри одной семьи, так и между разными семьями. В связи с этим ранние классификации АДПБП, основанные на сроках появления симптоматики после рождения, считаются устаревшими.

АДПБП — одно из наиболее распространенных генетически детерминированных поражений почек в популяции, обнаруживаемое с частотой от 1 : 400 до 1 : 1000 новорожденных. Половое и расовое распределение равномерное. АРПБП возникает значительно реже — 1 : 10 000 — 1 : 20 000 новорожденных, при частоте носительства мутантного гена 1 : 70.

Больные ПБП составляют 8–10 % от всех больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение заместительной почечной терапией (ЗПТ), это заболевание является четвертой по распространенности причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН).

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек. PC1 и PC2 — интегральные мембранные белки с внеклеточной и цитоплазматической частями, играющие важную роль в межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействиях. PC1 действует как механорецептор в первичных цилиях и участвует в адгезионных межклеточных контактах, десмосомах и фокальных соединительных контактах с базальной мембраной. PC2 функциональ-

но является неселективным катионным каналом транспорта кальция (Ca). Оба протеина широко распространены в разных тканях и клеточных популяциях, включая эпителиоциты, гладкомышечные клетки, кардиальные миоциты. Полицистины колокализуются, формируя функциональный комплекс, регулирующий ключевые аспекты поведения клеток: пролиферацию, апоптоз, адгезию, морфогенез и трансэпителиальную секрецию жидкости. Центральным механизмом регуляции, по-видимому, является управление содержанием внутриклеточного Ca с вовлечением вторичных и третичных сигнальных путей.

Формирование кист при ПБП связано с несколькими основными процессами: усиленной пролиферацией и апоптозом выстилающих полость кисты эпителиоцитов, потерей их планарной полярности, нарушениями связи с базальной мембраной и дедифференцировкой с трансформацией нормального реабсорбционного фенотипа клеток в секреторный. В значительной степени ПБП может быть отнесена к цилиопатиям, поскольку ее патогенез определяется первичными изменениями в цилиях. Цилии обращены в просвет канальца и, по-видимому, являются механосенсорами тока мочи, через центросомы они тесно связаны с клеточным циклом. Жидкость, протекая по апикальной поверхности эпителиоцитов, наклоняет цилии, что приводит к увеличению количества внутриклеточного Ca и активации сигнальных путей. Снижение PC1 и PC2 (и фиброцистин) в цилиях эпителия канальцев нарушает механорецепцию, приводит к уменьшению количества внутриклеточного Ca, активации аденилатциклазы, увеличению cAMP. Последний при снижении уровня внутриклеточного Ca активирует пролиферативные процессы эпителия при ПБП.

С другой стороны, основой формирования кист является нарушение клеточно-клеточных и клеточно-матриксных соединений, планарной полярности клеток, которые в норме направляют деление клеток строго вдоль продольной оси канальца. При повышенной пролиферации эпителиоциты делятся в случайном направлении, образуя кисту, из-за потери контактов с базальной мембраной и соединительных межклеточных контактов (в формировании которых участвует PC1) при нормальных плотных контактах в апикальной части клеток.

Рост кист при АДПБП определяется темпами пролиферации эпителия и объемом жидкости внутри кисты. Жидкость внутри кист образуется из гломерулярного ультрафильтрата на ранних этапах болезни, пока формирующаяся киста сообщается с канальцем. По мере роста кисты сепарируются, и их дальнейший рост связан с увеличением трансэпителиальной секреции хлора, который попадает в цитоплазму эпителиоцита через базолатеральный Na-K-Cl котранспортер и секретируется в полость кисты через хлоридный канал на апикальной мем-

бране (CFTR), активируемый циклическим АМФ. Суммарный объем секретлируемой жидкости определяется вторичным увеличением парацеллюлярного транспорта натрия и транспорта воды через аквапорины.

Кисты формируются только в небольшой доле нефронов (< 1 %), несмотря на то, что все клетки зародышевой линии несут соответствующую мутацию. В качестве объяснения фокального образования кист при АДПБП предполагают необходимость появления вторичных соматических мутаций.

Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек. Фиброцистин имеет связь с N-концом PC2 и, вероятно, участвует в основных функциях комплекса PC1/PC2, расположенного в первичных цилиях (см. выше). Очевидно, фиброцистин в значительной степени вовлечен в ключевые моменты развития, дифференцировки, регуляции клеточной пролиферации и в собирательных трубочках почки и желчных протоках печени, поэтому проявления болезни касаются обоих органов. В образовании и росте кист в отличие от АДПБП главную роль играют нарушения планарной полярности клеток. При АДПБП кисты в почках не отделены от просвета собирательных трубочек, по-видимому, из-за того, что главным фактором роста кист является эпителиальная пролиферация. Кистозное перерождение касается коркового и мозгового слоя почек.

Раздел 2. Клиническая диагностика

Рекомендация 2.1. Клиническая диагностика АДПБП должна включать сбор данных о наличии кистозных изменений в почках у кровных родственников или ТПН неизвестной этиологии; наличие семейных случаев болезни является основанием для выполнения сонографического и генетического исследования (NG).

Рекомендация 2.2. Для пренатального скрининга АДПБП следует выполнять сонографию почек плода; скрининговая диагностика АДПБП в постнатальном периоде базируется на динамической сонографии почек (NG).

Рекомендация 2.3. Сонографическими критериями АДПБП при наличии ПБП у родителей следует считать: > 2 кист в одной или обеих почках в возрасте < 30 лет; > 2 кист в каждой почке в возрасте 30–59 лет; > 4 кист в каждой почке в возрасте старше 60 лет (NG).

Рекомендация 2.4. При сомнительных данных УЗИ почек в отсутствие развернутой стадии болезни для диагностики следует применить другие визуализирующие исследования почек (МРТ, МСКТ, КТ) (NG).

Рекомендация 2.5. Генетическую диагностику следует считать целесообразной в случае отрицательных или сомнительных данных визуализирующих исследований; генетические исследования следует назначить всем членам семьи, что позволит выявить доклинические случаи заболевания; проведение популяционного генетического скрининга нецелесообразно (NG).

Рекомендация 2.6. У больных с ПБП следует проводить скрининговые исследования для диагностики основных экстраренальных проявлений болезни, включая кисты в других органах и сосудистые аневризмы (NG).

Рекомендация 2.7. При диагностике у больных АДПБП следует провести скрининг на наличие конкрементов в мочевыделительной системе и гематурии (NG).

Комментарии

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек

Развитие заболевания характеризуется формированием и постепенным ростом в почечной ткани кист. Кисты обнаруживаются как в корковом, так и в мозговом веществе почек. Размеры и объем кист могут быть различны: от минимальных (< 1 см) до гигантских. Рост кист приводит к значительному увеличению объема почек (многократному в развернутых стадиях болезни). Основными механизмами развития дисфункции органа и ТПН являются: увеличение кист с постепенным замещением функционирующей паренхимы органа, обструкция и компрессия канальцев и перитубулярных сосудов, инфицирование кист и воспаление интерстиция.

АДПБП имеет существенную гетерогенность выраженности клинических проявлений даже в пределах одной семьи. В 2–5 % случаев изменения в почках могут проявляться в детском возрасте, хотя в типичных случаях развиваются к 3–4-й декаде жизни. К 60 годам 50 % больных АДПБП нуждаются в проведении ЗПТ. Особенностью является медленное снижение функции почек, которая остается нормальной или около нормальной в течение многих лет, несмотря на выраженные изменения органа. Начиная со скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 60–70 мл/мин, темпы ее снижения почти линейны и составляют 5–6 мл/год. Факторами более быстрого прогрессирования являются: мужской пол, выявление ПБП и эпизоды гематурии в возрасте до 30 лет, негроидная раса (до 30 лет), беременности, раннее развитие гипертензии (< 35 лет), гиперлипидемия, DD-генотип ангиотензинконвертазы. Мутация PKD2 имеет более благоприятный клинический фенотип и более медленные темпы прогрессирования (средний возраст развития ТПН > 70 лет).

Почечные проявления. Жалобы на боль в проекции увеличенных почек или болезненность при пальпации органа могут быть связаны с реакцией капсулы почки и паранефрией при разрыве субкапсулярных кист и инфекции, кровотечении в полость кисты, сопутствующем нефролитиазе. Для ПБП уникальна выраженность увеличения почек в развернутой стадии болезни, что делает их легкодоступными для пальпации, а иногда и для инспекции. Большие поверхностные кисты дают ощущение

ние бугристой поверхности органа. Несмотря на выраженное увеличение объема почек, их пальпация почти всегда безболезненна.

Гематурию наблюдают у многих пациентов (30–50 % — рецидивы макрогематурии; 20–30 % — постоянная микрогематурия). Случаи макрогематурии могут быть спровоцированы травмами, повышением внутрибрюшного давления, инфекцией, интенсивными физическими нагрузками и выраженными подъемами АД.

Протеинурия чаще небольшая (< 1 г/сут), с увеличением по мере прогрессирования дисфункции почек.

Нефролитиаз, мочеислый или смешанный (мочевая кислота + оксалат кальция), наблюдают у 20–30 % больных вследствие локального замедления тока мочи, снижения рН, экскреции NH_4 и цитрата.

Артериальную гипертензию в 60–75 % случаев обнаруживают задолго до развития существенной дисфункции почек, длительное время она может быть единственным заболеванием. Тяжесть АГ, вероятно обусловленной локальной гипоперфузией почек, коррелирует с размерами почек и количеством кист.

Нарушения функции почек проявляются на ранних стадиях концентрационным дефектом, снижением экскреции NH_4 , внутривидного кровотока. На поздних стадиях при снижении СКФ наблюдаются типичные проявления прогрессирующей хронической болезни почек (ХБП): нарушения кальций-фосфатного баланса, анемия, метаболический ацидоз, азотемия/уремия, кардиоваскулярные осложнения.

Внепочечные проявления. ПБП может иметь системные проявления, поскольку гены PKD1, PKD2 и их продукты представлены во внепочечных клеточных популяциях. Возможно формирование кист и в других органах (печень, поджелудочная железа, яичник, селезенка, эпифиз), которое часто остается бессимптомным.

Печеночные. Образование кист в печени — наиболее частое экстрапочечное проявление и редко приводит к недостаточности органа. Другие находки в печени при ПБП могут касаться билиарных гамартом, фиброаденоматоза, расширения внутри- и внепеченочных желчевыводящих путей. Кисты других локализаций возможны в поджелудочной железе, паутинной оболочке мозга, эпифизе, яичниках и яичках.

Сердечно-сосудистые. У 8–15 % больных выявляют аневризмы внутричерепных артерий; их вероятность в 4 раза выше при позитивном семейном анамнезе. Разрыв аневризмы сосудов головного мозга — одна из самых частых причин смерти этой категории пациентов, а ее риск зависит от диаметра поражения (высокий — > 1 см). Состояния, связанные с нарушением сосудистой стенки, нередки при ПБП: артериальные диссекции, вклю-

чая аорту, шейные и интракраниальные сосуды, а также аневризмы коронарных артерий.

Аномалии клапанов сердца, из которых самой распространенной считают пролапс митрального клапана (25 % пациентов), редко оказывают существенное влияние на системную гемодинамику.

Другие проявления могут включать: дивертикулез толстой кишки, паховые грыжи, нарушения подвижности сперматозоидов, некроспермию, кисты эякуляторного тракта и кисты семенных пузырьков.

Первичная диагностика включает сбор семейного анамнеза, пальпацию и сонографию почек. Следует обращать внимание на наличие у кровных родственников прямых указаний на существование множественных кист в почках, ТПН неизвестной этиологии, нефролитиаза, артериальной гипертензии, дебютировавшей в молодом возрасте, а также случаев смерти от разрыва аневризм внутричерепных артерий. Необследованным родственникам следует провести сонографию почек. Наличие семейных случаев является основанием 1) для оценки сонографических критериев; 2) генетического исследования. При 50% риске ПБП (ПБП у родителей) сонографические критерии болезни следующие: > 2 кист в одной или обеих почках в возрасте < 30 лет; > 2 кист в каждой почке в возрасте 30–59 лет; > 4 кист в каждой почке в возрасте старше 60 лет.

При повышенной настороженности в отношении ПБП и отрицательных или сомнительных данных визуализирующих исследований диагностика базируется на проведении генетических исследований. В генетические исследования должны быть вовлечены все члены семьи, что позволяет выявить доклинические случаи.

При сомнительных данных УЗИ почек в отсутствие развернутой стадии болезни диагноз помогают подтвердить данные других визуализирующих методов исследования почек (МРТ, МСКТ), которые имеют большую разрешающую способность.

Выраженность дисфункции почек устанавливается на основании критериев хронической болезни почек.

Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек

В большинстве случаев АРПБП выявляют у плода, при рождении ребенка или вскоре после рождения. Фенотипически выделяют 2 варианта течения: а) тип 1 — ранние (в утробе/при рождении) проявления ПБП с высокой частотой развития ТПН и смерти, причиной которой часто является гипоплазия сдавленных увеличенными почками легких (13–75 %); б) тип 2 — умеренные проявления ПБП с развитием фиброза печени (11–47 %), портальной гипертензии в течение нескольких лет. Перинатальная смертность — 30–50 %; смертность к 1 году жизни — 9–13 %; у выживших 5-летняя выживаемость — 80–95 %.

Темпы развития ТПН при АРПБП определяются главным образом СКФ после рождения. Прогноз у женщин лучше.

Почечные проявления отличаются от таковых при АДПБП отсутствием явных кистозных изменений при раннем выявлении заболевания, меньшими размерами кист и их расположением в мозговом слое. Особенностью пренатальных проявлений болезни при типе 1 являются: большие, гиперэхогенные почки в сочетании с олигогидрамнионом и отсутствием мочи в пузыре плода (обычно к 20-й неделе). В случае умеренной АРПБП (тип 2) внутриутробные изменения могут быть минимальными, а очевидные признаки роста объема почек и развития кист появляются в первые годы жизни. При УЗИ почки гиперэхогенны, с неотчетливым разделением внутрипочечных структур и окружающей тканей; в большей степени увеличивается эхогенность медуллярного слоя с формированием небольших (< 2 см) округлых кист. Часто кисты сочетаются с признаками нефрокальциноза. Нередкий симптом — гипонатриемия как следствие дефекта экскреции свободной воды. Из-за нарушения концентрации мочи может развиваться общая дегидратация.

Внепочечные проявления включают уменьшение грудной клетки и гипоплазию легких, развитие пневмоторакса и пневмомедиастинума; гепатомегалию с дилатацией желчных протоков с гиперэхогенностью органа за счет пролиферации в области протоков и формирования перипортального фиброза и спленомегалию при формировании портальной гипертензии.

Пренатальная диагностика включает типичные находки в почках при сонографии, а также клинические критерии: отсутствие кист в почках у обоих родителей, признаки фиброза печени, морфологические (в т.ч. аутопсийные) доказательства АРПБП у сиблингов, браки между близкими родственниками (parenteral consanguinity). Сонография высокого разрешения позволяет обнаруживать радиально направленные, расширенные собирательные трубочки. При постнатальной диагностике следует опираться на данные визуализирующих методов исследования (см. выше).

Раздел 3. Лечение

Рекомендация 3.1. Методы этиологического и патогенетического лечения ПБП не разработаны; основой лечения ПБП является симптоматическая терапия, направленная а) на замедление прогрессирования дисфункции почек, контроль гипертензии, снижение протеинурии; б) профилактику и лечение сердечно-сосудистых осложнений, связанных с проявлениями заболевания как такового, и с прогрессированием дисфункции почек; в) симптоматическое лечение связанных с заболеванием изменений мочевыделительного тракта — болевого синдрома, гематурии, обструкции (NG).

Рекомендация 3.1.1. Лечение осложненной прогрессирующей дисфункции почек следует проводить в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по ХБП (NG).

Рекомендация 3.1.2. Ингибиторы ангиотензин-конвертазы и блокаторы рецептора ангиотензина имеют преимущества перед мочегонными средствами и блокаторами кальциевых каналов в отношении снижения экскреции альбумина с мочой и прогрессирования дисфункции почек и могут рассматриваться как препараты выбора для лечения артериальной гипертензии у больных ПБП (1B).

Рекомендация 3.1.3. Декомпрессию кист почек, включая аспирацию содержимого, криоабляцию, лапароскопическую или открытую хирургию, следует рассматривать как лечебную опцию при резистентном к терапии анальгетиками болевом синдроме или нарушении дыхания; показанием к хирургическому лечению также является малигнизация кист (NG).

Рекомендация 3.1.4. При развитии ТПН следует проводить стандартную ЗПТ, которая при ПБП не имеет существенных особенностей; трансплантация почки является методом выбора ЗПТ; перед проведением трансплантации следует решить вопрос о необходимости выполнения нефрэктомии кистозно-перерожденного органа (2B).

Комментарии

Симптоматическая терапия

Гипертензия ассоциирована с ухудшением почечного прогноза, поэтому необходим тщательный контроль АД. Пока нет убедительных данных о преимуществах определенного класса препаратов при ПБП. С учетом данных об активации почечной ренин-ангиотензиновой системы предполагается, что ингибиторы ангиотензинконвертазы и блокаторы рецепторов ангиотензина II способны замедлять падение функции почек. Эта гипотеза будет вскоре проверена в продолжающемся в настоящее время исследовании HALT-PKD.

Нарушения концентрирования мочи. Профилактика гипогидратации — существенный момент в ведении больных с ПБП, склонных к полиурии. При выраженной полиурии целесообразно назначение тиазидов для снижения дистального выделения электролитов и воды. Гипонатриемия может усугубляться при низком потреблении натрия, что надо учитывать при кормлении грудным молоком и заменителями.

Инфекции мочевых путей обычно вызываются бактериями кишечной группы. При подозрении на инфицирование кист(ы) препараты выбора — фторхинолоны, триметоприм и клиндамицин, лучше других проникающие в их полости. Может понадобиться хирургическое дренирование крупной инфицированной кисты или паранефрального абсцесса; угрожающая жизни инфекция кистозной почки иногда приводит к нефрэктомии.

Макрогематурию испытывают до 50 % больных ПБП. Она чаще бывает транзиторной и не требует специального лечения. Редко возникающие гемодинамически значимые кровотечения требуют госпитализации, гемотрансфузий; при длительно персистирующей макрогематурии следует обсудить возможность селективной эмболизации сегментарной артерии или нефрэктомии.

Нефролитиаз и острая почечная колика требуют стандартного ведения.

Частые или хронические боли в проекции почек при ПБП могут быть следствием значительного их увеличения и/или одной или нескольких крупных кист с компрессией паранефрия и соседних органов. При консервативном лечении применяют неопиоидные анальгетики, стараясь избегать препаратов с нефротоксическими эффектами. При хронических болях обезболивающим действием могут обладать трициклические антидепрессанты. При отсутствии эффекта от фармакотерапии следует рассмотреть возможность механической декомпрессии, которая не оказывает влияния на почечный прогноз, — введения этанола в полость, перкутанной пункции, лапароскопической или хирургической фенестрации крупных кист. Также может быть эффективной денервация почек, а у диализных больных — нефрэктомия. Показания к хирургическому лечению определяют индивидуально, четкие рекомендации не разработаны.

При АРПБП у новорожденных с выраженными респираторными расстройствами или невозможностью проводить адекватное питание из-за компрессионных эффектов резко увеличенных почек требуется одно- или двусторонняя нефрэктомия.

Заместительная почечная терапия

ЗПТ при АРПБП и АДПБП не имеет существенных особенностей. Перед трансплантацией почки, которая является методом выбора лечения ГПН, иногда (чаще у новорожденных и детей раннего возраста) приходится проводить нефрэктомию, чтобы освободить пространство для аллогraftа.

Патогенетическое лечение при АДПБП — может быть, вопрос недалекого будущего — касается возможности торможения роста кист, увеличения объема почек и темпов снижения СКФ.

Раздел 4. Перспективы в терапии поликистозной болезни почек

Несколько перспективных направлений находятся сейчас в стадии клинических разработок, которые, возможно, приведут к формулировке соответствующих рекомендаций.

Антагонисты V₂-рецептора вазопрессина. сАМР имеет существенное значение в цистогенезе и транспорте хлорида в кистах при АДПБП. Антагонисты V₂-рецептора вазопрессина могут быть эффективны, поскольку V₂-рецептор вазопрессина — основной агонист сАМР. В 2 небольших исследованиях толваптана (CRISP, MDRD) полу-

чны обнадеживающие результаты в виде снижения темпов роста кист и СКФ.

Соматостатин. В предварительных исследованиях показана возможная эффективность соматостатина, ингибитора аденилатциклазы, и его аналогов в замедлении роста объема почек. Ожидаются результаты плацебо-контролируемых исследований для этих 2 препаратов.

Ингибиторы mTOR. Попытки применения этих препаратов основаны на данных о взаимодействии цитоплазматической части PC1 и туберина, а также выраженной активации mTOR сигнального пути в эпителии, выстилающей кисты. Ингибиторы mTOR, в частности эверолимус, приводят к некоторому снижению роста объема почек, не оказывая, однако, существенного позитивного влияния на СКФ при 2-летнем наблюдении. Ограничивает применение этих препаратов выраженность побочных эффектов (в частности, рост протеинурии).

Реальных перспектив патогенетической терапии при АРПБП в настоящее время нет.

Список литературы

1. Harris P.C., Bae K.T., Rossetti S. et al. Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — 17. — 3013-3019.
2. Grantham J.J., Torres V.E., Chapman A.B. et al. Volume progression in polycystic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 354. — 2122-2130.
3. Roy S., Dillon M.J., Trompeter R.S., Barratt T.M. Autosomal recessive polycystic kidney disease: Long-term outcome of neonatal survivors // *Pediatr. Nephrol.* — 1997. — 11. — 302-306.
4. Grantham J.J. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 359. — 1477-1485.
5. Grantham J.J., Torres V.E., Chapman A.B. et al. Volume progression in polycystic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 354. — 2122-2130.
6. Torres V.E., Grantham J.J., Chapman A.B. et al. Potentially Modifiable Factors Affecting the Progression of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — 6(3). — 640-647.
7. MacRae Dell K. The Spectrum of Polycystic Kidney Disease in Children // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* — 2011. — 18(5). — 339-347.
8. Rossetti S., Harris P.C. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007. — 18. — 1374-1380.
9. Polycystic Disease Foundation. <http://www.pkdcure.org>
10. Ecker T., Chapman A.B., Brosnahan G.M., Edelstein C.L., Johnson A.M., Schrier R.W. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — 35. — 427-32.
11. Ecker T., Edelstein C.L., Fick-Brosnahan G.M. et al. Diuretics versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in autosomal dominant polycystic kidney disease // *Am. J. Nephrol.* — 2001. — 21. — 98-103.
12. Nutahara K., Higashihara E., Horie S. et al. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease // *Nephron. Clin. Pract.* — 2005. — 99. — 18-23.
13. Kramer A., Sausville J., Haririan A., Bartlett S., Cooper M., Phelan M. Simultaneous bilateral native nephrectomy and living donor renal transplantation are successful for polycystic kidney disease: the University of Maryland experience // *J. Urol.* — 2009. — 181. — 724-8. ■

МАГНЕРОТ®

МАГНІЮ ОРОТАТ

ПОДВІЙНА ДІЯ
ЗАВДЯКИ
ПОЄДНАННЮ
МАГНІЮ ТА ОРОТОВОЇ
КИСЛОТИ!



ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

• У комплексному лікуванні і для профілактики:

- інфаркту міокарда, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії;
- спастичних станів (у тому числі м'язових судом), які супроводжуються дефіцитом магнію.

• Лікування суправентрикулярного порушення серцевого ритму, недостатності лівого шлуночка, порушень ліпідного обміну.

Склад: 1 таблетка містить магнію оротату дигідрату 500 мг (що відповідає 2,7 мвал, 1,35 ммоль або 32,8 мг магнію).

Протипоказання. Магнерот® протипоказаний особам з підвищеною чутливістю до компонентів препарату, а також при гіпермагніємії, гіпокальціємії, сечокам'яній хворобі (фосфатні та кальцієво-магнієві конкременти), при порушенні функції нирок, вираженій брадикардії та атріовентрикулярній блокаді (I-II ступеня). Дитячий вік.

Спосіб застосування та дози. Призначають по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 7 днів, потім – по 1 таблетці 2–3 рази на добу. Тривалість курсу лікування не менше 4–6 тижнів. При необхідності курс лікування можна повторити. При інших судмах м'язів літні рекомендуються приймати ввечері по 2–3 таблетки. Максимальна добова доза Магнерот® – 6 таблеток на добу (3000 мг магнію оротату дигідрату).

Магнерот® приймати за 1 годину до вживання їжі. Таблетки варто заливати невеликою кількістю рідини (1 склянка води). **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкові розлади (діарея або малооформлені випорошення, які коригуються дозою). Інші: можливі алергічні реакції, шкірні висипання.

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



Інформація про лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина

04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua

www.woerwagpharma.kiev.ua

УДК 616-035-616-008.6



ИВАНОВ Д.Д.¹

ДОМБРОВСКИЙ Я.А.²

¹Кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

²Киевская городская клиническая больница № 18

ПРЕПАРАТЫ ОРОТОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

Гиперурикемия — состояние, характеризующееся повышенным относительно среднестатистической нормы содержанием мочевой кислоты в крови (360 мкмоль/л для женщин и 420 мкмоль/л для мужчин). Мочевая кислота, или 2,6,8-триоксипуридин, является конечным продуктом обмена пуриновых оснований, которые входят в состав нуклеиновых кислот. Пурины могут образовываться *de novo*, вследствие распада нуклеиновых кислот (порядка 600 мг/сут) или поступать с пищей (около 100 мг/сут) [1].

В норме 70 % мочевой кислоты элиминировается почками, 30 % — разрушается в пищеварительном тракте при участии бактериальной флоры с образованием углекислого газа и аммиака [2].

Основными причинами повышения уровня мочевой кислоты в крови являются: 1) повышенное потребление с пищей продуктов с высоким содержанием пуринов (мясо, рыба, шпинат, шавель, цветная капуста и др.), голодание (вследствие повышенного распада собственного белка), повышенный распад нуклеиновых кислот (например, при синдроме распада опухоли вследствие усиленного разрушения опухолевых клеток); 2) нарушение экскреции мочевой кислоты.

Среди заболеваний, обусловленных гиперурикемией, наибольшего внимания заслуживают подагра, уратная нефропатия и мочекаменная болезнь.

Подагра — системное заболевание, морфологическим субстратом которого является отложение депозитов соли мочевой кислоты (моноурат натрия) в различных тканях с развитием последующего вос-

палительного ответа вследствие персистирующей гиперурикемии.

Клинической манифестации подагры обычно предшествует длительный период бессимптомной гиперурикемии. Выделяют первичную (обусловленную генетическим дефектом ферментных систем, отвечающих за синтез и транспорт мочевой кислоты) и вторичную (вследствие воздействия внешних факторов, заболеваний, сопровождающихся усиленным распадом нуклеотидов) подагру.

Среди факторов, влияющих на рост частоты случаев гиперурикемии, все большее значение приобретает избыточное потребление мясных продуктов и алкоголя наряду с распространенным назначением тиазидных и петлевых диуретиков больным с сердечно-сосудистой патологией [3].

Согласно эпидемиологическим данным, подагрой страдают 1–3 % взрослого населения. У мужчин заболевание наблюдается в семь раз чаще.

В Европе подагра составляет около 0,3 % от общей заболеваемости, среди ревматических заболеваний — 5 % [4]. Для Украины заболеваемость подагрой составляет более 400 на 100 000 населения [5].

Адреса для листування з авторами:

Домбровський Ярослав Олександрович
E-mail: nominoraspis@gmail.com

© Иванов Д.Д., Домбровский Я.А., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

В клиническую классификацию подагры входит острый подагрический артрит, интервальная подагра и хроническая подагра, характеризующаяся хроническим подагрическим артритом, мочекаменной болезнью и уратной (подагрической) нефропатией.

Стоит также упомянуть, что подагра часто ассоциируется с хронической болезнью почек (ХБП), при этом последняя является третьим по значимости риск-фактором развития и/или усугубления подагры после ожирения и гипертензии [6, 7]. С другой стороны, сопровождающая подагру гиперурикемия может напрямую нарушать функцию почек, а не только опосредованно, вследствие развития вторичного нефролитиаза [8, 9].

Одной из самых актуальных проблем ведения пациентов с подагрой остается выбор оптимального комплексного медикаментозного лечения, так как множество других заболеваний часто с ней сочетается и существует немало препаратов, которые противопоказаны при гиперурикемии. Среди препаратов, повышающих уровень мочевой кислоты, можно выделить следующие, наиболее распространенные в практике лекарственные средства: диуретики (петлевые и тиазидные), бета-блокаторы, никотиновая кислота, циклоспорин, фруктоза, теofilлин, силденафил, леводопа и др. [10].

Ситуацию усугубляет то, что если даже не принимать во внимание сопутствующую или сочетанную патологию, препараты, используемые только для лечения гиперурикемии, и подагры в частности, имеют множество побочных эффектов и противопоказаний. К примеру, аллопуринол, будучи препаратом выбора для ведения пациентов с подагрой вне активной (межприступной) фазы как наиболее эффективный урикодепрессант, может вызывать угрожающие жизни токсические поражения (синдром Стивенса — Джонсона и синдром Лайелла), серьезные поражения печени вследствие накопления таких метаболитов, как оксипурины и пиразолопиримидины [11], пороки внутриутробного развития у плода при беременности, боль в области поджелудочной железы. При этом аллопуринол в Украине является чуть ли не единственным препаратом, эффективно снижающим уровень гиперурикемии. Кроме того, для поддержания желаемого уровня мочевой кислоты необходим постоянный, непрерывный прием аллопуринола, так как после его отмены степень урикемии возвращается к исходному уровню уже на 4–6-е сутки. Альтернативой являются урикозурические препараты, которые усиливают выведение мочевой кислоты с мочой, снижая ее реабсорбцию в почечных канальцах, что в первые дни после назначения может привести к обострению артрита в связи с перераспределением уратов, а в более длительной перспективе — к нефролитиазу. Также в комплексной терапии успешно используются нестероидные противовоспалительные средства с соответствующими осложнениями и противопоказаниями.

Еще одним препаратом, применяемым в терапии подагры, является колхицин. Он, однако, актуален только для острых приступов подагрического артрита, за редкими исключениями. Ввиду токсичности колхицин мало применяется в клинической практике, уступая место современным препаратам.

В итоге все современные международные тенденции к рационализации подхода к лечению гиперурикемии и подагры, в частности, сводятся к выбору лекарственных средств с наименьшими неблагоприятными эффектами и противопоказаниями. Кроме этого, подбор конкретных препаратов и их дозы сугубо индивидуальны для каждого пациента в связи с разнообразием проявлений гиперурикемии и большим количеством сопутствующих заболеваний.

Также много внимания уделяется немедикаментозной терапии подагры, включающей:

- снижение веса пациентами с избыточной массой тела;
- строгую диету с ограничением продуктов, богатых пуринами;
- физические упражнения для поддержания хорошей физической формы;
- прекращение курения;
- потребление достаточного количества воды [12, 13].

При этом следует отметить, что минеральные воды, обладающие урикозурическим эффектом, имеют временные ограничения на применение, за исключением, вероятно, низкоминерализованной воды с органической составляющей (курорт Фьуджи, Италия).

Таким образом, для успешного лечения больных с гиперурикемией необходимо использование препаратов, способных снижать уровень мочевой кислоты, с возможностью их длительного непрерывного применения, обладающих низкой токсичностью и не усугубляющих течение сопутствующей патологии.

Одним из таких веществ является оротовая кислота, препараты которой, а также целесообразность и практичность их применения рассмотрим детальнее.

Оротовая кислота — вещество, относящееся к анаболическим, принимающее участие в синтезе пиримидиновых оснований, рибозы, цианокобаламина и стимулирующее его. В природе содержится в молоке млекопитающих, печени, дрожжах в виде солей калия, магния и кальция.

Как лекарственное средство применяется в виде калия оротата. На сегодняшний день наиболее перспективным является применения в виде соли магния (магния оротат).

Способность оротовой кислоты снижать уровень мочевой кислоты обусловлена ингибирующим действием на фосфорибозилпирофосфат, молекулы которого она извлекает из клеточного обмена. Кроме того, она обладает легким противовоспалительным действием и потенцирует гипоурикемические

свойства аллопуринола, что позволяет назначать его в меньшей дозе. Однако наибольшим преимуществом оротовой кислоты по сравнению с остальными веществами, используемыми для снижения концентрации мочевой кислоты, является то, что к ее применению не существует абсолютных противопоказаний, за исключением гиперкалиемии в случае назначения калия оротата [14].

Степень гипоурикемического действия оротовой кислоты хорошо продемонстрирована в одном из исследований N. Dalbeth, S. Wong et al. Интересным является то, что в нем рассматривалась способность оротовой кислоты быстро снижать уровень мочевой кислоты при употреблении коровьего молока, то есть в ее природных невысоких концентрациях.

В исследовании принимали участие 16 здоровых мужчин, которые однократно употребляли контролируемое количество различных видов обезжиренного молока. В качестве контроля выступало соевое молоко. Анализы крови и мочи проводились непосредственно до и ежечасно после приема на протяжении трех часов.

В результате употребление коровьего молока, содержащего оротовую кислоту, привело к снижению концентрации мочевой кислоты на 10 % по сравнению с исходным уровнем [15].

Что касается проблемы многочисленности сопутствующих гиперурикемии и подагре заболеваний, то преимущества применения препаратов оротовой кислоты, в частности магния оротата, становятся еще очевиднее.

На Гамбургском симпозиуме, посвященном применению магния оротата, было представлено множество исследований благоприятного воздействия оротовой кислоты и оротата магния на миокард при наличии различных стрессовых факторов — от инфаркта миокарда до тяжелых физических нагрузок. Результаты этих исследований позволяют сделать следующие выводы.

Оротовая кислота:

- улучшает энергетический статус миокарда при инфаркте;
- нормализует уровни миокардиального пурина и пиримидина;
- повышает толерантность миокарда после инфаркта к общей ишемии.

Магния оротат:

- может уменьшать тяжесть хронической дисфункции миокарда и структурных повреждений при кардиомиопатии;
- повышает толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с поражением коронарных артерий и у тренированных спортсменов [16].

Другие исследования показывают, что применение магния оротата в комплексном лечении беременных женщин с эссенциальной гипертензией и явлениями дисплазии соединительной ткани приводит к эффективному снижению проявлений обоих заболеваний. Курс с применением магния

оротата в сочетании с антигипертензивными и седативными средствами является предпочтительным для успешного течения беременности и родов [17]. Кроме того, магния оротат позволяет успешно контролировать усугубление гиперурикемических нарушений у женщин во время беременности.

Учитывая, что вторичная подагра часто ассоциируется с сердечной недостаточностью, внимания также заслуживает исследование выраженности симптомов и уровня смертности у пациентов с тяжелой формой застойной сердечной недостаточности.

В этом исследовании принимали участие 79 пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью. Помимо стандартной комплексной терапии сорока пациентам был назначен магния оротат. 39 пациентов принимали плацебо. Исследование продолжалось один год. Результаты исследования показали статистически значимое улучшение у большинства пациентов в группе принимавших магния оротат [18].

Другие исследования представляют схожие результаты. К примеру, в результате 15-летнего наблюдения за пациентами (31 чел.) с пролапсом митрального клапана, регулярно принимавшими препарат оротовой кислоты (в дозе 1500 мг/сут) на протяжении 3 месяцев дважды в год, было определено значительное снижение частоты эпизодов тахикардии, пролонгации периода QT, пароксизмальных суправентрикулярных и вентрикулярных экстрасистол, снижение систолического и диастолического артериального давления [19].

Данные некоторых исследований свидетельствуют также о благоприятном воздействии препаратов оротовой кислоты при атеросклеротических поражениях сосудов [20].

Подытожив все вышеперечисленное, можно констатировать, что оротовую кислоту следует рассматривать как один из гипоурикемических агентов со множеством положительных эффектов. И главным преимуществом является возможность как ее использования в монотерапии, так и включения ее препаратов в любую комплексную терапию пациентов с гиперурикемией и подагрой ввиду ее относительной эффективности и отсутствия противопоказаний.

Особенно актуально это на сегодняшний день, когда на украинском рынке в нашем распоряжении имеется только один препарат, эффективно справляющийся с данной патологией, а именно аллопуринол. Рационально применяя комплексную терапию, индивидуально для каждого пациента, мы можем снизить риски, связанные с его приемом. У пациентов с бессимптомной гиперурикемией возможно и вовсе избежать его назначения. При этом следует напомнить о целевых уровнях урикемии, составляющих, по различным рекомендациям, 300–360 мкмоль/л.

Интересен тот факт, что для большинства пациентов с гиперурикемией, если не считать первич-

ную подагру, для нормализации уровня мочевой кислоты вполне достаточно соблюдать строгую диету и определенный уровень физической нагрузки. В итоге множества осложнений можно избежать на раннем этапе, на котором желателно назначить метаболически активный препарат, снижающий степень урикемии. В дальнейшем препарат можно применять у пациентов с любой степенью выраженности симптомов.

Рассмотрев свойства препаратов оротовой кислоты, можно заключить, что их применение теоретически неограниченно. Для пациентов с ХБП следует обратить внимание на ограничения приема при снижении СКФ менее 45 мл/мин. В случае использования магния оротата препарат оказывает благоприятный эффект не только на заболевания, связанные с гиперурикемией, но и на часто с ней сочетающиеся, такие как гипертензия, сердечная недостаточность, ХБП I-й — III-й стадии.

В результате лечащий врач имеет возможность уменьшить или полностью нивелировать риск использования традиционных гипоурикемических препаратов, а у ряда пациентов не прибегать к их назначению.

В Украине препараты оротовой кислоты в большинстве своем представлены оротатом калия. Единственным препаратом магния оротата, прошедшим все необходимые клинические испытания, является препарат Магнерот, который уже длительное время применяется в терапии сердечно-сосудистых и нефрологических заболеваний и на данный момент успешно используется в лечении ревматологических заболеваний.

Список литературы

1. Richards J., Weinman E.J. Uric acid and renal disease // *J. Nephrol.* — 1966. — 9. — 160-166.
2. Кинев К. Подагра. — М.: Медицина, 1980. — С. 128.
3. McAdams DeMarco M.A., Maynard J.W., Baer A.N., Gelber A.C., Young J.H., Alonso A. et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study // *Arthritis Rheum.* — 2012. — 64. — 121-9.
4. Mateus M.P., Cruz C.M., Alves de Matos A.C. et al. Prevalence and characterization of uric gout disease in a rheumatology outpatient's clinic // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — Vol. 60 (Suppl. 1). — 328.

5. Коваленко В.М., Шуба Н.М., Корнацький В.М. Сучасний стан ревматологічної служби в Україні // *Укр. ревматол. журн.* — 2001. — Т. 5-6, № 3-4. — С. 3-7.

6. Krishnan E. Chronic kidney disease and risk of incident gout among middle-aged men: a seven-year prospective observational study // *Arthritis Rheum.* — 2013. — 65. — 3271-3278.

7. Juraschek S.P., Kovell L.C., Miller E.R. et al. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010 // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2013. — 42. — 551-561.

8. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G. et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — 19. — 2407-2413.

9. Feig D.I. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2009 Nov. — 18(6). — 526-530.

10. Moriawaki Y. Effects on uric acid metabolism of the drugs except the antihyperuricemics // *J. Bioequiv. Availab.* — 2014. — 6 (1). — 10-17. doi: 10.4172/jbb.1000173

11. Kong L.D., Cai Y., Huang W.W. et al. Inhibition of xanthine oxidase by some chinese medicinal plants used to treat gout // *J. Ethnopharmacol.* — 2000. — 1-2. — 199-207.

12. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia // *Arthritis Care Res.* — 2012. — 64. — 1431-4446.

13. Choi H.K. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout // *Curr. Opin. Rheum.* — 2010. — 22. — 165-172.

14. Keitel R., Keitel W. Therapy of gout. Management of an acute attack — secondary prevention // *MMW Fortschr. Med.* — 2000. — 142 (12). — 48-50.

15. Dalbeth N., Wong S., Gamble G.D., Horne A., Mason B., Pool B., Fairbanks L., McQueen F.M., Cornish J., Reid I.R., Palmer K. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2010. — 69 (9). — 1677-82.

16. Rosenfeldt F.L. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 1998. — 12 Suppl. 2. — 147-52.

17. Gašin I.R., Valeeva R.M., Maksimov N.I., Iskhakova A.S., Khodyrev L.A., Shilina L.V. Magnesium orotate in treatment of chronic hypertension in pregnant women // *Kardiologija.* — 2013. — 53 (9). — 33-9.

18. Stepura O.B., Martynov A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH) // *International Journal of Cardiology.* — 2009. — 134 (1). — 145-7.

19. Martynov A.I., Akatova E.V. Fifteen years experience of the use of magnesium preparations in patients with mitral valve prolapse // *Kardiologija.* — 2011. — 51(6). — 60-5.

20. Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium orotate on hypercholesterolaemia in rabbits // *Arzneimittelforschung.* — 1995. — 45(8). — 836-42.

Получено 21.10.14 ■

УДК 616.61-089.7-035.9-616.036.86

РОМАДАНОВА О.И., СЕМИДОЦКАЯ Ж.Д., ВЛАСЕНКО М.А., ВЛАСЕНКО Е.М., БУТИКОВА Е.А.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии и нефрологии

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ НЕФРОПРОФИЛАКТИКИ И РЕНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЕТОАНАЛОГОВ НЕЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Резюме. Статья посвящена одной из наиболее актуальных проблем в нефрологии — хронической болезни почек. Дана характеристика факторов риска развития этой патологии, а также основных направлений ее лечения. Подчеркнута немаловажная роль коррекции питания в комплексе лечения хронической болезни почек. Патогенетически обоснованным является применение малобелковой диеты с включением кетоаналогов аминокислот (Кетостерила), что обеспечивает ренопротективное действие, дает возможность увеличить додиализный период и способствует улучшению качества жизни больных с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диета, кетоаналоги аминокислот.

Хроническая болезнь почек (ХБП) — общемедицинская проблема, имеющая глубокие социально-экономические последствия, связанные с ее широкой распространенностью в популяции (10–15 % населения), утратой трудоспособности и смертностью вследствие развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), риск которых у пациентов с нарушенной функцией почек возрастает в десятки раз [1–5].

ХБП — понятие наднозологическое и одновременно не являющееся формальным объединением хронических заболеваний почек различной природы в одну большую аморфную группу, подменяя этиологический принцип. Понятие ХБП отражает наличие общих факторов риска развития и прогрессирования нефропатии, универсальных механизмов формирования нефросклероза и, как следствие, способов первичной и вторичной профилактики, а также наличие общего прогноза — развития терминальной почечной недостаточности.

Следует подчеркнуть, что понятие ХБП не меняет нозологического подхода к диагностике заболеваний почек. Необходимо добиваться идентификации конкретной причины (или причин) развития повреждения почек для того, чтобы установить нозологический диагноз и максимально рано назначить соответствующую этиотропную и патогенетическую терапию. В то же время концепция ХБП при различных нозологических формах является универсальным инструментом для определения степени нарушения функции, расчета риска развития терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений, планирования и оценки эффективности нефропро-

тективного лечения, подготовки и начала заместительной почечной терапии. Под ХБП понимают **наличие маркеров почечного повреждения** (характеризующих активность заболевания) и/или **снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м²** (характеризующее стадию и скорость прогрессирования заболевания), **сохраняющееся в течение 3 мес. и более.**

Данные о **нозологическом составе ХБП** требуют уточнения, поскольку популяционные исследования, как правило, не подразумевают проведения детального нефрологического обследования, а создаваемые в настоящее время регистры ХБП не включают пациентов на ее ранних стадиях.

В Украине, по данным Национального реестра больных хронической болезнью почек, в 2011 году

Таблица 1. Критерии ХБП

| | |
|--|--|
| Маркеры почечного повреждения (один или несколько) | Альбуминурия 30 мг/л и более, протеинурия 1+ и выше |
| | Изменения мочевого осадка |
| | Признаки дисфункции почечных канальцев |
| | Структурные изменения почек по данным лучевых методов исследования |
| Снижение функции почек | Гистологические изменения почек |
| | СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² |

© Ромаданова О.И., Семидоцкая Ж.Д., Власенко М.А., Власенко Е.М., Бутикова Е.А., 2014

© «Почки», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

различные виды заместительной почечной терапии получали 5578 человек, около 50 % из которых были в возрасте 18–44 лет (Колесник Н.А., 2012). То есть в значительной степени страдает молодая, работоспособная часть населения. На сегодняшний день, несмотря на определенный прогресс в развитии заместительной почечной терапии в Украине за последние 10 лет, обеспеченность населения страны этими видами лечения остается значительно ниже, чем в странах Евросоюза и США. В то же время возможности нефропротекторной терапии, которая позволяет затормозить прогрессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, используются неэффективно. Отметим, что расходы на нефропротекторную терапию в 100 раз ниже, чем на заместительную почечную терапию.

Почки элиминируют факторы, повреждающие эндотелий, поэтому при нарушении их работы усиливается неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему традиционных, «фремингемских» факторов риска (ФР): артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности, гиперлипидемии. В то же время при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² начинает проявляться и возрастает по мере ее дальнейшего снижения роль специфических «почечных» ФР ССО: нарушений фосфорно-кальциевого обмена,

синдрома белково-энергетической недостаточности (БЭН), анемии, хронического воспаления, гиперурикемии. Появляются новые предикторы ССО: уровень в сыворотке крови фосфора, кальция, гемоглобина, альбумина, паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов 23, белка Klotho [28–30], требующие специальных методов коррекции. В результате оценка прогноза у пациентов с ХБП с использованием традиционной Фремингемской шкалы оказывается неточной и дает существенно заниженные результаты в отношении как смертности, так и кардиальных событий [26].

В то же время СКФ как интегративный показатель прогрессирования ХБП, начиная с уровня ниже 60 мл/мин/1,73 м², является мощным предиктором ССО и смертности. Каждая последующая стадия ХБП, начиная с 3а, характеризуется дополнительным повышением сердечно-сосудистого риска в 1,5–3 раза (Co A. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // N. Engl. J. Med. — 2004. — 351(13). — 1296-305.)

Высокая распространенность ХБП, ее неблагоприятные исходы закономерно поднимают проблему целесообразности разработки и внедрения мероприятий по ее выявлению и нефропротекции.

Таблица 2. Факторы риска ХБП и средства их модификации

| ФР | Возможность и средства модификации ФР | Целевой показатель |
|--|--|--|
| 1 | 2 | 3 |
| Персистирование факторов, послуживших причиной ХБП | Правильный нозологический диагноз Адекватная этиотропная и патогенетическая терапия в соответствии с клиническими рекомендациями и протоколами Мониторинг маркеров активности заболевания, профилактика обострений и своевременное их купирование | Устранение этиологического фактора вторичных нефропатий Достижение стойкой ремиссии первичного заболевания почек Отсутствие обострений |
| Сохраняющаяся протеинурия 0,5 г/сут и выше | Этиотропная и патогенетическая терапия Антипротеинурическая (нефропротективная) терапия ИАПФ и БРА Контролируемое ограничение потребления белка (0,6–0,8 г/кг массы тела; при нефротическом синдроме — 1,0 г/кг) | Полное исчезновение протеинурии или ее стойкое снижение до уровня < 0,5 г/сут У пациентов с заболеваниями почек с массивной протеинурией или нефротическим синдромом — стойкое снижение протеинурии до уровня < 1,0 г/сут или уменьшение в 2 раза от исходного уровня |
| Снижение СКФ | Максимально раннее выявление ХБП и назначение этиотропного, патогенетического, а также нефропротективного лечения: препаратов, блокирующих РАС, малобелковой диеты, кетоаналогов аминокислот Устранение нефротоксичных факторов, в том числе ятрогенных | Стабилизация СКФ на уровне выше 45 мл/мин/1,73 м ² |
| АГ | Малобелковая диета с ограничением соли (< 5 г/сут) Коррекция избыточной массы тела и ожирения Препараты, снижающие АД | АД < 140/90 мм рт.ст. при протеинурии < 0,5 г/сут АД < 130/80 мм рт.ст. при протеинурии 0,5 г/сут и выше Избегать эпизодов гипотонии! |

Продолжение табл. 2

| 1 | 2 | 3 |
|--|---|--|
| Избыточное потребление пищи, богатой белком | Малобелковая диета, кетоаналоги аминокислот, при этом потребление белка рекомендуется: при ХБП 3а–3б стадий — 0,6–0,8 г/кг/сут, при ХБП 4-й стадии — до 0,3 г/кг/сут | Стабилизация СКФ и сывороточного креатинина Снижение уровня мочевины и мочевой кислоты Снижение протеинурии Улучшение ответа на антигипертензивную терапию Коррекция гиперкалиемии Контроль питательного статуса для исключения БЭН (см. ниже) |
| Гипергликемия | Диета с ограничением легкодоступных углеводов Эффективная сахароснижающая терапия | Глюкоза < 6,4 ммоль/л Гликированный гемоглобин < 7 % |
| Ожирение | Диета, высокая физическая активность, ЛФК с высокими аэробными нагрузками | ИМТ 20–24,9 кг/м ² Окружность талии < 94 см для мужчин и < 80 см для женщин |
| Гиперлипидемия | Диета с ограничением животных жиров и калорийности рациона, потреблением не менее 400 г овощей и фруктов в день, достаточная физическая активность Статины и другие липидоснижающие препараты | Холестерин < 5,0 ммоль/л, Триглицериды < 1,7 ммоль/л |
| Гиперурикемия | Малобелковая диета с дополнительным ограничением пуриновых оснований, кетоаналоги аминокислот При недостаточной эффективности диеты — назначение аллопуринола (с осторожностью при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² !) | Мочевая кислота в сыворотке крови для мужчин < 415 мкмоль/л, для женщин < 385 мкмоль/л |
| БЭН, связанная с анорексией | Обеспечение достаточной калорийности рациона из расчета 30–35 ккал/кг Включение в рацион специальных питательных смесей, назначение препаратов кетоаналогов незаменимых аминокислот с увеличением дозы | ИМТ не ниже 20 кг/м ² Увеличение мышечной массы (окружности бицепса), толщины жировой складки Альбумин сыворотки крови > 35 г/л |
| Нарушения фосфорно-кальциевого обмена, вторичный гиперпаратиреоз | Малобелковая или низкобелковая диета с дополнительным ограничением потребления фосфора (< 800 мг/сут), кетоаналоги аминокислот Фосфатбиндеры Препараты витамина D Агонисты рецепторов к витамину D Кальцимитетики Паратиреоидэктомия | Фосфор < 1,4 ммоль/л Кальций 2,2–2,5 ммоль/л Подходы к оценке уровня ПТГ в зависимости от стадии ХБП, признаки нарушения обмена кости и кальцификации сосудов и сердца (см. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек) |
| Анемия и хроническое воспаление | Тщательная санация всех очагов хронической инфекции Выявление и коррекция дефицита железа Препараты, стимулирующие эритропоэз | Гемоглобин 100–115 г/л Нормализация СОЭ, С-реактивного белка |
| Метаболический ацидоз | Малобелковая диета, кетоаналоги аминокислот Добавление в пищу гидрокарбоната натрия | Бикарбонат крови > 22 ммоль/л |
| Обструктивные заболевания мочевых путей | Наблюдение уролога Своевременная диагностика нарушений и полноценное восстановление проходимости мочевых путей | Отсутствие признаков обструкции по данным опроса и инструментальных исследований |
| Развитие острого почечного повреждения на фоне ХБП | Рациональное ограничение рентгеноконтрастных исследований, приема нефротоксических препаратов | Стабилизация функции почек |

| 1 | 2 | 3 |
|--|--|--|
| Пагубное потребление анальгетиков и НПВП, а также пищевых добавок для коррекции фигуры и наращивания мышечной массы | Обследование неврологом, вегетологом, устранение причин боли, разработка комплексного нелекарственного лечения и профилактики болевого синдрома, включая ЛФК и коррекцию режима дня Информирование пациентов об опасности самолечения | По возможности ограничение приема анальгетиков и НПВП (не более 2 доз в месяц) |
| Курение | Посещение кабинета профилактики для разработки и реализации индивидуального плана отказа от курения Школа борьбы с курением | Полный отказ от курения |
| Дефицит потребления жидкости | Подбор индивидуального водного режима с учетом особенностей ХБП | Расширенный водный режим (более 2 л/сут), кроме пациентов с нефротическим синдромом, олигурией и получающих лечение диализом |
| Пагубное потребление алкоголя | Посещение кабинета профилактики для разработки и реализации индивидуального плана отказа от алкоголя При необходимости участие психолога | Употребление алкогольных напитков не более 20 г чистого этанола в сутки для мужчин и 10 г этанола для женщин, если нет показаний для полного исключения алкоголя |
| Гиподинамия | Посещение кабинета ЛФК, подбор индивидуального комплекса упражнений (аэробные и силовые нагрузки) Занятия в группах здоровья | Физические нагрузки: обычные аэробные нагрузки — не менее 2,5–5 ч в неделю, равномерно распределенные в течение недели на несколько тренировок |
| Возраст > 50 лет, принадлежность к этническим меньшинствам, низкий социальный и общеобразовательный уровень | – | – |
| Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении, аплазия, гипоплазия почки) Нефрэктомия или резекция почки в анамнезе | – | – |

В Великобритании программы ведения ХБП строятся на 4 принципах: обучение и мотивация пациентов, назначение нефропротективных препаратов, подбор диеты, оптимизация тактики наблюдения и контроля достижения целевых показателей (Richards N. et al. Primary care-based disease management of chronic kidney disease (CKD), based on estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting, improves patient outcomes // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — 23(2). — 549-55).

В силу своей гомеостатической роли почки очень чувствительны к рациону питания. При этом сдвиги их деятельности направлены на предотвращение резких изменений параметров гомеостаза, в частности осмотического давления, концентрации ионов во внеклеточной жидкости, рН крови и др. [11]. В свою очередь, в процесс регуляции деятельности почек вовлечены различные нейрогуморальные системы (ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС), вазопрессиновая, простагландиновая), атриальный натрийуретический пептид, паратгормон (ПТГ) — витамин D₃ — кальци-

тонин, фактор роста фибробластов, провоспалительные цитокины, что, в конечном итоге, изменяет экскреторные возможности почек, позволяя выделять вещества при избытке или экономить при недостатке их в пище.

О существовании связи между потреблением белка и прогрессированием хронических заболеваний почек стали говорить более 150 лет назад. Еще в 1836 г. Ричард Брайт предложил ограничить потребление протеина, чтобы замедлить нарастающую азотемию у больных с хроническим гломерулонефритом. С тех пор диетотерапия стала важнейшей частью лечебных и профилактических мероприятий при различных заболеваниях, и особенно при хронической болезни почек, накоплен богатый клинический и экспериментальный материал о влиянии диет с низким содержанием белка на течение патологических процессов в почках людей и животных. В экспериментальных исследованиях показано, что диета с высоким содержанием белка животного происхождения усиливает

гемодинамическую нагрузку на оставшиеся нефроны, увеличивает гипертрофию клубочков и протеинурию, повышает смертность у животных с субтотальной нефрэктомией [2]. Гипертрофия клубочкового аппарата приводит к ишемии почечных структур и развитию гломерулосклероза. Диета с низким содержанием протеина уменьшает гипертрофию и выраженность структурных изменений почек при уменьшении количества функционирующих нефронов [3]. Развитие альбуминурии также ассоциируется с увеличением потребления белка с пищей [4]. Динамика скорости клубочковой фильтрации существенно различается в ответ на острую нагрузку белками животного и растительного происхождения [5, 6], а применение кетоаналогов незаменимых аминокислот замедляет прогрессирование почечной недостаточности независимо от их суточной дозы [7, 8]. Данный эффект, в частности, может быть обусловлен снижением экспрессии провоспалительных цитокинов (TGF- β , MCP-1, TNF- α) — важнейших факторов развития и прогрессирования фиброза в почках [9].

Использование малобелковой диеты (МБД) у пациентов с ХБП уменьшает выраженность вторичного гиперпаратиреоза в результате снижения уровней ПТГ [10] и фосфора в сыворотке крови, повышения продукции кальцитриола [11, 12], нормализует липидный спектр [13]. Кроме того, правильно сбалансированная МБД, замедляя прогрессирование ХБП, не оказывает отрицательного воздействия на последующую выживаемость пациентов, получающих гемодиализ [14]. Однако на вопрос, способна ли диета с низким содержанием белка животного происхождения существенно продлевать додиализный период, до настоящего времени не найдено однозначного ответа. Неоднозначные результаты применения МБД, опасность развития белково-энергетической недостаточности требуют проведения дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

Изменения метаболизма белка при патологии почек связаны с нарушением содержания ряда аминокислот (АК). У больных с ХБП снижаются в крови уровни лизина, триптофана, тирозина, изменяется (снижается) отношение незаменимых аминокислот к заменимым (валин/глицин, тирозин/фенилаланин). Эти сдвиги обусловлены как недостаточным потреблением белка, так и ацидозом.

Полноценное сбалансированное питание должно поддерживать нейтральный азотистый баланс. Это зависит от того, в какой мере уравнивают друг друга два противоположных процесса — поступление белков с пищей и белково-синтетическая функция печени, с одной стороны, и катаболизм белков вместе с их потерей — с другой. Нарушение сбалансированности аминокислотного состава диетических протеинов приводит к нарушению синтеза белков в организме, сдвигая динамическое равновесие белкового анаболизма и катаболизма в сторону преобладания распада собственных белков, в том числе белков-ферментов. Для предотвращения этих негативных процессов ис-

пользуют различные пищевые добавки или препараты, содержащие незаменимые АК, их кетоаналоги.

Патогенетическим обоснованием для применения малобелковой диеты послужили заключения В.М. Brenner о роли гиперфильтрации в прогрессировании ХБП [15]. На фоне повышенного потребления белка наблюдается нарастание конечных продуктов гликозилирования, которые запускают сложный каскад реакций, включая генерацию активных форм кислорода. Последние, в свою очередь, активируют сигнальные пути митоген-активирующей протеинкиназы, протеинкиназы С и активаторов транскрипции. Это сопровождается нарастанием экспрессии провоспалительных (NF- κ B, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, фактора некроза опухоли α) и профибротических (трансформирующего фактора роста β , фактора роста соединительной ткани, фактора роста тромбоцитарного происхождения) субстанций. В такой ситуации происходит трансформация канальцевых клеток в миофибробласты, что, в конце концов, приводит к тубулярной атрофии и фиброзу интерстиция. Свой вклад в формирование почечных повреждений в условиях высокого потребления белка вносит усиление ацидоза и активация эндотелина-1 (Uribarri J. и соавт., 2006; Wesson D.E. и соавт., 2007).

Необходимо отметить, что вопрос о взаимоотношениях между потреблением белков и состоянием почек крайне сложный (Lentine K. и соавт., 2004; Pecoits-Filho R., 2007).

Пожалуй, такие взаимосвязи определяются не только количеством, но и качеством пищевого протеина. Есть основания считать, что растительные белки оказывают меньшую нагрузку на почки, чем животные. При этом протеины сои (даже при высоком потреблении белка) не только оказывают, возможно, меньшее негативное влияние на почечную гемодинамику, но и имеют кардиопротекторное, нефропротективное и антисклеротическое действие (Кучер А.Г. и соавт., 2007; Uribarri J. и соавт., 2006; Sacks F.M. и соавт., 2006).

Высокое содержание белка животного происхождения и фосфора в рационе, артериальная гипертензия способствуют развитию гиперфильтрации. Среди причин, приводящих к гиперфильтрации на фоне белковых нагрузок, можно выделить:

- участие РААС;
- усиление синтеза NO за счет увеличения поступления L-аргинина к местам образования оксида азота в почках;
- прямое вазодилаторное действие аминокислот L-аргинина, глицина, аланина;
- подавление активности механизма канальце-клубочковой обратной связи;
- изменение гомеостаза и почечного транспорта кальция;
- активацию секреции глюкагона;
- повышение активности провоспалительных цитокинов (MCP-1, TNF- α , TGF- β 1).

В практике лечения больных на додиализных стадиях ХБП есть достаточно много вариантов диетических

рекомендаций, связанных с ограничением поступления белка, хотя результаты применения малобелковой диеты (0,6–0,8–1,0 г белка/кг/сут) в плане замедления прогрессирования ХБП оказались неоднозначными (Klahr S. и соавт., 1994; Hansen H.P. и соавт., 2002; Meloni C. и соавт., 2002; Pijls L.T. и соавт., 2002; Meloni C. и соавт., 2004). Тем не менее последние накопленные данные позволяют считать, что ограничение белка в рационе действительно приводит к умеренному положительному эффекту в плане почечного прогноза при ХБП (Fouque D., Laville M., 2009).

Включение в МБД комбинации кетоаналогов аминокислот приводит к замедлению прогрессирования ХБП (Teschan P.E. и соавт., 1998; Prakash S. и соавт.,

2004; Mitch W.E., 2005). При использовании препаратов кетоаналогов эссенциальных аминокислот длительное применение малобелковой диеты в додиализном периоде не вызывает нарушения белкового обмена, что благоприятно отражается на результатах дальнейшей заместительной терапии (Chauveau P. и соавт., 2009).

Консервативное лечение хронической почечной недостаточности (ХПН) применяют при III–IV стадии хронической болезни почек (I–III степени ХПН) с целью сохранения остаточной функции почек, коррекции нарушений гемостаза, выведения продуктов азотистого обмена, замедления ее прогрессирования путем воздействия на его основные патогенетические механизмы (Ротова А.А. Практические навыки).

Таблица 3. Основные положения лечения ХПН в додиализном периоде

| | |
|--|--|
| Диета — малобелковая, гипонатриевая, гипофосфорная, высококалорийная NB! В случае АГ высокой степени риска ИБС и ХСН избыточная масса тела и дислипидемия протекторно влияют, снижая общую и сердечно-сосудистую смертность Контроль за диетой: 1. Диетические справки (записи пациента и врача-диетолога) 2. Антропометрические измерения (рост, вес, толщина подкожной клетчатки) 3. Применение формул контроля употребления белка (формулы Марони и де Амико) | Начало диетолечения при Clcr 50–60 мл/мин и концентрации креатинина в крови 0,18–0,20 ммоль/л Фосфор 0,8–1 г в сутки По рекомендациям ESPEN Clcr — 25–70 мл/мин — белка 0,55–0,60 г/кг/сутки + кетоаналоги эссенциальных аминокислот Clcr < 25 мл/мин — белка 0,55–0,28 г/кг/сутки + кетоаналоги эссенциальных аминокислот Фосфор — 700 мг/сутки при ХБП III стадии; 500 мг/сут при употреблении 0,6 г/кг белка; 250 мг/сут при употреблении 0,3 г/кг белка Калораж пищи 30–35 ккал/кг в день, не менее половины белка в диете должно приходиться на белки высокой пищевой ценности (яичный белок, животные и соевые белки) |
| Коррекция гиперазотемии | 1. Энтеросорбция (активированный уголь и его препараты, ионообменные смолы, энтеросгель, энсорал, окисленный крахмал и т.п.) 2. Детоксикация через ЖКТ (кишечный диализ слабительными средствами или промывание кишечника раствором соды через толстый зонд) |
| Коррекция водно-электролитных расстройств | При усиленном натрийурезе и полиурии — расширение водного режима и повышение употребления соли (4–6 г/сут) При отеках, усиленной реабсорбции натрия, НС, артериальной гипертензии — ограничение употребления соли до 2–3 г/сутки, применение диуретиков, ограничение употребления жидкости Количество воды, которое может быть употреблено: количество жидкости, которая выделилась, + 500–800 мл |
| Коррекция кислотно-основного гомеостаза | Применение гидрокарбоната или бикарбоната натрия. Уровень стандартных бикарбонатов в крови не должен быть ниже 16 ммоль/л. Малобелковая диета и кетоаналоги аминокислот |
| Нефропротективная стратегия | Нефропротекторный эффект достигается как блокаторами РААС (ИАПФ, БРА), так и блокаторами кальциевых каналов, агонистами имидазолиновых рецепторов, тиазидоподобными диуретиками. Важным нефропротекторным механизмом блокаторов РААС является антигипертензивное действие и снижение протеинурии, также МБД в комплексе с кетоаналогами аминокислот |
| Лечение гипертонического синдрома | Цель — достичь уровня АД 140/80–85 мм рт.ст. Из препаратов I ряда: петлевые диуретики, Ca-блокаторы, β-блокаторы с ВСА, ИАПФ или блокаторы рецепторов к A2 (со снижением доз на 30 %, если уровень креатинина в крови более 0,222 ммоль/л), центральные агонисты α ₂ -адренорецепторов и блокаторы имидазолиновых рецепторов, периферические α ₁ -адренорецепторы. Прямые ингибиторы ренина, ингибитор нейтральной эндопептидазы — омапатрилат |
| Лечение анемии | Заместительная терапия эритропоэтином, препараты железа по показаниям, фолиевая кислота, анаболические стероиды |

Окончание табл. 3

| | |
|--|---|
| Профилактика и лечение почечной остеодистрофии | Профилактические дозы кальцитриола в зависимости от уровня ПТГ и соблюдения контрольных уровней показателей Са, Р, ПТГ по протоколу лечения; фосфорсвязывающие препараты, препараты кальция |
| Коррекция дислипидемии | Достижение целевых уровней показателей липидного спектра крови (по протоколу лечения) применением: а) коррекции пищевого рациона; б) статинов |
| Коррекция гиперурикемии | Ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуколат (урикозурические средства)) |
| Коррекция углеводного баланса | Бигуаниды (метформин) и глитазоны |
| Особенности применения медикаментозной терапии | Учитывая усиление нефротоксичности, увеличение периода полувыведения лекарств, искажение метаболизма, лекарственные средства назначают в дозах, которые соотносятся с уровнем клубочковой фильтрации, и с учетом механизма вывода |

Показано также, что при увеличении в крови концентрации АК с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин) происходит усиление выработки простагландинов, способствующих дилатации приносящей артериолы и повышению перфузионного давления в клубочковых капиллярах.

В данной ситуации применение МБД с кетоаналогами незаменимых АК может снизить некоторые отрицательные последствия гиперфильтрации.

В настоящее время известно, что многие растительные протеины, даже содержащие все незаменимые АК, усваиваются плохо. Это вызвано несколькими причинами: 1) толстые оболочки растительных клеток часто

не поддаются действию пищеварительных соков; 2) наличием ингибиторов пищеварительных ферментов в некоторых растениях, например в бобовых; 3) трудностью расщепления растительных белков до АК.

Полагают, что кетоаналоги незаменимых АК являются мощными и специфическими ингибиторами тирозинкиназы, которая связана с клеточными рецепторами нескольких факторов роста: тромбоцитарным фактором роста, фактором роста мононуклеарных фагоцитов [16]. Он также модулирует на уровне транскрипции регуляцию TGF- β_1 — цитокина, вовлеченного в клеточную пролиферацию, синтез и накопление внеклеточного матрикса [17, 18].

Таблица 4. Гипотетические механизмы ренопротективного действия кетоаналогов незаменимых АК

| Вид | Описание |
|------------------------------------|--|
| Почечно-гемодинамические механизмы | Уменьшение: — гломерулярной гиперперфузии — гломерулярной гиперфильтрации — коэффициента гломерулярной ультрафильтрации — внутригломерулярной гипертензии |
| Тубулярные механизмы | — уменьшение транспортной нагрузки на канальцы — низкомолекулярные органические соединения — ионы — протеины |
| Метаболические механизмы | Наличие кетоаналогов незаменимых АК: — антиоксидантное действие — снижение нитрирования почечных протеинов — подавление активности энзимов, вовлеченных в клеточную пролиферацию (ДНК-топоизомеразы I и II, рибосомальная S ₆ -киназа, тирозинкиназа) — подавление экспрессии нуклеарного фактора транскрипции κB — подавление экспрессии пролиферативных и профибротических цитокинов (тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов β_1 , фактор роста мононуклеарных фагоцитов, моноцитарный хемоаттрактный протеин, фактор некроза опухоли) — увеличение синтеза полиненасыщенных жирных кислот — снижение уровня холестерина и триглицеридов — взаимодействие с рецепторами лептина, наличие пептида, обладающего свойствами ингибитора ангиотензинконвертирующего энзима — антиоксидантный эффект — антипролиферативный эффект — противовоспалительный эффект Способность к ингибированию протеинкиназы C β_2 Способность к подавлению активности эндогенного ангиотензинконвертирующего энзима |

Актуальною проблемою клінічної медицини, і в частині нефрології, являється дальніше наростання кількості хворих з первинними і вторинними гломерулярними пошкодженнями, швидке розвиток склеротических процесів в нирках, а також резистентність к терапії [19, 20]. Відомо, що захворювання нирок частіше поразяють осіб молодого віку, приводя к їх швидкій інвалідизації і смерті від уремії, вимагаючої лікування замісительної ниркової терапії. Тому основною задачею клінічної нефрології являється вибір таких терапевтических підходів, які дозволяють не тільки продовжити додіалізічний період ХБП, але і зменшити вираженість симптомів уремії, а також затримати розвиток таких ускладнень, як метаболіческий ацидоз, ренальна остеодистрофія, порушення метаболізму глюкози, АГ. Результати клініческих досліджень підтверджують, що контролюване обмеження білка (МБД з різним вмістом білка і застосування незаме-

нимих кетоамінокислот) в предіалізічній стадії не викликає порушень харчування і не викликає негативного впливу на показники смертності хворих в початку діалізу і в процесі дальшої замісительної терапії.

Висновки

1. Концепція ХБП, забезпечуюча уніфікацію підходів як к профілактиці, так і к діагностиці і лікуванню нефропатії різної природи, створює передумови для рішення цих важливих завдань здоров'я.

2. МБД з включенням кетоаналогів амінокислот (Кетостерил) необхідно призначати вже на ранніх стадіях ХБП з метою ренопротективного ефекту. При цьому застосування Кетостерилу повинно бути тривалим і постійним з метою збільшення додіалізічного періоду і покращення якості життя хворих з ХБП.

Получено 01.11.14 ■

Ромаданова О.І., Семидоцька Ж.Д., Власенко М.А.,
Власенко Є.М., Бутикова Є.А.
Харківська медична академія післядипломної освіти,
кафедра терапії та нефрології

Romadanova O.I., Semidotskaia Zh.D., Vlasenko M.A.,
Vlasenko Ye.M., Butikova Ye.A.
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
Department of Therapy and Nephrology, Kharkiv, Ukraine

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ НЕФРОПРОФІЛАКТИКИ ТА РЕНОПРОТЕКТИВНІ ЕФЕКТИ МАЛОБІЛКОВОЇ ДІЄТИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ КЕТОАНАЛОГІВ НЕЗАМІННИХ АМІНОКИСЛОТ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Резюме. Стаття присвячена одній з найбільш актуальних проблем у нефрології — хронічній хворобі нирок. Надано характеристику факторів ризику розвитку цієї патології, а також основних напрямків її лікування. Підкреслено немаловажну роль корекції харчування в комплексі лікування хронічної хвороби нирок. Патогенетично обґрунтованим є застосування малобілкової дієти з включенням кетоаналогів амінокислот (Кетостерилу), що забезпечує ренопротективну дію, дає можливість збільшити додіалізічний період і сприяє покращенню якості життя хворих із хронічною хворобою нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, дієта, кетоаналогі амінокислот.

MODERN PRINCIPLES OF NEPHROPREVENTION AND RENOPROTECTIVE EFFECTS OF LOW-PROTEIN DIET USING KETOANALOGUES OF ESSENTIAL AMINO ACIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Summary. The article deals with one of the most pressing problems in nephrology — chronic kidney disease. Characteristics of risk factors for this disease, as well as the main directions of its treatment are provided. The important role of nutrition correction in the complex of treatment for chronic kidney disease is accentuated. The use of low-protein diet with inclusion of ketoanalogues of amino acids (Ketosteril) is pathogenetically substantiated that provides a renoprotective effect, gives the possibility to increase the predialysis period and improves the quality of life of patients with chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, diet, ketoanalogues of amino acids.

НА ІННОВАЦІЙНІЙ КОНФЕРЕНЦІЇ НЕФРОЛОГИ НАВЧАЛИСЬ ІНДИВІДУАЛЬНО ПІДХОДИТИ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

12 вересня в готелі «Експрес» у Києві відбулася науково-практична конференція «Клінічний випадок: як індивідуалізувати сучасні клінічні настанови до конкретного пацієнта» (№ 139 у Реєстрі з'їздів, конгресів, науково-практичних конференцій, затвердженому МОЗ та НАМН України). Майже 200 учасників змогли дізнатися про те, як клінічні настанови можуть бути пристосовані до індивідуального лікування конкретних хворих. Серед тих, хто взяв участь у конференції, було багато нефрологів, ендокринологів та сімейних лікарів, які представляли практично всі регіони України: Дніпропетровськ, Львів і область, Івано-Франківськ і область, Житомир, Чернігів, Черкаси і область, Донецьк і Луганськ, Одесу, Кіровоград, Миколаїв, Вінницю, Полтавську область, Чернівці, Закарпатську область, Запоріжжя, Рівненську область, Херсон, Тирасполь (Молдова), Київ і область.



Дискусія:
акад. НАМН України
проф. Л.А. Пиріг,
член-кор. НАМН України
проф. В.З. Нетяженко

«Наш величезний успіх — зібрати в сучасних складних умовах майже дві сотні учасників на конференцію, що навчає лікарів запроваджувати європейські стандарти, — ділиться враженнями завідувач кафедри нефрології та нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика професор Дмитро Іванов, ініціатор заходу. — У нас були учасники навіть із зони АТО, із Донецька та Луганська, із-за меж України — двоє учасників із Молдови та один — з Ізраїлю. Ми вдячні лікарям за їх прагнення навчатися й робимо все можливе, щоб їх знання і навички були найкращими».

Родзинкою конференції, яку під егідою європейського післядипломного курсу REENA організувала кафедра нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, став унікальний для України формат, зосереджений на аналізі конкретних клінічних випадків.

Конференція була структурована в 4 секції. Кожна з півторагодинних секцій включала доповідь —

презентацію клінічного випадку (член-кореспондент НАМН України проф. Нетяженко В.З., доц. Соколова Л.К., проф. Хіміон Л.В., проф. Гурженко Ю.М.) та патоморфологічну характеристику (завідуючий відділенням патоморфології КЛ № 18 Домбровський Я.О., к.м.н., асистент кафедри патологічної анатомії НМУ ім. О.О. Богомольця Іванова М.Д., к.м.н., доцент кафедри нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика Ротова С.О., к.м.н., доцент кафедри нефрології і нирково-замісної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика Кушніренко С.В.). Усі клінічні випадки були інтегровані в останні клінічні настанови і стандарти лікування. Таким чином, аналіз одного конкретного випадку, на прикладі якого розглядали особливості кожного пацієнта, включав сильні й слабкі сторони стандартних процедур та можливості творчого їх застосування. Важливо, що доповідь супроводжували також критичний виступ опонента та загальна дискусія, що якнайкраще втілює західний підхід.



Медична тематика конференції зосередилася навколо впливу гіпертензії та діабету на нирки, останніх щорічних новинок в лікуванні сечокам'яної хвороби, інфекцій сечової системи та труднощів у діагностиці та веденні пацієнта із системним червоним вовчаком.

«Останні два роки ми орієнтувалися на те, щоб сформувавши в учасників якнайповніше уявлення про сучасні клінічні протоколи в Європі, — розповідає ініціатор заходу професор Дмитро Іванов. — Але цього недостатньо. Потрібно, щоб наші лікарі також ро-

зуміли, що можливо творчо виходити за межі стандартів, щоб знайти саме те лікування, яке допоможе оцій конкретній людині».

Наступна конференція REENA планується до проведення 11 вересня (п'ятниця) 2015 року.

Захід відбувся завдяки підтримці генерального партнера компанії Wörwag Pharma та офіційного партнера — компанії Astellas. Спонсором заходу виступала компанія Bionorica.

Підготувала Ю. Гулевич ■

ПОДПИСКА — 2015

ЗАСЛАВСКИЙ
Издательский дом

С ЛЮБОВЬЮ
К ВРАЧАМ,
С ЗАБОТОЙ
О ПАЦИЕНТАХ



ЖУРНАЛ «ПОЧКИ»

подписной индекс
68277

Включен в наукометрические
базы данных
Science Index и Google Scholar



Профессиональное научно-практическое мультидисциплинарное специализированное издание для врачей, занимающихся лечением пациентов с заболеваниями почек и их осложнениями, освещающее достижения в области нефрологии и урологии. В каждом номере журнала публикуются новейшие руководства по диагностике и лечению патологии почек, оригинальные статьи по нефрологии и урологии, дайджесты медицинских новостей.



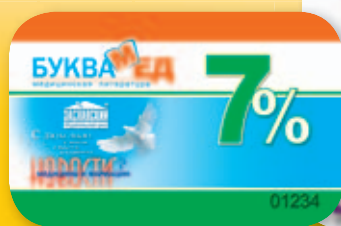
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
**Иванов
Дмитрий Дмитриевич**

Заслуженный врач Украины, заведующий кафедрой нефрологии и почечно-заместительной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, д.м.н., профессор.

КАЖДЫЙ ПОДПИСЧИК НА 2015 ГОД ПОЛУЧАЕТ В ПОДАРОК:

● Книгу «Нефрологія в практиці сімейного лікаря» Д.Д. Іванова, О.М. Коржа

● сертификат
магазина «Буквамед»
с 7% скидкой



Информацию о подписке на другие издания Издательского дома «Заславский» смотрите на www.mif-ua.com



ЖУРНАЛ «ПОЧКИ»

БЛАНК ЗАКАЗА И СЧЕТ-ФАКТУРА*

Постачальник ФОП Заславська Л.М.
ІНН 2411800503, тел. +38 (044) 223-27-42
Р/р 26007210019730 в АТ «ПРОКРЕДИТ БАНК», м. Київ
МФО 320984
Є платником єдиного податку 3-ї групи за ставкою 5 %
Адреса: 04107, м. Київ, а/с № 74

Одержувач _____

Адреса:

тел.:

Рахунок-фактура № 0000 _____
від «___» _____ 2015 р.

Замовлення Без замовлення

| № | НАЙМЕНУВАННЯ | ОБ'ЄМ | СУМА БЕЗ ПДВ |
|---|----------------|----------|--------------|
| 1 | Журнал «Почки» | 4 номера | 280,00 |
| | | Без ПДВ | 0,00 |
| | | Всього: | 280,00 |



Виписав (ла):

Зом Заславська Л.М.

* Если вы — юридическое лицо и решили подписаться на данный журнал, Вы можете оплатить подписку по данному бланку заказа. Оригинал счета и договора мы вышлем на ваш почтовый адрес вместе с комплектом регистрационных документов предприятия.

* Если вы — физическое лицо, то оплатите подписку на данный журнал по указанным в счете реквизитам. Затем заполните анкету подписчика и, приложив к ней копию платежного документа (квитанции), отправьте на наш адрес: 04107, г. Киев, а/я № 74. Оригиналы документов мы вышлем на ваш домашний адрес.

Тел./факс +38 (044) 223-27-42. E-mail: info@mif-ua.com

АНКЕТА ПОДПИСЧИКА

Фамилия _____ **АДРЕС:**

Имя _____ Индекс _____

Отчество _____ Область _____

Специальность _____ Район _____

Место работы _____ Город _____

_____ Улица _____

Должность _____ Дом _____ Кв. _____

Телефоны: мобильный _____

рабочий _____ домашний _____

E-mail: _____

Дата _____ Личная подпись _____

С целью выполнения условий ЗУ «О защите персональных данных» № 2297-VI от 01.06.2010 г. подписчик добровольно дает свое безусловное согласие на обработку издателем любых персональных данных подписчика.

Мы рады видеть Вас среди подписчиков Издательского дома «Заславский» в 2015 году. Надеемся, что все наши издания, которые Вы получите, будут Вам полезны и интересны. **Ждем Вас.**

Пишите нам: Заславский А.Ю., а/я № 74, г. Киев, Украина, 04107.

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 № 183 «ХВОРОБА ФАБРІ»

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

Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам.

Шановні колеги!

Для того, щоб правильно відповісти на нижченаведені запитання, уважно ознайомтеся з матеріалами, що надруковані на с. 25 цього номеру журналу.

Питання до симпозіуму № 183 «Хвороба Фабрі»

1. Показанням для діагностичних досліджень на наявність хвороби Фабрі є:

А. Сімейний анамнез хвороби Фабрі або помутніння рогівки («завитки») при дослідженні щілинною лампою.

Б. Сімейний анамнез хвороби Фабрі.

В. Помутніння рогівки («завитки») при дослідженні щілинною лампою.

Г. Сімейний анамнез хвороби Фабрі, помутніння рогівки («завитки») при дослідженні щілинною лампою та наявність ангіокератоми.

Д. Сімейний анамнез хвороби Фабрі, помутніння рогівки («завитки») при дослідженні щілинною лампою та наявність акропарестезій.

Правильна відповідь у розділі 1 резюме рекомендацій «Практичні настанови з хвороби Фабрі: рекомендації Національного товариства генетичних консультантів», 2013.

2. За відсутності сімейного анамнезу хвороби Фабрі або помутніння рогівки показано проведення діагностичних досліджень на наявність хвороби Фабрі:

А. При зниженій пітливості (ангідроз або гіпогідроз).

Б. Червоно-фіолетовому шкірному висипі на нижній частині тіла (ангіокератоми).

В. Власній та/або сімейній історії ниркової недостатності.

Г. Власній або сімейній історії «пекучого» або «гарячого» болю в руках і ногах, особливо під час лихоманок (акропарестезії).

Д. Власній або сімейній історії зниження толерантності до фізичних вправ, непереносимості тепла або холоду.

Е. Спорадичному або неавтосомно-домінантному (не по чоловічій лінії) успадкуванню нез'ясовної серцевої гіпертрофії.

Ж. Щонайменше двох із перерахованих вище ознак.

Правильна відповідь у розділі 1 резюме рекомендацій «Практичні настанови з хвороби Фабрі: рекомендації Національного товариства генетичних консультантів», 2013.

3. Хвороба Фабрі може бути підтверджена у чоловіків за наявності:

А. Дефіциту альфа-галактозидази А та мутації в гені GLA, розташованому в Хq22.1 хромосомі.

Б. Дефіциту альфа-галактозидази А або мутації в гені GLA, розташованому в Хq22.1 хромосомі.

В. Лише дефіциту альфа-галактозидази А.

Г. Лише мутації в гені GLA, розташованому в Хq22.1 хромосомі.

Д. Дефіциту альфа-галактозидази А, мутації в гені GLA, розташованому в Хq22.1 хромосомі, та наявності клінічних проявів.

Правильна відповідь у розділі 1 резюме рекомендацій «Практичні настанови з хвороби Фабрі: рекомендації Національного товариства генетичних консультантів», 2013.

4. Хвороба Фабрі може бути підтверджена у жінок за наявності:

А. Дефіциту альфа-галактозидази А або мутації в гені GLA, розташованому в Хq22.1 хромосомі.

Б. Дефіциту альфа-галактозидази А та мутації в гені GLA, розташованому в Хq22.1 хромосомі.

В. Лише дефіциту альфа-галактозидази А.

Г. Лише мутації в гені GLA, розташованому в Хq22.1 хромосомі.

Д. Дефіциту альфа-галактозидази А, мутації в гені GLA, розташованому в Хq22.1 хромосомі, та наявності клінічних проявів.

Правильна відповідь у розділі 1 резюме рекомендацій «Практичні настанови з хвороби Фабрі: рекомендації Національного товариства генетичних консультантів», 2013.

5. Для постановки діагнозу хвороби Фабрі обов'язковим є проведення біопсії:

А. Нирки.

Б. Серця.

В. Нирки і серця.

Г. Немає такої необхідності.

Д. Нирки за наявності хронічної ниркової недостатності.

Правильна відповідь у розділі 1 резюме рекомендацій «Практичні настанови з хвороби Фабрі: рекомендації Національного товариства генетичних консультантів», 2013.

6. Пренатальна діагностика хвороби Фабрі можлива за допомогою:

А. Амніоцентезу та ферментного і молекулярного тестування ворсинок хоріона.

Б. Лише ферментного тестування.

В. Лише молекулярного тестування.

Г. Посіву амніотичної рідини.

Д. Пренатальна діагностика неможлива.

Правильна відповідь у розділі 1 резюме рекомендацій «Практичні настанови з хвороби Фабрі: рекомендації Національного товариства генетичних консультантів», 2013.

7. Чи є доцільним обстеження новонароджених на наявність мутації гена хвороби Фабрі?

А. Так, у сім'ях із наявною хворобою Фабрі.

Б. Так, як загальний скринінг для всіх новонароджених.

В. Так, якщо є клінічні прояви захворювання з періоду новонародженості.

Г. Так, якщо дитина народилась з малою вагою.

Д. Ні.

Правильна відповідь у розділі 1 резюме рекомендацій «Практичні настанови з хвороби Фабрі: рекомендації Національного товариства генетичних консультантів», 2013.

8. Які спеціалісти повинні консультувати людину із хворобою Фабрі?

А. Нефролог.

Б. Офтальмолог.

В. Дерматолог.

Г. Кардіолог.

Д. Всі перелічені.

Правильна відповідь у розділі 1 резюме рекомендацій «Практичні настанови з хвороби Фабрі: рекомендації Національного товариства генетичних консультантів», 2013.

9. Методом лікування хвороби Фабрі є:

А. Замісна дієтотерапія.

Б. Замісна ензимотерапія.

В. Замісна дієто- і ензимотерапія.

Г. Терапія інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту.

Д. Не існує ефективної терапії.

Правильна відповідь у розділі 1 резюме рекомендацій «Практичні настанови з хвороби Фабрі: рекомендації Національного товариства генетичних консультантів», 2013.

10. Замісна ензимотерапія повинна розпочинатись:

- А. Із встановлення діагнозу хвороби Фабрі.
- Б. Появи клінічних проявів захворювання.
- В. Появи лабораторних проявів захворювання.
- Г. Появи клініко-лабораторних проявів захворювання.
- Д. Ензимотерапія не є ефективною.

Правильна відповідь у розділі 1 резюме рекомендацій «Практичні настанови з хвороби Фабрі: рекомендації Національного товариства генетичних консультантів», 2013.

11. До ензимотерапії хвороби Фабрі належать:

- А. Тільки агалзидаза альфа.
- Б. Тільки агалзидаза бета.
- В. Агалзидаза альфа і бета.
- Г. Агалзидаза дельта.
- Д. Агалзидаза омега.

Правильна відповідь в інформаційній довідці «Хвороба Фабрі».

12. Ензимотерапія при хворобі Фабрі призначається:

- А. Один раз на тиждень.
- Б. Один раз на 2 тижні.
- В. Один раз на місяць.
- Г. Один раз на рік.
- Д. Один раз на все життя.

Правильна відповідь в інформаційній довідці «Хвороба Фабрі».

13. Ензимотерапія при хворобі Фабрі призначається:

- А. Внутрішньовенно.
- Б. Перорально.
- В. Сублінгвально.
- Г. Внутрішньоаортально.
- Д. Всі відповіді правильні.

Правильна відповідь в інформаційній довідці «Хвороба Фабрі».

14. У пацієнтів із хворобою Фабрі:

- А. Ніколи не порушується функція нирок.
- Б. Дуже рідко буває альбумінурія.
- В. Дуже рідко буває еритроцитурія.
- Г. Розвивається хронічна ниркова недостатність.
- Д. Розвивається полікістоз нирок.

Правильна відповідь в інформаційній довідці «Хвороба Фабрі».

15. Трансплантація нирки при хворобі Фабрі:

- А. Є ефективною.
- Б. Неєфективна, тому що завжди розвивається повторне ураження нирок.
- В. Неєфективна, тому що завжди є відторгнення трансплантату.
- Г. Неєфективна, тому що завжди розвиваються інфекції трансплантату.
- Д. Ефективна лише при трансплантації від батьків.

Правильна відповідь в інформаційній довідці «Хвороба Фабрі».

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».

СИМПОЗИУМ № 184 «НЕФРОПАТІЇ ПРИ АНТИФОСФОЛІПІДНОМУ СИНДРОМІ»

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

Рекомендовано: нефрологам, сімейним лікарям, терапевтам, акушерам-гінекологам, ревматологам.

ТАРАН О.І.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кафедра нефрології і нирково-замісної терапії

НЕФРОПАТІЇ ПРИ АНТИФОСФОЛІПІДНОМУ СИНДРОМІ

Визначення поняття

Антифосфоліпідний синдром (АФС) — хронічне судинне оклюзивне захворювання, що клінічно проявляється рецидивуючими венозними та артеріальними тромбозами, тромбоцитопенією та звичним невиношуванням вагітності (або іншою акушерською патологією). АФС описують як системне автоімунне захворювання (або клініко-лабораторний симптомокомплекс), пов'язаний із синтезом антитіл до фосфоліпідів (аФЛ), та генералізованим протромботичним станом.

АФС описаний у 1986 році G.R.V. Hughes і співавт. і іноді в літературі зустрічається під назвою «синдром Hughes».

Епідеміологія

АФС розвивається в молодому віці, у 4–5 разів частіше у жінок, ніж у чоловіків. Достеменно популяційна поширеність АФС не з'ясована. аФЛ зустрічаються в середньому у 6 % здорових людей, у жінок із рецидивуючою акушерською патологією — у 5–15 %, у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) — у 40–60 %, а частота тромботичних ускладнень у цих хворих досягає 35–45 %.

Класифікація

На цей час доведено існування **первинного АФС (ПАФС)**, який, імовірно, є самостійною нозологічною формою, та **вторинного АФС (ВАФС)**, виникнення якого пов'язано з системним червоним вовчаком або з іншими хворобами автоімунної природи (ревматоїдний артрит, синдром Шегрена), лімфопроліферативними захворюваннями (парапротеїнемічні гемобластози, гострий і хронічний лімфолейкоз), інфекціями (сифіліс, хвороба Лайма, СНІД), постійним застосування деяких лікарських засобів (гідралазин, фенітоїн, хлорпромазин, новокаїнамід). Частка ПАФС становить 53 %, ВАФС — 47 %. Особливим варіантом АФС є **катастрофічний** із розвитком швидкоплинної поліорганної патології.

Адреса для листування з автором:

Таран Олена Іванівна
E-mail: olena_taran@ukr.net

© Таран О.І., 2014

© «Нирки», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

Етіологія

Причини АФС не відомі. Найчастіше АФС розвивається при ревматичних та аутоімунних захворюваннях, переважно у разі СЧВ. Підвищений рівень аФЛ спостерігають при інфекціях (стрепто- і стафілококи, мікобактерії туберкульозу, ВІЛ, цитомегаловірус, гепатит В і С, вірус Епштейна — Барр), злоякісних новоутвореннях, прийомі деяких ліків (гідралазин, ізоніазид, пероральні контрацептиви, інтерферон). Є дані про імуногенетичну детермінованість до АФС, засновані на виявленні більш високої частоти аФЛ у сім'ях пацієнтів із ПАФС і ВАФС. Описані випадки розвитку ПАФС у членів однієї родини.

Численність та різноманітність клінічної симптоматики АФС і часте поєднання з іншими патологічними станами, що також перебігають із тромботичними ураженнями багатьох органів із системною запальною відповіддю (синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, тромботична тромбоцитопенічна пурпура), бурхливий розвиток атеросклеротичного ураження судин при АФС, відсутність вірогідних лабораторних показників, за якими можливо прогнозувати рецидиви тромбозів, привертають увагу дослідників із метою пошуку специфічних імунологічних і молекулярно-біологічних характеристик синдрому.

Патогенез

Розвиток АФС пов'язують із синтезом аФЛ — гетерогенної популяції антитіл до антигенних детермінант негативно заряджених (аніонних) фосфоліпідів і/або до фосфоліпідоз'язуючих (кофакторних) білків плазми:

- до кардіоліпіну класів G і M;
- фосфатидилетаноламіну, фосфатидилхоліну;
- антитіл, що відповідають за утворення хибно-позитивних реакцій на сифіліс;
- антитіл, що подовжують час згортання крові (*in vitro*) у фосфоліпідзалежних коагуляційних тестах (вовчаковий антикоагулянт).

При СЧВ ці антитіла, як і вовчаковий антикоагулянт, виявляють із частотою від 7 до 86 %, що пояснюють використання різних методик їх визначення та неоднорідністю груп пацієнтів. У популяції їх частота становить не більше 2–4 %.

Важливу роль в утворенні аФЛ відіграють речовини-кофактори (протромбін, тромбомодулін, кініноген, кініногензв'язуючий білок, β_2 -глікопротеїн I).

Взаємодія аФЛ із фосфоліпідами та кофакторними білками, яким належить центральне місце в її реалізації, є складним процесом. Одним із відомих кофакторних білків є P2-глікопротеїн, що має антикоагуляційну дію.

P2-глікопротеїн взаємодіє з фосфоліпідами мембран тромбоцитів, клітин ендотелію судин, нейронів та інших клітин, що призводить до різноманітних структурних зміни молекул цих мембран, дисбалансу у послідовних перетвореннях компонентів коагуляційної, фібринолітичної, кінінової систем, можливо,

цитокінових перетвореннях. У процесі взаємодії відбувається формування «неоантигенів», з якими і реагують циркулюючі аФЛ, у результаті чого відбувається активація тромбоцитів, втрата антитромбогенних властивостей ендотелієм, порушується фібриноліз та пригнічується активність білків системи природних антикоагулянтів (протеїни C і S).

Після взаємодії аФЛ із фосфоліпідами мембран клітин розвиваються порушення, що викликають генералізовані або оклюзивні тромботичні мікрovasкулярні ураження різних судинних ділянок організму; васкуліт, зумовлений накопиченням у стінці судин імунних комплексів; дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові; внутрішньосудинну активацію комплементу, нейтрофілів із розвитком лейкоцитарного тромбозу на тлі дисфункції ендотелію. Утворення тромбозів пояснюють гіпотезою подвійного удару:

— перший удар — циркулюючі аФЛ сприяють гіперкоагуляції та створюють підґрунтя для утворення тромбозів;

— другий удар — дія додаткових факторів (вік, травма, інфекція, вагітність та ін.) та індукція ними тромбоутворення.

Клініка

Порушення, що виникають у конкретних хворих на АФС, різноманітні за ступенем вираженості і клінічно проявляються різними комбінаціями.

У деяких випадках АФС, особливо на тлі гострих рецидивуючих тромбозів, можуть виникати поліоргани ішемія та різноманітні клінічні прояви: сітчасте ліведо, поперечний мієліт, мігрень, хорея, епілепсія, асептичні некрози кісток, хронічні виразки гомілок, неінфекційний міокардит, синдром Рейно, аутоімунна гемолітична анемія, артеріальна, легенева та портальна гіпертензія, первинна безплідність, кардіальні прояви (гострий інфаркт міокарда, мітральний порок серця) [3].

Загально визнаним є виділення катастрофічного АФС [6, 13] — особливого варіанта ПАФС, що характеризується бурхливим розвитком тромботичних уражень судинних басейнів та поліморфною симптоматикою зі швидкопрогресуючим перебігом (ниркова недостатність та артеріальна гіпертензія (АГ), легенева недостатність, неврологічні порушення, респіраторний дистрес-синдром, периферична гангрена). Поодинокі повідомлення стосуються розвитку катастрофічного АФС на тлі синдрому Шегрена та ревматоїдного артрити. Розвиток катастрофічного АФС викликають інфекційні захворювання, хірургічні втручання, провокує — застосування деяких лікарських засобів (петльових діуретиків, каптоприлу, оральних контрацептивів).

Оскільки клінічна симптоматика АФС надзвичайно різноманітна, характер прогресування симптомів може змінюватись у широких межах. Особлива увага приділяється характеристиці критеріїв його діагностики. Виділяють дві основні та одну допоміжну групи критеріїв [1].

Основні:

— перша група — тромботичні судинні ураження (тромбози великих глибоких вен кінцівок, тромботичні ураження легеневої артерії, поверхневі тромбофлебіти, сітчасте ліведо; ураження мікросудин — поширені некрози шкіри, тромботична мікроангіопатія в нирках, підтверджена даними біопсії [9], та тромботичні ураження в декількох судинних ділянках [12].

— друга група — акушерські критерії (три епізоди і більше загибелі ембріона, не пов'язані з анатомічними, генетичними або гормональними причинами; один епізод або більше загибелі плода в строки понад 10 тижнів вагітності при нормальному розвитку плода; загибель одного новонародженого або більше без аномалій розвитку, що обумовлена недоношенням, тяжкою прееклампсією або тяжкою плацентарною недостатністю; передчасне відшарування плаценти, прееклампсія і еклампсія, HELLP-синдром).

До допоміжної групи критеріїв зараховують: тромбоцитопенію, гемолітичну аутоімунну анемію, аваскулярні некрози кісток, судоми, хорею, синдром, що нагадує розсіяний склероз, мігрень, поперечний мієліт, різноманітні ураження серця, некрози надниркових залоз, перфорацію носової перегородки.

Ураження нирок при АФС

Виникнення нефропатії у хворих на ПАФС та ВАФС пов'язують з інтраренальним судинним ураженням. Клінічні й морфологічні прояви тромботичної мікроангіопатії в межах АФС подібні до інших мікроангіопатій — гемолітико-уремічного синдрому та тромботичної тромбоцитопенічної пурпури. При вивченні ниркових біоптатів у хворих на люпус-нефрит встановлений тісний зв'язок виникнення внутрішньоклубочкового тромбозу з підвищеним рівнем антитіл типу IgG до кардіоліпіну,

а більш висока частота гломерулосклерозу виникає на тлі утворення тромбів на початкових стадіях хвороби. Розвиток тромботичної ангіопатії при люпус-нефриті асоціюється з АФС та визнається фактором прогресування нефропатії.

Щодо розвитку АФС-асоційованої нефропатії при ПАФС, то її виникнення описане в нечисленних пацієнтів. Частота нефропатії, за даними N. Amigo і співавт. (1992), становить 25 % при ПАФС, у разі ВАФС — у 32 % хворих на СЧВ. Основним клінічним симптомом нефропатії є артеріальна гіпертензія, часто помірна, значно рідше — транзиторна. У деяких пацієнтів описаний злоякісний перебіг АГ із розвитком гострої ниркової недостатності. Причиною АГ у пацієнтів з АФС є зміни внутрішньониркових судин, що призводять до ішемії нирок та стимуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Активна ренін-ангіотензин-альдостеронової системи доведена знахідками збільшення ренінумісних клітин у біоптатах нирок та підвищенням рівня реніну в плазмі крові хворих на АФС. АФС-нефропатія може проявлятися лише АГ, що поєднується з порушеннями функціонального стану нирок або перебігає з сечовим синдромом, при якому рівень протеїнурії рідко досягає нефротичного. Еритроцитурія має місце в половині хворих, а випадки макрогематурії не описані. Хронічна ниркова недостатність виражена помірно і прогресує лише у випадках злоякісної АГ.

АФС-нефропатія у разі ПАФС може перебігати гостро з формуванням гострого нефритичного синдрому з вираженими еритроцитурією та протеїнурією в поєднанні з АГ і погіршенням азотовидільної функції нирок. Хронічний перебіг АФС-нефропатії у більшості пацієнтів представлений мінімальним сечовим синдромом, зниженням переважно фільтраційної функції нирок та АГ. Дуже рідко зустрічається нефротичний синдром.

Таблиця 1. Основні клінічні прояви АФС

| Органи і системи | Клінічні прояви |
|---------------------------|--|
| Артеріальна оклюзія | Інсульт, оклюзія аорти, інфаркти внутрішніх органів, гангрена кінцівок |
| Венозна оклюзія | Венозні тромбози внутрішніх органів, тромбоз портальних вен, периферичні венозні тромбози |
| Гематологічні ускладнення | Гемолітична анемія (Кумбс-позитивна), тромботична мікроангіопатична гемолітична анемія, тромбоцитопенія |
| Невиношування вагітності | Рецидивуючі спонтанні переривання вагітності в I триместрі та втрата плода в II–III триместрі; HELLP-синдром |
| Ураження серця | Ураження клапанів серця, інфаркт міокарда, внутрішньосерцевий тромбоз |
| Ураження нирок | Артеріальна гіпертензія, хронічна ниркова недостатність, хронічний гломерулонефрит |
| Неврологічні ураження | Ішемія мозку, хорея, судоми, мігрень, синдром, який нагадує розсіяний склероз, синдром Снеддона (АГ, рецидивуючі тромбози мозкових судин, сітчасте ліведо) |
| Кісткові ураження | Асептичний некроз, остеопороз |
| Ураження шкіри | Сітчасте ліведо, виразки гомілок та інших ділянок шкіри (некрози) |
| Катастрофічний АФС | Респіраторний дистрес-синдром, легенева недостатність, неврологічні порушення, ниркова недостатність та артеріальна гіпертензія, периферична гангрена |

Патоморфологія

Для морфологічної картини АФС-нефропатії характерне поєднання гострих та хронічних вазоконстрикторних змін. Гострі зміни представлені тромботичною мікроангіопатією з фібриновими тромбами в капілярах клубочків і прегломерулярних судин, яку знаходять лише у 30 % біоптатів нирок пацієнтів з АФС-нефропатією.

Морфологічно при АФС-нефропатії встановлюють склероз внутрішньоклубочкових артерій та артеріол, за рахунок проліферації міофіброblastів — фіброзну гіперплазія інтими міжчасточкових артерій та їх гілок, що призводить до повної оклюзії артерій і артеріол фіброзною тканиною. Тромботична мікроангіопатія призводить до утворення фібринових тромбів, які закупорюють просвіт прегломерулярних артеріол та капілярів клубочка. Спостерігається атрофія кори нирок, вогнищевий фіброз інтерстицію, атрофія каналців. Клубочки склерозовані або збільшені за рахунок кіст, що утворюються. Зрідка на тлі тромботичної мікроангіопатії визначались дифузна інтерпозиція мезангію з утворенням двоконтурної мембрани та явища мезангіолізу. У літературі описані випадки розвитку АФС-нефропатії з фокальним сегментарним гіалінозом/склерозом та мембранозним гломерулонефритом. Основні морфологічні зміни наведені в табл. 2.

При морфологічному дослідженні нирок у хворих на СЧВ із люпус-нефритом та АФС є ознаки вовчакового нефриту та вираженого інтерстиціального фіброзу. Іноді на тлі СЧВ АФС є єдиною формою ураження нирок.

Клініка нефропатії

АФС-нефропатія найчастіше клінічно проявляється помірною протеїнурією та розвитком артеріальної гіпертензії. АГ при ПАФС трапляється у 70–90 % хворих. У частини хворих АГ може бути єдиним симптомом ураження нирок, але в більшості випадків виявляється її поєднання з ознаками пору-

шення ниркових функцій. Розвиток нефротичного синдрому спостерігається рідко, а зростаючу протеїнурію відмічають при тяжкій, погано корегованій АГ. Зрідка захворювання може розпочатись із гострої ниркової недостатності та прогресувати до хронічної ниркової недостатності. Перебіг ВАФС-нефропатії маскується ознаками люпус-нефриту. Особливістю АФС-нефропатії є раннє ізольоване зниження швидкості клубочкової фільтрації, що надовго випереджає порушення азотовидільної функції нирок. Ниркова недостатність виражена помірно і має повільно прогресуючий перебіг, частіше пов'язаний з АГ. Необоротне гостре ушкодження нирок розвивається у хворих на катастрофічний АФС зі злякисною АГ.

У більшості випадків ВАФС-нефропатія, що асоціюється з цим синдромом, поєднується з люпус-нефритом, і її клінічна картина характеризується зниженням ниркових функцій та формуванням АГ. У разі, якщо АФС є самостійною формою ураження нирок при СЧВ, її клінічні симптоми спостерігаються у вигляді зростаючої ниркової недостатності, тяжкої АГ, протеїнурії й гематурії і практично симулюють картину швидкопрогресуючого гломерулонефриту.

Діагностика

Для АФС характерна помірна тромбоцитопенія, що не супроводжується геморагічними ускладненнями, та Кумбс-позитивна гемолітична анемія. У разі катастрофічного АФС із нефропатією можливий розвиток мікроангіопатичної гемолітичної анемії. У хворих, у яких виявляється вовчаковий антикоагулянт, може бути подовження активованого часткового тромбопластинового часу і протромбінового часу.

Методом ELISA (імуносорбційні тести) визначають рівні автоантитіл до кардіоліпіну класу IgG і/або IgM, β_2 -глікопротеїну I, високі показники яких свідчать про АФС. Діагноз підтверджують позитивні тести на вовчаковий антикоагулянт. Про АФС можуть свідчити виявлені хибнопозитивні серологічні реакції на сифіліс.

Таблиця 2. Основні морфологічні зміни при АФС-нефропатії (адаптовано за Є.М. Шиловим, 2014)

| Локалізація | Гострі зміни | Хронічні зміни |
|--------------------|--|--|
| Клубочки | Розширення мезангію Мезангіолізис Колапс капілярних петель Зморщування базальних мембран Двоконтурність мембран Субендотеліальні депозити Інтракапілярний тромбоз Інфаркт | Потовщення базальної мембрани Ретракція капілярного пучка Розширення простору капсули Боумена Ішемія капілярних петель Сегментарний або глобальний гломерулосклероз |
| Артерії, артеріоли | Свіжі оклюзуючі тромби Набряк і дегенерація ендотелію Мукоїдне набухання субендотелію Некроз | Тромби, що організуються Реканалізація тромбів Субендотеліальний фіброз Мікроаневризми Концентрична гіперплазія інтими і м'язового шару Проліферація міофіброblastів Дифузний фіброз |

При виявленні нефропатії у разі підтвердженого діагнозу АФС необхідне морфологічне дослідження нирок із метою підтвердження тромботичних процесів у судинах нирок. Додаткову інформацію може надати ультразвукове (УЗ) доплерівське дослідження нирок із виявленням ішемії паренхіми нирок та зниження швидкості ниркового кровотоку. У разі розвитку тромбозу інтраренальних судин та інфаркту нирок доцільна УЗ-діагностика.

Диференціальна діагностика

Диференціальна діагностика АФС-нефропатії проводиться з такими станами:

— класичні форми тромботичної мікроангіопатії (тромботична тромбоцитопенічна пурпура та гемолітико-уремічний синдром);

— ураження нирок при СЧВ та системній склеродермії;

— швидкопрогресуючий гломерулонефрит і гостра склеродермічна нефропатія у разі катастрофічного АФС.

Виключати АФС-нефропатію при гострому ушкодженні нирок, гострому нефритичному синдромі, зловиясній гіпертензії у пацієнтів молодого віку, що супроводжується зниженням ниркових функцій.

Лікування нефропатії

При ПАФС глюкокортикоїди та цитостатичні засоби не застосовуються.

У разі ВАФС у межах СЧВ застосування кортикостероїдів та цитостатичних засобів проводиться в дозах, що визначаються активністю хвороби.

Профілактика й лікування АФС

Оскільки методи лікування імунопатологічних порушень, що лежать в основі АФС, не розроблені, а ризик повторних тромбозів дуже високий, пацієнти профілактично приймають антикоагулянти і/або антиагреганти після виявлення факторів ризику і рецидивування тромбозів, до яких зараховують похилий вік, порушення жирового обміну (гіперліпідемія), стабільну системну артеріальну гіпертензію, гіподинамію, паління, гіпергаммацистеїнемію, тромбоцитопенію, вагітність, прийом оральних контрацептивів, гормональну замісну терапію, інфекції, активний СЧВ, хірургічні операції, стрес, швидко відміну антагоністів вітаміну К. Після циклу гепаринотерапії призначають непрямі антикоагулянти. Препаратом вибору на сьогодні є *варфарин* у дозі 1,0–2,5 мг/добу. Ефективність лікування цим лікарським засобом контролюють за допомогою міжнародного нормалізованого відношення, значення якого підтримується в межах 2,5–3,0. Питання про інтенсивність та тривалість антикоагулянтного лікування має особливе значення з огляду на ризик геморагічних ускладнень. У нефрологічній клініці особливе значення мають такі фактори ризику, як висока неконтрольована артеріальна гіпертензія, прийом декількох лікарських препаратів, включаючи застосування нестероїдних

протизапальних препаратів, прийом метилпреднізолону у високих дозах, прийом азатиоприну та похилий вік. В осіб молодого віку більш показане застосування комбінованої терапії непрямыми антикоагулянтами та низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти (і/або дипіридамолу), особливо у випадках вторинного АФС із тромбоцитопенією, порушеннями функції тромбоцитів, дефектами протромбіну. З огляду на високий ризик атеросклеротичного ураження судин при СЧВ та АФС, як і при цукровому діабеті, особлива увага приділяється контролю за гіперліпідемією шляхом застосування дієти з малим вмістом жирів та статинів на тлі контролю за гіперглікемією при постійному лікуванні супутньої артеріальної гіпертензії інгібіторами АПФ та блокаторами рецепторів А2.

Хворим із гострим перебігом АФС-нефропатії призначають нефракціоновані гепарини або низькомолекулярні гепарини, але тривалість терапії та дози гепарину не визначені. При хронічному перебігу АФС-нефропатії з поступовою втратою ниркових функцій та помірною АГ лікування можливе лише непрямыми антикоагулянтами. Лікування катастрофічного АФС, первинного або вторинного, полягає в застосуванні пульс-терапії метилпреднізолону та циклофосфаміду, прямих антикоагулянтів і плазмаферезу з метою видалення аФЛ та медіаторів внутрішньосудинного згортання крові.

Прогноз

За умови природного перебігу АФС-нефропатії прогноз захворювання несприятливий: 10-річна виживаність становить близько 50 %. Антикоагулянтна терапія сприяє збільшенню 10-річної виживаності до 98 %.

Факторами ризику розвитку ХНН у пацієнтів із АФС-нефропатією є висока АГ, епізоди погіршення функції нирок, ішемія нирки за даними УЗ-дослідження, розвиток інтерстиціального фіброзу та артеріосклерозу за даними морфологічного дослідження біоптатів нирок.

Список літератури

1. Багрий А.Э., Дядык А.И., Колесник Н.А. и др. Антифосфолипидный синдром // Системная красная волчанка. — Донецк: КП «Регион», 2003. — С. 327-335.
2. Казимирко В.К., Коваленко В.Н. Ревматология: Учебное пособие. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. — С. 146-153.
3. Козловская Н.Л., Тареева И.Е., Камышева Е.С. и др. Поражение почек при первичном антифосфолипидном синдроме // Тер. архив. — 2001. — № 6. — С. 25-31.
4. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 288 с.
5. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — К.: МОРІОН, 2013. — С. 245-253.
6. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство / Под ред. Н.А. Мухина и соавт. — М.: Литтерра, 2006. — С. 376-387.
7. Asherson R.A., Cervera D.D. Antiphospholipid syndrome // Textbook of Rheumatology / Ed. by W. Kelly et al. — Philadelphia; London: W.B. Saunders Company, 1997. — Vol. 2, Ch. 66. — P. 1057-1064.
8. Williams F.M.K., Chinn S., Hughes G.R.V., Leach R.M. Critical illness in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61. — P. 414-421.

Отримано 20.09.14 ■

Питання до симпозиуму № 184 «Нефропатії при антифосфоліпідному синдромі»

1. Які показники дослідження крові вірогідно вказують на розвиток АФС при системному червоному вовчаку?
 - А. LE-клітини.
 - Б. Реакція Вассермана.
 - В. Вовчаковий антикоагулянт.
 - Г. Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла.
 - Д. Циркуючі імунні комплекси.
2. Скільки діагностичних лабораторних тестів необхідно для встановлення діагнозу «антифосфоліпідний синдром»?
 - А. Один.
 - Б. Два.
 - В. Три.
 - Г. Чотири.
 - Д. П'ять.
3. Який клінічний симптом вірогідно вказує на розвиток антифосфоліпідного синдрому?
 - А. Артралгії.
 - Б. Лихоманка.
 - В. Асептичний некроз кісток.
 - Г. Стоматит.
 - Д. Інфаркт печінки.
4. Який тип ураження нирок вірогідно не виникає у хворих на антифосфоліпідний синдром?
 - А. Гломерулонефрит.
 - Б. Гломерулит.
 - В. Інтерстиціальний фіброз.
 - Г. Тубулоінтерстиціальний нефрит.
 - Д. Первинний нефросклероз.
5. Які клінічні ознаки нефропатії, асоційовані з АФС, зустрічаються найрідше?
 - А. Артеріальна гіпертензія.
 - Б. Інфаркт нирки.
 - В. Нефротичний синдром.
 - Г. Гостре ураження нирок.
 - Д. Хронічна ниркова недостатність.
6. Які судини уражаються найрідше при АФС?
 - А. Мозкові вени.
 - Б. Глибокі вени нижніх кінцівок.
 - В. Легеневі артерії.
 - Г. Артерії верхніх кінцівок.
 - Д. Ниркові вени.
7. До яких клінічних ознак найчастіше призводить тромбоз ниркових вен?
 - А. Реноваскулярна артеріальна гіпертензія.
 - Б. Гематурія.
 - В. Тромботична мікроангіопатія.
 - Г. Гостре ураження нирок.
 - Д. Інфаркт нирки.
8. Основним клінічним симптомом вазооклюзивного ураження ниркових артерій є:
 - А. Хронічна ниркова недостатність.
 - Б. Протеїнурія.
 - В. Реноваскулярна артеріальна гіпертензія.
 - Г. Гостре ураження нирок.
 - Д. Набряковий синдром.
9. Сечовий синдром при АФС-нефропатії найчастіше характеризується:
 - А. Ізольованою еритроцитурією
 - Б. Ізольованою протеїнурією
 - В. Протеїнурією та гематурією
 - Г. Нефротичною протеїнурією
 - Д. Протеїнурією та лейкоцитурією
10. Назвіть характерні відмінності поєднаної форми АФС-нефропатії з вовчаковим нефритом від АФС-нефропатії як ізольованої форми при СЧВ.
 - А. Розвиток нефротичного синдрому.
 - Б. Розвиток гострого ушкодження нирок.
 - В. Злоякісна АГ.
 - Г. Часті інфаркти нирок.
 - Д. Більш частий розвиток АГ і порушення функції нирок.
11. Що характерне для АФС-нефропатії у межах катастрофічного АФС?
 - А. Швидкопрогресуючий перебіг.
 - Б. Злоякісна АГ.
 - В. Гостре ураження нирок у поєднанні з ознаками недостатності інших органів.
 - Г. Розвиток нефротичного синдрому.
 - Д. Поєднання тромбозів мікроциркуляторного русла нирок з оклюзіями судин великого калібру.
12. До клінічних особливостей АФС-нефропатії при вагітності зараховують:
 - А. Ранній розвиток нефропатії, прееклампсії й еклампсії.
 - Б. Розвиток тяжкої нефропатії з плацентарною недостатністю.
 - В. Персистування АГ і протеїнурії понад 3 місяці після пологів.
 - Г. Тяжку акушерську патологію у разі наступних вагітностей.
 - Д. Все перелічене.
13. Які інструментальні методи дослідження нирок використовуються для верифікації ураження нирок при АФС?
 - А. Комп'ютерна томографія нирок.
 - Б. Магнітно-резонансна томографія.
 - В. Допплерографія ниркових судин.
 - Г. Екскреторна урографія.
 - Д. Радіоізотопна реографія.
14. З якими переліченими системними захворюваннями необхідно проводити диференціальну діагностику у разі ПАФС-нефропатії?
 - А. Хвороба Шегрена.
 - Б. Змішане захворювання сполучної тканини.
 - В. Системна склеродермія.
 - Г. Хвороба Педжета.
 - Д. Ревматична поліміалгія.
15. Які засоби впливу на систему крові застосовуються для профілактики АФС?
 - А. Фраксипарин.
 - Б. Варфарин.
 - В. Ацетилсаліцилова кислота.
 - Г. Синкумар.
 - Д. Тиклопідин.

СИМПОЗІУМ № 181 «СЕЧОКАМ'ЯНА ХВОРОБА, ОНОВЛЕННЯ 2014 РОКУ»

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 сечокам'яної хвороби (оновлення 2014 року), що надруковані на с. 38 у № 3(9)2014 нашого журналу.

Питання до симпозиуму № 181 «Сечокам'яна хвороба, оновлення 2014 року»

1. Який метод візуалізації каменів є першим у діагностиці СКХ?

- А. Екскреторна урографія.
- Б. УЗД.
- В. Комп'ютерна томографія без контрасту.
- Г. Комп'ютерна томографія з контрастом.
- Д. Усі перелічені, залежно від клінічної ситуації.

(Правильна відповідь у розділі 3.1 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

2. Який метод візуалізації можливих конкрементів рекомендований для пацієнтів із гострим болем у боці після проведення УЗД?

- А. Комп'ютерна томографія без контрасту.
- Б. Комп'ютерна томографія з контрастом.
- В. Екскреторна урографія.
- Г. Будь-який із методів, залежно від клінічної ситуації.
- Д. Жоден метод не використовується.

(Правильна відповідь у розділі 3.1.1 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

3. Для виявлення каменів сечової кислоти і ксантину проводиться:

- А. Комп'ютерна томографія без контрасту.
- Б. Комп'ютерна томографія з контрастом.
- В. Екскреторна урографія.
- Г. Будь-який із методів, залежно від клінічної ситуації.
- Д. Жоден метод не використовується.

(Правильна відповідь у розділі 3.1.1 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

4. Комп'ютерна томографія з контрастом рекомендована, коли:

- А. Планується лише видалення каменя.
- Б. Необхідна лише оцінка видільної системи сечових шляхів.
- В. Планується видалення каменя та необхідна оцінка видільної системи сечових шляхів.
- Г. Проводиться диференційна діагностика рентген-контрастних і неконтрастних каменів.
- Д. У всіх перелічених випадках.

(Правильна відповідь у розділі 3.1.2 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

5. Комп'ютерна томографія з контрастом дозволяє:

- А. Провести 3D-реконструкцію збиральної системи сечових шляхів.
- Б. Визначити щільність конкременту.
- В. Визначити відстань від поверхні шкіри до каменя.
- Г. Визначити анатомію структур біля каменя.
- Д. Усі відповіді правильні.

(Правильна відповідь у розділі 3.1.2 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

6. Для лікування ударно-хвильовою літотрипсією (УВЛ) підходять:

- А. Понад 90 % каменів.
- Б. Усі камені сечових шляхів.
- В. Менше половини каменів.
- Г. Менше 30 % каменів.

Д. Лише камені, що містять кальцій.

(Правильна відповідь у розділі 5.5 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

7. Протипоказаннями до застосування ударно-хвильової літотрипсії є:

А. Вагітність у зв'язку з можливим впливом на плід.

Б. Геморагічні діатези, що повинні компенсуватися принаймні за 24 години до і 48 годин після лікування.

В. Неконтрольовані ІСШ.

Г. Тяжкі вади розвитку скелета та виражене ожиріння, що перешкоджають націлюванню каменя.

Д. Артеріальна аневризма в безпосередній близькості від каменя.

Е. Анатомічна перешкода дистальніше каменя.

Ж. Всі відповіді правильні.

(Правильна відповідь у розділі 5.5.1 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

8. Рутинне стентування:

А. Рекомендується як частина ударно-хвильової літотрипсії при лікуванні каменів сечоводу.

Б. Не рекомендується як частина УВЛ при лікуванні каменів сечоводу.

В. Не рекомендується як частина УВЛ при лікуванні каменів нирки.

Г. Рекомендується як частина УВЛ при лікуванні каменів сечового міхура.

Д. Усі відповіді правильні.

(Правильна відповідь у розділі 5.5.2.2 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

9. Чи можуть лікуватись методом ударно-хвильової літотрипсії пацієнти з кардіостимулятором?

А. Так, але якщо вжито відповідні технічні заходи обережності.

Б. Так, особливих заходів не потрібно.

В. Ні, за жодних умов.

Г. Тільки люди чоловічої статі.

Д. Так, за винятком наявної вагітності.

(Правильна відповідь у розділі 5.5.3.1 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

10. Оптимальна частота ударної хвилі при проведенні ударно-хвильової літотрипсії становить:

А. 0,5–1,0 Гц.

Б. 1,0–1,5 Гц.

В. 1,5–2,0 Гц.

Г. 2,0–2,5 Гц.

Д. 2,5–3,0 Гц.

(Правильна відповідь у розділі 5.5.3.2 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

11. Вирішальне значення для ефективного проведення ударної хвилі має:

А. Відсутність повітряних карманів у гелі між тілом і подушкою апарату для ударно-хвильової літотрипсії.

Б. Правильна настройка апарату.

В. Частота ударної хвилі 1,0–1,5 Гц.

Г. Індивідуально підібрана тривалість процедури.

Д. Усі відповіді правильні.

(Правильна відповідь у розділі 5.5.3.4 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

12. Чи потрібно проводити знеболювання при виконанні ударно-хвильової літотрипсії?

А. Так, завжди.

Б. Так, але за показаннями.

В. Ні.

Г. Тільки пацієнтам жіночої статі.

Д. Тільки при конкрементах розміром понад 1,5 см.

(Правильна відповідь у розділі 5.5.3.6 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

13. До проведення процедури ударно-хвильової літотрипсії антибіотики як профілактика призначаються за умов:

А. Наявних інфікованих каменів або бактеріурії.

Б. Лише наявних інфікованих каменів.

В. Лише бактеріурії.

Г. Завжди.

Д. Усі відповіді правильні.

(Правильна відповідь у розділі 5.5.3.7 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

14. Пацієнту з високим ризиком розвитку ускладнень у зв'язку з антитромботичною терапією за наявності безсимптомного каменя в нирковій чашечці має бути запропоновано:

А. Проведення ударно-хвильової терапії лише один раз.

Б. Проведення ударно-хвильової терапії тільки пацієнтам чоловічої статі.

В. Проведення ударно-хвильової терапії тільки пацієнтам жіночої статі.

Г. Активне спостереження.

Д. Усі відповіді неправильні.

(Правильна відповідь у розділі 6.3.2 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

15. При безсимптомних і симптоматичних випадках «кам'яної доріжки» без ознак ІСШ, коли присутні великі кам'яні фрагменти, показано проведення:

А. Ударно-хвильової літотрипсії або уретроскопії, можливо в поєднанні з медикаментозною терапією вигнання.

Б. Лише ударно-хвильової літотрипсії.

В. Лише уретроскопії.

Г. Слід продовжити спостереження за пацієнтом до спонтанного відходження малих конкрементів.

Д. Запропонувати лише медикаментозну терапію вигнання.

(Правильна відповідь у розділі 6.3.6 Настанов із СКХ Європейської асоціації урологів, редакція 2014 року).

Tsvigoulis G., Katsanos A.H., Butcher K.S. et al. Інтенсивне зниження артеріального тиску при гострому внутрішньомозковому крововиливі: метааналіз // Неврологія. — 2014 Sep 19.

Мета. Метою даного систематичного огляду і мета-аналізу була оцінка безпеки й ефективності інтенсивного зниження артеріального тиску (АТ) у пацієнтів із гострим дебютом внутрішньомозкового крововиливу (ВМК) на підставі даних рандомізованих контрольованих досліджень.

Методи. Ми провели систематичний огляд і мета-аналіз відповідно до рекомендацій PRISMA (Вибрані елементи звітності для систематичних оглядів і мета-аналізів) за всіма доступними рандомізованими контрольованими дослідженнями, що рандомізували пацієнтів із гострим ВМК, які отримували лікування згідно з протоколами інтенсивного або рекомендованого чинними настановами зниження АТ.

Результати. Ми визначили 4 відібраних досліджень, загальна кількість пацієнтів — 3315 (середній вік — $63,4 \pm 1,4$ року, чоловіки — 64 %). Смертність була схожою серед пацієнтів, рандомізованих для інтенсивного зниження АТ, і тих, хто отримував лікування згідно з чинними протоколами (відношення шансів = 1,01, 95% довірчий інтервал 0,83–1,23; $p = 0,914$). Інтенсивне зниження АТ було пов'язано з більш низькою 3-місячною смертністю або залежністю від сторонньої допомоги (модифікована шкала Rankin, рівні 3–6) порівняно з лікуванням згідно з чинними протоколами (відношення шансів = 0,87, 95% довірчий інтервал 0,76–1,01; $p = 0,062$). Жодних доказів гетерогенності між оцінками ($I^2 = 0$ %; $p = 0,723$) або зсуву ділянок у публікаціях ($p = 0,993$, статистичний тест Egger) не було виявлено. Інтенсивне зниження АТ також було пов'язане з більшим пригніченням абсолютного росту гематоми протягом 24 годин (стандартизована різниця середніх \pm SE: $-0,110 \pm 0,053$, $p = 0,038$).

Висновки. Наші дані показують, що інтенсивний контроль АТ у пацієнтів із гострим ВМК є безпечним. Менш інтенсивно ліковані пацієнти мали несприятливий 3-місячний функціональний результат, хоча цей висновок не є статистично вірогідним. Крім того, виявлено, що інтенсивне зниження АТ пов'язано з більшим пригніченням абсолютного росту гематоми за перші 24 години.

Maglione M.A., Das L., Raaen L. et al. Безпека вакцин, що використовуються для планової імунізації американських дітей: систематичний огляд // Pediatrics. — 2014 Aug. — 134(2). — 325-37.

Передумови. Побойовання з приводу безпеки вакцин привели деяких батьків до зниження рекомендованої вакцинації своїх дітей, що спричиняє відродження за-

Tsvigoulis G., Katsanos A.H., Butcher K.S. et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: A meta-analysis // Neurology. — 2014 Sep 19. pii: 10.1212/WNL.0000000000000917. (Review) PMID: 25239836

Objective. The aim of the present systematic review and meta-analysis was to evaluate the safety and efficacy of intensive blood pressure (BP) reduction in patients with acute-onset intracerebral hemorrhage (ICH) using data from randomized controlled trials.

Methods. We conducted a systematic review and meta-analysis according to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines of all available randomized controlled trials that randomized patients with acute ICH to either intensive or guideline BP-reduction protocols.

Results. We identified 4 eligible studies, including a total of 3,315 patients (mean age 63.4 ± 1.4 years, 64 % men). Death rates were similar between patients randomized to intensive BP-lowering treatment and those receiving guideline BP-lowering treatment (odds ratio = 1.01, 95% confidence interval: 0.83–1.23; $p = 0.914$). Intensive BP-lowering treatment tended to be associated with lower 3-month death or dependency (modified Rankin Scale grades 3–6) compared with guideline treatment (odds ratio = 0.87, 95% confidence interval: 0.76–1.01; $p = 0.062$). No evidence of heterogeneity between estimates ($I^2 = 0$ %; $p = 0.723$), or publication bias in the funnel plots ($p = 0.993$, Egger statistical test), was detected. Intensive BP reduction was also associated with a greater attenuation of absolute hematoma growth at 24 hours (standardized mean difference \pm SE: -0.110 ± 0.053 ; $p = 0.038$).

Conclusions. Our findings indicate that intensive BP management in patients with acute ICH is safe. Fewer intensively treated patients had unfavorable 3-month functional outcome although this finding did not reach significance. Moreover, intensive BP reduction appears to be associated with a greater attenuation of absolute hematoma growth at 24 hours.

Maglione M.A., Das L., Raaen L. et al. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review // Pediatrics. — 2014 Aug. — 134(2). — 325-37. doi: 10.1542/peds.2014-1079. Epub 2014 Jul 1. (Review) PMID: 25086160

Background. Concerns about vaccine safety have led some parents to decline recommended vaccination of their children, leading to the resurgence of diseases. Reassurance of vaccine safety

хворювань. Впевненість у безпеці вакцин залишається критичним фактором для здоров'я населення. Це дослідження є систематичним оглядом літератури з безпеки вакцин, рекомендованих для дітей у Сполучених Штатах.

Методи. Джерела даних включали дані PubMed, звітність Консультативного комітету з практики імунізації, пакетні дані, існуючі огляди, інформаційні дані виробників та консенсус інституту медицини про безпеку вакцин у 2011 р. Ми доповнили доповідь інституту медицини більш пізніми дослідженнями за допомогою збільшення їх обсягу, щоб включити більше вакцин. Були включені тільки ті дослідження, що використовували активне спостереження і мали механізм контролю. Препарати, що не використовуються в Сполучених Штатах, були виключені з аналізу. Побічні явища й ускладнення, як і характеристики вакцин, були також залучені до аналізу. Неприятливі дії й відповідну звітність оцінювали за допомогою шкали McHarm. Сила доказів була оцінена як висока, середня, низька або недостатня.

Результати. З 20 478 виявлених найменувань 67 були включені до аналізу. Сила доказів була високою для вакцини проти кору/свинки/краснухи (MMR) і появи фебрильних судом; вакцина проти вітряної віспи була пов'язана з ускладненнями в імунодефіцитних осіб. Отримано переконливі докази, що вакцина MMR не пов'язана з аутизмом. Існують помірні докази того, що ротавірусні вакцини пов'язані з кишковою непрохідністю. Обмеження даного аналізу в тому, що більшість досліджень не визначали або не виявляли фактори ризику побічних дій, тому тяжкість небажаних ефектів не була відображена.

Висновки. Ми знайшли докази того, що застосування деяких вакцин пов'язано з розвитком серйозних побічних ефектів; проте ці реакції були надзвичайно рідкими й повинні бути порівняні з тими захисними перевагами, що забезпечують самі вакцини.

Manuel Praga, Angel Sevillano, Pilar Auñón and Ester González. Зміни в етіології, клінічних проявах та веденні гострого інтерстиціального нефриту, який стає все більш поширеною причиною гострого ураження нирок // Oxford Journals Medicine & Health Nephrology Dialysis Transplantation Advance Access.

Гострий інтерстиціальний нефрит (ГІН) є важливою причиною гострого пошкодження нирок, що зазнало значних епідеміологічних та клінічних змін в останні роки. Класична картина захворювання, в основному викликаного антибіотиками, що супроводжується вираженими проявами гіперчутливості (шкірний висип, еозінофілія, лихоманка), була значною мірою замінена малосимптомними проявами, що вимагають більшої уваги і все частіше з'являються в літньому віці, коли приймаються нестероїдні протизапальні препарати та інгібітори протонної помпи, що часто порушують нормальну дію ліків. Медикаментозний ГІН продовжує залишатися найбільш поширеним типом, але вимагає ретельної диференціальної діагностики з іншими нозологіями (тубулоін-

remains critical for population health. This study systematically reviewed the literature on the safety of routine vaccines recommended for children in the United States.

Methods. Data sources included PubMed, Advisory Committee on Immunization Practices statements, package inserts, existing reviews, manufacturer information packets, and the 2011 Institute of Medicine consensus report on vaccine safety. We augmented the Institute of Medicine report with more recent studies and increased the scope to include more vaccines. Only studies that used active surveillance and had a control mechanism were included. Formulations not used in the United States were excluded. Adverse events and patient and vaccine characteristics were abstracted. Adverse event collection and reporting was evaluated by using the McHarm scale. We were unable to pool results. Strength of evidence was rated as high, moderate, low, or insufficient.

Results. Of 20 478 titles identified, 67 were included. Strength of evidence was high for measles/mumps/rubella (MMR) vaccine and febrile seizures; the varicella vaccine was associated with complications in immunodeficient individuals. There is strong evidence that MMR vaccine is not associated with autism. There is moderate evidence that rotavirus vaccines are associated with intussusception. Limitations of the study include that the majority of studies did not investigate or identify risk factors for AEs; and the severity of AEs was inconsistently reported.

Conclusions. We found evidence that some vaccines are associated with serious AEs; however, these events are extremely rare and must be weighed against the protective benefits that vaccines provide.

Manuel Praga, Angel Sevillano, Pilar Auñón and Ester González. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury // Oxford Journals Medicine & Health Nephrology Dialysis Transplantation Advance Access. 10.1093/ndt/gfu326

Acute interstitial nephritis (AIN) is an important cause of acute kidney injury that has experienced significant epidemiological and clinical changes in the last years. The classical presentation, mostly induced by antibiotics and accompanied by evident hypersensitivity manifestations (skin rash, eosinophilia, fever) has been largely replaced by oligosymptomatic presentations that require a higher index of suspicion and are increasingly recognized in the elderly, having non-steroidal anti-inflammatory agents and proton pump inhibitors as frequent offending drugs. Drug-induced AIN continues to be the commonest type, but it requires a careful differential diagnosis with other entities (tubulointerstitial nephritis with

терстиціальний нефрит з ув'їтом, IgG4-захворювання, реакції на ліки з еозінофілією й синдромом системної симптоматики, саркоїдоз та інші системні захворювання), що можуть також викликати ГН. Нещодавно визначений гормонозалежний рецидивуючий ГН становить важливу терапевтичну проблему. Хоча кортикостероїди широко використовуються при медикаментозному ГН із метою прискорення відновлення функції нирок і уникнення хронічного захворювання нирок, їх ефективність не була перевірена в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Необхідні нові діагностичні тести і біомаркери, перспективні терапевтичні дослідження для покращення діагностики і ведення ГН.

Rosanna Coppo, Regina Margherita. Тонзилектомія в лікуванні IgA-нефропатії: старомодна історія або досі здійснений вибір? // <http://www.ndt-educational.org/blog-253-15-tonsillectomyasatreatmentforiganephropathyanoldfashionedstoryorstillafeasiblechoice.php>

Відмінною рисою IgA-нефропатії (IgAN), добре відомою кожному студенту-медику, є наявність макроскопічної гематурії, що з'являється під час або відразу ж після гострого тонзиліту [1]. Цей симптом є настільки характерним, що пацієнтам із повторенням подібних епізодів встановлюють імовірний діагноз IgAN навіть без біопсії нирок, що виявляє IgA в мезангіумі. З цієї простої клінічної точки зору протягом довгого часу видалення мигдалин вважалося доцільним для лікування пацієнтів з IgAN; зниження частоти епізодів гематурії зазвичай спостерігається при рецидивуючому бактеріальному тонзиліті [2]. З іншого боку, через десятиліття після ідентифікації IgAN і його взаємозв'язку з інфекцією верхніх дихальних шляхів переваги від тонзилектомії у хворих з IgAN були значною мірою менш вражаючими, ніж очікувалося [3, 4].

Деякі дослідження показують, що аномалії слизової лімфоїдної тканини є критичними для розвитку IgAN, а інфекції відіграють просту роль ініціюючого фактора [1]. Експериментальна IgAN може бути отримана у тварин тільки після відміни природного процесу толерантності слизової, що сприяє імунному захисту від патогенів [5]. IgAN швидше за все розвивається через збій усунення зі слизової оболонки антигена і зміненого синтезу IgA, що призводить до синтезу нефритогенного IgA1, який, як думають, ініціює події, що призводять до IgAN [6]. Крім того, при розгляді тонзилектомії як методу зменшення кількості слизової лімфоїдної тканини слід враховувати, що мигдалики являють собою лише 0,5 м² від 400 м² загальної поверхні слизової оболонки в людини.

Разом із тим інші дані, як і раніше, акцентують увагу на можливій ролі мигдаликів при IgAN, наприклад у синтезі димерів і дегалактозилізованого IgA1, яких більше у мигдаликах хворих на IgAN, ніж у здорових. Крім того, зменшення циркулюючого дегалактозилізованого IgA1 спостерігається в пацієнтів із IgAN [7, 8]. У 2003 році проривний звіт із Китаю

uveitis syndrome, IgG4-related disease, drug reaction with eosinophilia and systemic symptom syndrome, sarcoidosis and other systemic diseases) that can also induce AIN. Cortico-dependant, relapsing AIN is a recently recognized entity that poses an important therapeutic challenge. Although corticosteroids are widely used in drug-induced AIN to speed kidney function recovery and avoid chronic kidney disease, their efficacy has not been tested by randomized controlled trials. New diagnostic tests and biomarkers, as well as prospective therapeutic studies are needed to improve AIN diagnosis and management.

Rosanna Coppo, Regina Margherita. Tonsillectomy as a treatment for IgA nephropathy: an old-fashioned story or still a feasible choice? // <http://www.ndt-educational.org/blog-253-15-tonsillectomyasatreatmentforiganephropathyanoldfashionedstoryorstillafeasiblechoice.php>

The hallmark of IgA nephropathy (IgAN), well-known to every medical student, is macroscopic haematuria, coincidentally or immediately following an acute tonsillitis [1]. This presentation is so typical that patients with recurrence of such episodes receive a likely diagnosis of IgAN even without a renal biopsy detecting IgA in the mesangial area. From this simple clinical standpoint, for a long time tonsillectomy was considered a suitable treatment for patients with IgAN, and a reduction in the frequency of episodes of haematuria is commonly observed when recurrent bacterial tonsillitis is present [2]. On the other hand, decades after the identification of IgAN and its relationship with upper respiratory tract infection, benefits from tonsillectomy in patients with IgAN have been largely less impressive than expected [3, 4].

Several studies suggest that abnormalities of the mucosal-associated lymphoid tissue (MALT) are crucial for the development of IgAN, with infections representing a simple role as a triggering event [1]. Experimental IgAN can be produced in animals only after abrogation of the natural process of mucosal tolerance which favours the host defence against pathogens [5]. IgAN is likely to develop because of a failure of mucosal antigen elimination and altered IgA synthesis, leading to production of nephritogenic degalactosylated IgA1, which is thought to be the initiating event leading to IgAN [6]. Moreover, when considering tonsillectomy for reducing MALT surface, we have to consider that tonsils represent only 0.5 m² of the entire 400 m² of total mucosal surface in humans.

However, other series of data continued to focus attention on a possible role of tonsils in IgAN, e.g. in dimeric and degalactosylated IgA1 production, which is greater in the tonsils of patients with IgAN than in healthy controls. Moreover, a reduction of circulating degalactosylated IgA1 has been observed in patients with IgAN [7, 8]. In 2003, a breakthrough

відродив інтерес до тонзилектомії при IgAN, бо уперше продемонстрував кращий результат у довгостроковому подальшому спостереженні [9]. У ретроспективному аналізі 118 пацієнтів Xie та ін. повідомили про значний вплив тонзилектомії на виживання при діалізі.

Так з'явився науковий конфлікт переваг тонзилектомії у західних і східних країнах. Тоді як у Європі деякі ретроспективні аналізи окремих центрів показали негативні результати [10, 11], деякі повідомлення з Японії продемонстрували перевагу тонзилектомії, особливо в поєднанні зі стероїдною терапією порівняно з лише стероїдною терапією [12–14]. Перевага тонзилектомії стверджувалась при рецидиві IgAN у пересаженій нирці при отриманні стандартного режиму імуносупресивної терапії [15].

Через ці суперечливі повідомлення клінічні настанови KDIGO не рекомендували тонзилектомію як терапевтичний підхід при IgAN [16].

Нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження, що включало 72 випадки IgAN, рандомізоване для отримання даних лише для пульс-терапії метилпреднізолоном або в поєднанні з тонзилектомією, показало деякі позитивні ефекти в зниженні протеїнурії протягом одного року спостереження [17]. Незважаючи на це, дослідження не надає даних про переваги щодо зниження функції нирок і потребує подальшого спостереження.

Європейське та американське сприйняття полягає в тому, що тонзилектомія є старомодним заходом для лікування всіх випадків IgAN, який повинен бути обмежений лише тими випадками, коли є вогнищева інфекція з чітким її визначенням лор-спеціалістом. Це суперечить загальним показанням, наведеним в Азії, для виконання тонзилектомії при діагнозі IgAN.

Чи є тонзилектомія методом східної терапії, діє в Японії та Китаї, але лишається невизначеною у США та Європі? Чи можливо знайти будь-який інший приривливий варіант?

Yang Q., Abudou M., Xie X.S. et al. Андрогени для лікування анемії при хронічному захворюванні нирок у дорослих // Cochrane Database Syst. Rev. — 2014 Oct 9. — 10. — CD006881. (Review) PMID: 25300168

Передумови. Анемія виникає, коли кров містить менше червоних кров'яних клітин і більш низькі рівні гемоглобіну, ніж зазвичай, і є частим ускладненням у дорослих із хронічним захворюванням нирок (ХХН). Хоча ряд підходів застосовуються для корекції анемії у дорослих із ХХН, використання андрогенів є дискусійним.

Цілі. Метою даного огляду було визначити переваги й недоліки андрогенів для лікування анемії в дорослих пацієнтів із ХХН.

Методи. Пошук проведений у CENTRAL, Кокранівському нирковому реєстрі, базі даних Китайської біомедицини (CBM), CNKI, VIP і літературних посиланнях статей без обмеження мови. Найостанніший пошук датований серпнем 2014 року.

report from China resurrected the interest for tonsillectomy in IgAN since, for the first time, it was associated with a better outcome at long-term follow-up [9]. In a retrospective analysis of 118 patients, Xie et al. reported a significant effect of tonsillectomy on survival from dialysis.

Here, the scientific conflict about the benefits of tonsillectomy between Western and Oriental countries began. While in Europe some retrospective analyses of single centres showed negative results [10, 11], some reports from Japan showed a benefit of tonsillectomy, particularly when associated with steroid therapy versus steroid therapy alone [12–14]. A benefit of tonsillectomy was claimed in IgAN recurrent in grafted kidneys while receiving a standard immunosuppressive regimen [15].

Due to these conflicting reports, the KDIGO clinical practice guideline did not recommend tonsillectomy as a therapeutic approach for IgAN [16].

A recent randomized controlled trial (RCT) including 72 cases of IgAN randomized to receive methylprednisone pulses alone or in association with tonsillectomy and followed for over one year showed some positive effects in reducing proteinuria [17]. However, this RCT did not provide data on the benefits on renal function decline and a longer follow-up is needed.

The differences between the European and American perception that tonsillectomy is an old-fashioned story for treatment of all cases of IgAN, which should be limited to those cases where there is a focal infection with a clear indication from the ENT specialist, is in clear disagreement with the common indication given in Asia to perform tonsillectomy with a diagnosis of IgAN per se.

Is tonsillectomy an Eastern therapy, valid in Japan and China but negligible in the USA and Europe? Could it be possible to find a different conciliatory option?

Yang Q., Abudou M., Xie X.S. et al. Androgens for the anaemia of chronic kidney disease in adults // Cochrane Database Syst. Rev. — 2014 Oct 9. — 10. — CD006881. (Review) PMID: 25300168

Background. Anaemia occurs when blood contains fewer red blood cells and lower haemoglobin levels than normal, and is a common complication among adults with chronic kidney disease (CKD). Although a number of approaches are applied to correct anaemia in adults with CKD, the use of androgen therapy is controversial.

Objectives. The aim of this review was to determine the benefits and harms of androgens for the treatment of anaemia in adult patients with CKD.

Methods. We searched CENTRAL, the Cochrane Renal Group's Specialised Register, the Chinese Biomedicine Database (CBM), CNKI, VIP and reference lists of articles without language restriction. The most recent search was conducted in August 2014.

Критерії відбору. Всі рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінювали використання андрогенів для лікування анемії як ускладнення ХХН у дорослих, були включені в наведений аналіз.

Збір та аналіз даних. Два автори незалежно обирали дані й оцінювали ризик зсуву у включених дослідженнях. Метааналіз проводили з використанням відносного ризику (ВР) для дихотомічних фіналів і середньої різниці (СР) для безперервних результатів із 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Основні результати. Відібрано вісім досліджень, у яких наведено дані від 181 учасника. Якість досліджень оцінювали як середню в шести дослідженнях, одне було низької якості і одне — високої. Невелика кількість включених досліджень і мала кількість учасників негативно вплинули на загальну якість доказів. Ми виявили обмежену кількість доказів (1 дослідження, 24 учасники), яка вказувала, що оксиметолон може збільшити гемоглобін (СР 1,90 г/дл, 95% ДІ 1,66–2,14), гематокрит (СР 27,10 %, 95% ДІ 26,49–27,71), змінити рівні альбуміну (СР 4,91 г/л, 95% ДІ 3,69–6,13), аланінамінотрансферази (АЛТ) (СР 54,50 Од/л, 95% ДІ 43,94–65,06) і аспартатамінотрансферази (АСТ) (СР 47,33 Од/л, 95% ДІ 37,69–56,97); також знизити ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) (СР –15,66 мг/дл, 95% ДІ від –24,84 до –6,48). Ми також виявили, що порівняно з застосуванням лише еритропоетину нандролону деканоат з еритропоетином може збільшити гематокрит (3 дослідження, 73 учасники: СР 2,54 %, 95% ДІ 0,96–4,12).

Порівняно з еритропоетином (1 дослідження, 27 учасників) обмежений обсяг даних свідчив, що нандролону деканоат може збільшити рівень загального білка плазми (СР 0,40 г/л, 95% ДІ 0,13–0,67), альбуміну (СР 0,20 г/л, 95% ДІ 0,01–0,39) і трансферину (СР 45,00 мг/дл, 95% ДІ 12,61–77,39). Порівняно з відсутністю терапії (залишені нирки) були знайдені докази, що нандролону деканоат може збільшити рівень гемоглобіну (2 дослідження, 33 учасники: СР 1,04 г/дл, 95% ДІ 0,66–1,41) і гематокриту (1 дослідження, 24 учасники: СР 3,70 %, 95% ДІ 0,68–6,72). Порівняно з відсутністю терапії (видалені нирки) були знайдені докази (1 дослідження, 5 учасників), що нандролону деканоат може збільшити рівень гемоглобіну (СР 1,30 г/дл, 95% ДІ 0,57–2,03), але нандролону деканоат не збільшував гематокрит (СР 2,00 %, 95% ДІ від –0,85 до 4,85). Однак оксиметолон не призводив до зниження азоту сечовини крові, креатиніну сироватки, холестерину або тригліцеридів; проте збільшував загальний білок плазми, преальбуміни або трансферин. Жодних доказів на користь того, що нандролону деканоат підвищує рівень преальбуміну або зменшує показник азоту сечовини, креатиніну сироватки, АСТ, АЛТ, холестерину, тригліцеридів, ЛПВЩ або ліпопротеїнів низької щільності, не було знайдено. Про небажані події, пов'язані з терапією андрогенами, повідомляли нечасто.

Висновки авторів. Ми не знайшли достатніх доказів для підтвердження того, що використання андрогенів для дорослих з анемією, яка пов'язана з ХХН, є успішним. ■

Selection criteria. All randomised controlled trials (RCTs) that assessed the use of androgens for treating anaemia of CKD in adults were eligible for inclusion.

Data collection and analysis. Two authors independently extracted data and assessed risk of bias in the included studies. Meta-analyses were performed using relative risk (RR) for dichotomous outcomes and mean differences (MD) for continuous outcomes, with 95% confidence intervals (CI).

Main results. We included eight studies that reported data from 181 participants. Study quality was assessed as moderate in six studies, one was low quality, and one was high quality. The small number of included studies, and low participant numbers adversely influenced evidence quality overall. We found limited evidence (1 study, 24 participants) to indicate that oxymetholone can increase haemoglobin (Hb) (MD 1.90 g/dL, 95% CI 1.66 to 2.14), haematocrit (HCT) (MD 27.10%, 95% CI 26.49 to 27.71), change in albumin (MD 4.91 g/L, 95% CI 3.69 to 6.13), alanine aminotransferase (ALT) (MD 54.50 U/L, 95% CI 43.94 to 65.06), and aspartate aminotransferase (AST) (MD 47.33 U/L, 95% CI 37.69 to 56.97); and decrease high-density lipoprotein (HDL) (MD –15.66 mg/dL, 95% CI –24.84 to –6.48). We also found that compared with erythropoietin alone, nandrolone decanoate plus erythropoietin may increase HCT (3 studies, 73 participants: MD 2.54 %, 95% CI 0.96 to 4.12).

Compared with erythropoietin (1 study, 27 participants), limited evidence was found to suggest that nandrolone decanoate can increase plasma total protein (MD 0.40 g/L, 95% CI 0.13 to 0.67), albumin (MD 0.20 g/L, 95% CI 0.01 to 0.39), and transferrin (MD 45.00 mg/dL, 95% CI 12.61 to 77.39) levels. Compared with no therapy (remnant kidney), evidence was found to suggest that nandrolone decanoate can increase Hb (2 studies, 33 participants: MD 1.04 g/dL, 95% CI 0.66 to 1.41) and HCT (1 study, 24 participants: MD 3.70 %, 95% CI 0.68 to 6.72). Compared with no therapy (anephric), evidence was found (1 study, 5 participants) to suggest that nandrolone decanoate can increase Hb (MD 1.30 g/dL, 95% CI 0.57 to 2.03), but nandrolone decanoate did not increase HCT (MD 2.00 %, 95% CI –0.85 to 4.85). However, oxymetholone was not found to reduce blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), cholesterol, or triglycerides; or increase plasma total protein, prealbumin, or transferrin. No evidence was found to indicate that nandrolone decanoate increased prealbumin or decreased BUN, SCr, AST, ALT, cholesterol, triglycerides, HDL or low-density lipoprotein (LDL). Adverse events associated with androgen therapy were reported infrequently.

Authors' conclusions. We found insufficient evidence to confirm that use of androgens for adults with CKD-related anaemia is beneficial. ■

ПАМ'ЯТКА ПАЦІЄНТУ: ЧИ МОЖНА ВЖИВАТИ АЛКОГОЛЬ ПРИ ХХН І СКІЛЬКИ?

Надмірне вживання алкоголю шкодить судинам. Найбільша мілкосудинна система людини знаходиться в нирках. Це є однією з причин, чому хронічну хворобу нирок (ХХН) за ризиком для здоров'я прирівнюють до захворювань судин серця, ішемічної хвороби серця. Останні Європейські рекомендації з лікування гіпертензії (ESH/ESC, 2014) радять бути помірними у споживанні алкоголю, а саме вживати до 20–30 г етанолу на день для чоловіків та до 10–20 г етанолу на день для жінок.

Одна з найвідоміших програм для навчання лікарів Medscape у розділі «Нефрологія» нещодавно помістила такі рекомендації з особистої поведінки для здоров'я:

— Слідкуйте за своїм споживанням алкоголю («знаю свою дозу»). Це схоже на те, що кожна людина повинна знати свій рівень кров'яного тиску, холестерину або споживання калорій. А для пацієнта із ХХН — свій рівень креатиніну крові (швидкості клубочкової фільтрації), сечової кислоти крові і білка сечі.

— Споживання алкоголю: до 20 г на день для чоловіків і 15 г на день для жінок.

— Менше означає більше: зменшення споживання алкоголю призводить до підвищення якості здоров'я і довголіття.

— Візьміть вихідний день для алкоголю. Відмова від вживання алкоголю протягом 1–2 днів на тиждень може допомогти печінці відновитися від наслідків алкоголю і знизити ризик виникнення ускладнень при хворобах печінки.

Відомо, що одним із факторів, що відзначає шкідливість алкоголю, є судинозвужувальний ефект. Тобто вищевказані дози алкоголю викликають лише розширення судин, більші — їх звуження та шкідливі наслідки для будь-яких органів (нирки, серце, підшлункова залоза, очі, головний мозок). Проте деякі види алкоголю навіть у малих дозах викликають набряки на кінцівках або під очима. Це пов'язано з різним впливом речовин, що входять до алкоголю (залежно від виду алкоголю — шампанське, пиво тощо), на судини. Один сорт пива викликає набряки, інший — ні. Якщо проводити аналогію з препаратами, що знижують підвищений артеріальний тиск і можуть викликати периферичні набряки (наприклад, амлодипін) і тому обмежено рекомендовані при ХХН, таким же чином рекомендується і підбирати алкоголь. Тому ще одна порада: вибирайте алкоголь індивідуально, щоб навіть його малі дози не викликали набряків.

І насамкінець про червоне і біле вино. Вважається, що червоне вино є корисним для серця і судин. З його компонентів навіть роблять фармацевтичні продукти для людей. Проте добре відомо, що біле вино гальмує активність ренін-ангіотензинової системи, яка провокує прогресування ХХН (і має високу активність у молодих людей, які не віддають перевагу червоному вину на противагу зрілим людям). Тому, вибираючи вино, більше прислухайтеся до потреб і смаку.

Список літератури

1. http://www.medscape.com/viewarticle/824237_5

Редакция журнала «Почки» выражает искреннюю признательность и благодарность рецензентам оригинальных статей и экспертам клинических случаев за их профессиональную работу и безвозмездный труд!

«Почки» № 1(7), 2014

Зограбьян Р.О. — зав. отделом трансплантации почки ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» НАМН Украины, д.м.н.

Кучма И.Л. — зав. центром нефрологии и диализа Александровской городской больницы г. Киева

Иванов Д.Д. — зав. кафедрой нефрологии и ПЗТ НМАПО им. П.Л. Шупика, д.м.н., профессор

«Почки» № 2(8), 2014

Пыриг Л.А. — академик НАМН Украины, член-кор. НАН Украины, профессор кафедры нефрологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Шевченко Т.И. — профессор кафедры патоморфологии ДонНМУ им. М. Горького, д.м.н., профессор

«Почки» № 3(9), 2014

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

«Почки» № 4(10), 2014

Петербургский В.Ф. — зав. отделом детской урологии ГУ «Институт урологии НАМНУ», д.м.н.

Марушко Т.В. — профессор кафедры педиатрии № 2 НМАПО им. П.Л. Шупика, д.м.н.

Соколова Л.К. — ведущий научный сотрудник отдела клинической диабетологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комисаренко НАМН Украины», д.м.н.

Корж А.Н. — зав. кафедрой общей практики — семейной медицины ХМАПО, д.м.н., профессор

Анонс следующего номера:

У наступному номері:

Переклад рекомендацій Американської асоціації діабетологів (ADA) 2015: розділи з діагностики, кардіоваскулярної хвороби, діабетичної нефропатії.

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»)

Если вы хотите приобрести одну из книг, вам нужно перечислить ее стоимость, указанную рядом, а также 12 грн за доставку «Укрпочтой», сделать копию квитанции, заполнить бланк книжного заказа и отправить нам по адресу:
04107, г. Киев, а/я 74.

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

- **Харьков**, 61058, ул. Галана, 5.
Телефоны: +380 (57) 705-34-04, +380 (50) 559-64-30, +380 (96) 951-65-01.
- **Донецк**, 83003, пр. Ильича, 16, ДонНМУ им. М. Горького, корпус 1 (морфологический).
Телефоны: +380 (62) 213-03-72, +380 (95) 385-61-45.
- **Киев**, 04112, ул. Дорогожицкая, 9, НМАПО им. П.Л. Шупика.
Телефоны: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Для приобретения книг наложенным платежом
звоните по тел. **+380 (44) 223-27-42.**

Подробнее о книгах на сайте WWW.BOOKVAMED.COM.UA

БЛАНК КНИЖНОГО ЗАКАЗА

| Код книги | Название книги | К-во, шт. |
|-----------|----------------|-----------|
| | | |
| | | |
| | | |

НЕФРОЛОГИЯ

| НЕФРОЛОГИЯ | | |
|---------------|---|---------------|
| Н04004 | Актуальные проблемы нефрологии: учебно-метод. пособие/В.В.Скворцов, А.В.Тумаренко. — 160 с. | 31,00 |
| Н04019 | Анализы при болезнях почек и мочевыводящих путей: расшифровываем сами (2-е изд.) / Е.Н. Панкова. — 64 с. | 25,00 |
| Н04047 | Анемия при хронической болезни почек: руководство / Давыдкин И.Л., Шутов А.М., Ромашева Е.П. и др. — 64 с. | 66,00 |
| Н04020 | Берегите почки! Рекомендации нефролога / Л.Г. Узунян. — 128 с. | 32,00 |
| Н04023 | Воспалительные заболевания почек / Б.И. Шулуток. — 256 с. | 61,00 |
| Н04029 | Все тайны энуреза / И.М. Османов, Е.И. Черноручкая. — 192 с. | 32,00 |
| Н04039 | Гидронефроз: руководство / Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляева. — 208 с. | 317,00 |
| Н04017 | Детская нефрология / Под ред. Н. Сигела. | 280,00 |
| Н04010 | Детская нефрология. Синдромный подход / Э.К. Петросян. — 192 с. | 146,00 |
| Н04046 | Детская нефрология: практическое руководство / Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, А.А. Саркисяна. — 400 с. | 253,00 |
| Н04035 | Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. — 384 с. | 335,00 |
| Н04024 | Диагностика и лечение нефротического синдрома у детей: Руководство для врачей / М.С. Игнатова, О.В.Шатохина. — 288 с. | 168,00 |
| Н04025 | Диализный альманах / Е.А. Стецюк. — 340 с. | 91,00 |
| Н04031 | Дизурический синдром у женщин. Диагностика и лечение: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Кондратьева Ю.С. — 256 с. | 236,00 |

ПОДРОБНЕЕ О КНИГАХ НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

| | | |
|---------------|---|---------------|
| Н04028 | Клиническая нефрология. Руководство / М.М. Батюшин, П.Е. Повилайтите. — 656 с. | 364,00 |
| Н04045 | Клинический диализ / Ахмад Сугейл. | 353,00 |
| Н04027 | Лекции по нефрологии. Диабетическая болезнь почек. Гипертензивная нефропатия. Хроническая почечная недостаточность / Д.Д. Иванов. — 200 с. | 110,00 |
| Н04021 | Лечение болезней почек. Новейший справочник / И.И. Зиберман. — 208 с. | 43,00 |
| Н04022 | Лечение почек диетами и травами (5-е изд.) / Л.В. Николайчук, Е.С.Козюк, И.В.Ревина. — 256 с. | 46,00 |
| Н04041 | Лечение почечной недостаточности / Николаев А.Ю. | 336,00 |
| Н04042 | Мочекаменная болезнь. Вопросы лечения и реабилитации: руководство / Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Каблова И.В. — 224 с. | 261,00 |
| Н04053 | Мочекаменная болезнь. Руководство для врачей / И.С.Колпаков. — 368 с. | 387,00 |
| Н04032 | Мочекаменная болезнь. Современные методы диагностики и лечения: руководство / Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Руденко В.И. и др. — 224 с. | 216,00 |
| Н04013 | Наглядная нефрология: учебное пособие для вузов / Крис А. О'Каллагхан. Перевод с англ. Под ред. Е.М. Шилова. — 128 с. | 175,00 |
| Н04026 | Нефрология и урология: Учеб.пособие / А.С. Чиж, В.С. Пилотович, В.Г. Колб. — 464 с. | 49,00 |
| Н04007 | Нефрология. Ключи к трудному диагнозу / М.М. Батюшин. | 56,00 |
| Н04003 | Нефрология. Практическое руководство: Учебное пособие / Ю.И.Гринштейн, М.М.Петрова, В.В. Кусаев, Н.В. Топольская, В.В. Шабалин, Т.Д. Верещагина, С.В. Ивлиев, И.В. Романова. — 176 с. | 25,00 |
| Н04037 | Нефрология. Ревматология: учебник / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. — 240 с. | 446,00 |
| Н04018 | Нефрология: главные аспекты. - 2-е изд., перераб. / В.М. Мавродий. — 64 с. | 35,00 |
| Н04016 | Нефрология: национальное руководство (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина. — 720 с. | 825,00 |
| Н04030 | Нефрология: учебное пособие / М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук. — 168 с. | 142,00 |
| Н04036 | Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Е.М. Шилова. — 696 с. | 475,00 |
| Н04011 | Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования.- 2 изд., испр. и доп. (книга + CD-диск) / Под ред. Е.М. Шилова. — 696 с. | 321,00 |
| Н04043 | Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (2-ге вид., переробл.) / Иванов Д.Д., Корж О.М. — 400 с. | 252,00 |
| Н04051 | Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-тє вид., переробл.), мягкий переплет / Иванов Д.Д., Корж О.М. — 460 с. | 200,00 |
| Н04052 | Нефрологія в практиці сімейного лікаря. Навчально-методичний посібник (3-тє вид., переробл.), твердый переплет / Иванов Д.Д., Корж О.М. — 464 с. | 280,00 |
| Н04054 | Нефрологія. Національний підручник / Пирог Л.А., Иванов Д.Д. — 315 с. | 320,00 |
| Н04034 | Основы нефрологии / За ред. М.О. Колесника. — 380 с. | 45,00 |
| Н04012 | Острая почечная недостаточность: руководство / В.М.Ермоленко, А.Ю. Николаев. — 240 с. | 189,00 |
| Н04008 | Патогенез пиелонефрита / Ю.М. Есилевский. | 193,00 |
| Н04005 | Патогенез хронического обструктивного пиелонефрита у детей и подростков / С.П. Яцык. — 176 с. | 111,00 |
| Н04006 | Почечная колика. Руководство для врачей / Л.Е. Белый. — 256 с. | 125,00 |
| Н04049 | Почечная недостаточность и заместительная терапия / Блэйкли С. | 705,00 |
| Н04050 | Почечные осложнения сахарного диабета / Довлатян А. | 222,00 |
| Н04014 | Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Compendium / Под общ. ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шилова. — 640 с. | 204,00 |
| Н04015 | Рациональная фармакотерапия в нефрологии: Руководство для практикующих врачей / Н.А. Мухин, Л.В.Козловская, Е.М.Шилов. — 896 с. | 292,00 |
| Н04038 | Руководство по нефрологии (6-е изд.) / Под ред. Роберта В. Шрайера. — 560 с. | 275,00 |

| | | |
|-----------------|--|----------------|
| Н04040 | Руководство по нефрологии / Под ред. А.И. Дядыка, Е.А. Дядык. — 600 с. | 200,00 |
| Н04044 | Стандарти нефрологічної допомоги: клінічна настанова, медичний стандарт та протоколи лікування методом гемодіалізу / За редакцією професора М.О. Колесника. — 180 с. | 99,00 |
| Н04048 | Трансплантация почки: руководство / Под ред. Я.Г. Мойсюка. — 848 с. | 743,00 |
| Н04009 | Хроническая болезнь почек. Место нестероидных противовоспалительных препаратов / М.М. Батюшин. | 116,00 |
| Н04033 | Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии / В.С.Пилотович, О.В. Калачик. — 276 с. | 339,00 |
| Н04001 | Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите /О.В.Синяченко, С.В.Зяблицев, П.А. Чернобрицев. — 152 с. | 25,00 |
| УРОЛОГИЯ | | |
| У01005 | Амбулаторно-поликлиническая андрология / А.В. Сагалов. | 77,00 |
| У01043 | Андрология / Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. | 300,00 |
| У01055 | Атлас лапароскопических реконструктивных операций в урологии + DVD-5 / М. Рамалингам. — 552 с. | 998,00 |
| У01023 | Атлас по детской урологии / Т.Н. Куликова. — 160 с. | 292,00 |
| У01051 | Биопсия предстательной железы: руководство / Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. — 208 с. | 165,00 |
| У01024 | Болезни предстательной железы / Под ред. Ю.Г. Аляева. — 240 с. | 175,00 |
| У01019 | Важнейшие проблемы урологии (учебное пособие) / В.М. Мирошников. | 84,00 |
| У01025 | Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция: монография / А.Л. Верткин. — 176 с. | 105,00 |
| У01018 | Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И.И. Дедов, С.Ю. Калинин. | 451,00 |
| У01006 | Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы: учебное пособие для врачей / О.Б. Лоран. — 88 с. | 61,00 |
| У01007 | Гиперактивный мочевой пузырь у женщин репродуктивного, пери- и менопаузального периода / Л.В. Аккер. — 176 с. | 70,00 |
| У01026 | Детская урология: руководство для врачей / А.Г. Пугачев. — 832 с. | 438,00 |
| У01020 | Диагностика и лечение локализованного рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкарь. | 354,00 |
| У01044 | Диагностика эректильной дисфункции / Б.Е.Шахов. | 149,00 |
| У01030 | Диагностика эректильной дисфункции. Клиническое руководство / О.Б. Жуков. — 184 с. | 182,00 |
| У01052 | Дистанционная литотрипсия в лечении мочекаменной болезни: Монография / М.К.Терещенко. — 96 с. | 40,00 |
| У01027 | Заболевания мочеполовых органов / Под общ. ред. Ю.Г. Аляева. — 120 с. | 101,00 |
| У01008 | Избранные лекции по урологии / Н.А. Лопаткин. — 576 с. | 970,00 |
| У01050 | Клиническая андрология: руководство / Под ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива. — 800 с. | 1247,00 |
| У01009 | Консервативное лечение мочекаменной болезни. Пособие для врачей / И.С. Колпаков. — 148 с. | 77,00 |
| У01059 | Лапароскопические ретроперитонеальные операции в урологии / З.А.Кадыров. — 184 с. | 277,00 |
| У01031 | Малоинвазивная хирургия мужских половых органов / Д.Г. Курбатов, В.В.Щетинин. — 92 с. | 50,00 |
| У01010 | Множественные обструкции мочевых путей у детей / С.Н. Зоркин. — 144 с. | 103,00 |
| У01011 | Мочевой синдром: дифференциальная диагностика и лечение: Учебное пособие / И.Н. Бокарев. — 208 с. | 103,00 |
| У01066 | Мочекаменная болезнь: клинико-биохимические аспекты патогенеза, диагностики и лечения / Кадыров З.А. | 96,00 |
| У01012 | Мужские болезни, книга 1 / А.А. Камалов. — 320 с. | 203,00 |
| У01038 | Нарушения мочеиспускания: руководство / Гаджиева З.К. — 176 с. | 163,00 |

| | | |
|---------------|--|----------------|
| У01058 | Недержание мочи у женщин: руководство / Неймарк А.И., Раздорская М.В. — 128 с. | 158,00 |
| У01048 | Неотложная урология / Белый Л.Е. | 188,00 |
| У01061 | Онкоурология / Дж.П.Рич. — 896 с. | 711,00 |
| У01013 | Осложнения в лапароскопической урологии и их профилактика: Руководство для урологов и эндохирургов / В.Е. Шульц. — 112 с. | 53,00 |
| У01040 | Практическая андрология / С.Ю. Калинин, И.А. Тюзиков. | 450,00 |
| У01021 | Простатит / П.А. Щеплев. | 129,00 |
| У01039 | Простатит. Диагностика и лечение: руководство / Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. — 256 с. | 140,00 |
| У01032 | Простатическая интраэпителиальная неоплазия / Е.Б. Мазо. | 25,00 |
| У01037 | Радикальная простатэктомия (3-е изд., без изменений) / Д.Ю.Пушкарь. — 280 с. | 308,00 |
| У01057 | Радикальная простатэктомия / Д.Ю.Пушкарь. — 280 с. | 686,00 |
| У01028 | Расстройства мочеиспускания / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, З.К. Гаджиева. — 208 с. | 58,00 |
| У01029 | Рациональная фармакотерапия в урологии: Compendium / Под общ. ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. — 464 с. | 117,00 |
| У01022 | Реография органов мочеполовой системы / Ю.М. Есилевский. | 129,00 |
| У01004 | Решение урологических проблем у пожилых людей. — 112 с. | 25,00 |
| У01002 | Руководство по детской и подростковой андрологии / В.Е. Мирский, С.В. Ришук. | 192,00 |
| У01064 | Сложные и комбинированные формы недержания мочи у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики. Пособие для врачей / Е.И.Русина. — 48 с. | 36,00 |
| У01041 | Стриктуры уретры у мужчин. Реконструктивно-восстановительная хирургия / М.И. Коган. | 339,00 |
| У01060 | Травма органов мочеполовой системы / Довлатян А. — 280 с. | 120,00 |
| У01033 | Травма органов мочеполовой системы / З.С. Вайнберг. — 236 с. | 245,00 |
| У01003 | Туберкулез мочеполовой системы / В.Н. Ткачук, Р.К. Ягафарова, С.Х. Аль-Шукри. | 25,00 |
| У01034 | Урогинекология / Н.А. Нечипоренко, М.В.Кажина, В.В.Спас. — 208 с. | 53,00 |
| У01035 | Уродинамические аспекты недержания мочи при перенапряжении у женщин / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий, В.Ф. Беженарь. — 240 с. | 96,00 |
| У01062 | Урология. Клинические рекомендации (2-е изд., перераб.) / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 416 с. | 275,00 |
| У01049 | Урология. Схемы лечения: справочник (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. — 144 с. | 90,00 |
| У01015 | Урология. Учебник для студентов медицинских вузов / Ю.Г. Аляев. — 640 с. | 277,00 |
| У01016 | Урология. Учебник. Гриф УМО для среднего проф. обр. / А.Г. Пугачев. — 248 с. | 107,00 |
| У01045 | Урология: клинические рекомендации / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 368 с. | 154,00 |
| У01046 | Урология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 1024 с. | 1344,00 |
| У01054 | Урология: национальное руководство, краткое издание / Под ред. Н.А. Лопаткина. — 608 с. | 462,00 |
| У01042 | Урология: учебник (7-е изд., перераб. и доп.) / Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Аполихин О.И. и др. — 816 с. | 702,00 |
| У01056 | Урология: учебник / Комяков Б.К. — 464 с. | 663,00 |
| У01047 | Урологія. Діючі протоколи надання медичної допомоги / За ред. С.П. Пасечнікова. — 626 с. | 99,00 |
| У01065 | Урологія. Підручник для ВНЗ IV р.а. / Пасечніков С. П. — 432 с. | 250,00 |
| У01053 | Урологія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. Затверджено МОЗ / Возіанов О.Ф. та ін. — 664 с. | 360,00 |
| У01063 | Функциональная урология и уродинамика: монография / Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. — 376 с. | 495,00 |
| У01017 | Эректильная дисфункция (2-е изд., перераб. и доп.) / Е.Б.Мазо. — 240 с. | 148,00 |
| У01036 | Эфферентная и квантовая терапия в урологии / А.И. Неймарк, Б.А.Неймарк. — 232 с. | 36,00 |

Весь ассортимент магазина медицинской книги БУКВАМЕД
на сайте: <http://bookvamed.com.ua>

ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

Мы планируем дальнейшее освещение разносторонней информации на страницах журнала «Почки» при вашем непосредственном участии. Чтобы журнал был более полезным, профессиональным, интересным и касался различных вопросов кардиологии и смежных дисциплин, просим заполнить предлагаемую анкету и отправить в редакцию по адресу: 04107, г. Киев, а/я 74, редакция журнала «Почки». Тел./факс: +380(44)223-27-42. E-mail: medredactor@i.ua. Постараемся учесть все ваши предложения, замечания и пожелания.

ПОЧКИ
НИРКИ

№ 4 (10), 2014

АНКЕТА ЧИТАТЕЛЯ

1. Ф.И.О. _____

Место работы _____

должность _____

квалификационная категория _____ стаж работы _____

ученая степень _____

2. Укажите номера страниц (или названия материалов), заинтересовавших Вас в этом номере _____

3. Укажите номера страниц (или названия материалов), не интересных, по Вашему мнению _____

4. Ваша оценка этого номера по пятибалльной шкале
(1 — совсем не понравилось, а 5 — очень понравилось)

1

2

3

4

5

5. О чем бы Вам хотелось прочитать в следующих номерах, какие новые рубрики Вы хотели бы видеть?

Включен в наукометрические базы данных Science Index, Google Scholar и «Джерело»

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

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОЧКИ



НИРКИ

www.mif-ua.com

4⁽¹⁰⁾ 2014

Необычное — в известном



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 штамми 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., Овсянникова Е.М., Сивендикья В.И. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату 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, фарингіт, 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: Цефікс 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 становиться 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 dysgaliae*, курс лікування має бути не менше 10 днів. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонококових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Побічні реакції: побічні ефекти, спричинені Цефіксом, незначні і виникають рідко. Можливі такі порушення: головний біль, запаморочення, втомлюваність, слабкість, еозинофілія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, пліопротромбінемія (кровотечі і синці без видимих причин), тромбоз/флебіт, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз, спазми кишечника, помірна діарея, нудота, блювання, кандидози слизової оболонки рота, поведмембранозний коліт, сухість у роті, анорексія, диспепсія, метеоризм, дисбактеріоз, іктеричність шкіри, у поодиноких випадках — стоматит, глосит, транзиторне підвищення активності трансаміназ печінки та лужної фосфатази, білірубін, плеврідіуретемія, холестаτική жовтяниця, іктеричність склер, підвищення азоту сечовини або креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, висипання, свербіж, кропив'янка, анафілаксія, мультиформна еритема або синдром Стивенса — 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 сироватці крові та креатиніну; більшість лабораторних змін транзиторні та не мають клінічного значення. Можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропруссиду, але не з нітрофериданом. Прийом цефіксиму може призводити до хібно-опозитивних 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 ознайомитися 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.

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

iMF VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

15–17 квітня 2015 року

КИЇВ ПЛАЗА ufi Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:
• Президента України
• Кабінету Міністрів України
• Міністерства охорони здоров'я України
• Державної служби України з лікарських засобів
• Київської міської державної адміністрації

Під патронатом:
• Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:

Організатори:
• LMT
• TÜRKEL FAIR ORGANIZATION

Співорганізатори:
• MEDICA EXPO
• PHARMA EXPO
• ELEKTA
• SAKOBE
• MED
• NERO
• POSTECICA EXPO

Партнери:
• ELEKTA
• SAKOBE
• MED
• NERO
• POSTECICA EXPO

Генеральний партнер:
• TOSHIBA
Leading Innovation >>

MEDRadiology
MEDLab
MEDTech
MEDSolutions
MEDRehab&Physio
MEDCleanTech
MEDInnovation
MEDDent
MEDEsthetics

ЕКСПОНЕНТІВ

400



www.medforum.in.ua

20



КРАЇН

ВІДВІДУВАЧІВ

14 000



700



ДОПОВІДАЧІВ

MEDICA EXPO

Міжнародна виставка охорони здоров'я



IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

PHARMA EXPO

Міжнародна фармацевтична виставка

ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ,
НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПРОГРАМИ,
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ

УВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ,
ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ

МІЖНАРОДНА УЧАСТЬ
ТА ВІДВІДУВАННЯ

НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ
ПРЕПАРАТІВ

ІННОВАЦІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

3 питань участі у Форумі: ☎ +380 (44) 526-93-09 @ med@lmt.kiev.ua
3 питань участі у Конгресі: ☎ +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua